

# Samenvatting proefschrift

## Vooruitgang in de karakterisering van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

De ziekte van Parkinson in Nederland als casus

Maartje Brouwer<sup>1</sup>

### Nederlandse samenvatting

Bestrijdingsmiddelen hebben een belangrijke rol in de landbouw, aangezien ze gewassen en de voedselproductie beschermen (in deze context worden ze ook wel gewasbeschermingsmiddelen genoemd). Ze bevatten minimaal één werkzame stof en worden vaak onderverdeeld in functionele groepen, gebaseerd op de te bestrijden ziekte of plaag (bv. herbiciden, insecticiden en fungiciden) of de chemische groep waartoe zij behoren. Na de tweede wereldoorlog is het gebruik van gesynthetiseerde, chemische bestrijdingsmiddelen sterk toegenomen, en een grote verscheidenheid aan werkzame stoffen en producten zijn sindsdien op de markt gekomen, ook in Nederland.

Mensen kunnen worden blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen via verschillende routes, zoals door het zelf toepassen van deze stoffen in een beroepsmatige situatie, of in en rond het huis. Maar ook kan er blootstelling optreden wanneer bestrijdingsmiddelen zich via het milieu naar de leefomgeving verplaatsen, na (agraris) gebruik van deze middelen in de directe omgeving. Het karakteriseren van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is een uitdaging, vooral in retrospectieve studies, vanwege de grote verscheidenheid aan stoffen en variatie in gebruik over tijd en ruimte. Veel studies hebben gebruikt gemaakt van indicatoren van blootstelling (ook wel proxies genoemd), zoals het beroep, of weinig specifieke classificaties (b.v. herbiciden). In studies die gezondheidseffecten van bestrijdingsmiddelen onderzoeken worden regelmatig inconsistente resultaten gevonden, en er wordt aangenomen dat dit deels te wijten is aan beperkingen en misclassificatie van de blootstellingsschattingen. Nauwkeurige, retrospectieve karakterisering van blootstelling, op het niveau van individuele werkzame stoffen, is van belang om de relatie tussen bestrijdingsmiddelen en gezondheid beter te kunnen onderzoeken en begrijpen. Ondanks dat wordt aangenomen dat de mate van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen via het milieu laag is in vergelijking met beroepsmatige blootstelling, is het aantal personen dat mogelijk via deze route wordt blootgesteld hoog, inclusief potentieel meer gevoelige subgroepen (zoals kinderen en ouderen). Door de introductie van geografische informatie systemen (GIS) en verbeteringen in de beschikbaarheid van ruimtelijke datasets, wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar deze blootstellingsroute. Nederland is vrij uniek met een combinatie van een hoge populatiedichtheid en intensieve landbouw. Desalniettemin is er op dit moment nog geen methode beschikbaar

om milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen te schatten voor woonadressen.

Dezelfde eigenschappen die ervoor zorgen dat bestrijdingsmiddelen effectief zijn in het uitroeien of voorkomen van ziekten en plagen, maken deze stoffen potentieel toxisch voor andere organismen, inclusief mensen. Beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is geassocieerd met verschillende gezondheidseffecten, waaronder diverse vormen van kanker, respiratoire gezondheid en neurodegeneratieve aandoeningen. De ziekte van de Parkinson (PD) is een van de aandoeningen die vrij consequent in verband wordt gebracht met beroepsmatige bestrijdingsmiddelen blootstelling. Er zijn echter nog weinig aanwijzingen voor de rol die specifieke werkzame stoffen hierbij mogelijk spelen. Ook is nog niet duidelijk in hoeverre resultaten van epidemiologische studies uit de Verenigde Staten van Amerika (VS) of ontwikkelingslanden, direct relevant zijn voor de Europese en Nederlandse situatie. Tot nu toe heeft slechts één studie de relatie tussen beroepsmatige bestrijdingsmiddelen blootstelling en PD in Nederland onderzocht, en naar de mogelijke relatie tussen milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen en PD is nog niet gekeken (**hoofdstuk 1**). Dit resulteerde in de volgende onderzoeksdoelstellingen:

- 1) het ontwikkelen en toepassen van verbeterde methodiek voor het karakteriseren van beroepsmatige blootstelling en milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen voor verschillende epidemiologische studies, waarbij bestaande kennishiaten en uitdagingen worden meegenomen;
- 2) het onderzoeken van de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en PD in Nederland, in twee epidemiologische studies: NLCS, een cohort studie onder de algemene bevolking (beroepsmatige blootstelling) en PAGES, een patiënt-controle onderzoek binnen de ziekenhuis omgeving (milieublootstelling).

### Deel I. Methoden voor de karakterisering van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

Het karakteriseren van blootstelling aan specifieke bestrijdingsmiddelen is een grote stap vooruit om associaties die zijn gevonden tussen agrarische beroepen en gezondheidseffecten beter te begrijpen. De power van individuele studies om (zeldzame) blootstellingen aan bestrijdingsmiddelen te relateren aan (zeldzame) gezondheidseindpunten, kan echter beperkt zijn, en het

<sup>1</sup> Promotie instituut: Universiteit Utrecht; promotiedatum: 23 februari 2018

samenvoegen van gegevens uit verschillende studies (datapooling) kan deze power vergroten. Met het oog op datapooling zijn binnen het AGRICOH consortium methoden ontwikkeld om de karakterisering van levenslange beroepsmatige blootstelling aan geselecteerde werkzame stoffen en chemische groepen te harmoniseren, voor de drie deelnemende agrarische cohort studies: de Agricultural Health Study (AHS) uit de VS, de Agriculture and Cancer Study (AGRICAN) uit Frankrijk en cohort studie naar kanker in de Noorse agrarische populatie (CNAP) (**hoofdstuk 2**). In één van deze cohorten was reeds gedetailleerde zelf-gerapporteerde data verzameld over het gebruik van bestrijdingsmiddelen (AHS), maar voor de andere twee cohorten zijn land-specifieke gewasblootstellings-matrices (CEMs) ontwikkeld, gebaseerd op de registratie van bestrijdingsmiddelen en verkoopcijfers, terug tot 1950. Geschatte blootstellingen waren sterk gecorreleerd in AGRICAN (correlatiecoëfficiënt (R) 0.71) en CNAP (R 0.55), waar CEMs werden gebruikt, terwijl lage correlaties werden gevonden in AHS voor zelf-gerapporteerd gebruik van de verschillende bestrijdingsmiddelen (R 0.07). Voor een subgroep van AHS deelnemers is een vergelijking gemaakt tussen het zelf-gerapporteerde gebruik en de geschatte blootstelling op basis van een CEM. Hieruit bleek een matige tot slechte overeenstemming tussen de twee methoden en een substantiële overschatting van de blootstellingsprevalentie bij gebruik van een CEM. De lage specificiteit van de CEM benadering in het Noorse en Franse cohort, resulteerde in hogere correlaties dan intrinsiek aanwezig, hetgeen mogelijk een belemmering vormt bij het onderzoeken van effecten van individuele bestrijdingsmiddelen in de epidemiologische analyses die volgen. Verdere verfijning en een hogere specificiteit van de CEMs is gewenst. Dit zou kunnen worden bereikt door het verzamelen van aanvullende gegevens, uit bestaande externe databronnen of door input van deskundigen, over de waarschijnlijkheid van het gebruik van specifieke werkzame stoffen per gewas en tijdsperiode, evenals de frequentie en intensiteit van gebruik.

In Nederland hebben we historisch gebruik van bestrijdingsmiddelen in kaart gebracht met behulp van schattingen door deskundigen en de betrouwbaarheid en nauwkeurigheid van deze aanpak zijn geëvalueerd. Deze schattingen vormden de basis van een CEM (**hoofdstuk 3**). Voor zes belangrijke gewassen hebben twee deskundigen per gewas individueel een schatting gemaakt van het gebruik van verschillende werkzame stoffen die waren toegestaan als bestrijdingsmiddel op het gewas, tussen 1961 en 2005. Per blok van 5 jaar is een schatting gegeven van de waarschijnlijkheid van gebruik (percentage telers dat de stof doorgaans jaarlijks op het gewas gebruikt) en de frequentie van gebruik. De geselecteerde gewassen waren aardappelen, granen, mais, bieten, fruit en bollen (waarbij de schattingen zijn gemaakt op basis van tulpen, de grootste groep). Tezamen hebben deze gewassen grofweg 80% van het Nederlandse landbouwareaal beslagen sinds de jaren 60. De overeenstemming tussen de deskun-

digen was redelijk tot goed (iets hoger voor herbiciden en fungiciden dan voor insecticiden). Een vergelijking tussen de schattingen van de deskundigen en gegevens uit enquêtes onder telers door het centraal bureau van de statistiek (CBS), laat zien dat de schattingen van de waarschijnlijkheid (kw 0.48 tot 0.65) en frequentie van gebruik (kw 0.38 tot 0.68) relatief nauwkeurig zijn. Overeenstemming tussen deskundigen nam niet af verder terug in de tijd, wat enig vertrouwen gaf in de nauwkeurigheid en bruikbaarheid van deze schattingen voor het verdere verleden. De uiteindelijke CEM bestond uit 157 werkzame stoffen in totaal, die op enig moment op één of meer van de zes gewassen werden gebruikt, door minimaal 10% van de telers. Al deze stoffen zijn meegenomen in de verdere blootstelling karakterisering en analyses, omdat dit mogelijk meer inzicht geeft in het complexe mengsel van bestrijdingsmiddelen waaraan telers, agrarische arbeiders of omwonenden potentieel worden blootgesteld tijdens hun leven.

Als onderdeel van PAGES hebben we een ruimtelijk-temporeel model voor Nederland ontwikkeld, om milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen (individuele werkzame stoffen) te schatten, op basis van de teelt van gewassen in nabijheid van het woonadres (**hoofdstuk 4**). De woongeschiedenis uit het patiënt-controle onderzoek is gecombineerd met beschikbare data over agrarisch landgebruik in GIS, gegevens over gewasteelt uit de nationale landbouwtelling en de eerder ontwikkelde CEM. De gewasoppervlakte die naar schatting behandeld is met de verschillende werkzame stoffen (n=157), binnen 50m, >50-100m, >100-500m en >500-1000m van het woonadres, is gebruikt als indicator voor milieublootstelling aan deze bestrijdingsmiddelen op dit adres. Deze blootstellingsschattingen zijn gemaakt voor ieder adres waar de deelnemers sinds 1961 hebben gewoond en gesommeerd tot cumulatieve blootstelling. In vergelijking met andere studies waren de beschikbare gegevens over agrarisch landgebruik in onze studie van relatief hoge kwaliteit en ruimtelijke resolutie (25 bij 25m cellen), en beschikbaar voor verschillende tijdstippen sinds 1960. Desalniettemin waren deze datasets niet voor ieder individueel jaar beschikbaar, en de eerdere bestanden maakten geen onderscheid in specifieke gewassen. Daarom werd data van de landbouwtelling van het CBS gebruikt om het aandeel van individuele gewassen te berekenen per regio. Deze gegevens zijn gebruikt om een schatting te maken van de gemiddelde geteelde oppervlakte van de zes geselecteerde gewassen over meerdere aaneengesloten jaren, in nabijheid van de woonadressen.

De correlatie tussen de geschatte blootstelling aan de verschillende bestrijdingsmiddelen was in sommige gevallen hoog voor de controle deelnemers in PAGES (mediaan R voor blootstelling in 0-100m: 0.14, spreiding -0.10-1.00). In een kleine validatie exercitie zijn model schattingen vergeleken met metingen van bestrijdingsmiddelen in lucht en neerslag, beschikbaar voor 17 meetstations in

2000 en 2001. Matige tot hoge correlaties werden gevonden voor de 11 bestrijdingsmiddelen die hierbij in detail werden onderzocht, bijvoorbeeld tussen de gemeten concentraties in lucht en de model schattingen voor de meetstations, gebaseerd op gewasteelt binnen >100-500m (R 0.21-0.75). Over het geheel genomen lijkt de beschreven methode te resulteren in een accurate rangschikking van (woon) locaties op basis van de gemiddelde milieublootstelling aan specifieke bestrijdingsmiddelen. Het is echter nog niet duidelijk in hoeverre dit ook een goede schatting geeft van de persoonlijke blootstelling aan agrarische bestrijdingsmiddelen van personen op deze locaties. De methode kan worden gebruikt in onderzoek naar de mogelijke associatie tussen milieublootstelling aan verschillende bestrijdingsmiddelen en (lange termijn) gezondheidseffecten, al zal het niet voor alle stoffen mogelijk zijn uitspraken te doen over individuele effecten, door hoge correlaties tussen stoffen.

### *Deel II. Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de ziekte van Parkinson in Nederland*

Het PAGES patiënt-controle onderzoek was, voor zover bekend, de eerste studie in Nederland waarin naar de associatie tussen beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en PD is gekeken. In NLCS, een prospectieve cohort studie onder de algemene populatie, is als onderdeel van deze thesis een vergelijkbare analyse uitgevoerd, waarbij de associatie tussen beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en PD mortaliteit is onderzocht (**hoofdstuk 5**). NLCS is gestart met 58,279 mannen en 62,573 vrouwen, in de leeftijd van 55 tot 69 jaar, in september 1986. Beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is geschat op het niveau van functionele groepen (bestrijdingsmiddelen totaal, insecticiden, herbiciden en fungiciden), waarbij dezelfde 'beroepen-blootstellings-matrix' (ofwel job-exposure matrix: JEM) is gebruikt als in PAGES. Er werd geen significant verband gevonden tussen bestrijdingsmiddelen blootstelling en PD voor de mannelijke deelnemers in de studie (bv. ooit hoog blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen: HR 1.27, 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 0.86-1.88). De resultaten voor vrouwen waren niet stabiel door het lage aantal hoog blootgestelde vrouwen. De risicoschattingen waren vergelijkbaar met de eerder beschreven resultaten binnen PAGES, maar lager dan het gemiddelde risico dat werd gevonden in een meta-analyse van gepubliceerde studies. Mogelijke verbanden tussen blootstelling aan andere beroepsmatige risicofactoren en PD mortaliteit zijn ook bekeken in deze studie (oplosmiddelen, metalen, dieselmotoremissie, extreem laagfrequente magnetische velden (ELF-MV) en elektrische schokken). Tussen hoge blootstelling aan ELF-MV (ooit) en PD mortaliteit werd een significante associatie gevonden (HR 1.54, 95%CI 1.00-2.36), maar de waarde die aan deze bevinding wordt toegekend is beperkt, aangezien er geen trend te zien was over de cumulatieve blootstellingscategorieën en er geen aannemelijk biologisch werkingsmechanisme bekend is. Deze andere beroepsmatige risicofactoren zijn niet in

detail in deze thesis bediscussieerd, omdat de focus ligt op blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Sterke kanten van deze studie waren onder andere het grote aantal deelnemers (alhoewel het aantal hoog blootgestelde cases beperkt was), de prospectieve studie opzet, de gedetailleerde informatie over mogelijke confounders, waaronder roken, en de objectieve blootstellingskarakterisering waarbij gebruik werd gemaakt van JEMs en een volledige werkgeschiedenis. Beroepsmatige blootstelling aan specifieke werkzame stoffen is niet onderzocht in de huidige studie. Dit zou ook geresulteerd hebben in een laag aantal hoog blootgestelde personen per stof, aangezien het totaal aantal deelnemers dat ooit hoog blootgesteld is geweest aan bestrijdingsmiddelen in het algemeen al laag was, hetgeen te verwachten is in een studie onder de algemene bevolking.

In PAGES werd geen verband gevonden tussen hoge beroepsmatige blootstelling aan fungiciden, maar in een analyse waarbij de eerder ontwikkelde CEM in combinatie met zelf-gerapporteerde gewasteelt werd gebruikt om blootstelling aan specifieke werkzame stoffen te schatten, kwam een significante associatie tussen de fungicide benomyl en PD naar boven. Deze bevinding benadrukt de toegevoegde waarde van blootstellingskarakterisering op het niveau van individuele werkzame stoffen, om mogelijk relevante verbanden niet te missen.

In het verlengde van dit werk binnen PAGES, is het verband tussen milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen en het risico op PD onderzocht, onder deelnemers zonder een hoge beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (**hoofdstuk 6**). In totaal 352 patiënten met PD en 607 controle deelnemers vanuit het ziekenhuis zijn meegenomen in deze analyses. Hun woongeschiedenis is gegeocodeerd en kon met hoge precisie aan de coördinaten van de woning of het gebouw worden gekoppeld (83% van de adressen, overeenkomstig met 92% van de levensduur). Gebruik makend van het eerder ontwikkelende ruimtelijk-temporele model, werd cumulatieve milieublootstelling aan specifieke werkzame stoffen op het woonadres geschat. Niet enkel de bestrijdingsmiddelen die al regelmatig gesuggereerd zijn in relatie met PD zijn in deze studie meegenomen. Er is een brede screen uitgevoerd voor alle werkzame stoffen die mogelijk in Nederland zijn gebruikt sinds 1961, waaronder zowel reeds verboden stoffen als stoffen met een actuele toelating. Van de 157 werkzame stoffen die in totaal zijn onderzocht, waren er vier vooraf beschouwd als *a priori* relevant voor PD en deze vormden de hoofdanalyse (paraquat, maneb, lindaan en benomyl). De overige 153 stoffen zijn in een tweede, hypothesis genererende analyse bekeken. Voor beide analyses lag de focus voornamelijk op de kleinere afstanden tot het woonadres (0-50m, >50-100m).

Voor de vier *a priori* stoffen werden consistent niet-significante verhoogde risicoschattingen gevonden voor het hoogste tertiel van cumulatieve milieublootstelling. Voor paraquat werd wel een significante associatie met

PD gevonden wanneer een vertragingfactor ('lag') van 10 of 15 jaar werd meegenomen voorafgaand aan de diagnose, maar ook wanneer enkel naar recente blootstelling werd gekeken (vanaf 1990, overeenkomstig met betere gegevens over agrarisch landgebruik). In de tweede, hypothese genererende analyse, liet een aantal (gecorrleerde) bestrijdingsmiddelen (n=21) een significante associatie zien met PD, evenals een trend over de cumulatieve blootstellingscategorieën. Deze stoffen werden vooral gebruikt op aardappelen en granen. Door de hoge correlaties was het niet mogelijk binnen deze groep individuele stoffen te identificeren die verantwoordelijk waren voor de gevonden associatie. Voor zover bekend zijn er zijn geen andere epidemiologische studies of biologische mechanismen beschreven, die de bevindingen voor deze werkzame stoffen onderbouwen, maar het is goed mogelijk dat deze stoffen nog niet eerder in detail zijn onderzocht. Over het algemeen waren de risico schattingen hoger voor de kortere afstanden (0-50m en >50-100m), wat de suggestie wekt van een afstand-respons relatie. De resultaten suggereerden ook een associatie tussen de teelt van bollen (binnen 500m) en PD, maar deze analyse werd beperkt door het lage aantal deelnemers dat ooit aan bollenteelt in directe nabijheid van de woning is blootgesteld. Deze studie heeft enkele nieuwe aanwijzingen opgeleverd voor een verband tussen milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen en het risico op PD, en geeft hiermee nieuwe aanknopingspunten voor verder epidemiologisch en mechanistisch onderzoek.

Het werk dat is beschreven in deze thesis heeft geresulteerd in land-specifieke CEMs en een ruimtelijk-temporeel model dat milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen kan schatten voor Nederlandse adressen. Alle ontwikkelde methoden zijn gericht op het schatten van blootstelling aan individuele werkzame stoffen terug in de tijd. Ondanks verschillende verbeteringen in de studies in deze thesis ten opzichte van elkaar en ander gepubliceerd werk (o.a. het meenemen waarschijnlijkheid en frequentie van gebruik in de Nederlandse CEM, ruimtelijke en temporele data met relatief hoge resolutie), blijven de lage specificiteit en hoge correlaties tussen geschatte blootstellingen een probleem dat niet makkelijk kan worden opgelost. Voor een deel is dit onlosmakelijk verbonden met het gebruik van bestrijdingsmiddelen, waarbij meerdere stoffen in dezelfde tijdsperiode en/of op dezelfde locatie worden gebruikt. Anderzijds is dit toe te schrijven aan beperkingen van de gebruikte methoden om blootstelling te schatten (**hoofdstuk 7**).

Hoge correlaties beperken de mate waarin uitspraken kunnen worden gedaan over individuele effecten van bestrijdingsmiddelen op gezondheid in epidemiologische studies. Voor verdere verbetering van de beschreven methoden zullen aanvullende gegevens moeten worden verzameld over gewasteelt en het feitelijke gebruik van bestrijdingsmiddelen, met een hogere ruimtelijke en temporele resolutie, maar dit zal enkel mogelijk zijn voor

recente tijdsperiodes. Het huidige ruimtelijke-temporele model kan gebruikt worden in andere epidemiologische studies in Nederland. Voor onderzoeken gericht op meer recente, korte termijn blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, kunnen input gegevens van hogere kwaliteit worden gebruikt. Toekomstige studies zouden ruimtelijke modellen of indicatoren van milieublootstelling aan bestrijdingsmiddelen moeten combineren met metingen van bestrijdingsmiddelen in het milieu, de leefomgeving en de persoonlijke blootstelling, om de nauwkeurigheid van verschillende methoden te bepalen en meer inzicht te krijgen in de relevante blootstellingsroutes. Het lopende onderzoek 'bestrijdingsmiddelen en omwonenden' (OBO) zal deze punten tot op zekere hoogte adresseren, op zijn minst voor de bollenteelt.

De resultaten van deze thesis geven geen nieuwe inzichten wat betreft een verband tussen beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en PD, maar er zijn wel aanwijzingen gevonden voor een mogelijke associatie tussen milieublootstelling aan verschillende specifieke bestrijdingsmiddelen en het risico op PD. Voor de meerderheid van de onderzochte bestrijdingsmiddelen waren de risicoschattingen consequent hoger voor de categorie met de hoogste cumulatieve milieublootstelling en een kleinere afstand tot de woonadressen. Dit kan gezien worden als een indicatie dat de gevonden verhoogde risico's in deze studie eerder een daadwerkelijk effect zijn van agrarische blootstellingen, dan een toevalsbevinding. De teelt van bollen in nabijheid van woningen lijkt geassocieerd te zijn met PD en dit vraagt om verder onderzoek. De resultaten in deze thesis zullen verder onderzocht en herhaald moeten worden, maar uitgaande van een voorzorgsprincipe kan het raadzaam zijn om spuitvrije zones aan te houden tussen woonbestemmingen en agrarische velden, zoals op dit moment reeds gebeurd voor waterwegen. Automatische digitale registratie van bestrijdingsmiddelen gebruik door telers en routine monitoring van bestrijdingsmiddelen in verschillende milieucompartimenten kan in de toekomst wellicht een belangrijke bijdrage leveren aan nieuwe epidemiologische studies. Gezien de mogelijke nadelige effecten van bestrijdingsmiddelen op de humane gezondheid en ecosystemen, zou de overheid een actieve(re) rol moeten nemen in het opzetten van dergelijke gedetailleerde databases over bestrijdingsmiddelen gebruik en het toegankelijk maken van deze gegevens voor onderzoek.

ISBN: 978-94-6295-853-1

Email: m.brouwer@uu.nl

LinkedIn: <https://www.linkedin.com/in/maartje-brouwer-81372114/>