



7 September 2020

Your ref: shobe

DTU DOCX: 20/1007996

shobe

## Vurdering af artiklen “Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C)”

Artiklen, “Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C)” af Patel et al. blev publiceret i Int. J. Cancer: 146, 943–952 (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, og
- Notat 1 fra arbejdsgruppen vedr. børneleukæmi og pesticider, Miljø- og Fødevareministeriet, januar 2019

### Beskrivelse af studiet som beskrevet i artiklen:

Formålet med studiet var at undersøge sammenhængen mellem potentiel eksponering over for pesticider, husdyr og organisk støv hos forældre via deres arbejde og udvikling af børne-leukæmier (akut lymfatisk leukæmi (ALL) og akut myeloid leukæmi (AML)) og hjernetumorer hos deres børn. Nærværende vurdering fokuserer på sammenhængen vedrørende eksponering over for pesticider.

Undersøgelsen er et prospektivt kohorte design baseret på fødselskohorter fra Danmark, Norge, Australien, Israel og Storbritannien. Studiet er registerbaseret. Forældrenes beskæftigelse blev bestemt ved at sammenkæde Internationale Standard Classification of Occupation-1988 koder til generelle populations-baserede job-eksponeringsmatrix'er – på denne måde fås et estimat over for eksponeringen ved forskellige typer jobs. Cancerne var klassificeret i henhold til International Classification of Diseases (ICD).

I den samlede population som bestod af 329.658 familier var der i alt 129 ALL og 32 AML cases, samt 154 cases af hjernetumorer.

Bestemmelse af forældrenes pesticideksponering var i uge 12, 15 og 18 for den danske, norske og den engelske kohorte, men det var omkring fødsel for den israelske og ca. 4 dage efter fødsel for den australske.

Pesticideksponeringen (alle, eller herbicider, fungicider eller insekticider) blev kategoriseret som høj, lav eller ingen bestemt ud fra jobdefinitionen. Eksempelvis bliver landbrugsmedarbejdere per definition kategoriseret som havende en høj pesticid eksponering (også af alle tre typer pesticider), mens folk der arbejder med transport og lastning vurderes at have en lav eksponering generelt for pesticider og den lave eksponering kommer kun fra insekticider.

Der var data for følgende relevante ko-variater og mulige konfoundere:

For mødre: alder ved fødsel første barn, uddannelse, rygning, alkohol indtag og passiv rygning

For fædre: alder ved fødsel af første barn og uddannelse

For børnene: køn, fødselsrækkefølge, amning de første 6 mdr. og fødselsvægt

Hvis ko-variaterne var associeret med en øget risiko for en af cancertyperne på 10 % eller over, blev de bibeholdt i modellerne. Forældrenes alder blev derved bibeholdt i modellerne.

### Resultater

De fem kohorter var relativt ens bortset fra, at der var flere drengebørn i den australske. Forældrenes alder var lavest i den australske og højest i den danske og den norske. Øvrige ko-variater var tilsvarende.

Der fandtes følgende karakteristika i forhold til pesticideksponering.

- Fædre havde højere eksponering end mødre (4% versus 1%).
- Eksponeringen varierede ikke i forhold til typer af pesticider.
- Pesticid eksponeringen var lavest i kohorten fra Storbritannien (1,1%) og højest i den danske (6,1%).
- Fædrenes eksponering over for de tre typer pesticider var korreleret.

Følgende Hazard Ratio'er (HR) blev fundet:

- Fædre eksponeret over for alle pesticider og børne-leukæmier 0,92 (0,43-1,97)
- Fædre eksponeret over for alle pesticider og ALL 0,51 (0,16-1,62)
- Fædre eksponeret over for alle pesticider og hjernetumorer 0,71 (0,29-1,75)
- Fædre eksponeret over for herbicider og AML 3,22 (0,97-10,68)
- Fædre eksponeret over for insekticider og AML 2,86 (0,99-8,23)
- Fædre eksponeret over for fungicider og AML 2,59 (0,78-8,56)
- Fædre eksponeret over for alle pesticider og AML 2,62 (0,91-7,55)

AML cases og fædres eksponering fandtes kun i den danske og israelske kohorte.

For få eksponerede blandt mødre forhindrede en analyse af mulige sammenhænge.

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

Styrker:

- Prospektiv kohorte undersøgelse
- Analyse af konfoundere som rygning, fødselsvægt og amning
- Standardiserede metoder til at bestemme eksponering, og derved undgås recall bias.
- Eksponering bestemt under graviditeten

Svagheder:

- Begrænset styrke i forhold til at bestemme sammenhæng til forskellige typer leukæmier og hjernetumorer. Man ved at de har en forskellig ætiologi
- En lav prævalens af eksponerede over for pesticider, og at analysen ikke kunne foretages for mødre af den grund.
- Pesticid-kategorierne udgøres af mange forskellige typer pesticider.
- Anvendelsen af job eksponeringsmatrix'er forhindrer en nærmere karakterisering af forskellige typer arbejdsfunktioner, som man ved kan give anledning til misklassificering. Endvidere kunne der heller ikke tages højde for jobskifte, regionale forskelle og varighed af jobsene
- Ko-eksponering overfor for eksempel diesel udstødning, som er beskrevet som en risikofaktor ift. børneleukæmier
- Brug af personlige værnemidler ikke kendt.

Forfatterne konkluderer, at deres fund bør følges op af større studier, hvor man bør se nærmere på eksponeringen overfor enkelte pesticider

## Vurdering

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

### Styrker:

- Et prospektivt kohorte studie, som har den væsentlige styrke fremfor case-kontrol studier at man undgår recall og selektions bias
- Et meget stort studie med over 300.000 deltagere

### Svagheder:

- Resultaterne er in-konklusive og støtter ikke hypotesen om en mulig sammenhæng mellem pesticid eksponering hos forældre og udvikling af børne-leukæmier og hjernetumorer hos deres børn
- Eksponeringsbestemmelsen er meget usikker – der er ingen direkte målinger af eksponeringen
- Når man samler så store og forskellige populationer (ift. populationer, eksponeringer, konfounderere og ko-eksponeringer) som i dette tilfælde, er det svært at se en sammenhæng
- Der er kun analyseret for sammenhængen mellem fædrenes eksponering i uge 12, 15, 18 og omkring fødsel, mens et centralt spørgsmål er eksponeringen før befrugtning. Selvom man ikke kender sygdommens præcise ætiologi, er der en hypotese om at DNA-skader kan være involveret og ift. fædrene eksponering vil det være en relevant parameter.
- 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:

- Det er et prospektivt kohorte studie - høj pålidelighed
- Register-baseret og dermed intet bias ift. deltagelse- høj pålidelighed

- Registerbaseret og upræcis kvantitativ bestemmelse af eksponeringen – lav pålidelighed
- Eksponeringen er under graviditeten og ikke før graviditeten for fædre – lav pålidelighed
- Udfaldsvurdering er registerbaseret og ift ICD - høj pålidelighed
- Nogen kontrol af konfunderende inkluderende justering for nogle af ko-variaterne a priori. Det er en svaghed, at eksponering over for andre stoffer, der kunne være risikofaktorer ikke er kendt - middel pålidelighed
- Rapportering og diskussionen af undersøgelsen er i det store hele fyldestgørende. Dog har forfatterne ikke forholdt sig til den væsentlige usikkerhed, der er ved relevansen af eksponering under graviditeten for fædre og ift. sygdommenes ætiologi – middel pålidelighed

Den samlede vurdering af undersøgelsen er at den har lav pålidelighed.

Vurdering af evidensen for en årsagssammenhæng i henhold til notat 1 fra arbejdsgruppen vedr. børneleukæmi og pesticider, Miljø- og Fødevareministeriet, januar 2019.

- Det er ingen statistisk signifikante associationer.
- I og med det er et prospektivt kohorte studie er der delvis temporalitet, men relevansen er eksponeringstidspunktet for fædre er usikker.
- Da man ikke har kunnet analysere for eksponeringen overfor enkelte pesticider (eller grupper af pesticider med samme pesticid virkemåde) kan man ikke komme nærmere en mulig biologisk sammenhæng.
- Cancertyperne har flere undergrupper og forskellig ætiologi, som ikke blev analyseret, og derfor kan man ikke komme nærmere en mulig biologisk sammenhæng.
- Den biologisk gradient er vanskelig at bedømme, idet eksponeringerne ikke er kvantificeret,
- Der er publiceret en AOP for udviklingen af infantil leukæmi (EFSA 2017, OECD AOP-wiki), der er en sjælden type. Her er der nogen evidens for en specifik DNA-skadende mekanisme meget tidlig i graviditeten, og man har dermed nogen mekanistisk forståelse. For de øvrige typer af børneleukæmier, og langt den største del, spekuleres der i mulig involvering af DNA skader, men der er ikke robust evidens, og dermed endnu ubekræftet hypotese.
- Andre undersøgelser har peget på en mulig sammenhæng mellem pesticid-eksponering og udviklingen af børneleukæmi (EFSA 2017), men man har ikke kunne komme nærmere hvilke pesticider.

I alt vurderes det, at der er svag evidens for en mulig årsagssammenhæng.

Der er endvidere lavet et supplement til vurdering i henhold til et skema fremsendt af Miljøstyrelsen, hvor de samme forhold er diskuteret og hvor en vægtning indgår, se bilag 1.

Der er siden EFSA's udtalelse i 2017 publiceret enkelte andre undersøgelser:

- 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 pesticide (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-dinitroaniliner (OR: 2.50, 95% CI: 1.56-3.99); anilider (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 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 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

#### **Konklusion:**

Samlet vurderes det, at undersøgelsen har lav pålidelighed. Selvom det er en styrke, at studiet er et prospektivt kohorte studie, så har det væsentlige svagheder; eksponeringen er ikke bestemt før graviditeten, hvilket er særligt relevant i forhold til fædrenes eksponering, eksponeringen er ikke bestemt direkte og 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.

## Bilag 1

Vurdering af pålidelighed: Vurdering af pålidelighed:

	Vurdering (høj, middel, lav)	Begrundelse	Vægtning
1. Undersøgelsens design og udførelse	Høj	Prospektivt kohorte studie	Mindre
2. Population	Middel	Populationerne er tilfældigt udvalgt (register-baseret), men der er stadig meget få cases	Mindre
3. Eksponeringsvurdering	Lav	Registerbaseret og upræcis kvantitativ bestemmelse af eksponeringen	Meget høj
4. Udfaldsvurdering	Høj	Udfaldsvurdering er registerbaseret og ift ICD	Mindre
5. "konfunder"-kontrol	Middel	Nogen kontrol af konfoundere inkluderende justering for nogle af ko-variaterne a priori. Det er en svaghed, at eksponering over for andre stoffer, der kunne være risikofaktorer ikke er kendt	Mindre
6. Statistisk Analyse	Høj	Der er anvendt Cox proportional hazards models stratificeret ved kohorter og vægтет derefter	mindre
7. Rapportering	Middel	Rapportering og diskussionen af undersøgelsen er i det store hele fyldestgørende. Dog har forfatterne ikke forholdt sig til den væsentlige usikkerhed,	mindre

		der er ved relevansen af eksponering under graviditeten for fædre og ift. sygdommenes ætiologi	
Samlet vurdering af pålideligheden med overordnet begrundelse	Lav	Til trods for studiet har middel-høj pålidelighed hvad angår de fleste elementer, så lægges der afgørende vægt på at eksponeringsestimaterne er forbundet med endog meget stor usikkerhed	

Vurdering af årsagssammenhæng:

	Vurdering (høj, middel, lav)	Begrundelse	Vægtning
1. Sammenhængens styrke og signifikans	lav	Det er ingen statistisk signifikante associationer og i det hele taget er der tale om svage årsagssammenhænge	Mindre
2. Sammenhængens konsistens	Middel	Der findes andre case-control studier, der rapporterer en sammenhæng	Mindre
3. Specificitet	lav	Eksponeringen overfor pesticider er meget usikkert og udfaldskategorien er også relativt bred	Høj
4. Temporalitet	lav	I og med det er et prospektivt kohorte studie er der delvis temporalitet, men relevansen er eksponeringstidspunktet for fædre er usikker	Høj



5. Biologisk gradient	lav	Den biologisk gradient er vanskelig at bedømme, idet eksponeringerne ikke er kvantificeret	Høj
6. Biologisk plausibilitet	lav	Der er meget sparsom mekanistisk evidens for at pesticider er involveret i AML. Kun for "infantil leukæmi" er der nogen forståelse, men ingen robust mekanistisk evidens for at pesticider skulle være involveret, men denne type indgår ikke i undersøgelsen	Høj
7. Logisk sammenhæng	lav	Eksponeringen for fædre ikke er bestemt før graviditeten savnes en logisk sammenhæng i det omfang fædrenes eksponering ikke er en robust proxy for deres eksponering før graviditeten	Høj
8. Eksperimentel evidens	lav	Der er ingen robust mekanistisk evidens for at pesticider skulle inducere udfaldet	mindre
9. Rækkefølge af nøglebegivenheder	høj	Der er publiceret en AOP for udviklingen af infanti leukæmi (EFSA 2017, OECD AOP-wiki), der er en sjælden type. Her er der ingen evidens for en specifik DNA-skadende mekanisme meget tidlig i graviditeten, og man har dermed	mindre

		nogen mekanistisk forståelse. For de øvrige typer af børneleukæmier, og langt den største del, spekuleres der i mulig involvering af DNA skader, men der er ikke robust evidens, og dermed er det en ubekræftet hypotese	
10. Analogi	lav	Ingen kendte analoger	
Samlet vurdering af evidens for årsagssammenhængen med overordnet begrundelse	lav	Der er meget lidt mekanistisk evidens for at pesticider i det hele taget skulle inducere effekter, der potentielt vil kunne resultere i børneleukæmi, samt en svag årsagssammenhæng og dosis-respons. Endvidere var der intet kendskab til hvilke specifikke pesticider fædrene var eksponeret for	