

Kankersterfte werknemers blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen

G.M.H. Swaen¹, C. van Vliet²,
J. Slangen¹, F. Sturmans¹

Summary

In order to investigate the cancer risks of workers exposed to herbicides a retrospective cohort study was carried out in a group of 1,341 licensed herbicide applicators. The exposed persons had all been licensed before 1 January 1980 and were followed for mortality until 1 January 1988. The total mortality was lower than expected, based on age- and cause-specific mortality rates of the total Dutch population. Cancer mortality was higher than expected (SMR = 114). The mortality from several specific types of cancer was also higher, that for multiple myeloma being statistically significantly higher than unity (SMR = 815; 95% confidence interval: 164-2382).

Occupational exposure to herbicides appears to increase the risk for multiple myeloma and possibly other malignant neoplasms.

Inleiding

Bestrijdingsmiddelen zijn stoffen of mengsels die geproduceerd worden om hun toxische effecten op levende organismen. Een subgroep bestrijdingsmiddelen, de herbiciden, zet men in bij het bestrijden van overmatige plantengroei, zowel in de landbouw, bosbouw als in de openbare groenvoorziening.

Werknemers kunnen op diverse manieren in aanraking komen met bestrijdingsmiddelen, bij de produktie en formulering van de middelen of bij het toepassen van de middelen. Eén groep werknemers die regelmatig blootgesteld zijn aan herbiciden zijn plantsoenenspuiters.

De eerste aanwijzingen voor het bestaan van gezondheidsrisico's op langere termijn gerelateerd aan herbiciden komen uit Zweden (Hardell, 1979; Eriksson, 1981; Hardell, 1981). Uit deze onderzoeken kwam naar voren dat werknemers blootgesteld aan fenoxo-herbiciden en bestrijdingsmiddelen een verhoogd risico lopen op sarcomen en lymfomen. Naar aanleiding van deze bevindingen zijn er over de hele wereld een groot aantal studies opgezet om meer informatie te verschaffen over de mogelijke kankerrisico's verbonden aan deze stoffen. Het betrof zowel patiënt-controle onderzoeken als cohortonderzoeken en men bestudeerde zowel werknemers blootgesteld bij de produktie als werknemers die blootgesteld waren tijdens de toepassing van deze middelen. Er zijn een aantal kwaadaardige nieuwvormingen in verband gebracht met blootstelling aan herbiciden. Deze nieuwvormingen zijn: lymfatische en hematopoëtische nieuwvormingen, multipel myeloom, longkanker, leukemie, prostaatcancer en

maagkanker. Blair en Hoar Zahm (1990) hebben een uitgebreid overzicht gegeven van het epidemiologisch onderzoek op het gebied van blootstelling aan herbiciden.

In enkele epidemiologische studies is de aanpak via een retrospectief cohortonderzoek gevolgd. Zo onderzochten Blair et al. (1983) de sterftepatronen van 3827 gediplomeerde plantsoenenspuiters in de staat Florida. De totale sterfte in deze groep week niet af van de sterfte in de algemene bevolking. De sterfte aan leukemie en longkanker was echter hoger dan verwacht. In een onderzoek in Italië koppelden Corrao et al (1989) een bestand van boeren geregistreerd als bestrijdingsmiddelenruiter met ziekenhuisgegevens. Onder de 25 945 gediplomeerde spuiters bleken meer huidtumoren, lymfomen, tumoren van het centrale zenuwstelsel en nieuwvormingen van de bloedvormende organen voor te komen. In een survey onder 228 werknemers blootgesteld aan paraquat vonden Wang et al. aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van premaligne huidafwijkingen (Wang et al., 1987). Eén van de methodologische moeilijkheden bij het opzetten van retrospectief cohortonderzoek naar de mogelijke gezondheidseffecten van herbiciden is het identificeren van een groep werknemers die in het verleden blootgesteld zijn geweest aan deze stoffen. Personen die met bestrijdingsmiddelen werken zijn geografisch gezien erg verspreid en helaas is er geen centrale registratie van deze beroepsgroep. Wel bestaat er in Nederland een registratie van personen die de cursus 'Openbaar groen' hebben gevolgd. Het volgen van deze cursus is min of meer een vereiste om bestrijdingsmiddelen te mogen spuiten in openbare groenvoorzieningen. Gemeenten en werkgevers moeten in staat zijn te verifiëren of iemand al dan niet deze cursus heeft gevolgd. Vandaar dat deze informatie centraal opvraagbaar is. Niet alle personen die de cursus 'Openbaar groen' met succes gevolgd hebben, zullen naderhand werken met bestrijdingsmiddelen. Enkel zullen leidinggevende werkzaamheden op dit gebied verrichten. Dit is echter slechts een gering percentage. Het is

1. Vakgroep Epidemiologie, Rijksuniversiteit Limburg, Maastricht.

2. Directoraat-Generaal van de Arbeid, Ministerie van Sociale Zaken, Den Haag.

dus mogelijk dat er in een groep gecertificeerde plantsoen-spuiters enkele personen voorkomen die naderhand zelf niet met bestrijdingsmiddelen zullen werken.

Om te onderzoeken of werknemers in Nederland, die blootgesteld zijn geweest aan bestrijdingsmiddelen, een verhoogd risico lopen om aan kanker te sterven is een epidemiologisch onderzoek uitgevoerd onder 1341 gediplomeerde herbicidespuiters.

Onderzoeksopzet

In principe zijn er twee epidemiologische onderzoeksopzetten geschikt voor het bestuderen van associaties tussen blootstellingen en gezondheidseffecten op de lange termijn, namelijk het patiënt-controle onderzoek en het cohortonderzoek. Een patiënt-controle onderzoek ligt voor de hand als men een scala van mogelijke risicofactoren van één bepaalde ziekte wenst te bestuderen.

Het cohortonderzoek is geïndiceerd als men juist een scala gezondheidseffecten van één bepaalde blootstelling wil onderzoeken. De vraagstelling van dit onderzoek was het evalueren van een scala kankerrisico's gerelateerd aan blootstelling aan herbiciden. Daarom is gekozen voor een cohortonderzoek in plaats van een patiënt-controle onderzoek. Het zou lang duren voordat resultaten beschikbaar zouden komen als er gekozen zou zijn voor een prospectieve opzet. Vandaar dat besloten is om personen te bestuderen die in het verleden blootgesteld zijn geweest aan bestrijdingsmiddelen. Het hier beschreven onderzoek betreft dus een retrospectief cohortonderzoek.

De expliciete vraagstelling van dit onderzoek was het bestuderen van de kankerrisico's in een groep mensen die in het verleden blootgesteld zijn geweest aan herbiciden. Zoals reeds in de inleiding naar voren kwam, stuit het opsporen van een groep personen die in het verleden blootgesteld is geweest aan herbiciden op allerlei praktische problemen. Een te traceren groep met zeer waarschijnlijke blootstelling aan herbiciden zijn personen die de cursus 'Openbaar groen' hebben gevolgd. Het is duidelijk dat verhoogde kankerrisico's zich pas na verloop van tijd manifesteren. Daarom is er voor gekozen alleen herbicidespuiters in het onderzoek op te nemen die vóór 1 januari 1980 als zodanig gediplomeerd zijn. Er bleken 1341 herbicidespuiters verspreid over heel Nederland te zijn die aan dit criterium voldeden.

Nadat deze onderzoekspopulatie van 1341 herbicidespuiters geïdentificeerd was, is een inventarisatie gemaakt van de sterfte (follow-up). Bij het inventariseren van de sterfte is gebruik gemaakt van de gemeentelijke bevolkingsregistratie. Met behulp van de bevolkingsregisters is de onderzoekspopulatie in de tijd gevolgd tot 1 januari 1988. Van alle 1341 personen is geprobeerd vast te stellen of zij op 1 januari 1988 nog in leven waren of dat zij vóór die datum overleden waren. Voor een aantal personen was het niet mogelijk deze informatie te verzamelen, hetzij omdat zij reeds voor die datum overleden waren, hetzij omdat zij niet traceerbaar bleken (lost to follow-up). Tabel 1 geeft een overzicht van de follow-up voor het gehele cohort. In totaal zijn er 17 374 persoonjaren verzameld tijdens de follow-up, wat neerkomt op een gemiddelde observatieperiode van 13 jaar per werknemer.

Van de overleden herbicidespuiters is geprobeerd de ziekte die aanleiding is geweest tot de dood te achterhalen. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) beheert het zogenaamde doodsoorzakenregister, wat in principe geanonimiseerd is. Met behulp van enige gegevens is te achterhalen wat de doodsoorzaak is voor een bepaald sterfgeval. Maar in verband met de privacy geeft het CBS geen doodsoorzaken vrij van individuele sterfgevallen. Men kan echter wel onder bepaalde voorwaarden van een groep overledenen de verdeling van de doodsoorzaken

Tabel 1. Eindpunten van de follow-up op 1 januari 1988 voor de 1341 herbicidespuiters

	Aantal personen	(%)
Totale cohort	1341	(100)
Overleden vóór 1 januari 1988	63	(4,7)
Geëmigreerd vóór 1 januari 1988	5	(0,4)
Niet traceerbaar	1	(0,1)
In leven op 1 januari 1988	1272	(94,8)

krijgen. Van de 63 sterfgevallen kon bij het CBS van 62 gevallen de doodsoorzaak worden gelokaliseerd. Voor één sterfgeval was dit niet mogelijk, aangezien het ging om iemand die in het buitenland overleden was. Alle doodsoorzaken zijn geclassificeerd volgens de International Classification of Diseases, ten tijde van overlijden. De statistische analyse bestond uit een zogenaamde persoonjaren-analyse, waarin een verwacht aantal sterfgevallen wordt berekend door de leeftijd-, periode- en oorzaak-specifieke sterftetecijfers van de gehele Nederlandse mannelijke bevolking toe te passen op de in het onderzoek geobserveerde persoonjaren. Het verwachte aantal sterfgevallen is het aantal sterfgevallen dat in de blootgestelde populatie zou voorkomen als de sterfte hetzelfde zou zijn als de sterfte in de gehele Nederlandse mannelijke bevolking. Door de waargenomen sterfte door de verwachte sterfte te delen en te vermenigvuldigen met 100 zijn de Standardized Mortality Ratios (SMR's) verkregen. Rond de SMR's zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend volgens de methode van Breslow en Day (1978). Vervolgens is de onderzoekspopulatie opgesplitst in twee subgroepen op basis van de functies van de werknemers. Eén groep bestond uit werknemers met functies die blootstelling aan herbiciden zeer waarschijnlijk maakten. De andere groep bestond uit personen met functies van een meer leidinggevend karakter.

Blootstelling aan herbiciden

Helaas zijn er geen kwantitatieve gegevens beschikbaar over de herbiciden waaraan de onderzoekspopulatie in het verleden blootgesteld is geweest. Het is duidelijk dat voor herbiciden inhalatoire opname niet de belangrijkste opnameroute is. Waarschijnlijk wordt meer dan 90% van de interne dosis opgenomen via de huid (WHO, 1982). Hierdoor hangt de interne dosis sterk af van de manier waarop men met de herbiciden omgaat en van de beschermende kleding die hierbij gedragen wordt. Het CBS maakt regelmatig inventarisaties van bestrijdingsmiddelen die door Nederlandse gemeenten gebruikt worden. In 1980 is door de Nederlandse gemeenten circa 112 000 kilogram bestrijdingsmiddelen gebruikt, waarvan 96 700 kilogram (86,2%) herbiciden. Tabel 2 geeft een uitsplitsing van de gebruikte middelen naar subtype. Hoewel deze gegevens geen uitdrukkelijk bewijs vormen voor de blootstelling van de onderzoekspopulatie geeft de inventarisatie van het CBS wel een indruk aan welke stoffen de onderzochte personen blootgesteld zijn geweest.

Resultaten

De totale sterfte in het cohort herbicidespuiters was lager dan verwacht (zie tabel 3). Voor 1 januari 1988 waren 63 spuiters overleden tegen een verwacht aantal van 83,3 (SMR = 76). Deze lagere sterfte dan verwacht wordt vaker aangetroffen in retrospectief cohortonderzoek en wordt aangeduid met de term Healthy Worker Effect. Ondanks dit Healthy Worker Effect was de kankersterfte hoger dan verwacht. Er bleken 31 herbicidespuiters aan ►

Tabel 2. Onderverdeling van het gemeentelijk bestrijdingsmiddelengebruik in Nederland voor 1980

Stof	Gewicht (kg) ¹	%
Amitrol	3 382	3,5
Ammonium sulfaat	2 312	2,4
Ammonium cyanaat	175	0,2
Atrazin	2 174	2,3
Bromacil	39	0,1
2,4-D	3 613	3,8
Dalapon	1 607	1,7
Diquat	1 364	1,4
Diuron	6 176	6,4
Glyfosaat	2 208	2,3
MCPA	3 144	2,3
MCPP (mecoprop)	2 160	2,3
Sodiumchloraat	1 653	1,7
Paraquat	5 841	6,1
Simazin	26 034	26,9
Granulaten ²	31 464	32,5
Totaal	96 755	100,0

¹ van actieve stoffen.

² Granulaten gebaseerd op chlorothiamide, dalapon, dichlobenil, diuron, simazin of combinaties.

kanker overleden te zijn tegen een verwacht aantal van 27,2 (SMR = 114).

Voor enkele kwaadaardige nieuwvormingen was de sterfte hoger dan verwacht. Dit was het geval voor huidkanker, pancreaskanker, hersentumoren en multipel myeloom. Ondanks de beperkte steekproefomvang was de sterfte aan multipel myeloom statistisch significant verhoogd (SMR = 815).

In de onderzochte groep bleken 3 personen overleden te

Tabel 3. Oorzaak-specifieke mortaliteit* in een cohort werknemers blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen

Diagnose bij overlijden	Geobserveerde sterftecijfers	SMR	95% CI
Totale sterfte	63	76	58 - 97
1. Besmettelijke ziekten	0	-	-
2. Neoplasmata	31	114	77 - 168
3. Hart- en vaatziekten	20	60	37 - 94
4. Luchtwegaandoeningen	0	-	-
5. Tractus digestivus	0	-	-
6. Andere doodsoorzaken	1	12	0 - 66
7. Uitwendige doodsoorzaken**	10	122	58 - 224
Maag + dunne darm	1	48	1 - 266
Dikke darm	4	255	69 - 654
Pancreas	3	218	44 - 637
Trachea + long	12	107	55 - 186
Huid	2	483	54 - 1 744
Prostaat	1	131	2 - 731
Hersens	3	318	64 - 930
Hodgkin	1	334	4 - 1 861
Multipel myeloom	3	815	164 - 2 382
Nieren	1	114	2 - 632
Diagnose onbekend	1	-	-

* Alleen neoplasmata waarvan ten minste één geval voorkwam in het cohort zijn in de tabel opgenomen. Daarom is de sommatie van de verwachte aantallen in de tabel niet gelijk aan de totale verwachte kankersterfte.

** In deze categorie zijn de doodsoorzaken ongevalen en geweld opgenomen.

zijn aan multipel myeloom tegen een verwacht aantal van 0,37.

Vervolgens is de onderzoekspopulatie onderverdeeld op grond van de functie van de cursisten, waarbij alle personen met leidinggevende functies buiten beschouwing gebleven zijn. Er waren 921 cursisten met functies die zeer waarschijnlijk blootstelling aan herbiciden met zich meebrengen. Ook in deze subgroep is de waargenomen kankersterfte vergeleken met verwachte cijfers. Alle drie gevallen van multipel myeloom bleken in deze subgroep voor te komen, waardoor de SMR voor multipel myeloom in deze groep uitkwam op 1300 (95% betrouwbaarheidsinterval: 261-3800). De drie sterfgevallen aan pancreaskanker bleken ook allen in deze groep te zitten (SMR = 346). De totale kankersterfte in deze subgroep bleek ook hoger te zijn dan in de gehele onderzoekspopulatie (SMR = 128).

Discussie

Het doel van dit onderzoek was om na te gaan of herbicidenspuiters een verhoogd risico hebben om aan kanker te sterven. Ondanks het feit dat de onderzoekspopulatie slechts klein van omvang was, komen een aantal bevindingen duidelijk naar voren. Zeker gezien in het licht van de grote omvang van het Healthy Worker Effect, valt op dat de totale kankersterfte hoger is dan verwacht (SMR = 114). Er bleken enkele kankertypen te zijn die vaker voorkwamen dan verwacht.

De sterfte aan huidkanker was hoger dan verwacht (SMR = 384), wat te maken zou kunnen hebben met blootstelling aan herbiciden. Een mogelijk verband tussen huidkanker en blootstelling aan herbiciden is ook waargenomen door Wang et al. (1987) bij werknemers die betrokken waren bij de productie van paraquat. Daarnaast is het echter ook mogelijk dat de verhoogde sterfte aan huidkanker te maken heeft met de relatief frequente blootstelling aan zonlicht. Gezien de opzet van dit onderzoek is het niet mogelijk uitspraken te doen over eventueel verhoogde huidkankerincidentie.

De sterfte aan hersentumoren was hoger dan verwacht, maar niet statistisch significant (drie gevallen waargenomen versus 0,9 verwacht). Ook deze associatie is reeds eerder door andere onderzoekers gerapporteerd (Coggon et al., 1987). In een aantal vergelijkbare studies is echter geen melding gemaakt van een verhoogde sterfte aan hersentumoren.

De sterfte aan multipel myeloom was in de onderzoekspopulatie statistisch significant hoger dan verwacht (SMR = 815; 95% betrouwbaarheidsinterval: 164-2400). Na het inperken van de onderzoekspopulatie tot personen met een zeer waarschijnlijke blootstelling aan herbiciden nam de SMR voor multipel myeloomsterfte toe tot 1300. In enkele andere epidemiologische studies is ook melding gemaakt van verhoogde risico's voor multipel myeloom. Coggon (1986) bijvoorbeeld vond 5 sterfgevallen ten gevolge van multipel myeloom in een groep mensen die met 2,4-D en andere fenoxyl herbiciden gewerkt hadden tegen een verwacht aantal van 3.

Bij het patiënt-controle onderzoek van Pearce et al. (1986) naar risicofactoren voor het krijgen van een multipel myeloom werd een odds ratio van 1,3 gerapporteerd voor boeren die ooit landbouwchemicaliën gebruikt hebben. De odds ratio van 1,3 verschilde overigens niet statistisch significant van 1. In een prospectief cohortonderzoek in Finland werd één multipel myeloom gevonden tegen een verwacht aantal van 0,2 (Riihimaki et al., 1982).

Het hier gepresenteerde onderzoek kent enkele beperkingen. Er is vanuit gegaan dat alle personen die de cursus 'Openbaar groen' gevolgd hebben ook daadwerkelijk blootgesteld zijn geweest aan herbiciden, wat niet voor alle personen het geval hoeft te zijn geweest. Als er hierdoor

niet-blootgestelde personen in de onderzoekspopulatie terecht zijn gekomen, zal dit hebben geleid tot een verdunning van het effect en dus tot een onderschatting van het relatieve risico.

Het is in het bestek van dit onderzoek niet mogelijk aan te geven aan welke herbiciden de spuiters die later kanker ontwikkeld hebben blootgesteld zijn geweest. Daarom kunnen op basis van dit onderzoek geen uitspraken worden gedaan over welk specifiek bestrijdingsmiddel mogelijk geassocieerd is met de verhoogde kankersterfte.

Er zijn ook een aantal sterke punten aan dit onderzoek te onderscheiden. Ten eerste kan er geen bias opgetreden zijn door misclassificatie van de doodsoorzaken. Immers de doodsoorzaken waren reeds gecodeerd vóórdat het onderzoek van start is gegaan. Daarom kan kennis over het onderzoek nooit geleid hebben tot een andere codering van de doodsoorzaken.

Daarnaast is het onderzoek niet opgestart naar aanleiding van een signaal over een mogelijke verhoogde kankersterfte onder herbicidenspuiters. Het komt vaak voor dat men overgaat tot het uitvoeren van epidemiologisch onderzoek nadat er ongewone ziekteclusters gerapporteerd zijn. Uit methodologisch oogpunt zou het cluster inclusief de bijbehorende manjaren in het epidemiologisch onderzoek buiten beschouwing gelaten moeten worden. De eerste ziektegegevens zijn pas verzameld nadat de follow-up afgesloten was.

Het onderzoek naar de sterfte onder 1341 herbicidenspuiters geeft aan dat er mogelijk sprake is van een verhoogde kankersterfte in deze groep. Het onderzoek draagt bij tot een verdere onderbouwing van een verband tussen blootstelling aan herbiciden en het optreden van bepaalde kankertypen.

Blootstelling aan herbiciden kan zowel optreden bij voorbereiden van spuitwerk als bij het spuiten zelf, waarbij huidcontact waarschijnlijk de grootste bijdrage levert aan de interne dosis. In het licht van dit onderzoek is het van groot belang dat herbicidenspuiters zeer voorzichtig omgaan met deze stoffen en doeltreffende maatregelen nemen om de blootstelling te minimaliseren.

Dankwoord

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder medewerking van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

Literatuur

- Hardell L., A. Sandstrom; Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acid or chlorophenols. *Br. J. Cancer* 39 (1979) 711-717.
- Eriksson M.L., P. Hardell, N.O. Berg, T. Moller, O. Axelson; Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study. *Br. J. Ind. Med.* 38 (1981) 27-33.
- Hardell L., M. Eriksson, P. Lenner, E. Lundgren; Malignant lymphoma and exposure to chemicals especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy-acids: a case-controls study. *Br. J. Cancer* 43 (1981) 169-176.
- Blair A., S. Hoar Zahm; Herbicides and cancer: a review and discussion of methodologic issues. In: P. Band, ed. *Occupational cancer epidemiology*, Springer Verlag, Berlin, 1990.
- Blair A., D.J. Grauman, J.H. Lubin, J.F. Fraumeni; Lung cancer and other causes of death among licensed pesticide applicators. *J.N.C.I.* 1 (1983) 31-37.
- Corrao G., M. Calleri, F. Carle, R. Russo, S. Bosia, P. Piccioni; Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand. J. Work Environ. Health* 15 (1989) 203-209.
- Breslow N.E., N.E. Day; *Statistical methods in cancer research; vol. II (The design and analysis of cohort studies)*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987.
- Centraal Bureau voor de Statistiek; *Gebruik van chemische bestrijdingsmiddelen door overheidsinstellingen 1980*. Staatsuitgeverij, 's-Gravenhage, 1984.
- Wang J.D., W.E. Li, K.H. Hu; Occupational risk and the develop-

ment of premalignant skin lesions among paraquat manufacturers. *Br. J. Ind. Med.* 44 (1987) 196-200.

Coggon D., B. Pannet, P.O. Winter, E.D. Acheson, J. Bonsall; Mortality of workers exposed to 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid. *Scand. J. Work Environ. Health* 12 (1986) 448-454.

Pearce N.E., A.H. Smith, J.K. Howard; A case-control study of multiple myeloma and farming. *Br. J. Cancer* 54 (1986) 493-500.

Riihimaki V., A. Sisko, S. Hernberg; Mortality of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and 2,4,5-trichlorophenoxyacetic herbicide applicators in Finland. *Scand. J. Work Environ. Health* 8 (1982) 37-42.

World Health Organization (WHO); *Recommended health based exposure limits in occupational exposure to pesticides: report of a WHO study group*. WHO, Geneva, 1982. ■