

Afslutningsrapport til Arbejds miljøforskningsfonden

Eksponering for støvende arbejde og tidlig lungesygdom. En undersøgelse af støvniveauer og CT-skanninger af 25.000 arbejdstagere: EkSACT-studiet.

Inge Brosbøl Iversen, Jesper Medom Vestergaard, Johan Ohlander, Susan Peters, Ioannis Basinas, Elisabeth Bendstrup, Jens Peter Ellekilde Bonde, Vivi Schlünssen, Jakob Hjort Bønløkke, Finn Rasmussen, Zara Ann Stokholm, Michael Brun Andersen, Hans Kromhout, Henrik Albert Kolstad

Arbejdsmedicin, Aarhus Universitetshospital; Lungesygdomme, Aarhus Universitetshospital; Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital; Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet; Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital; Røntgen og Skanning, Aarhus Universitetshospital; Røntgen og Skanning, Herlev og Gentofte Hospital; Centre for Occupational and Environmental Health, School of Health Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester; Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University

Indholdsfortegnelse

Dansk resumé.....	2
English summary	3
Baggrund	4
Kronisk obstruktiv lungesygdom	4
Interstitielle lungesygdomme	4
Tidlig KOL og lungefibrose	4
Projektets formål	5
Metoder	5
Skanningsstudiet.....	5
Registerstudierne.....	6
Studiedesign	6
Studiepopulation	6
Eksposering	6
Udfald	6
Statistisk analyse	7
Resultater	7
Skanningsstudie	7
Registerstudierne.....	8
Studie 1.....	8
Studie 2.....	8
Studie 3.....	8
Konklusioner	8
Perspektiver	9
Formidlingsaktiviteter	10
Videnskabelige artikler	10
Øvrig skriftlig videnskabelig formidling	10
Mundtlig videnskabelig formidling	11
Mundtlig populær formidling	11
Referencer.....	12

Dansk resumé

Baggrund: Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en gruppe sygdomme karakteriseret ved inflammation eller fibrose af lungevævet. Krystallinsk silika og organisk støv er kendte årsager til nogle typer af ILS. Projektets formål var at undersøge sammenhængen mellem ILS og arbejdsrelateret eksponering for krystallinsk silika og organisk støv.

Metoder: Vi udførte to follow-up-studier i DOC*X-kohorten, som indeholder oplysninger om arbejdshistorik for den samlede danske arbejdsstyrke for hvert år siden 1976. Hver deltager blev tildelt årlige eksponeringsniveauer ved at koble arbejdshistorikken med jobeksponeringsmatricer. Tilfælde af ILS blev identificeret i Landspatientregisteret. Vi udførte analyser af eksponerings-respons-relationer for kumuleret eksponering og andre eksponeringsmål og justerede for potentielle confoundere.

Resultater: For krystallinsk silika fandt vi stigende risiko for idiopatisk ILS, lungesarkoidose og silikose med stigende kumuleret eksponering, højest opnåede eksponering og eksponeringsvarighed. For totalt organisk støv og endotoxin fandt vi stigende risiko for allergisk alveolitis, andre ILS og alle ILS med stigende kumuleret eksponering og eksponeringsvarighed. Der var ingen øget risiko for ILS forbundet med træstøvseksponering.

Konklusion: Eksponering for krystallinsk silika og organisk støv er forbundet med risiko for andre ILS and silikose og allergisk alveolitis, som de traditionelt har været forbundet med.

English summary

Background: Interstitial lung diseases (ILDs) are a group of diseases characterized by inflammation or fibrosis of the lung tissue. Crystalline silica and organic dust are known causes of some types of ILD. The aim of this project was to examine the association between ILDs and occupational exposure to crystalline silica and organic dust.

Methods: We conducted two follow-up studies in the DOC*X cohort, which contains information on occupational history for the entire Danish working population for each year since 1976. Each participant was assigned annual exposure levels by linking work history with job exposure matrices. Cases of ILDs were identified in the National Patient Registry. We performed analyses of exposure-response relations for cumulative exposure and other exposure measures and adjusted for potential confounders.

Results: We found increasing risk for idiopathic ILDs, pulmonary sarcoidosis and silicosis with increasing cumulative exposure, highest attained exposure, and duration of exposure for crystalline silica. For total organic dust and endotoxin, we found increasing risk of hypersensitivity pneumonitis, other ILDs and all ILDs with increasing cumulative exposure and exposure duration. There was no increased risk of ILD associated with wood dust exposure.

Conclusion: Exposure to crystalline silica and organic dust is associated with risk of ILDs other than silicosis and hypersensitivity pneumonitis, to which they have traditionally been linked.

Baggrund

Kronisk obstruktiv lungesygdom

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) skyldes langvarig inflammation i lungerne, som nedbryder lungevævet (1). Rygning er den dominerende årsag til KOL (1). Blandt ikke-rygere har 3-11% af den voksne befolkning KOL (1, 2).

Det er bredt accepteret, at eksponeringer i arbejdsmiljøet kan forårsage KOL (3-5). Blandt de arbejdsrelaterede eksponeringer, der medfører øget risiko for KOL, er silika-, korn-, kul-, træ- og bomuldsstøv samt uspecificerede dampe, gasser, støv eller røg (6-8). Man har estimeret, at 15% af KOL-tilfælde kan tilskrives luftbårne eksponeringer i arbejdet (5).

Interstitielle lungesygdomme

Interstitielle lungesygdomme (ILS) er en gruppe sygdomme karakteriseret ved inflammation eller fibrose i lungevævet (9). Diagnosen stilles ved en grundig sygehistorie, en klinisk undersøgelse inkl. lungefunktionsundersøgelse og en billeddiagnostisk vurdering, og ved behov kan der suppleres med en lungebiopsi (9). Derudover indgår også tilstedeværelse eller fravær af en kendt årsag, når en patient skal diagnosticeres med en bestemt type ILS (9). Der er betydeligt overlap mellem forskellige ILS-diagnoser klinisk, billeddiagnostisk og ved biopsifund, hvilket betyder at patienter kan blive diagnosticeret forskelligt trods ensartede objektive fund, afhængigt af om der har været en kendt årsag til stede eller ej (10, 11). ILS med kendt årsag omfatter bl.a. silikose, navngivet efter krystallinsk silika, og allergisk alveolitis (12, 13), mens bl.a. idiopatisk ILS og sarkoidose er uden kendt årsag (10, 14).

Risikoen for silikose stiger med stigende eksponering for krystallinsk silika (15-18), og de eksponerede brancher omfatter landbruget, bygge-anlægsbranchen og metalindustrien (19). Traditionelt har organisk støv, som er partikler fra dyr, mikroorganismer og planter, været forbundet med allergisk alveolitis (5, 20), og eksponerede fag omfatter landmænd, træarbejdere, bagere og renovationsarbejdere (21). Derudover har en række studier også fundet sammenhæng mellem krystallinsk silika og organisk støv og idiopatisk ILS (22-25) og sarkoidose (26-32).

Tidlig KOL og lungefibrose

Ved billeddiagnostiske undersøgelser af lungerne kan man hos symptomfrie personer påvise lette grader af lungeforandringer relateret til KOL og ILS (33-36). Disse fund er forbundet med dårligt helbred og forøget dødelighed (37-39) og udvikler sig hos nogle til KOL og ILS (36, 40, 41). Nyere undersøgelser har vist, at disse symptomfrie forandringer forekommer hyppigere hos personer med arbejdsrelateret eksponering for dampe, gasser, støv og røg (34, 42-45).

Projektets formål

Projektets oprindelige formål var at udnytte de mange CT-skanninger af lungerne, som udføres i sundhedsvæsenet, til at undersøge sammenhængen mellem krystallinsk silika og organisk støv og tidlige stadier af KOL og lungefibrose samt kortlægge forekomsten af tidlige stadier af KOL og lungefibrose på det danske arbejdsmarked.

Dette arbejde blev forsinket pga. behov for at skifte softwareleverandør undervejs i studiet pga. vanskeligt samarbejde med den oprindelige leverandør. Derudover trak arbejdet med at udfærdige samarbejds- og databehandlaftale med softwareleverandøren ud pga. lange ventetider på juridisk bistand hos Region Midt og Aarhus Universitet. Pga. forsinkelserne iværksatte vi registerstudier for at besvare forskningsspørgsmålene, mens vi parallelt arbejdede på at få de nødvendige juridiske aftaler i hus.

Vi vurderede, at registerstudier ikke kunne anvendes til at besvare forskningsspørgsmålene for KOL, da der ikke forelå tilstrækkeligt gode data for rygning, som er meget tæt korreleret med risiko for at udvikle KOL. Registerstudiernes overordnede formål blev derfor at undersøge sammenhængen mellem krystallinsk silika og organisk støv og ILS.

Delmål:

- At undersøge sammenhængen mellem arbejdsrelateret eksponering for krystallinsk silika og idiopatisk ILS, lungesarkoidose og silikose (studie 1).
- At undersøge sammenhængen mellem arbejdsrelateret eksponering for organisk støv og allergisk alveolitis og andre ILS (studie 2).

Derudover er et metodemæssigt tilsvarende studie af sammenhængen mellem asbest og asbestose udarbejdet i forbindelse med Asbyg-projektet. Dette studie er afrapporteret i slutrapporten fra Asbyg-projektet.

Metoder

Skanningsstudiet

Vi planlagde et tværsnitsstudie af ca. 25.000 voksne, som 2011-2019 fik udført en HRCT-skanning af lungerne i Region Midtjylland eller Region Hovedstaden. Ved projektets begyndelse var planen at analysere disse skanninger ved hjælp af CALIPER-softwaren (Imbio, USA), men undervejs i projektet skiftede vi til programmet VIDA Insights (VIDA Diagnostics, USA). Softwaren kan for hver skanning kvantificere omfanget af lungeforandringer relateret til KOL og ILS i lungevævet som % af det totale lungevolumen. Vi ønskede at undersøge forekomsten af lungeforandringer relateret til KOL og ILS

på tværs af fag og brancher samt at analysere eksponerings-respons-sammenhænge mellem krystallinsk silika og organisk støv og lungeforandringerne.

Registerstudierne

Studiedesign

Follow-up studier

Studiepopulation

Studiepopulationen var i alle tre studier baseret på den danske arbejdsmiljøkohorte DOC*X, som indeholder årlige oplysninger om fag kodet i henhold til 1988-versionen af "International Standard Classification of Occupations" (ISCO-88) for alle indbyggere i Danmark fra 1976 og frem (46).

Studiepopulationerne blev i de to studier yderligere afgrænset til:

- Studie 1: Alle arbejdere i DOC*X født 1900 eller senere
- Studie 2: Alle arbejdere født 1956 eller senere

Eksponering

I alle tre studier var eksponeringsvurderingen baseret på deltagernes arbejdshistorik som registreret i DOC*X 1976-2015. Ved hjælp af arbejdshistorikken og jobeksponeringsmatricer, som tildeler estimater af eksponeringsintensitet for hver ISCO-88-kode, kunne vi for hver deltager estimere eksponeringsmålene (i) kumuleret eksponering som summen af de årlige eksponeringsintensiteter; (ii) højest opnåede eksponeringsintensitet og (iii) eksponeringsvarighed i år.

I studie 1 estimerede vi hver deltagers eksponering for krystallinsk silika ved hjælp af den kvantitative jobeksponeringsmatrice SYN-JEM (47). I studie 2 estimerede vi deltagernes eksponering for totalt organisk støv ved hjælp af den semikvantitative jobeksponeringsmatrice ALOHA+ JEM (48) samt eksponering for træstøv og endotoxin, som begge er typer af organisk støv, ved hjælp af kvantitative jobeksponeringsmatricer (49, 50).

Udfald

Udfald blev defineret ved hjælp af diagnosekoder indhentet fra Landspatientregisteret.

Diagnosekoder fra version 8 og 10 af "International Classification of Diseases" (ICD-8 og ICD-10) blev anvendt. Tabel 1 viser en oversigt over de koder, der blev anvendt til at definere de enkelte udfald i hvert studie.

I studie 3 blev alle ILS (alle koder listet under allergisk alveolitis og andre ILS) anvendt som et supplerende udfald.

Tabel 1. Oversigt over udfaldsdefinitioner		
	ICD-8	ICD-10
<i>Studie 1</i>		
Silikose	515,0	J62
Idiopatisk ILS	-	J84
Lungesarkoidose	-	D86.0; D86.2
<i>Studie 2</i>		
Allergisk alveolitis	-	J67
Andre ILS	-	D86.0; D86.2; J60; J61; J62; J63; J64; J65; J66; J68.4A; J70.1; J70.3; J70.4; J82; J84; J99.0; J99.1; M05.1; M34.8C; M35.0B

Statistisk analyse

Follow-up begyndte året efter den første registrerede ansættelse. Først mulige follow-up-år var 1977, hvis et udfald var defineret ved hjælp af både ICD-8 og ICD-10, da 1977 er første år med data i Landspatientregistret. Første mulige follow-up-år var 1994, hvis et udfald kun var defineret ved hjælp af ICD-10-koder, da ICD-10 blev introduceret i Danmark dette år. Arbejderne blev fulgt indtil første relevante diagnose, død, udvandring, forsvinden eller til follow-up sluttede 31/12 2015.

Eksponerings-respons-sammenhænge blev analyseret ved hjælp af logistisk regression. For hvert eksponeringsmål blev de eksponerede personår inddelt i tertiler baseret på fordelingen af eksponerede personår. Den ikke-eksponerede gruppe udgjorde referencen for analyserne.

Analyserne blev justeret for alder, køn, kalenderår, uddannelsesniveau, rygning, bindevævssygdom, medicin, cancer (studie 1), kumuleret asbesteksponering (studie 2) og kumuleret silikaeksponering (studie 2).

Resultater

Skanningsstudie

Pilottest af VIDA Insights er gennemført og tekniske vanskeligheder løst. Databehandleraftalen og samarbejdsaftale er underskrevet af begge parter.

Studiet når ikke at blive gennemført inden for rammen af dette projekt, men der arbejdes fortsat på at realisere undersøgelsen på sigt.

Registerstudierne

Nedenfor gennemgås de overordnede resultater fra studierne.

Studie 1. Occupational exposure to respirable crystalline silica and incident idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis: a national prospective follow-up study

Vi identificerede 17.869 tilfælde af idiopatisk ILS, 6.670 tilfælde af lungesarkoidose og 573 tilfælde af silikose.

De mest almindelige eksponerede fag i vores studiepopulation var fag i bygge- og anlægsbranchen og i landbruget. Blandt eksponerede arbejdere var den gennemsnitlige kumulerede eksponering 125 µg/m³-år og den gennemsnitlige eksponeringsvarighed 8,2 år. Vi fandt stigende risiko for alle tre udfald med stigende kumuleret eksponering, højest opnåede eksponering og eksponeringsvarighed.

Studie 2. Occupational dust exposures and HRCT findings of interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease

Vi identificerede 411 tilfælde af allergisk alveolitis og 6.779 tilfælde af andre ILS, dvs. i alt 7.190 tilfælde af alle ILS.

For totalt organisk støv og endotoxin fandt vi stigende risiko for alle tre udfald med stigende kumuleret eksponering og eksponeringsvarighed. For begge eksponeringer sås den stærkeste sammenhæng for allergisk alveolitis. Vi fandt ingen øget risiko for nogen udfald som følge af træstøvseksponering.

Studie 3. The asbestos-asbestosis exposure-response relationship: a cohort study of the general working population

Vi identificerede 1084 tilfælde af asbestose i den samlede studie population og 17 tilfælde i inceptions-populationen.

I denne undersøgelse fandt vi eksponering-respons-relationer mellem kumuleret asbesteksponering og nye tilfælde af asbestose i den almindelige danske erhvervsaktive befolkning eksponeret for relativt lave eksponeringsniveauer.

Konklusioner

Resultaterne viser øget risiko for ILS ved arbejdsrelateret eksponering for krystallinsk silika og organisk støv. Silikose og allergisk alveolitis har traditionelt været forbundet med eksponering for hhv. krystallinsk silika og organisk støv, men dette studie finder også øget risiko for andre typer ILS som følge af disse eksponeringer.

Integrationen af tilstedeværelse eller fravær af årsager i diagnosticeringen af ILS udgør en udfordring for studier, der ønsker at undersøge årsagssammenhænge, da en sammenhæng mellem bestemte eksponeringer og diagnoser derved defineres på forhånd. Dette forhold kan have påvirket vores resultater.

Perspektiver

Arbejdsrelateret støveksponeering påvirker væsentlige brancher på det danske arbejdsmarked såsom bygge-anlægs-branchen, landbruget og metalindustrien. Vores studier finder, at arbejdsrelateret støveksponeering har sundhedsmæssige konsekvenser i form af øget risiko for ILS og peger således på et behov for yderligere forebyggende initiativer målrettet mod arbejdsrelateret støveksponeering.

Vi arbejder fortsat på at realisere skanningsstudiet, der vil give os mulighed for at anvende objektive mål for lungefibrose som udfald, hvorved vi kan omgå de udfordringer, anvendelsen af ILS-diagnoser giver.

Formidlingsaktiviteter

Videnskabelige artikler

Iversen IB, Vestergaard JM, Ohlander J, Peters S, Bendstrup E, Bonde JPE, Schlünssen V, Bønløkke JH, Rasmussen F, Stokholm ZA, Andersen MB, Kromhout H, Kolstad HA. Occupational exposure to respirable crystalline silica and incident idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis: a national prospective follow-up study. *Occup Environ Med*. 2024;81(6):279-86 <https://doi.org/10.1136/oemed-2023-108964>

Iversen IB, Vestergaard JM, Basinas I, Ohlander J, Peters S, Bendstrup E, Bonde JPE, Schlünssen V, Bønløkke JH, Rasmussen F, Stokholm ZA, Andersen MB, Kromhout H, Kolstad HA. Risk of hypersensitivity pneumonitis and other ILDs following organic dust exposure. *Thorax*. 2024;79(9):853-60 <https://doi.org/10.1136/thorax-2023-221275>.

Iversen IB, Vestergaard JM, Ohlander J, Peters S, Bendstrup E, Bonde JPE, Schlünssen V, Bønløkke JH, Rasmussen F, Stokholm ZA, Andersen MB, Kromhout H, Kolstad HA. The asbestos-asbestosis exposure-response relationship: a cohort study of the general working population. *Scand J Work Environ Health*. 2024;50(5):372-9 <https://doi.org/10.5271/sjweh.4153>.

Rind A, Kolstad HA, Ohlander J, Peters S, Kromhout H, Iversen IB, Stokholm ZA. Occupational exposure to respirable crystalline silica and the risk of glomerulonephritis: A cohort study (manuscript).

Øvrig skriftlig videnskabelig formidling

Inge Brosbøl Iversen, "Occupational dust exposure and risk of interstitial lung diseases", ph.d.-afhandling, Health, Aarhus Universitet, september 2023.

Inge Brosbøl Iversen, Jesper Medom Vestergaard, Johan Ohlander, Susan Peters, Ioannis Basinas, Elisabeth Bendstrup, Jens Peter Ellekilde Bonde, Vivi Schlünssen, Finn Rasmussen, Jakob Hjort Bønløkke, Zara Ann Stokholm, Michael Brun Andersen, Hans Kromhout, Henrik Albert Kolstad. Risiko for interstitielle lungesygdomme ved arbejdsrelateret eksponering for kvarts, asbest og organisk støv. *Miljø og sundhed* 30. årgang, nr. 2, november 2024: 35-44 https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2024/Miljoe-og-sundhed/miljoe-og-sundhed-2-2024_pdf.ashx

Niels-Bjørn Albinus. Erhverv bør være en del af udredning for interstitielle lungesygdomme. *Dagens Medicin*, juni 2024 [Erhverv bør være en del af udredning for interstitielle lungesygdomme - Dagens Medicin](#)

Mundtlig videnskabelig formidling

Inge Brosbøl Iversen, Kennet Sønderstgaard Thorup, Jesper Thygesen, Finn Rasmussen, Michael Brun Andersen, Elisabeth Bendstrup, Zara Ann Stokholm, Else Toft Würtz, Vivi Schlünssen, Jens Peder Bonde, Jakob Hjort Bønløkke, Hans Kromhout, Henrik Albert Kolstad. "Occupational dust exposures and CT findings of interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease", Conference of Epidemiology in Occupational Health (EPICOH). Poster-præsentation, oktober 2021.

Inge Brosbøl Iversen, Kennet Sønderstgaard Thorup, Jesper Thygesen, Finn Rasmussen, Michael Brun Andersen, Elisabeth Bendstrup, Zara Ann Stokholm, Else Toft Würtz, Vivi Schlünssen, Jens Peder Bonde, Jakob Hjort Bønløkke, Hans Kromhout, Henrik Albert Kolstad. "Occupational dust exposures and HRCT findings of interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease", PhD Day, Health, Aarhus Universitet. Poster-præsentation, januar 2022.

Inge Brosbøl Iversen, Jesper Medom Vestergaard, Johan Ohlander, Susan Peters, Elisabeth Bendstrup, Jens Peter Bonde, Vivi Schlünssen, Jakob Hjort Bønløkke, Finn Rasmussen, Zara Ann Stokholm, Michael Brun Andersen, Hans Kromhout, Henrik Albert Kolstad. "Occupational exposure to respirable crystalline silica and incident idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis: a national prospective follow-up study", 6th annual research meeting, Department of Clinical Medicine, Aarhus Universitet. Poster-præsentation, november 2023.

Inge Brosbøl Iversen, "Occupational dust exposure and risk of interstitial lung diseases", ph.d.-forsvar, januar 2024.

Inge Brosbøl Iversen, "Occupational dust exposure and risk of interstitial lung diseases", Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicins årsmøde. Mundtlig præsentation, marts 2024.

Inge Brosbøl Iversen, "Role of occupational exposures in ILD", Nordisk Lungekongres. Mundtlig præsentation, juni 2024.

Inge Brosbøl Iversen, "Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases following occupational organic dust exposure", Nordic Epi. Mundtlig præsentation, juni 2024.

Mundtlig populær formidling

Inge Brosbøl Iversen, "Eksposering for støvende arbejde og lungesygdom konstateret på CT-skanninger", møde med Dansk Metal. Mundtlig præsentation, oktober 2021.

Inge Brosbøl Iversen, "Asbestose og andre lungefibrose-sygdomme ved udsættelse for asbest, kvarts og organisk støv på arbejdet", Det kemiske arbejdsmiljø i Danmark - Udsættelse for epoxy, asbest, kvarts og organisk støv: Helbredseffekter og forebyggelse, offentligt møde på AUH. Mundtlig præsentation, oktober 2024.

Referencer

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(4):347-65.
2. Fabricius P, Lokke A, Marott JL, et al. Prevalence of COPD in Copenhagen. *Respiratory medicine*. 2011;105(3):410-7.
3. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(5):693-718.
4. Naidoo RN. Occupational exposures and chronic obstructive pulmonary disease: incontrovertible evidence for causality? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(12):1252-4.
5. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(11):1312-34.
6. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *British medical bulletin*. 2012;104:143-61.
7. Omland O, Wurtz ET, Aasen TB, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2014;40(1):19-35.
8. Sadhra S, Kurmi OP, Sadhra SS, et al. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:725-34.
9. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400(10354):769-86.
10. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(6):733-48.
11. Bendstrup E, Maher TM, Manali ED, Wijsenbeek M. Challenges in the classification of fibrotic ILD. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2015;32 Suppl 1:4-9.
12. Cullinan P, Reid P. Pneumoconiosis. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2013;22(2):249-52.
13. Spagnolo P, Rossi G, Cavazza A, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: A Comprehensive Review. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2015;25(4):237-50.
14. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, et al. Pulmonary sarcoidosis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):389-402.

15. Mannerje A, Steenland K, Attfield M, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(11):723-8.
16. Meijer E, Tjoe Nij E, Kraus T, et al. Pneumoconiosis and emphysema in construction workers: results of HRCT and lung function findings. *Occup Environ Med*. 2011;68(7):542-6.
17. Churchyard GJ, Ehrlich R, teWaterNaude JM, et al. Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers. *Occup Environ Med*. 2004;61(10):811-6.
18. Vacek PM, Glenn RE, Rando RJ, et al. Exposure–response relationships for silicosis and its progression in industrial sand workers. *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(3):280-8.
19. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100(Pt C):11-465.
20. Barnes H, Lu J, Glaspole I, et al. Exposures and associations with clinical phenotypes in hypersensitivity pneumonitis: A scoping review. *Respir Med*. 2021;184:106444.
21. Sigsgaard T, Schlunssen V. Occupational asthma diagnosis in workers exposed to organic dust. *Ann Agric Environ Med*. 2004;11(1):1-7.
22. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax*. 2020;75(10):864-9.
23. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1998;40(4):363-7.
24. Koo JW, Myong JP, Yoon HK, et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre case-control study in Korea. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2017;21(1):107-12.
25. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(4):293-8.
26. Beijer E, Meek B, Bossuyt X, et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. *Respir Res*. 2020;21(1):141.
27. Graff P, Larsson J, Bryngelsson IL, et al. Sarcoidosis and silica dust exposure among men in Sweden: a case-control study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e038926.
28. Vihlborg P, Bryngelsson IL, Andersson L, Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016839.
29. Jonsson E, Järholm B, Andersson M. Silica dust and sarcoidosis in Swedish construction workers. *Occup Med (Lond)*. 2019;69(7):482-6.
30. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest*. 2003;123(5):1527-35.
31. Barnard J, Rose C, Newman L, et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med*. 2005;47(3):226-34.

32. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1324-30.
33. Zach JA, Newell JD, Jr., Schroeder J, et al. Quantitative computed tomography of the lungs and airways in healthy nonsmoking adults. *Invest Radiol*. 2012;47(10):596-602.
34. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):756-62.
35. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. *The New England journal of medicine*. 2013;368(23):2192-200.
36. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(4):431-40.
37. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *Jama*. 2016;315(7):672-81.
38. Axelsson GT, Putman RK, Araki T, et al. Interstitial lung abnormalities and self-reported health and functional status. *Thorax*. 2018;73(9):884-6.
39. Oelsner EC, Carr JJ, Enright PL, et al. Per cent emphysema is associated with respiratory and lung cancer mortality in the general population: a cohort study. *Thorax*. 2016;71(7):624-32.
40. Araki T, Putman RK, Hatabu H, et al. Development and Progression of Interstitial Lung Abnormalities in the Framingham Heart Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(12):1514-22.
41. Ash SY, Washko GR. Interstitial lung abnormalities: risk and opportunity. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(2):95-6.
42. Paulin LM, Smith BM, Koch A, et al. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(12):1411-9.
43. Toren K, Vikgren J, Olin AC, et al. Occupational exposure to vapor, gas, dust, or fumes and chronic airflow limitation, COPD, and emphysema: the Swedish CARDIOpulmonary BioImage Study (SCAPIS pilot). *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:3407-13.
44. Liu C, Putman B, Singh A, et al. Abnormalities on Chest Computed Tomography and Lung Function Following an Intense Dust Exposure: A 17-Year Longitudinal Study. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(9):10.3390/ijerph16091655.
45. Sack CS, Doney BC, Podolanczuk AJ, et al. Occupational Exposures and Subclinical Interstitial Lung Disease. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Air and Lung Studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(8):1031-9.
46. Flachs EM, Bondo Petersen S, Kolstad HA, et al. Cohort Profile: DOC*X: a nationwide Danish occupational cohort with eXposure data - an open research resource. *International journal of epidemiology*. 2019.
47. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, et al. SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2016;60(7):795-811.

48. Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(2):512-7.
49. Basinas I, Liukkonen T, Sigsgaard T, et al. Development of a quantitative North and Central European job exposure matrix for wood dust. *Ann Work Expo Health*. 2023.
50. Basinas I, Wouters IM, Sigsgaard T, et al. Development of a quantitative job exposure matrix for endotoxin exposure in agriculture. *Occup Environ Med*. 2016;73:A88.