



**Miljø- og
Fødevareministeriet**
Departementet

Kemikalier

Den 28. januar 2019

Notat 2 fra arbejdsgruppen vedr. en mulig sammenhæng mellem børneleukæmi og fire pesticider

Opsamling

De meget foreløbige data fra de amerikanske forskere viser alene en statistisk sammenhæng mellem de gravides potentielle udsættelse for en række pesticider og en forøget risiko for udvikling af børneleukæmi. Der er ikke beskrevet en biologisk mekanisme for sammenhæng mellem børneleukæmi og pesticiderne. Endvidere viser beskrivelsen af de fire stoffers toksikologiske profil, at stofferne ikke i øvrigt mistænkes for at være kræftfremkaldende. Miljø- og Fødevareministeriet har været i kontakt med forskerne, og de understreger, at deres data ikke er færdiganalyserede og derfor kan ændre sig. Der er fx flere usikkerheder omkring beregningen af de gravides udsættelse for pesticider, og der mangler viden om, hvorvidt de gravide overhovedet har været udsat for stofferne. De foreløbige resultater vurderes ikke at være anvendelige i reguleringen af pesticiderne. Når forskerne er færdige med deres undersøgelse og har offentliggjort den, vil det være relevant at vurdere undersøgelsen ift. arbejdsgruppens notat 1, der omhandler mulighederne for at bruge befolkningsundersøgelser i vurdering af pesticider.

Indhold

1.	Introduktion	3
2.	Vurdering af de fire konkrete stoffer i forhold til en mulig risiko for børneleukæmi	5
2.1.	Beskrivelse af data, der er inddraget i undersøgelsen	5
2.1.1.	Fødselskohorten BSIG og Cancerregistret.....	5
2.1.2.	Geografisk fordeling af data for afgrøder.....	5
2.1.3.	Pesticidforbrug.....	6
2.1.4.	Geografisk fordeling af pesticidforbruget	7
2.2.	Eksponeringsveje	9
2.2.1.	Afdrift.....	9
2.3.	Godkendelse af de fire pesticider i EU og deres toksikologiske profil	10
2.4.	Biologisk årsagssammenhæng	15
3.	Vurdering af hvilke testmetoder, der kunne udvikles med henblik på at få mere viden om en evt. sammenhæng mellem pesticider og børneleukæmi	16
4.	Yderligere undersøgelser, der kan bidrage til at få afklaret risikoen, herunder hvilke nyere danske data der kan inddrages	16
4.1.	Yderligere undersøgelser, der kan bidrage til at få afklaret risikoen..	16
4.2.	Beskrivelse af nyere danske data, der vil kunne inddrages	17

1. Introduktion

Amerikanske forskere fra *National Cancer Institute* præsenterede den 29. august 2018 foreløbige resultater fra en befolkningsundersøgelse, der viste en mulig sammenhæng mellem visse pesticider og børneleukæmi. Undersøgelsen er baseret på danske data og blev præsenteret på en international videnskabelig miljøforsknings-konference (ISEE) i Canada. Forskere fra Statens Serum Institut har bidraget med data fra den Nationale Fødselskohorte, ”Bedre sundhed i generationer (BSIG)”, mens Aarhus Universitet, Nationalt Center for Miljø og Energi (DCE), har bidraget med data om markbeliggenhed, afgrødetyper og pesticidforbrug.

Leukæmi er en gruppe af ondartede sygdomme i kroppens blodlegemer. Børneleukæmi er en sjælden sygdom, der hvert år rammer ca. 45 børn i Danmark. I alt får ca. 150 børn i Danmark en eller anden kræftsygdom hvert år. Cirka 8 ud af 10 børn med leukæmi har såkaldt akut lymfoblastær leukæmi (ALL), og hovedparten af resten har akut myeloid leukæmi (AML). Lymfoblastær og myeloid henviser til to forskellige typer af hvide blodlegemer. Hvis man har akut leukæmi, så er der for mange umodne celler i ens blod og knoglemarv, hvilket gør, at cellerne ikke fungerer normalt. Sygdommen opstår hyppigst hos børn under 5 år. Oftest er årsagen til leukæmi ukendt. Sygdommen er ikke arvelig. Miljøfaktorer har i sjældne tilfælde afgørende betydning. F.eks. sås en øget forekomst af leukæmi hos mennesker, der blev udsat for stråling i forbindelse med atombombekatastrofen i Hiroshima. Den moderne behandling, der er intensiv og langvarig, helbreder over 80 % af børn med leukæmi, men mange af dem lider desværre af senfølger efter behandlingen.

Undersøgelsen er den første af sin slags, da forskerne har analyseret data på en ny måde. Undersøgelsen handler om danske børn, og derfor vurderede Miljø- og Fødevareministeriet (MFVM), at der var en særlig grund til at tage den meget alvorligt, også selvom der er flere usikkerheder forbundet med undersøgelsen.

På baggrund af undersøgelsens foreløbige resultater besluttede miljø- og fødevareministeren at nedsætte en arbejdsgruppe til at følge op på undersøgelsen. Af kommissoriet for arbejdsgruppen fremgår det, at arbejdsgruppen skal komme med fagligt bidrag til nærværende notat, udarbejdet af MFVM, med følgende opdrag:

”Vurdering af de fire konkrete stoffer i forhold til en mulig risiko for børneleukæmi samt vurdering af hvilke testmetoder, der kunne udvikles med henblik på at få mere viden og hvilke yderligere undersøgelser, der kan bidrage til at få afklaret risikoen, herunder hvilke nyere danske data der kan inddrages.”

De foreløbige resultater viser en statistisk signifikant forøget risiko for udvikling af leukæmi hos børn, når moderen under graviditeten har været udsat for en række pesticider baseret på de valgte eksponeringsberegninger. For fire pesticidaktivstoffer peger forfatterne på, at deres beregnede høje dosering gav en signifikant forhøjet risiko. De fire aktivstoffer indgår i ukrudtsmidler, som primært har været anvendt til bekæmpelse af ukrudt i korn. De var godkendt i perioden 1996-2003, som den foreløbige undersøgelse dækker. Siden da er ét af pesticidaktivstofferne, ioxynil, blevet forbudt i EU. Ioxynil blev forbudt i 2015 med et

anvendelsesforbud i Danmark senest per 28.11.2016. Pendimethalin har i Danmark fået nedsat den tilladte dosering i 2010 og i 2017 fået en restriktion indført i godkendelsen i EU, og produkter med det stof skal revurderes i Danmark indenfor kort tid. Bromoxynil er tæt på et EU-forbud af andre årsager, og midler med fluroxypyr er revurderet i Danmark i 2016 og aktivstoffet skal revurderes i EU i 2021.

Forskerne har endnu ikke offentliggjort deres undersøgelse, og arbejdsgruppen har derfor ikke haft en udførlig beskrivelse af studiet på skrift til rådighed i forbindelse med udarbejdelsen af nærværende notat. MFVM har været i kontakt med forskerne og haft mulighed for at stille uddybende spørgsmål til præsentationen. Besvarelsen af disse spørgsmål er inddraget i notatet. De amerikanske forskere har over for ministeriet anført, at de foreløbige resultater ikke er endelige, og at de har flere analyser, der skal gennemføres. De yderligere analyser kan ændre fortolkningen af deres resultater. Det er derfor ikke endeligt afgjort, om der er en mistanke om en sammenhæng mellem brugen af de pågældende pesticider og udviklingen af børneleukæmi.

I det følgende gennemgås den eksisterende viden omkring de fire pesticider pendimethalin, bromoxynil, ioxynil og fluroxypyr i relation til undersøgelsen og yderligere undersøgelser, der kunne være relevante.

2. Vurdering af de fire konkrete stoffer i forhold til en mulig risiko for børneleukæmi

2.1. Beskrivelse af data, der er inddraget i undersøgelsen

2.1.1. Fødselskohorten BSIG og Cancerregistret

Den amerikanske undersøgelse er baseret på data fra den danske Nationale Fødselskohorte BSIG, som er leveret af forskere fra Statens Seruminstitut. I BSIG har man registreret en række data om ca. 100.000 børn, som er født i perioden 1996-2003, og deres mødre. I BSIG har man registreret forekomst af leukæmi hos børnene (<15 år) på basis af data fra Cancerregistret.

Data er indsamlet under graviditeten og ved fødslen, og suppleres løbende med data om de inkluderede børn. Der er lavet opfølgende undersøgelser, da børnene var hhv. 7, 11 og 14 år. Derudover bliver alle børn fra BSIG kontaktet, når de fylder 18 år, og spurgt, om de ønsker at være med fremover. Kun få melder fra, hvilket giver basis for nye undersøgelser – også når de unge selv begynder at stifte familie.

2.1.2. Geografisk fordeling af data for afgrøder

Der er i den amerikanske undersøgelse foretaget en sammenligning mellem børn med leukæmi, hvor mødrene under graviditet har boet under 500 meter fra landbrugsområder med anvendelse af visse pesticider og en kontrolgruppe. I kontrolgruppen har kvinderne under graviditeten ikke boet nær marker. Det er Aarhus Universitet, DCE, der har bidraget med danske data om markbeliggenhed og afgrødetyper. Den geografiske placering af markerne og de dyrkede afgrøder er baseret på data fra Landbrugsstyrelsen. Landbrugsstyrelsen modtager hvert år indberetninger fra landmændene i de såkaldte fællesskemaer, der udfyldes i forbindelse med ansøgninger om arealstøtte. Af disse data fremgår det, hvilke afgrøder landmanden søger støtte til på de forskellige marker defineret ved de såkaldte markblokke. Indberetningerne fra 1996 til 2008 er opgjort på markblokke og ikke på markniveau. Ud fra data fremgår det ikke, hvor f.eks. tre registrerede afgrøder findes indenfor markblokken – men det vurderes af DCE ikke at være et stort problem, når der anvendes en radius på 500 meter fra kvindernes bopæl¹.

De foreløbige resultater fra undersøgelsen viser, at den beregnede risiko har været forhøjet, hvis der inden for en radius på 500 m fra de gravide kvinders bopæl var:

- mere end 14 ha med landbrugsafgrøder (mest korn-afgrøder)
- stort areal af vintersæd og vårsæd
- tilstedeværelse af mindre almindelige afgrøder (græskløver, ærter og majs)

Risikoen var særligt forøget ved en høj andel af korn på de omkringliggende marker, men også mindre afgrødetyper som kløvergræs, ærter og majs viste øget risiko for udvikling af

¹ Ifølge oplysninger fra Steen Gyldenkerne, DCE, Aarhus Universitet.

børneleukæmi. Det er især bemærkelsesværdigt, at der synes at være et link mellem tilstedeværelsen af en stor andel af kløvermarker i nærområdet og udvikling af børneleukæmi, når den type afgrøde typisk ikke sprøjtes i særlig høj grad med pesticider. For de mest udbredte afgrøder, vurderer de amerikanske forskere, at der er tilstrækkelig statistisk styrke til at vurdere statistisk association, hvilket til gengæld ikke er tilfældet for de specifikke aktivstoffer. De amerikanske forskere overvejer, om den tilsyneladende sammenhæng kan skyldes andet, såsom nærhed til husdyrbrug. De amerikanske forskere har oplyst, at de i første omgang udelukkende vil gå videre med analyserne på afgrødeniveau, og derefter vil de gå videre med at undersøge, om de kan se en sammenhæng til pesticider.

Hvis der er den sammenhæng mellem børneleukæmi og pesticider, som de foreløbige resultater fra den amerikanske forskergruppe indikerer, så kan det estimeres, at der i den givne undersøgelse vil opstå omkring et ekstra tilfælde af børneleukæmi hvert andet år som følge af mors udsættelse for pesticider under graviditeten, målt som bopæl nær landbrug med brug af pesticider.

2.1.3. Pesticidforbrug

Til brug for den amerikanske undersøgelse er forbruget af pesticider baseret på salgstal for pesticiderne de pågældende år i perioden 1996-2003 og anvendt som proxy for mødrenes pesticidudsættelse. De solgte mængder af aktivstof fremgår for hvert år i Miljøstyrelsens årlige bekæmpelsesmiddelstatistik. Det fremgår ikke af statistikkerne, om nogle af aktivstofferne evt. anvendes i kombination ved at mikse dem i pesticidsprøjtens tank. Fx blev pendimethalin tidligere bl.a. anvendt i efteråret i vintersæd i blanding med isoproturon indtil isoproturon blev forbudt i 1999 (dog blev der givet en dispensation til anvendelse af stoffet i 2000). Salgstallene for perioden 1996-2016 fremgår af nedenstående boks. Efter at isoproturon blev forbudt er salget af pendimethalin faldet og pendimethalin anvendes nu primært til vintersæd, hvor stoffet blandes med prosulfocarb. Denne viden kræver et indgående kendskab til anvendelse af midlerne og synes ikke medtaget i undersøgelsen.

Salgstallene for pesticider er ikke nødvendigvis et godt estimat for forbruget af pesticider, da der nogle år er indkøbt flere pesticider end, der er anvendt, med det resultat, at der de efterfølgende år er indkøbt færre pesticider. Fx blev der forud for perioden 1996-2003 i 1995 solgt langt flere pesticider end i de følgende år. Ifølge Bekæmpelsesmiddelstatistik 1995, der kan findes på Miljøstyrelsens hjemmeside, var der to hovedårsager til det høje salg i 1995. For det første blev der i 1995 anvendt markant flere ukrudtsmidler i efteråret end ellers, da der var gunstige betingelser for bekæmpelse. For det andet blev der indført en ny afgift ved årsskiftet 1995-1996, hvilket formodentlig har ført til en hamstring af midler, der så er anvendt de efterfølgende år. Det registrerede mersalg fordeler sig dog meget ujævnt på hovedgrupperne af midler (svampemidler, insektmidler mm.). En anden ulempe ved at anvende salgstal er, at et aktivstof kan være blevet forbudt i den undersøgte periode, som det er tilfældet med fx stoffet isoproturon, som ikke er medtaget i undersøgelsen. Stoffet blev forbudt at anvende per 1.12.1999. I de foreløbige data fra undersøgelsen indgår anvendelse af isoproturon ikke. I det hele taget er det kun ukrudtsmidler, der indgår i undersøgelsen, fordi de anvendes i størst mængde, men det udelukker ikke, at insekt- eller svampemidler kunne være relevante at inddrage.

Solgte mængder af aktivstofferne pendimethalin, bromoxynil, fluroxypyr, ioxynil og isoproturon opgjort ud fra Miljøstyrelsens årlige bekæmpelsesmiddelstatistikker.

De solgte mængder er angivet i kg.

Årstal	Pendimethalin	Bromoxynil	Fluroxypyr	ioxynil	Isoproturon
1996	267.328	33.142	17.790	86.102	523.547
1997	357.928	96.181	28.302	92.130	541.365
1998	374.158	80.192	30.868	80.937	433.725
1999	185.438	56.463	40.207	71.430	247.525
2000	243.256	42.327	18.463	39.468	10.275
2001	250.101	44.909	25.095	43.041	Ej godkendt
2002	98.813	54.489	23.384	53.361	Ej godkendt
2003	129.969	64.101	22.484	62.500	Ej godkendt
2004	146.418	53.066	30.680	50.786	Ej godkendt
2005	133.333	44.130	36.938	41.688	Ej godkendt
2006	170.852	46.338	22.141	43.868	Ej godkendt
2007	165.674	46.505	27.691	43.358	Ej godkendt
2008	166.923	47.148	33.385	43.089	Ej godkendt
2009	89.640	47.917	37.936	44.655	Ej godkendt
2010	146.800	33.788	32.129	26.461	Ej godkendt
2011	113.949	23.537	41.322	21.095	Ej godkendt
2012	257.771	69.335	42.177	62.037	Ej godkendt
2013	131.898	47.172	44.381	44.028	Ej godkendt
2014	29.420	11.827	40.530	9.502	Ej godkendt
2015	28.301	193	41.866	70	Ej godkendt
2016	33.807	15.431	27.562	Ej godkendt	Ej godkendt

2.1.4. Geografisk fordeling af pesticidforbruget

Forbruget af pesticiderne er fordelt på de forskellige afgrøder på baggrund af indberetninger af sprøjtejournaler fra 2012-13. Forbruget af forskellige aktivstoffer i pesticider har ændret sig væsentligt over tid af forskellige årsager. Fx kan der være indført begrænsninger i anvendelserne, et andet aktivstof vise sig at være mere effektivt over for en problematisk skadevolder end det hidtil anvendte eller et aktivstof kan over tid anvendes i andre afgrøder end oprindeligt.

Det fremgår af Miljøstyrelsens årlige bekæmpelsesmiddelstatistikker, at forbruget af pesticider i perioden 1996-2016 for tre af de nævnte stoffer har ændret sig markant, hvis man blot ser på de solgte mængder:

- pendimethalin er faldet fra 270-370 tons til ca. 30 tons om året
- bromoxynil er faldet fra 50-100 tons til ca. 15 tons om året
- fluroxypyr har været på ca. 20-40 tons om året i hele perioden
- ioxynil er faldet fra ca. 85 til ca. 40 tons om året indtil 2013, hvorefter salget var minimalt indtil forbuddet i 2015
- isoproturon har været solgt i langt større mængder end de ovennævnte fire stoffer, der indgår i undersøgelsen, med ca. 500 tons om året i 1996-1998, hvorefter salget faldt pga. forbuddet. Fra 2001 er stoffet ikke længere solgt i Danmark.

Den geografiske fordeling af pesticidforbruget vil afhænge heraf og det vurderes væsentligt at tage højde for disse ændringer, hvilket ikke er tilfældet i undersøgelsen.

Hvis et stof virker under graviditeten, er det desuden vigtigt at få eksponeringen fastlagt i forhold til fødselstidspunktet. Fx er det vigtigt at inddrage viden om, hvilken tid på året pesticiderne er anvendt, da nogle af stofferne primært eller stort set altid er anvendt om efteråret. Dette er der ikke taget højde for i den amerikanske undersøgelse. I stedet er pesticidforbruget ifølge forskerne fordelt med 60 % om foråret og 40 % om efteråret. Forskerne har i deres præsentation oplyst, at de vil se nærmere på eksponeringen i de enkelte trimestre af graviditeten².

MFVM har været i kontakt med forskerne som understreger, at data ikke er færdiganalyserede og derfor kan ændre sig. Forskerne arbejder på at fordele det anslåede forbrug af pesticider på en mere retvisende måde. DCE er fx i gang med at undersøge, om forbruget på afgrødetype i 2012/2013 baseret på sprøjtejournaldata i Miljøstyrelsens Bekæmpelsesmiddelstatistik fordeler sig som i undersøgelsesperioden 1996-2003, som de har antaget. Dette gør de ved at sammenligne den fordeling af afgrøder, der blev antaget for hvert af aktivstofferne i det pågældende år. Det fremgår således af hvert års bekæmpelsesmiddelstatistik, hvordan eksperterne på Aarhus Universitet, Institut for Agroøkologi (tidligere det jordbrugsvidenskabelige fakultet) har fordelt de solgte mængder af pesticider på hovedafgrøderne. Desuden vil forskerne se på anvendelsen af isoproturon, da de ikke har inkluderet dette stof i deres analyse, selvom det har været anvendt i perioden. Det er vigtigt for deres konklusioner, at de med størst mulige sikkerhed, kan sige, hvilke mødre, der under graviditeten har boet i nærheden af marker, hvor der sprøjtes med ovennævnte pesticider. Der har været flere usikkerheder forbundet med det første datasæt, de har anvendt.

² Ifølge oplysninger fra Steen Gyldenkerne, DCE, Aarhus Universitet.

2.2. Eksponeringsveje

2.2.1. Afdrift

I undersøgelsen formodes mødrene at være blevet udsat for pesticiderne gennem luften, når pesticiderne er blevet sprøjtet ud på markerne omkring dem. De amerikanske forskere har oplyst, at de har anvendt en række forskellige afstande fra bopæl til marker i undersøgelsen, som alle vil blive præsenteret i deres endelige beskrivelse af undersøgelsen. Afstandene fra 100 meter til 1.000 meter repræsenterer en række afstande, hvortil pesticiderne kan formodes at være spredt som følge af afdrift, både under og efter udbringningen. I deres præsentation ved konferencen i Canada, af de foreløbige resultater, refererede de til undersøgelser, der viser:

- en øget udsættelse for pesticider af beboere nær marker med afgrøder
- en øget pesticidkoncentration i husstøv fra hjem med en øget afgrødetæthed inden for en afstand af 500-750 meter
- en øget koncentration af nedbrydningsprodukter af pesticider i urinen hos børn og voksne, der bor på landet.

I forbindelse med godkendelse af plantebeskyttelsesmidler skal der, udover for de mennesker, der anvender plantebeskyttelsesmidler og arbejder med sprøjtede planter, også vises sikker anvendelse for mennesker (herunder børn), der lever i nærheden af områder, hvor pesticiderne anvendes, og som tilfældigt kan udsættes for dem. Disse vurderinger er foretaget for ansøgninger modtaget siden 14. juni 2011, for så vidt angår forbipasserende, og siden 1. januar 2016 for beboere, der lever i nærheden af, hvor der bliver sprøjtet. I beregningsmodellerne tages der højde for fire eksponeringsveje for mennesker, der bor nær marker: direkte afdrift, fordampning, deponering på jorden fra afdrift samt indtrængning i behandlede afgrøder. For små børn (<3 år) inddrages ifm. eksponering fra jorddeponering også bidrag fra "hånd-til-mund" og "objekt-til-mund". Modellerne tager således højde for mere end blot afdrift og fordampning, men fx indhold af pesticider i støv indendørs er ikke inddraget³.

Til etablering af sikre niveauer for befolkningen foreligger der omfattende data på det aktive stof i pesticiderne, og på den baggrund kan der fastsættes referencedoser, dvs. doser hvor der vil være en acceptabel risiko. Referenceværdierne beskytter alle befolkningsgrupper, inklusive gravide, det ufødte barn og børn. Ifølge Miljøstyrelsen er gravide, som opholder sig i nærheden af områder, hvor der sprøjtes, beskyttet med den nuværende godkendelsespraksis.

³ EFSA (European Food Safety Authority), 2014. Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. EFSA Journal 2014;12(10):3874, 55 pp., doi:10.2903/j.efsa.2014.3874
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3874>

Der udføres særskilte risikovurderinger for forbipasserende og beboere. Det forudsættes i de beregninger, at beboere og forbipasserende ikke bærer særligt beskyttelsesudstyr. Ved nogle anvendelser er det nødvendigt med afstandskrav på op til 10 meter og/eller driftsreducerende dyser på sprøjteudstyret. I så fald er det et vilkår ved godkendelse af midlet, og det skal angives på etiketten. Hvis afstandskrav på 10 meter ikke giver tilstrækkelig beskyttelse, bliver midlet ikke godkendt til den pågældende anvendelse.

Pendimethalin fik en fornyet godkendelse i EU i 2017, der gælder til slutningen af 2024. Produkterne med pendimethalin skal nu revurderes i Danmark, hvor de vil blive vurderet efter de nyeste regler. Bromoxynil fik en fornyet godkendelse i EU i 2005, der gælder til slutningen af 2019. Det forventes at aktivstoffet bromoxynil ikke får en fornyet godkendelse, da det opfylder afskæringskriterierne i pesticidforordningen. En fornyet vurdering af produkter med bromoxynil afventer beslutningen i EU. De produkter, der er godkendt til markedsføring i Danmark i dag med bromoxynil, er senest vurderet og godkendt i 2014 og 2016. Fluroxypyr fik en fornyet godkendelse i EU i 2012, der gælder til slutningen af 2021. Produkterne med fluroxypyr er revurderet i Danmark i 2016, hvor der er foretaget risikovurdering for bystanders (forbipasserende).

2.3. Godkendelse af de fire pesticider i EU og deres toksikologiske profil

Pesticidernes toksikologiske profil beskrives i forbindelse med EU-vurderingen af stofferne. Godkendelse og fornyet godkendelse af pesticid-aktivstoffer i EU forløber som følger: Et medlemsland udpeges til at være den rapporterende medlemsstat. De skal vurdere alle de studier, som industrien har indsendt til støtte for vurderingen. Industrien har også pligt til at indsamle og afrapportere alle relevante undersøgelser publiceret i den åbne litteratur, inklusive relevante befolkningsundersøgelser. Den rapporterende medlemsstat skal vurdere, om studiet lever op til gældende kvalitetskrav og guidelines fastsat af OECD, og detaljeret afrapportere alle fund og vurdere disse. Dette arbejde resulterer i et udkast til en vurderingsrapport, som eksperter fra alle medlemslande, EFSA, ansøger og offentligheden kan kommentere. I Danmark er det eksperter fra Miljøstyrelsen og Danmarks Tekniske Universitet, som deltager i dette arbejde.

Den rapporterende medlemsstat skal derefter svare på kommentarerne fra alle interessenter og ud fra dette, kan der identificeres emner, hvor der er uenighed, hvor der måske skal bedes om yderligere data og lignende. Disse emner tages op til drøftelse på et ekspertmøde, som EFSA afholder, hvor alle medlemslande bliver inviteret til at deltage. Herefter bliver vurderingsrapporten lavet færdig, og EFSA laver en konklusion, som danner grundlag for beslutning om godkendelse eller ikke-godkendelse i den stående komité for fødevarekæden og dyresundhed.

Det er Miljøstyrelsens vurdering, at den vurderingsproces, som allerede findes:

- sikrer, at der er meget omfattende data tilgængelig
- at data undergår en grundig vurdering af mange eksperter
- der er mekanismer, som sikrer, at en godkendelse til enhver tid kan blive genstand for re-evaluering om nødvendigt

Det bemærkes endvidere, at EFSA er et uafhængigt agentur under EU, som er etableret i 2002 ved forordning (EF) 178/2002. EFSA's formål er at arbejde upartisk med risici i fødevarerækeden, og EFSA leverer forskningsbaseret rådgivning og input til brug for risikohåndtering i Europa.

Bromoxynils første godkendelse under forordningen i EU stod til at udløbe 31. juli 2018, og stoffet er derfor under revurdering med en forlænget godkendelse til 31. juli 2019. I forbindelse med revurderingen af bromoxynil har EFSA udarbejdet en såkaldt konklusionsrapport, der blev publiceret i april 2017⁴. EFSA vurderer, at stoffet er moderat til meget giftigt ved indtagelse og inhalation, men af lav giftighed ved optagelse gennem huden. Stoffet er ikke øjenskadeligt eller øjenirriterende og ikke hudirriterende. Bromoxynil er fundet at være allergifremkaldende ved hudkontakt. I korttidsforsøg ses effekt på leveren og effekt på skjoldbruskkirtlen. Stoffet er ikke vist at være genotoksisk. I langtidsforsøg ses forekomst af leverkræft hos mus. Der er fortaget studier, der har kunnet vise mekanismen i forbindelse med udvikling af denne kræftform hos mus, og det kan påvises, at denne type af kræftudviklingsmekanisme ikke forekommer hos mennesker⁵.

Hos både rotter og kaniner ses effekt på fostre, og stoffet er derfor foreslået opklassificeret mht. fosterskadelige egenskaber. I rotter ses effekter såsom øget forekomst af ekstra ribben og et enkelt tilfælde af indsnævring i hovedpulsårens bue ved mellemste undersøgte dosis (i fravær af toksicitet i moderdyrene) og ved højeste undersøgte dosis ses yderligere tilfælde af indsnævring i hovedpulsårens bue, øjenmisdannelser, mellemgulvsbrok og fusion af ribben. Der ses også forøget tab af embryoer/fostre efter implantationen. I kaniner ses effekter såsom øget forekomst af ekstra ribben og manglende udvikling af galdeblæren ved laveste undersøgte dosis (i tilstedeværelse af toksicitet i moderdyrene), og ved højere dosis ses misdannelser som vand i hovedet, effekter på knogleforbeningen samt samme type øjenmisdannelser som i rotter og også forøget tab af embryoer/fostre efter implantationen. I den oprindelige EU vurdering var stoffet klassificeret som skadeligt for fostre i kategori 2 ("mistænkt for at skade det ufødte barn"), men på baggrund af data og reviderede vurderingsprincipper, er stoffet nu foreslået opklassificeret til en mere alvorlig kategori som skadeligt for fostre i kategori 1B: "kan forårsage skade i det ufødte barn". En klassificering

⁴ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4790>

⁵ Mekanismen bag levertumorerne i mus er vist at være gennem PPAR α induktion. Denne mekanisme er fundet ikke at være relevant for mennesker jf. CLP-kriterierne; se https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5

som fosterskadelig i kategori 1B, ville betyde at stoffet falder for ét af de såkaldte afskæringskriterier.

På baggrund af den eksisterende/tidligere klassificering som fosterskadeligt i kategori 2 i kombination med den observerede effekt på skjoldbruskkirtlen (som er en del af hormonsystemet), kan Bromoxynil opfylde de midlertidige kriterier for hormonforstyrrende egenskaber. Effekten på skjoldbruskkirtlen kan nemlig være hormonmedieret, men dette kunne ikke endeligt bekræftes på baggrund af de foreliggende data.

Der er altså to indikationer for ikke at forny godkendelsen alene på stoffets iboende egenskaber: Hvis det vurderes at være fosterskadeligt i kategori 1B, og hvis det vurderes at være hormonforstyrrende. Hvis den endelige vurdering fra Kommissionen bliver, at stoffet opfylder et eller begge disse afskæringskriterier, er det grund til at foreslå ikke-fornyelse af godkendelse af stoffet.

Det springende punkt mht. fosterskadelig effekt er, at der nu ligger en foreslået klassificering men ikke en harmoniseret klassificering, og selvom "foreslået" og "harmoniseret" klassificering er ligestillet iht. pesticidforordningen, har der været adskillige eksempler på, at flere medlemslande har været imod at basere en beslutning om ikke-godkendelse alene på en foreslået klassificering (især FR står stærkt på den holdning).

Det springende punkt mht. evt. hormonforstyrrende effekt pga. kombination af den harmoniserede klassificering som fosterskadeligt kategori 2 og effekt på skjoldbruskkirtlen, er, at det ikke er bevist at effekt på kirtlen er hormonmedieret.

Hvis stoffet af KOM vurderes ikke at falde for afskæringskriterierne, er det relevant at se på risikovurderingen. Denne viser, at eksponering af sprøjteførere, arbejdere, forbipasserende og naboer ligger under den tilladte grænseværdi, selvom de toksikologiske grænseværdier er blevet sat ned i forbindelse med revurderingen. Eksponeringsværdier ligger mellem 11 og 73 % af AOEL, og dermed vurderes det, at anvendelsen er sikker. Det er også vurderet, at anvendelse for forbrugere (via fødevarer) er sikker, da eksponeringen ligger langt under de tilladte grænseværdier (ca. 4 % af ADI og ca. 1 % af ARfD).

Pendimethalin blev godkendt i EU 1. januar 2004 med udløb 31. december 2013. Godkendelsen blev administrativt forlænget til 31. juli 2016 og siden til 31. juli 2017. Godkendelsen af pendimethalin blev fornyet, nu som kandidat til substitution, for syv år med ikrafttrædelse d. 1. september 2017. I forbindelse med revurderingen af pendimethalin har EFSA udarbejdet en såkaldt konklusionsrapport, der blev publiceret i marts 2016⁶, og Kommissionens fornyelsesrapport blev publiceret d. 18. maj 2017. Regeringen stemte for en fornyet godkendelse af pendimethalin.

Ved fornyelsen i EU blev det vurderet, at pendimethalin skal klassificeres for helbredseffekter. Stoffet er af lav akut giftighed, det er ikke hud- eller øjenirriterende, men

⁶ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4420>

pendimethalin kan give allergisk hudreaktion. Det er foreslået at stoffet klassificeres som et moderat hudallergifremkaldende stof (H317 - Kan forårsage allergisk hudreaktion, kategori 1B). Stoffet er sandsynligvis også fototoksisk.

Pendimethalin blev vurderet til ikke at være kræftfremkaldende i mennesker. I langtidsforsøg i rotter sås godartede tumorer i skjoldbruskkirtlen ved høj udsættelse for stoffet, men da der samtidig var en ubalance i de kirtelrelaterede hormoner vurderede eksperterne, at tumorerne skyldtes en opregulering af enzymer i leveren, hvilket er en kendt mekanisme i rotter, der ikke er relevant for mennesker⁷. Stoffet blev ligeledes vurderet til ikke at være skadeligt for arveanlæggene. I et reagensglasforsøg med pattedyrsceller sås kromosomforandringer, men i to opfølgingsforsøg i mus sås der ikke kromosomforandringer. (Korrekt udførte) dyreforsøg tillægges større vægt end reagensglasforsøg, da de i langt højere grad repræsenterer den komplekse menneskelige organisme og den omsætning, der her sker af kemiske stoffer.

Pendimethalin blev vurderet til ikke at skade forplantningsevnen. Ved fornyelsen i EU blev stoffet vurderet til at kunne være skadeligt for fostre på baggrund af forsøg i kaniner, hvor der sås forandringer i skeletudviklingen i fostre, hvor de drægtige moderdyr var blevet udsat for stoffet gennem mavesonde. Det er foreslået at stoffet klassificeres som skadeligt for fostre (H361D - Mistænkt for at skade det ufødte barn, kategori 2). Pendimethalin blev vurderet ikke at være hormonforstyrrende ud fra de midlertidige kriterier, da stoffet ikke viser effekt på de hormonproducerende organer.

Pendimethalin indeholder imidlertid en række urenheder, hvoraf flere er kendt som sundhedsskadelige: dels 1,2-dichloroethan, som har en harmoniseret klassificering som kræftfremkaldende (kategori 1B), dels forskellige nitrosaminforbindelser, som kan være skadelige for arveanlæggene. Da man ikke kender det aktuelle indhold af disse urenheder i det pendimethalin, der er blevet testet i dyreforsøgene, kan det ikke konkluderes, at der ikke er en risiko for så vidt angår det fremstillede stofs (stoffet plus urenhederne) evne til at fremkalde kræft og for at give skade på arveanlæggene. Men forsøgene har vist, at stoffet i sig selv med et lavt indhold af urenhederne ikke fremkalder kræft eller skader arveanlæggene. Derfor er der i godkendelsen af stoffet stillet krav om, at stoffets indhold af disse urenheder skal ligge under en tilladt grænseværdi, ved hvilken der ikke er en sundhedsrisiko. Det er vurderet, at anvendelsen er sikker for så vidt angår eksponering af sprøjteførere ved anvendelse af værnemidler, arbejdere, naboer og forbipasserende.

⁷ Visse tumorer i skjoldbruskkirtlen i rotter er medieret af UDPG-induktion i leveren, og de vurderes ikke at være relevante for mennesker jf. CLP-kriterierne; se https://echa.europa.eu/documents/10162/23036412/clp_en.pdf/58b5dc6d-ac2a-4910-9702-e9e1f5051cc5. Ud fra en vægtning af den samlede evidens, herunder samtidig reduktion i T4 og øget TSH, vurderede eksperterne, at de godartede tumorer var af lav relevans for mennesker og ikke relevante ift. klassificering af stoffet for kræftfremkaldende egenskaber.

Fluroxypyr blev godkendt i EU 1. december 2000 med udløb 30. november 2010. Godkendelsen blev administrativt forlænget til 31. december 2011. Godkendelsen af fluroxypyr blev fornyet d. 1. januar 2012 med udløbsdato d. 31. december 2021. Ved godkendelsen blev der sat krav om en række bekræftende oplysninger, hvoraf de seneste skulle foreligge senest d. 31. december 2013. EFSA's konklusion blev publiceret i 2011⁸, og Kommissionens fornyelsesrapport blev publiceret d. 17. juni 2011 og opdateret med de bekræftende oplysninger d. 23. marts 2017. Regeringen stemte for en fornyet godkendelse af fluroxypyr.

Ved fornyelsen i EU blev det vurderet, at fluroxypyr ikke skal klassificeres for helbredseffekter. Stoffet er af lav akut giftighed og det er ikke hud- eller øjenirriterende eller hudallergifremkaldende. Fluroxypyr blev vurderet til ikke at være kræftfremkaldende, og ligeledes blev stoffet vurderet til ikke at være skadeligt for forplantningsevnen eller for fostre. Rent fluroxypyr blev fundet ikke at være skadeligt for arveanlæggene, men da der ikke var information om indholdet af urenheder i det testede stof blev der stillet krav om nye undersøgelser af det aktuelt fremstillede fluroxypyr med kendt indhold af urenheder. Generelt var der ikke viden om, hvorvidt det stof, der blev brugt i de toksikologiske forsøg var repræsentativt for det aktuelt fremstillede fluroxypyr. Relevansen af de urenheder, der var til stede i det aktuelt fremstillede fluroxypyr skulle bestemmes. Efter gennemgang af de bekræftende data⁹ er ved godkendelsen i 2017 stillet krav om, at den identificerede relevante urenhed N-methyl-2-pyrrolidon (NMP) højst må udgøre < 0,3% af det fremstillede fluroxypyr. NMP har en harmoniseret klassificering som reproduktionstoksisk i kategori 1B (H360D), men når urenheden NMP udgør mindre end 0,3% (iht. den generiske grænseværdi i CLP-forordningen), skal klassificeringen ikke overføres til det fremstillede fluroxypyr. Der er vurderet sikker anvendelse for så vidt angår eksponering af sprøjteførere, arbejdere og forbipasserende.

Ioxynil blev godkendt i EU 1. marts 2005 med udløb 28. februar 2015. Der foreligger ikke en EFSA konklusion i forbindelse med EU godkendelsen i 2005, da vurderingen af stoffet blev igangsat før EFSA blev etableret i 2002. Derimod foreligger der på baggrund af ekspertmøder arrangeret af EU Kommissionen en EU vurdering af stoffet i form af en peer review report, som har dannet baggrund for EU Kommissionens review report¹⁰. Af EU Kommissionens pesticiddatabase fremgår det, at stoffet er klassificeret som giftig ved indtagelse, at det kan forårsage alvorlig øjenirritation, at det er mistænkt for at skade det ufødte barn, at det er farligt ved hudkontakt og at det er giftigt ved indånding samt at det kan forårsage organskade ved gentagen eksponering. Der blev ikke søgt om fornyet godkendelse i EU før godkendelsesperiodens udløb i 2015, hvor stoffet blev forbudt i EU.

⁸ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2011.2091>

⁹ <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-857>

¹⁰ SANCO/4349/2000 final, 13. february 2004, kan søges på <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=1480>

Den toksikologiske profil for stoffet isoproturon, der ikke indgår i undersøgelsen.

Isoproturon blev som tidligere nævnt forbudt at anvende i Danmark per 1.12.1999. Anvendelsen var dog tilladt i længere tid i EU, og i forbindelse med ansøgning om fornyet godkendelse af stoffet foreligger der en konklusionsrapport fra EFSA fra 2015. Heraf fremgår, at isoproturon er af lav akut giftighed, og stoffet er ikke hud- eller øjenirriterende eller hudallergifremkaldende. Imidlertid er isoproturon fundet at have effekt på blodceller, hvor det kan medføre blodmangel (hæmolytisk anæmi). Effekten er set i korttidsforsøg i rotter, hunde og aber. I EFSA's rapport foreslås det derfor, at isoproturon klassificeres (i kategori 2) for dets effekt på blodceller ved gentagen eksponering (med faresætning H373: "Kan forårsage organskader (blodceller) ved længerevarende eller gentagen eksponering"). Stoffet er fundet ikke at være skadeligt for arveanlæggene. I langtidsforsøg ses forekomst af leverkræft hos rotter og på denne baggrund foreslås det, at isoproturon klassificeres som kræftfremkaldende (i kategori 2). Stoffet er vurderet til ikke at være skadeligt for fostre, men det er fundet at være skadeligt for forplantningsevnen og på den baggrund er det foreslået at klassificere stoffet for reproduktionstoksiske effekter (i kategori 2). Stoffet er ikke fundet at være neurotoksisk. På baggrund af den samlede vurdering af isoproturon blev godkendelsen af stoffet ikke fornyet og stoffet kan derfor ikke længere anvendes i EU.

2.4. Biologisk årsagssammenhæng

De meget foreløbige resultater viser en statistisk sammenhæng mellem mødrenes potentielle udsættelse for en række pesticider og efterfølgende øget forekomst af leukæmi hos deres børn. Den foreløbige sammenhæng kan således være tilfældig eller skyldes andre faktorer, der ikke er taget højde for i undersøgelsen. Endelige kan de foreløbige resultater vise sig at være forkerte, ligesom der endnu ikke er foretaget peer review heraf.

En evt. sammenhæng mellem kvinders udsættelse for pesticider under graviditeten og udviklingen af børneleukæmi har tidligere været undersøgt af den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA), som i december 2016 udgav deres undersøgelse om en eventuel sammenhæng mellem pesticider og børneleukæmi (Investigation into experimental toxicological properties of plant protection products having a potential link to Parkinson's disease and childhood leukaemia).

Der findes især to former for leukæmi, som rammer børn: "spædbørnsleukæmi" (diagnosticeret inden for barnets første leveår) og "børneleukæmi" (typisk diagnosticeret i alderen 3-5 år). Disse to former har forskelligt forløb og forskellig prognose. Børneleukæmi er den hyppigste og chancen for helbredelse efter behandling er størst (80-90% af børnene bliver raske igen). Akut børneleukæmi opdeles endvidere i to kategorier, ALL og AML (se introduktionen). EFSA gør opmærksom på, at befolkningsundersøgelser af børneleukæmi generelt ikke skelner mellem de to former. Der findes dog enkelte gode undersøgelser, der skelner mellem ALL og AML, fordi sygdommene formentlig har forskellig ætiologi. AML er imidlertid ekstrem sjælden, hvorfor de to sygdomme ofte slås sammen.

Udsættelse for faktorer i miljøet under graviditeten kan være relevante for udviklingen af begge typer af leukæmi. Leukæmi i spædbørn er forskellig fra leukæmi i lidt ældre børn, da kræften her udvikles lidt senere. EFSA har forsøgt at beskrive udviklingskæder (såkaldte adverse outcome pathways) til at redegøre for rækken af begivenheder fra en udløsende faktor på celleniveau under graviditeten til udvikling af leukæmi hos barnet. EFSA skriver at for leukæmi hos spædbørn er udviklingskæden mere veldefineret end for børneleukæmi, dvs. man har større viden om, hvilke rækkefølge af skadelige begivenheder, fosteret skal udsættes for, for at udvikle spædbørnsleukæmi. For begge leukæmi-former kan den udløsende faktor på arveanlæggene være den samme, men den efterfølgende dysregulering af celledelingen, der fører til kræft, indtræder muligvis senere. Det er derfor meget sandsynligt, at der ved leukæmi i lidt ældre børn kræver en yderligere igangsættende begivenhed, som måske sker efter fødslen. Der synes at være et link mellem et ikke velfungerende immunsystem og leukæmi hos de lidt ældre børn. Forskere har forsøgt at beskrive en udviklingskæde, der kan forklare udviklingen af børneleukæmi, men hidtil har det ikke været muligt at identificere en mulig udløsende faktor, der starter udviklingskæden, og der er heller ikke fundet kemiske stoffer, der kan bruges til at eftervise udviklingsvejen. På baggrund af debatter om en mulig sammenhæng mellem udsættelse for pesticider og udvikling af børneleukæmi har forskere udviklet en hypotetisk udviklingskæde.

3. Vurdering af hvilke testmetoder, der kunne udvikles med henblik på at få mere viden om en evt. sammenhæng mellem pesticider og børneleukæmi

Det er en udfordring, at der ikke findes en dyremodel for udvikling af leukæmi, som pesticider og andre stoffer kan testes i. I bekæmpelsesmiddelforskningsprogrammet er der for at sikre en fortsat dækkende og ajourført risikovurdering og regulering af bekæmpelsesmidler fokus på, at der er behov for forskning og opbygning af mere mekanistisk viden inden for sammenhængen mellem eksponering for bekæmpelsesmidler og visse typer sygdomme samt udvikling af testmetoder for disse effekter. Et af de særlige indsatsområder er stoffers effekter på udviklingen af børneleukæmier, hvor der mangler forståelse af mekanismer og testmetoder.

4. Yderligere undersøgelser, der kan bidrage til at få afklaret risikoen, herunder hvilke nyere danske data der kan inddrages

4.1. Yderligere undersøgelser, der kan bidrage til at få afklaret risikoen

Hvis der fremkommer nye data, som rejser tvivl om, hvorvidt der er sikker anvendelse af et pesticid, kan en godkendelse til enhver tid blive genstand for en ny vurdering i EU. Hvis der ikke kan identificeres en sikker anvendelse længere, så kan godkendelsen trækkes tilbage øjeblikkeligt. De amerikanske forskere har oplyst, at de foretager yderligere analyser af data i undersøgelsen. Fx vil de på sigt inddrage insekt- og svampemidler i undersøgelsen. Det fremgår af præsentationen fra forskerne, at de har taget højde for mødrenes alder under graviditeten og barnets køn. De amerikanske forskere har oplyst, at de er opmærksomme på, at de mangler at tage højde for tidspunktet på året for både graviditeterne og anvendelsestidspunktet for udbringningen af pesticider. Ligeledes vil det være relevant at inkludere oplysninger om hvorvidt børnene har været passet i daginstitutioner som små, da

tidligere studier tyder på, at dette kan være en beskyttende faktor ift. udvikling af børneleukæmi.

4.2. Beskrivelse af nyere danske data, der vil kunne inddrages

Det er en væsentlig begrænsning ved tolkning af undersøgelsen, at det ikke vides for den enkelte kvinde af om hun reelt er blevet eksponeret for pesticider endsige om de nærliggende marker blev behandlet med et specifikt pesticid. De anvendte eksponeringsestimater er et groft udtryk for om et specifikt pesticid blev brugt på en nærliggende mark.. Der indgår ikke egentlige eksponeringsdata i undersøgelsen i form af fx biomonitering. Biomonitering kan være svær at anvende i denne sammenhæng, da stofferne forsvinder hurtigt ud af kroppen. En undtagelse kan være, hvis eksponeringen sker via fx husstøv. Her må eksponeringen formodes at være forlænget og biomonitering ville have været mulig ved måling i fx urinprøver fra mødrene under graviditeten. Der findes heller ikke specifikke data for pesticidforbruget i Danmark for den periode, hvor kvinderne var gravide i årene 1996-2003. Disse data findes kun for 2011 og fremefter i form af sprøjtejournalindberetningerne.

Forskergruppen bag undersøgelsen har allerede lagt op til at udvide undersøgelsen med nyere danske data, herunder brug af landmændenes sprøjtejournalindberetninger fra perioden 2012-2016.

De amerikanske forskere har allerede i forbindelse med den nærværende undersøgelse foretaget forberedende arbejde med henblik på at kunne analysere senere perioder sammen med deres danske samarbejdspartnere.

Ved at udvide undersøgelsen kan man styrke den i forhold til:

- Antallet af tilfælde af børneleukæmi
- Udsættelse for andre typer pesticider end ukrudtsmidler – eksempelvis insektmidler
- Præcisere estimatet over, hvad befolkningen reelt har været udsat for (ved fx specifikke data for pesticidanvendelse, målinger af pesticider i husstøv og/eller urinmålinger for forskellige typer pesticider)
- En bedre håndtering af de såkaldte konfoundere (dvs. at den sammenhæng, man finder, kan skyldes andre faktorer end den undersøgte).

Det vurderes, at det vil bidrage til mere robuste konklusioner, hvis undersøgelsen udvides, som allerede planlagt. I den forbindelse kan det nævnes, at det altid vil øge styrken af en undersøgelse, hvis undersøgelsens resultater kan reproducere i andre populationer. Det kan også styrke konklusionsgrundlaget, hvis man forstår sygdommens biologi, årsager til at den opstår, og om der er viden om en eventuel biologisk sammenhæng mellem et stof og de effekter, det giver. For eksempel er det ret plausibelt, at et stof giver kræft hos mennesker, hvis man ved, at det kan skade arveanlæggene, og man ser kræft i dyr (eksempelvis benzopyren i tobaksrøg), hvorimod det er mindre plausibelt for et stof, hvor al tilgængelig viden viser, at det hverken skader arveanlæg eller i øvrigt giver kræft ved test i dyr.

Konkret vedrørende udvikling af børneleukæmi har den foreløbige viden peget på, at moderens udsættelse for stoffer under graviditeten måske kan være en risikofaktor, men der hersker stadig en betydelig mangel på viden.

Det kunne overvejes at lave en yderligere undersøgelse med data fra sprøjtejournalindberetningerne fra perioden 2011-2018, men givet, at det kan tage op til 15 år, før der eventuelt opstår børneleukæmi, vil der i den nærmeste fremtid ikke være opstået særligt mange tilfælde af børneleukæmi. Desuden findes der ikke for denne periode en egentlig fødselskohorte med de mange registreringer, som det er tilfældet for BSIG for børn født i perioden 1996-2003.