



20/1014853

7 September 2020
Your ref: shobe
DTU DOCX: 20/1014853
shobe

Vurdering af artiklen “Residential proximity to agriculture and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors in the Danish national birth cohort”

Artiklen, “Residential proximity to agriculture and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors in the Danish national birth cohort” af Patel et al. blev publiceret i Env. Int: 143 (2020). Undersøgelsen er vurderet i forhold til de principper, der er opstillet i:

- Anbefalinger for brug af epidemiologiske undersøgelser i risikovurdering af pesticider, Miljø- og Fødevareministeriet, januar 2019
- Notat 1 fra arbejdsgruppen vedr. børneleukæmi og pesticider, Miljø- og Fødevareministeriet, januar 2019
- Skema til vurdering af befolkningsundersøgelser

Beskrivelse af studiet som beskrevet i artiklen:

Formålet med studiet var at undersøge sammenhængen mellem potentiel eksponering over for pesticider og husdyr under graviditeten og udvikling af børne-leukæmier og hjernetumorer hos børn. Nærværende vurdering fokuserer på sammenhængen vedrørende eksponering over for pesticider.

Studiet er et case-kontrol design i den prospektive danske fødselskohorte. De gravide kvinder blev indrullet i uge 6-12 i graviditeten fra 1996-2002. Ved telefoninterviews og spørgeskemaer blev der indhentet oplysninger indtil maksimalt 11 år efter graviditeten.

Man lavede analysen på baggrund af alle børn med en cancer diagnose indtil 15 år i 2014 (i alt 202 cases-konfirmeret i det danske cancer register) og en kontrol gruppe på 10% af kohorten (tilfældigt udtaget) – i alt 9394 kontroller.

Børn med Downs syndrom (har en højere forekomst af leukæmi) og flerfødsler blev ekskluderet. I undersøgelsen inkluderede man kun børn med leukæmi (ikke nærmere differential diagnoser) og CNS tumorer (ondartede og godartede), hvorved man havde 61 leukæmi cases og 59 CNS tumor cases.

Pesticideksponeringen blev bestemt ved at kombinere GIS information om bopæl og afgrøde kort (det generelle landbrugsregister), hvorved bestemmelser af hovedafgrøder i en lokalitet kunne bestemmes (ned til en opløsning på 2-5m). De forskellige afgrøder blev derefter kategoriseret i forhold til sammenlignelighed ift. så- og høsttidspunkter og brug af pesticider, hvorved følgende otte kategorier blev lavet: vinterkorn, forårskorn, græs/kløver, vinterraps, ærter, majs, sukkerroer og frøafgrøder.

Derved estimerede man arealet af de forskellige afgrøde typer for hver måned af graviditeten, og der blev beregnet et gennemsnit af det samlede afgrøde areal og de enkelte afgrøde typer i nærheden af

hjemmet. Der blev bestemt medianer og tilhørende interkvartil interval (forskellen mellem første og tredje kvartil).

Pesticidestimaterne blev deraf beregnet på baggrund af salg (pesticid databasen) og deres anvendelser (doser og sprøjtetidspunkt). Der blev derved beregnet pesticid anvendelse for 9 herbicider (pendimethalin, glyfosat, fluoxypyr/bromoxynil/ioxynil, thifensulfuron methyl, tribenuron methyl, phenmedipham, prosulfocarb, propyzamid, bentazon) og et fungicid (tebuconazol), som blev estimeret til at have været anvendt i over 30% af arealet for en eller flere afgrøder.

Hazard ratioer (HR) og 95% deres konfidensintervaller blev beregnet for sammenhængen mellem afgrøde og pesticidbrug i nærheden af hjemmet, hvor der var cases med leukæmi og CNS tumorer ved at bruge en Cox regressionsmodel.

Der blev lavet sensitivitetssanalyser i forhold til forældrenes erhvervsmæssige eksponering overfor pesticider. Afgrøde og pesticidmodellerne blev justeret for mødrenes alder og børnenes køn.

Der var data for følgende relevante ko-variater og mulige konfoundere og som blev overvejet i modellen:

Graviditetstidspunkt, rygning hos forældre, fædrenes alder, amning indtil 6 mdr., pasning i børneinstitution i løbet af 18 mdr., forældrenes erhvervsmæssige pesticideksponering og fødselstidspunkt på året. Hvor der manglede konkrete data blev de beregnet. Ingen af variablerne ændrede HR med mere en 10% og blev derfor ikke inkluderet i den endelige model.

Resultater

63% af mødrene boede i nærheden af afgrøder indenfor 500 m under graviditeten. Vinter og forårskorn var de største afgrødetyper.

Når man sammenlignede med mødre, der ikke boede i nærheden af afgrøder indenfor 500 m. (den højeste tertil) fandt man følgende Hazard Ratio'er (HR), hvor de lave konfidensintervallerne var over 1:

- Risiko for leukæmi i det hele taget 2,0 (1,02-3,8)

Og justeret for dyr:

- Risiko for leukæmi ift. græs/kløver 3,1 (1,2-7,7)
- Risiko for leukæmi og ærter 2,4 (1,02-5,4)
- Risiko for leukæmi og majs 2,8 (1,1-6,9)

Den var også højere risiko for den mellemste tertil for vinterkorn (men ikke den højeste tertil) justeret for dyr og ved 500 m. Der var ikke en sammenhæng ift. CNS i det hele taget og for både leukæmi og CNS ift til tertiler af de enkelte aktivstoffer udover i to tilfælde, hvor det kun sås i den midterste tertil. Forfatterne noterer også, at der var den højeste risiko ved den højeste tertil for følgende herbicider: fluoxypyr/bromoxynil/ioxynil (som gruppe), phenmedipham og tribenuron.methyl og fungicidet tebuconazol, uden dog at være signifikante.

Forfatterne diskutere selv følgende styrker og svagheder ved undersøgelsen, summeret nedenfor.

Styrker:



- Det er det første studie prospektive studier, som inddrager sammenhæng mellem areal af afgrødetyper i nærheden af beboelse og risikoen for at udvikle leukæmi og CNS tumorer

Svagheder:

- Der manglede information af privat brug af pesticider/biocider
- Forhold der påvirker pesticid-drift, dvs. vejrforhold og særligt vindforhold.
- Buffer i forhold til pesticid/afgrøde, dvs. afgrøde og middel specifikke bufferzoner for anvendelsen indgår ikke i eksponeringsestimaterne
- En høj korrelation mellem de fleste aktivstoffer tydede på et overestimat af arealet sprøjtet
- Et mere præcist estimat af den tid mødrene tilbragte hjemme (kan være meget variabel)
- Børnenes eksponering efter fødsel

Forfatterne konkluderer, at årsagen til den øgede risiko ikke er afklaret og peger på, at der skal større undersøgelser til med mere præcise estimater af pesticideksponeringen, samt de enkelte pesticider og andre eksponeringer.

Vurdering

Ud over de styrker og svagheder, der diskuteres af forfatterne, noteres følgende.

Styrker:

- At studiet har et prospektivt design

Svagheder:

- Eksponeringsbestemmelsen er meget usikker – der er ingen direkte målinger af eksponeringen
- Hazard ratioerne er baseret på et lavt antal eksponerede cases, og de fund, der er tæt på signifikante, kan være tilfældige

En vurdering af undersøgelsen ift. de kvalitetsparametre, der er opstillet i notat 1 fra arbejdsgruppen vedr. børneleukæmi og pesticider, Miljø- og Fødevarerministeriet, januar 2019, resulterer i at undersøgelsen kan karakteriseres som følger i forhold til pålidelighed og evidens for sammenhæng opgjort i de tilhørende skemaer:

	Vurdering (høj, middel, lav)	Begrundelse	Vægtning
1. Undersøgelsens design og udførelse	Middel	Prospektivt case-kontrol studie	mindre
2. Population	Middel	Frivillig deltagelse	mindre
3. Eksponeringsvurdering	Lav	Selvom proxy-målet er baseret på mere præcise GIS data og data	Meget høj

		for anvendelse af pesticider i de enkelte typer afgrøder, så er der stor usikkerhed ift. reel kvantitativ eksponering. Det gælder både den samlede eksponering og eksponeringen overfor de enkelte pesticider.	
4. Udfaldsvurdering	middel	Baseret på det danske cancerregister, men brede udfaldsdefinitioner	mindre
5. "konfounder"-kontrol	middel	En del kontrol med konfoundere og vurdering af ko-variater. Mangler dog konfoundere som eksponering overfor privat anvendelse af pesticider/biocider, andre kemikalier	mindre
6. Statistisk Analyse	høj	Der er lavet multipel regression og der er taget højde for mange relevante konfoundere. Der er opgjort justerede og ikke justerede estimater samt interaktioner. Der er er ikke så mange cases i de to udfaldsgrupper – reflekterer at det er sjældne sygdomme.	mindre
7. Rapportering	Middel/høj	Ikke adgang til model koder men ellers god afrapporteret	mindre
Samlet vurdering af pålideligheden med	lav	Til trods for at undersøgelsen har et rele-	

<p>overordnet begrundelse</p>		<p>vant design, at der justeret for relevante konfoundere osv, så er eksponeringsvurdering forbundet med betydelig usikkerhed både i forhold til den samlede pesticideksponering og eksponeringen for enkelte pesticider. Disse forhold er også diskuteret i notat 2 fra arbejdsgruppen vedr. en mulig sammenhæng mellem børneleukæmi og fire pesticider af 28.januar 2019.</p>	
-------------------------------	--	---	--

Vurdering af evidens for årsagssammenhæng (Relevans)

	Vurdering (høj, middel, lav)	Begrundelse	Vægtning
<p>1. Sammenhængens styrke og signifikans</p>	<p>lav</p>	<p>Det er ikke særligt stærke årsagssammenhænge, og endvidere noteres det, at i et tilfælde er der fundet en øget risiko ved eksempelvis den mellemste tertil, men ikke den højeste.</p>	<p>høj</p>
<p>2. Sammenhængens konsistens</p>	<p>middel</p>	<p>Der er tidligere rapporteret en sammenhæng mellem pesticid eksponering og risikoen for børneleukæmi baseret på forældrenes beskæftigelse, men ikke</p>	<p>mindre</p>

		bopæl under graviditeten. I enkelte tilfælde er der set en sammenhæng til enkelte pesticider. Ingen af disse var medtaget i nærværende analyse, se nedenfor	
3. Specificitet	lav	I og med at eksponeringen overfor pesticider/et pesticid er meget usikkert og udfaldskategorien også er relativt bred	høj
4. Temporalitet	middel	Der er tydelig relevant temporalitet – eksponering under graviditet - men mangler dog tidlige eksponering efter fødslen	høj
5. Biologisk gradient	lav	Der ses ikke tydelig dosis/respons sammenhæng	høj
6. Biologisk plausibilitet	lav	Der er ingen specifik mekanistisk evidens for pesticider i det hele taget og ift. de enkelte pesticider inddraget. Kun for "infantil leukæmi" er der nogen forståelse, men der ikke nogen evidens for, at de pesticider, som er omfattet af undersøgelsen, skulle inducere effekten	høj
7. Logisk sammenhæng	middel	For infantil børneleukæmi er eksponering tidligt i graviditeten formentligt vigtig.	mindre

8. Eksperimentel evidens	lav	Ingen evidens for at de pågældende pesticider skulle inducere effekter relateret til udfladet	høj
9. Rækkefølge af nøglebegivenheder	høj	Der foreligger AOP'er for både infantil leukæmi og almindelig børneleukæmi	Mindre
10. Analogi	lav	Ingen kendte analoger	Mindre
Samlet vurdering af evidens for årsagssammenhængen med overordnet begrundelse	Lav	Der er intet mekanistisk evidens for at de pågældende stoffer skulle inducere effekter, der potentielt vil kunne resultere i børneleukæmi, samt en svag årsagssammenhæng og dosis-respons	

Der er siden EFSA's udtalelse i 2017 publiceret enkelte andre undersøgelser i relation til sammenhængen mellem børneleukæmi og pesticideksponering:

- Park et al., 2020. Et case-kontrol studie fra landområder i Californien, hvor man analyserede eksponeringen over for pesticid-klasser under graviditeten ved at man boede i nærheden af hvor der blev sprøjtet. Følgende Odds Ratio'er (OR) blev rapporteret: Risikoen for ALL ift. eksponering over for ethvert carcinogent pesticid (OR: 2.83, 95% CI: 1.67-4.82); diuron (enkelt-pesticid model, OR: 2.38, 95% CI: 1.57-3.60); phosmet (OR: 2.10, 95% CI: 1.46-3.02); kresoxim-methyl (OR: 1.77, 95% CI: 1.14-2.75), og propanil (OR: 2.58, 95% CI: 1.44-4.63). Analyser baseret på kemiske klasser viste en forhøjet risiko for 2,6-dinitroanilines (OR: 2.50, 95% CI: 1.56-3.99); anilides (OR: 2.16, 95% CI: 1.38-3.36); og ureas (OR: 2.18, 95% CI: 1.42-3.34).
- Gunier et al., 2017. Studiet var et case-kontrol design fra Californien, hvor eksponeringen blev bestemt ved en jobeksponeringsmatrix. Risikoen for ALL var forhøjet hos unge børn (OR=1.7; 95% CI=1.2, 2.5), hvor faderen arbejdede med pesticider efter børnene var født. Det vil sige der blev ikke analyseret for eksponering under graviditeten.
- Hyland et al. 2018. Et case-kontrol design fra Costa Rica med selvrapportering af mødres indendørs insecticid anvendelse året før, under graviditeten og mens de ammede. Risikoen for



ALL hos drengebørn var forhøjet (OR = 1.63; 95% CI: 1.05-2.53), 1.75 (1.13-2.73), and 1.75 (1.12-2.73), respektive for de tre forskellige eksponeringstyper

Patel et al opridser, at for en sammenhæng mellem CNS tumorer og pesticideksponering, er der ikke fundet konsistente fund.

Konklusion:

Samlet vurderes det, at undersøgelsen har lav pålidelighed. Selvom det er en styrke, at studiet har et prospektivt design, så har det væsentlige svagheder; eksponeringsbestemmelsen er behæftet med meget store usikkerheder, idet den ikke er bestemt direkte og ikke for enkelte pesticider, og at der er ikke god evidens for en mulig årsagssammenhæng.



References

EFSA PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues), Ockleford C, Adriaanse P, Berny P, Brock T, Duquesne S, Grilli S, Hernandez-Jerez AF, Bennekou SH, Klein M, Kuhl T, Laskowski R, Machera K, Pelkonen O, Pieper S, Smith R, Stemmer M, Sundh I, Teodorovic I, Tiktak A, Topping CJ, Wolterink G, Angeli K, Fritsche E, Hernandez-Jerez AF, Leist M, Mantovani A, Menendez P, Pelkonen O, Price A, Viviani B, Chiusolo A, Ruffo F, Terron A and Bennekou SH, 2017. Scientific Opinion on the investigation into experimental toxicological properties of plant protection products having a potential link to Parkinson's disease and childhood leukaemia. EFSA Journal 2017.

Gunier et al., 2017. A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia. Environ. Res. Jul;156:57-62.

Hyland et al., 2018. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. Int J Cancer. 2018 Sep 15;143(6):1295-1304.

OECD AOP-wiki. <https://aopwiki.org/aops/202>

Park et al., 2020 (Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia - A California statewide case-control study. Int J Hyg Environ Health. 2020 May;226:113486.