



**Miljø- og
Fødevarerministeriet**
Departementet

Kemikalier
Den 28. januar 2019

Anbefalinger for brug af epidemiologiske undersøgelser i risikovurdering af pesticider

Baggrund

Foreløbige resultater fra en endnu ikke offentliggjort epidemiologisk undersøgelse (en type befolkningsundersøgelse) har peget på en mulig statistisk sammenhæng mellem udvikling af børneleukæmi og mødrenes eksponering for visse pesticider under graviditeten. Undersøgelsen er igangsat af amerikanske forskere, men er baseret på danske data. Danske forskere har bidraget med data fra Cancerregisteret og fra den nationale fødselskohorte "Bedre sundhed i generationer", og med data om eksponeringen for specifikke pesticider, baseret på markbeliggenhed, afgrødetyper og årligt pesticidforbrug. De foreløbige resultater fra undersøgelsen blev præsenteret på en videnskabelig konference (ISEE) i Ottawa, Canada den 29. august 2018 af en amerikansk forsker ved foredraget "Residential Proximity to Agricultural Herbicides During Pregnancy and Childhood Leukemia in the Danish National Birth Cohort" ("Beboelsesmæssig nærhed til landbrugets ukrudtsmidler under graviditeten og børneleukæmi i den danske nationale fødselskohorte"). Undersøgelsen er endnu ikke færdig, og der er ikke kommet yderligere resultater.

På baggrund af undersøgelsens foreløbige resultater om pesticiders mulige bidrag til udvikling af blodkræft hos danske børn besluttede miljø- og fødevarerministeren at nedsætte en arbejdsgruppe til at følge op på undersøgelsen. Ifølge arbejdsgruppens kommissorium skal arbejdsgruppen bl.a. komme med fagligt bidrag til et notat (notat 1), udarbejdet af Miljø- og Fødevarerministeriet, med følgende opdrag:

"Beskrivelse af muligheder for at bruge befolkningsundersøgelser i vurdering af pesticider og hvad det betyder for vurdering af risikoen for gravide - herunder begrænsninger ved denne type undersøgelser og behov for yderligere undersøgelser."

Arbejdsgruppen består af:

- tre repræsentanter fra Miljø- og Fødevarerministeriets departement: kontorchef Lea Frimann Hansen (formand), teamleder Maria Sommer Holtze og fuldmægtig Karen Krzywkowski
- en repræsentant fra Sundhedsstyrelsen: læge Hilde Balling
- to repræsentanter fra Miljøstyrelsen: kontorchef Mette Hyldebrandt-Larsen og AC-specialkonsulent Susanne Hougaard Bennekou
- en repræsentant fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Beskæftigelsesministeriet: seniorforsker Karin Sørig Hougaard
- Aarhus Universitet (AU): professor emeritus Herman Autrup
- Danmarks Tekniske Universitet (DTU): professor Tine Hald



- Københavns Universitet (KU): professor Anne-Marie Nybo Andersen
- Syddansk Universitet (SDU): lektor Helle Raun Andersen
- Kræftens Bekæmpelse: seniorforsker Johnni Hansen

Notatet skal danne baggrund for, hvordan resultater af fremtidige epidemiologiske undersøgelser omhandlende pesticider og sygdomsudvikling skal håndteres, dvs. hvordan styrker og svagheder ved undersøgelserne skal vurderes, og hvordan resultaterne kan integreres i risikovurderingen af pesticider. Arbejdsgruppen har valgt at tolke kommissoriets oplæg bredt, således at notatet kan anvendes ved alle typer af epidemiologiske undersøgelser af pesticiders effekter på helbredet og ikke kun de, der omhandler gravide. Arbejdsgruppen har mødtes to gange og har efter to skriftlige kommenteringsrunder afsluttet notatet. Nedenfor følger en kort opsummering af gruppens anbefalinger til, hvordan epidemiologiske undersøgelser kan anvendes i risikovurderingen af pesticider med henvisning til tabeller og uddybning i arbejdsgruppens fulde notat 1.

Opsummering af arbejdsgruppens anbefalinger til anvendelse af epidemiologiske undersøgelser i risikovurderingen af pesticider.

Hvis en eller typisk flere epidemiologiske undersøgelser viser en statistisk sammenhæng mellem eksponering for et pesticid og en helbredseffekt, så anbefales en ekspertvurdering fra sag til sag baseret på følgende trin:

1. Vurdering af pålideligheden (reliabiliteten) af den enkelte epidemiologiske undersøgelse
2. Vurdering af evidensen for en årsagssammenhæng
3. Konklusion ift. undersøgelsens regulatoriske relevans

Epidemiologiske undersøgelser af pesticider vil aldrig stå alene, da de altid vil skulle ses i lyset af hele den toksikologiske datapakke, der er påkrævet ifm. myndighedernes godkendelse af et aktivstof og pesticidprodukter. Vurderingen af en mulig årsagssammenhæng, såvel som den endelige konklusion ift. regulatorisk betydning af epidemiologiske undersøgelser, vil derfor ske på baggrund af den samlede viden om pesticidet/pesticiderne. Mulige regulatoriske konsekvenser af epidemiologisk undersøgelser kan være et forbud mod salg og anvendelse af pesticidprodukter med indhold af de(t) undersøgte (aktiv)stof(fer) eller en begrænsning i anvendelsen, hvor dette ville være tilstrækkeligt til at eliminere en uacceptabel risiko. Et straksforbud af et godkendt aktivstof/pesticidprodukt kan kun ske, hvis der er åbenbar sandsynlighed for, at det vil udgøre en alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, og at denne risiko ikke kan styres på tilfredsstillende vis ved hjælp af risikobegrænsende foranstaltninger (jf. Europa-Parlamentets og Rådets forordning Nr. 1107/2009 ("pesticidforordningen"), artikel 69).



1. Vurdering af pålideligheden (reliabiliteten) af epidemiologiske undersøgelser

Hvis en epidemiologisk undersøgelse viser en statistisk sammenhæng mellem eksponering for et pesticid og en helbredseffekt, så skal pålideligheden af undersøgelsen vurderes som første trin. Vurderingen bør baseres på en overordnet vægtning af kvaliteten af følgende syv parametre, der hver især kan vurderes som værende af høj, middel eller lav kvalitet (jf. Tabel 1 i notat 1):

- Undersøgelsens overordnede design og udførelse ('Undersøgelsens design og udførelse')
- Udvalgelse af deltagere ('Population')
- Måling af eksponering ('Eksponeringsvurdering')
- Oplysninger om helbredseffekter ('Udfaldsvurdering')
- Hensyntagen til fejlkilder ('Konfounder'-kontrol)
- Relevant statistisk analyse ('Statistisk analyse')
- Fyldestgørende afrapportering ('Rapportering')

Undersøgelser, der samlet set findes at være af høj pålidelighed, kan anvendes direkte i risikovurderingen, mens undersøgelser af overordnet middel pålidelighed typisk anvendes supplerende. Undersøgelser af lav pålidelighed kan ikke anvendes i risikovurderingen og reguleringsmæssigt. Vurdering af pålideligheden af en undersøgelse vil typisk være en vurdering af en række uafhængige eksperter.

2. Vurdering af evidensen for en årsagssammenhæng

For undersøgelser af tilstrækkelig pålidelighed (høj og middel) er det næste trin en relevansvurdering af den epidemiologiske undersøgelse. I dette trin skal det vurderes, om der er en plausibel sammenhæng mellem den i undersøgelsen fundne statistiske sammenhæng mellem pesticideksponeringen og helbredseffekten, en såkaldt årsagssammenhæng. Vurdering af evidensen for en årsagssammenhæng bør baseres på en vægtning af nedenstående ti kriterier (jf. Tabel 2 i notat 1), herunder inddragelse af den øvrige toksikologiske viden. Vurderingen vil variere inden for et spektrum fra ingen til stærk evidens. Kriterierne er alene retningsgivende og vil ikke altid være opfyldt, så vægtningen af dem kræver ekspertvurdering fra sag til sag for at kvalificere, om der er en årsagssammenhæng, der sandsynliggør den statistiske sammenhæng.

Modificerede Bradford-Hill kriterier (jf. Tabel 2 i notat 1):

- 'Sammenhængens styrke og signifikans' – jo større og stærkere sammenhængen er ud fra den statistiske analyse, desto større er sandsynligheden for en årsagssammenhæng (en svag sammenhæng betyder dog ikke, at der ikke er en årsagssammenhæng)
- 'Sammenhængens konsistens' – er sammenhængen set i flere uafhængige undersøgelser?
- 'Specificitet' – jo mere specifik sammenhængen mellem eksponering og effekt er (ift. gruppe/område/effekt), desto større er sandsynligheden for en årsagssammenhæng
- 'Temporalitet' – sker eksponeringen tidsmæssigt før effekten ses?
- 'Biologisk gradient' – øges risikoen ved højere eksponering?



- 'Biologisk plausibilitet' – er der en biologisk mekanisme, der kan forklare sammenhængen?
- 'Logisk sammenhæng' – peger data fra den epidemiologiske undersøgelse og de øvrige toksikologiske undersøgelser i samme retning?
- 'Eksperimentel evidens' – er årsagssammenhængen vist eksperimentelt?
- 'Rækkefølge af nøglebegivenheder' – er der en klar beskrivelse af hver nøglebegivenhed i overensstemmelse med en etableret virkemåde (en såkaldt MoA¹) eller en konceptuel ramme med begivenhedskæder (en såkaldt AOP²) for en given helbredseffekt?
- 'Analogi' – hvis en effekt vides at være forårsaget af et stof, så er det mere sandsynligt, at et lignende stof giver samme effekt

3. Konklusion ift. undersøgelsens regulatoriske relevans

Hvis en eller typisk flere epidemiologiske undersøgelser peger på en sammenhæng mellem eksponering for et pesticid og en skadelig effekt på helbredet, skal de(n) evalueres for at vurdere, om de(n) skal inddrages i risikovurderingen af pesticidet. Første trin er en vurdering af den enkelte undersøgelses pålidelighed ud fra kvaliteten af en række parametre, der ved en overordnet vægtning kan kategoriseres som høj, middel eller lav (Tabel 1 i notat 1). Kun undersøgelser af høj eller middel pålidelighed bør inddrages i de følgende trin. Næste trin er en vurdering af evidensen for, om der er en årsagssammenhæng mellem eksponeringen for pesticidet og helbredseffekten, og i givet fald, hvor stærk den er, herunder en vurdering af om andre risikofaktorer med rimelighed kan udelukkes (jf. Tabel 2 i notat 1). I dette trin inddrages også den øvrige omfattende viden, der ligger til grund for godkendelsen af pesticidet. En epidemiologisk undersøgelse, der vurderes at have en høj pålidelighed, og hvor der vurderes at være en årsagssammenhæng, bør inddrages i risikovurderingen, hvor det på baggrund af en ekspertvurdering vurderes, om undersøgelsen kan have direkte regulatorisk relevans. En epidemiologisk undersøgelse, der alene viser en statistisk sammenhæng uden evidens for en årsagssammenhæng, har ikke direkte regulatorisk relevans, men kan medføre, at yderligere undersøgelser igangsættes. I de tilfælde, hvor en epidemiologisk undersøgelse ikke falder tydeligt i en af de to kategorier, vil der være behov for en ekspertvurdering, herunder af eventuelt yderligere vidensbehov ift. undersøgelsens betydning for risikovurderingen af pesticidet og dens eventuelle regulatoriske relevans. Beslutningstræet nedenfor er lavet som en hjælp under vurderingen af epidemiologiske undersøgelser og afspejler arbejdsgruppens overordnede anbefalinger i forhold til integrering af epidemiologiske undersøgelser i risikovurderingen af pesticider. Det skal understreges, at evalueringen af epidemiologiske undersøgelser er en kompliceret proces, der i alle trin kræver ekspertvurdering.

¹ Forkortelse for begrebet "Mode of Action"; virkemåde

² Forkortelse for begrebet "Adverse Outcome Pathway"; en konceptuel ramme med begivenhedskæder, der leder fra en initierende molekylær hændelse til en skadelig effekt for en organisme



Beslutningstræ for vurdering af epidemiologiske undersøgelser ift. risikovurdering af pesticider

Ved en statistisk sammenhæng skal **undersøgelsens pålidelighed** vurderes ud fra parametrene i notat 1, Tabel 1 og kategoriseres som **høj**, **middel** eller **lav**. Der skal bl.a. være særligt fokus på, at der er:

- relevant design og statistisk analyse (herunder vægt på undersøgelsens størrelse, styrke og konfidensinterval)
- taget hensyn til fejlkilder
- et pålideligt mål for eksponeringen

lav
→ Ingen regulatorisk relevans*

middel, høj ↓

Vurdering af **evidensen for en årsagssammenhæng** ud fra kriterierne i notat 1, Tabel 2. De er retningsgivende og vægtningen skal ske fra sag til sag. Der skal bl.a. være særligt fokus på, om der er:

- en høj styrke af associationen
- temporalitet (eksponeringen sker før effekten ses)
- biologisk gradient (proportionalitet mellem eksponering og effekt)
- biologisk plausibilitet (biologisk mekanisme, der kan forklare sammenhængen)
- sammenhæng mellem resultater fra den epidemiologiske undersøgelse og øvrige toksikologiske data

ingen
→ Ingen regulatorisk relevans*

↙ ↓ ↘
En undersøgelse af middel pålidelighed med en svag årsagssammenhæng har ikke direkte regulatorisk relevans*.

↓
Yderligere undersøgelser nødvendige

↓
En undersøgelse af hhv. middel eller høj pålidelighed med hhv. stærk eller svag årsagssammenhæng kræver ekspertvurdering fra sag til sag for at afgøre den regulatorisk relevans*. Yderligere undersøgelser vil typisk være nødvendige.

↙ ↓ ↘
En undersøgelse af høj pålidelighed med en stærk årsagssammenhæng har regulatorisk relevans*.

* Epidemiologiske undersøgelser vil indgå i det samlede beslutningsgrundlag ift. risikovurdering af den konkrete anvendelse af pesticidet, herunder inddragelse af eventuelle dyreforsøg eller andre undersøgelser, der støtter samme effekt. På den baggrund kan en regulatorisk relevans af en epidemiologisk undersøgelse vurderes. Regulatoriske konsekvenser kan være et forbud mod salg og anvendelse af pesticidet eller en begrænsning i anvendelsen, hvor dette ville være tilstrækkeligt til at eliminere en uacceptabel risiko.

Et straksforbud af et godkendt aktivstof/pesticidprodukt kan kun ske, hvis der er åbenbar sandsynlighed for, at det vil udgøre en alvorlig risiko for menneskers eller dyrs sundhed eller for miljøet, og at denne risiko ikke kan styres på tilfredsstillende vis ved hjælp af foranstaltninger (jf. pesticidforordningens artikel 69).