

Forskningsprotokol

**Belysning af en potentiel sundhedsmæssig risiko
i Grindsted**

En registerbaseret undersøgelse

1 Baggrund

Grindstedværket blev grundlagt i 1924 på en fabriksgrund i den nordøstlige del af Grindsted. I perioden 1914-1924 var der placeret en svovl- og superfosfatfabrik på samme grund. Grindstedværket blev overtaget af Danisco i 1939 og skiftede senere navn til Grindsted Products (1980) og Danisco Ingredients (1995). I denne protokol vil navnet Grindstedværket blive brugt om fabrikken i hele perioden. I 2011 blev fabrikken overtaget af den amerikanske kemikoncern DuPont og skiftede året efter officielt navn til DuPont, som den også hedder i dag.

Det tidligere Grindstedværket udledte i en årrække urensset spildevand direkte til Grindsted Å, hvilket har forårsaget forurening af åen, Grindsted Eng sø og andre steder i lokalområdet. Driften af Grindstedværket har medført forurening af mindst fire områder i og omkring Grindsted by (Figur 1). Modelberegninger har vist, at faner af forurenede vand strømmer fra forureningskilderne via det øvre grundvand mod Grindsted Å. Forureningen består af en blanding af mange stoffer og stoftyper, herunder klorerede opløsningsmidler, medicinalprodukter og kviksølv.

En del af stofferne er kræftfremkaldende og mistænkt for at forårsage misdannelser, genetiske defekter, organskader, fertilitetsproblemer og påvirkning af hjernens og centralnervesystemets udvikling.

Forureningen har været kendt i mange år, men fik landsdækkende opmærksomhed i medierne i januar 2018 på baggrund af en undersøgelse, som DTU Miljø gennemførte for Region Syddanmark. Den massive medieomtale gav anledning til bekymring blandt borgerne i Grindsted i forhold til, om det er forbundet med en særlig sundhedsmæssig risiko at opholde sig i og omkring byen.

Nogle borgere er af den opfattelse, at der er en relativt større andel borgere med forskellige neurologiske lidelser og kræftsygdomme, samt problemer med spontane aborter, fertilitetsproblemer og misdannelser. Desuden nævnes allergi samt mange børn med forskellige "lidelser" og diagnoser.

Som følge heraf har nuværende og tidligere borgere i Grindsted efterlyst viden om en eventuel sundhedsmæssig risiko ved at bo i Grindsted. Region Syddanmark og Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, er derfor gået sammen om at udarbejde et registerbaseret studie, der skal belyse, om der er grund til bekymringerne. Undersøgelsen er finansieret af Region Syddanmark og gennemføres af Statens Institut for Folkesundhed. Dette dokument er en protokol over, hvordan dette studie planlægges gennemført.

Figur 1. Skitse af de fire forureninger i Grindsted by



1. BANEGRavsDEPOTET. I perioden fra 1934-1962 blev der i en nedlagt jernbanegrav nord for fabriksgrunden deponeret op imod 33 ton medicinrester, klorerede opløsningsmidler og kviksølv. Det er sundhedsskadeligt at komme i kontakt med jorden, og der finder afdampning sted. I 2011 blev depotet tildækket. En bortgravning og behandling af jorden ville skønsmæssigt have kostet over 100 mio. kr.

2. FABRIKSGRUNDEN. Forureningen på fabriksgrunden stammer fra tidligere tiders spild af råvarer og kemikalier i forbindelse med produktion på virksomheden. Der er primært tale om klorerede opløsningsmidler, sulfastoffer og barbiturater. Det daværende Ribe Amt foretog boringer, der viste massiv forurening af det øvre grundvandsmagasin. Regionen har foretaget en ny boring. Den viser dog, at nedsivningen sker langsomt gennem et øvre lerlag. Lerlaget ser ud til at beskytte det dybe grundvand. Tidligere boringer har vist svage spor af giftige stoffer i det nedre grundvandsmagasin. Grundvandsforureningen spredes i sydvestlig retning med grundvandet mod Grindsted Å.

3. AFLØBSGRØFTEN. Spildevandsafledningen fra virksomheden skete i perioden 1924-1960 gennem en afløbsgrøft syd for fabriksgrunden til Grindsted Å. Den sydlige del af afløbsgrøften blev rørlagt i 1960, mens den nordlige del blev rørlagt i 1975. Der er ved de undersøgelser, der er udført ved afløbsgrøften, kun påvist lave forureningsniveauer i grundvandet.

4. LOSSEPLADSEN. Ca. 85.000 ton flydende og fast affald fra Grindstedværket er i perioden 1962-1975 deponeret på Grindsted Kommunes gamle losseplads, som er placeret syd for Grindsted Å. Undersøgelser har påvist en massiv påvirkning af det øvre grundvand med stoffer, som er udvasket fra Grindstedværkets affald.

1.1 Formål og forskningsspørgsmål

Projektets overordnede formål er at undersøge, om der er en øget forekomst af sygdomme blandt borgere, der bor eller har boet i Grindsted.

Formålet belyses ved at besvare følgende spørgsmål:

- Er incidensen af specifikke sygdomme større blandt borgere, der bor eller har boet i Grindsted, sammenlignet med incidensen blandt borgere, der bor eller har boet i sammenlignelige byer i Region Syddanmark (undtaget Fyn) og Region Midtjylland?

Bopæl i Grindsted forstås som det at have boet i Grindsted, at have boet i Grindsted i flere år, i barndommen, som voksen og i specifikke perioder (1931-40, 1941-50, ..., 2001-10).

Endelig sammenlignes forskellen i incidensen af specifikke sygdomme i forskellige områder i Grindsted by.

2 Metode og materialer

2.1 Data til projektet

Projektet gennemføres ved brug af eksisterende sundhedsdata fra danske registre. De anvendte registre med forskellige typer information er vist i Tabel 1. De forskellige registre er etableret på forskellige tidspunkter, hvilket har en betydning for, hvor langt tilbage i tid data er tilgængelige. Tabel 1 viser også, fra hvilke år data er tilgængelige for forskning fra de forskellige registre.

Tabel 1. Oversigt over hvornår data fra de forskellige registre er tilgængelige for forskning

CPR-registeret	Nuværende og tidligere adresser, samt køn og fødselsdato og dødsdato	1969*
Landspatientregisteret	Kontakter med og indlæggelser på danske hospitaler	1977
Cancerregisteret	Validerede cancerdiagnoser	1943
Bygnings- og boligregisteret	Geografisk placering af bygninger i Danmark	1977
Dødsårsagsregisteret	Dødsårsager	1970
Indkomstregisteret	Disponibel indkomst	1980
Uddannelsesregisteret	Højst fuldførte uddannelse	1981
Sygesikringsregisteret	Kontakter til praktiserende læger	1990
Register over legalt provokerede aborter	Provokerede aborter	1973
IVF-registeret	Fertilitetsbehandlinger	1994
ATP-registeret	Arbejde på Grindstedværket	1964
Integrerede database for arbejdsmarkedsforskning (IDA-registeret)	Arbejde på Grindstedværket	1980
Det Psykiatriske Centralregister	Diagnoser fra psykiatriske hospitalsafdelinger	1970
Det Medicinske Fødselsregister	Fødsler	1973
CPR-registeret	Nuværende og tidligere adresser, samt køn og fødselsdato og dødsdato	1969*

* Adresser i registeret er tæt på komplette efter 1971. For personer i live i 1969 er information om tidligere adresser som oftest tilgængelige tilbage i tid.

2.2 Analysestrategi

De statistiske analyser skal teste sammenhængen mellem eksponering (nuværende eller tidligere bopæl i Grindsted i forhold til nuværende eller tidligere bopæl i sammenlignelige byer) og incidensen af sygdom.

Analyserne skal benytte information om borgernes bopæl og flytninger over tid. I analyserne tages der højde for, hvornår og hvor længe den enkelte person har boet i Grindsted og i sammenlignelige byer, samt i hvilken periode (dvs. kalenderår). Information om bopæl i Grindsted og sammenlignelige byer benyttes så langt tilbage i tid som muligt.

Der opstilles en model for sammenhæng mellem bopæl og incidensen af sygdom. Det testes, om der er en øget incidens af de specifikke sygdomme blandt borgere i Grindsted sammenlignet med borgere i andre sammenlignelige byer (ekstern analyse). I denne analyse anvendes forskellige eksponeringsvinduer, der tager højde for, hvor længe og hvornår, man har boet i Grindsted og i sammenlignelige byer.

I en supplerende analyse undersøges (hvor dette er muligt), om Grindsted-borgere i nogle områder af byen har en højere sygdomsforekomst end Grindsted-borgere, der bor eller har boet i andre områder af byen.

2.3 Eksponering

2.3.1 Definition af den eksponerede gruppe

Eksponering er defineret på basis af bopæl i Grindsted by indenfor en 5 km bufferzone fra bebyggelsesgrænsen. Desuden bliver eksponeringen inddelt i forskellige tidsperioder med bopæl i Grindsted. Der er valgt en bufferzone på 5 km for at sikre, at borgere med bopæl udenfor bymidten også er inkluderet i undersøgelsen.

Eksponering defineres som følger: Bopæl i Grindsted, bopæl i Grindsted i mindst 2, 5 eller 10 år, eksponering under fosterstadiet (hvis mor boede i Grindsted under graviditeten), eksponering i barndommen (0-17 år) eller voksenlivet (≥ 18 år) og bopæl i Grindsted i forskellige årtier (1930-1939, 1940-1949, ..., 2000-2009). Hvilke tidsvinduer, der anvendes, afhænger af sygdomsudfaldet.

I en supplerende analyse vil vi kigge på bopæl inddelt i forskellige områder af Grindsted. Grindsted by opdeles i et antal områder, der afspejler variationer i nærheden til de forskellige forureningskilder, herunder fabriksgrunden, Grindsted Å, søerne og forureningsfaner. Borgergruppens lokal-kendskab til forureningen i Grindsted har været inddraget, således at områderne også afspejler områder, der særligt har vakt borgernes mistanke om forurening.

Hvis en eventuel øget forekomst af sygdomme kun forekommer i et mindre område af Grindsted by, risikerer man ikke at kunne vise dette, når forekomsten i Grindsted by undersøges samlet. Ved at opdele Grindsted by i mindre områder og sammenligne områderne med hinanden, vil det være muligt også at identificere en eventuel øget forekomst i mindre områder af Grindsted by.

Forureningen består af en blanding af mange forskellige stoffer og stoftyper, der er målt i vand, jord og luft. Det medfører, at det ikke er muligt at fokusere på specifikke stoffer eller specifikke eksponeringsgrader (fx koncentrationer). Desuden er der mange stoffer og stoftyper, hvor man har meget lidt viden om de sundhedsmæssige konsekvenser af eksponering. Endelig kan der potentielt opstå en cocktail-effekt, hvor effekten af eksponering fra flere stoffer samtidig kan medføre andre eller flere sundhedsmæssige konsekvenser end eksponering for enkeltstofferne. Derfor er det ikke muligt at definere eksponering på basis af koncentrationen af de forskellige stoffer og stoftyper.

2.3.2 Definition af sammenlignelige byer

Borgere, der bor eller har boet i Grindsted, sammenlignes med borgere, der bor eller har boet i sammenlignelige byer i Region Syddanmark (i den jyske del af regionen) og Region Midtjylland. Region Syddanmark (i den jyske del af regionen) og Region Midtjylland er udvalgt, idet sammen-

ligningsbyerne gerne skal ligge geografisk tæt på Grindsted (uden at være i oplandet til Grindsted), idet den geologiske, sociale og politiske kontekst samt immigrationsmønstre skal være mest muligt sammenlignelig med den i Grindsted. Sammenligningsbyerne udvælges ud fra en række kriterier:

- Byer i Region Syddanmark (i den jyske del af regionen) og Region Midtjylland.
- Befolkningsstørrelse på 5.000-15.000 indbyggere i 2018.
- Mere end 45 minutters kørselsafstand fra Grindsted (dette krav minimerer sandsynligheden for, at personer i referencegruppen fra disse byer har haft deres daglige færden i Grindsted by).
- Mere end 45 minutters kørselsafstand til Aarhus (dette krav er medtaget for ikke at sammenligne Grindsted med forstæder til Aarhus, da disse formodes at have en meget anderledes socioøkonomisk profil).
- Hverken Region Syddanmark eller Region Midtjylland har kendskab til nogen større forurening i byerne tilsvarende den i Grindsted, dvs. at ingen af de valgte sammenlignelige byer ligger nær de 9 generationsforureninger.

Der er identificeret 13 potentielle sammenlignelige byer (tabel 2). Det undersøges, om den sociale og demografiske profil i byerne er i overensstemmelse med befolkningen i Grindsted. Hvis den sociale og demografiske profil i en eller flere byer afviger væsentligt fra Grindsted, vil disse byer ikke indgå i analyserne.

Forekomsten af sygdomme i Grindsted sammenlignes med forekomsten af sygdomme i de udvalgte byer samlet. Sygdomsforekomsten beregnes samlet for de sammenlignelige byer. Forskelle i sygdomsforekomst mellem de forskellige sammenlignelige byer undersøges ikke.

Tabel 2. Oversigt over potentielle sammenligningsbyer

By
Grenaa
Hedensted-Løsning
Struer
Ringkøbing
Ribe
Tønder
Vojens
Bjerringbro
Ebeltoft
Lemvig
Rødekro
Børkop
Kjellerup

2.4 Outcomes (sygdomsudfald)

Studiets sygdomsudfald er udvalgt efter to strategier. Dels indgår sygdomme, som borgere mener, forekommer hyppigt i Grindsted, dels sygdomme som tidligere studier har vist kunne være relateret til de forskellige forureningstyper i Grindsted. Tabel 3 nedenfor viser sygdomsudfaldene, som vil blive undersøgt i studiet.

Både de overordnede sygdomskategorier og de specifikke sygdomme vil indgå som et sygdomsudfald (eksempelvis indgår cancerformer som overordnet sygdomskategori og fx cancer i hjernen som en specifik sygdom).

Sygdommene er medtaget første gang, de optræder hos den enkelte person (dvs. incidente tilfælde).

Alle fødsler inkluderes med henblik på analyse af misdannelser, fødselsvægt, født for lille i forhold til gestationsalder og for tidlig fødsel.

Allergi er ikke inkluderet i undersøgelsen, idet allergi oftest diagnosticeres af praktiserende læge og ikke på et hospital. Sygesikringsregistret med data for kontakt med praktiserende læge inkluderer ikke diagnoser. Det er derfor vanskeligt med de tilgængelige registre at få fyldestgørende information om allergi, som derfor ikke indgår i undersøgelsen.

Det er forskelligt på tværs af sygdommene, hvornår eksponeringen over for forurening er relevant for risikoen for at udvikle sygdommen. For alle sygdomme skal eksponeringen gå forud for en eventuel sygdomsdebut. For mange sygdomme er der ikke entydig viden om, hvornår i livet man er sårbar for eksponering. I disse tilfælde vælger vi at kigge på eksponering gennem hele livet frem til diagnosetidspunktet. For nogle cancerformer antages det, at der skal gå et antal år mellem eksponering, og til at kræftformen har udviklet sig til diagnosticeret sygdom (latenstid), fx en periode på 10 år, som anvendes i dette studie.

Tabel 3. Oversigt over sygdomsudfald medtaget i studiet, dels sygdomskategorier, dels specifikke sygdomme.

Sygdomskategori	Specifik sygdom
Cancer	Cancer i hjernen*
	Leukæmi
	Nyrecancer*
	Levercancer*
	Lungecancer*
	Skjoldbruskkirtelcancer*
	Brystcancer*
Neurologiske lidelser	Amyotrofisk lateral sklerose (ALS)
	Demens
	Parkinson
Psykiatriske diagnoser	ADHD blandt børn
	Autisme blandt børn
	OCD blandt børn
	Depression
	Angst
Hjertekarsygdomme	Akut myokardiel infarkt (AMI)
	Slagtilfælde (Stroke)
Sygdomme i åndedrætsorganerne	Astma
	Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)
Autoimmune sygdomme	Multipel sklerose
	Inflammatorisk tarmsygdom
	Leddegigt (reumatoid arthritis)

Fertilitetsproblemer	Nedsat fertilitet i befolkningen
	Fertilitetsbehandling
	Spontane aborter
	Provokerede aborter pga. misdannelser
Fødselsudfald	Misdannelser indenfor det første leveår
	Fødselsvægt
	Født for lille i forhold til gestationsalder
	For tidlig fødsel
Dødelighed	

* Der anvendes en latenstid på 10 år mellem at have været bosat i Grindsted og i sammenlignelige byer og en registreret diagnose, dvs. at der skal være gået mindst 10 år fra man første gang er bosiddende i Grindsted og til cancerdiagnosen er registreret.

2.4.1 Justering for potentiel confounding

Det er vigtigt at tage højde for eventuelle forskelle imellem borgere i Grindsted og sammenligningsbyerne, såsom alder, køn og socioøkonomisk status (fx uddannelse og indkomst). Dette vil der blive taget højde for, dels ved design af studiet gennem udvælgelsen af sammenlignelige byer, dels ved at inkludere information om disse forhold i de statistiske analyser.

Der justeres også for ansættelse på Grindstedværket. Det er vigtigt at justere for ansættelse, således at det er muligt at kunne skelne, om en eventuel øget sygdomsforekomst i Grindsted alene ses blandt borgere, der har haft ansættelse på Grindstedværket, eller om den findes blandt borgere med bopæl i byen. Endvidere er det vigtigt at kunne justere for, om borgere i sammenlignelige byer har haft ansættelse på Grindstedværket.

2.5 Studiedesign

Der anvendes et kohortestudie. I et kohortestudie følges individer over tid til udvikling af de specifikke sygdomme. Kohorten består af borgere, der bor eller har boet i Grindsted eller sammenlignelige byer.

2.6 Deskriptiv analyse

Der foretages en deskriptiv analyse af borgere inkluderet i studiet på inklusionstidspunktet (dvs første gang borgeren har bopæl i Grindsted eller sammenlignelige byer). Den deskriptive analyse foretages opdelt efter bopæl ved inklusion stratificeret efter demografiske og sociale forhold (alder, køn, civilstatus, uddannelse, indkomst).

2.7 Statistisk analyse

Sammenhængen mellem eksponering og outcomes (forskellige sygdomme, dødelighed, fødselsudfald og fertilitetsproblemer) undersøges ved separate statistiske analyser.

Der benyttes logistisk regression for binære outcomes og Poisson regression af incidensrater for survival data.

Der laves u-justerede og justerede analyser. Justering foretages for potentielle konfoundere. Sammenhængen mellem eksponering og outcome præsenteres ved et relativt mål (OR ved en logistisk regression og IRR ved Poisson regression af incidensrater) med tilhørende 95% CI.