

Commissioned by the Norwegian Scientific Committee for Food Safety 2005:

Utlåtande över Nordby et al Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmer's families. Scand J Work Environ Health 2005;31:89-96

I det följande går först de olika grundelementen i studien igenom med en deskription och en värdering. Avslutningsvis görs en övergripande värdering.

Studiens hypotes

Studiens hypotes är att det bland lantbrukarfamiljer med sannolik exponering för mancozeb finns en överrisk för thyreoideacancer och/eller neuralrördefekter. Hypotesen att man skulle finna bådadera, baseras på en effekt av ETU på tyrosinkinasreceptorn.

Design

Studien är helt registerbaserad. En kohort av lantbrukarfamiljer etableras med hjälp av lantbrukscensus ("agricultural censuses") utförda av Statistics Norway 1969-1989 vid 5 tillfällen. Från dessa hämtas också exponeringsdata som används som proxies för mancozebexponering. Information om utfall hämtas från det norska nationella cancerregistret, information om barnafödslar och ev neuralrördefekter hämtas från det nationella medicinska födelseregistret. Länkning mellan registren sker med hjälp av unika personnummer.

Värdering: Kvaliteten i både cancerregistret och medicinska födelseregistret anses vara mycket hög, såväl vad gäller täckning som kvalitet i diagnos. Detta gäller i mycket hög grad vid internationell jämförelse (endast enstaka andra register i världen har samma nivå). Forskargruppen torde ha mycket god kännedom om registren och deras eventuella svagheter (A Andersen och L Irgens har under många år varit chefer för dessa register, P Kristensen har använt lantbrukscensus i flera tidigare studier).

Studiepopulation

Studiepopulationen är en kohort bestående av lantbrukare identifierade i lantbrukscensus 1969 och 1979, samt deras make/maka: 105000 kvinnor och 131000 män. Vidare identifierades 301000 barn födda till dessa lantbrukare under 1952-91. I analysen av neuralrördefekter ingår dock endast barn födda 1973-91, vilket är 103 000. Som en ytterligare undergrupp studerades 52000 barn födda inom 3 år från census

Värdering: Detta är en stor studie, vilket är nödvändigt för att på ett meningsfullt sätt studera risk för specifika missbildningar. Inklusionen genom register gör att selektionsbias undviks. Detta är särskilt väsentligt vad gäller dramatiska missbildningar som neuralrördefekter, där man mycket väl kan tänka sig att föräldrar med ett drabbat barn är mer motiverade att delta. Yrkestiteln är väldefinierad och populationen lantbrukare sannolikt mycket stabil vilket ger liten risk för felklassificering på denna nivå.

Sjukdomsuppföljning (Information on outcome)

Vid uppföljningen av thyreoideacancer genereras persontid under risk från år för första census lantbrukaren är med. För make/maka startar den på samma sätt vid tidpunkt för första census,

dock ej tidigare än 1986 (pga osäkerhet om äktenskap i registren). För barnen startar den vid 13 års ålder. Uppföljningen i cancerregistret börjar således tidigast 1969 och fortsätter längst till och med år 2000. 319 fall av thyreoideacancer identifierades, varav 228 av papilläer typ.

Det anges ej explicit när persontid under risk slutar genereras. Man får anta att det ej används övre åldersgräns, samt att uppföljningen på sedvanligt sätt avslutas året för diagnos av thyreoideacancer eller död.

Uppföljning av missbildning sker i medicinska födelseregistret. Gestationsålder vid förlossningen ansågs tillförlitlig för 95% av barnen. För övriga barn antogs den vara 40 veckor. Konceptions månaden beräknades från förlossningsdatum och gestationsålder. 131 barn med neuralrörsdefekt identifierades, varav 69 födda inom 3 år från en lantbrukscensus.

Värdering: Det är en poäng att följa cancerincidens båda hos föräldrar och barn. Vanligen används en induktions-latenstid för canceruppföljning i yrkesmässigt exponerade kohorter, eftersom en solid tumör uppträder vanligen först 10-20 år efter att exponeringen påbörjats. Personår under risk genereras då ej förrän denna tid förflutit. Här är dock datum för första exponering ej känd, i vart fall inte för gårdsinnehavaren. Många har sannolikt haft en exponering innan de deltar i census. En sådan restriktion hade därför varit problematisk. Att inte ha det innebär om något sannolikt en underskattning av en eventuell överrisk.

Exponeringsinformation

Flera proxies för sannolik mancozebexponering används hämtade från jordbrukscensus

- Potatisodling (ja/nej)
 - Arbetade timmar i jordbruket (>500 tim, <500 tim, separat för man och hustru)
 - Ägaren har jordbruksutbildning (ja/nej)
 - Jordbruksareal (4 kategorier)
 - Region i Norge (5 olika)
 - Kustnära (<50 km) lantbruk
 - Väderförhållanden vid närmaste meteorologiska station (46 st) som bör ha föranlett varning för potatisröta under året (antal sådana tillfällen)
 - thyreoideacancer: antal år med minst en varning (kumulerad dos)
 - missbildning: antal tillfällen med varning för potatisröta under konceptionsåret.
 - "Pesticidanvändning": Köpt pesticid 1969 enligt census eller haft utrustning för spridning av bekämpningsmedel 1979 enligt census (ja/nej)
- För *neuralrörsdefekt* dessutom:
- Konception under säsong för besprutning maj-september (ja/nej; enbart neuralrörsdefekt)
 - Konception under år med hög skördeförlust pga potatisröta
 - Medelförbrukning av mancozeb under konceptionsåret.

Värdering: Det är ett stort antal exponeringsproxies som används (11 för neuralrörsdefekter, 8 för thyreoideacancer). Ett par av dem har dock närmast anknytning till deskriptiv epidemiologi (region, kustnära), men är logiskt att ha med för att se om mönstret för thyreoideacancer och neuralrörsdefekter överensstämmer så som förväntat utifrån hypotes om gemensam etiologi. För en av dem är jag osäker på hur den förväntade associationen med exponering ser ut (ägaren har jordbruksutbildning: ja/nej): Jag gissar att utbildningen kan vara förknippad med behörighet för att använda preparatet?

Det är en klar styrka att information om exponering insamlas oberoende av personernas medverkan i studien. Detta gör att problem med ev differentiell precision i informationen och benägenhet att rapportera exponering mellan familjer med och utan sjukdom inte bör föreligga. Å andra sidan finns en uppenbar risk för felklassificering av exponering. Ett exempel på detta (Strömberg och Björk 2004) anförs i editorial skriven L Hagmar och M Kogevinas. För missbildningar är den första fostertiden avgörande. Det kan i hög utsträckning vara en fråga om tillfälligheter om fostret exponeras (och i vilken omfattning) om mancozeb under denna tid används för att bespruta gårdens gröda.

Graden av felklassificering valideras inte (detta påpekas även i editorial föranledd av artikeln). Alla som har ett givet värde på proxivariablerna klassificeras som exponerade, medan det i själva verket rör sig om en sannolikhet för att de är exponerade som varierar mellan de olika variablerna. Vanligen innebär ett problem av denna typ en underskattning av en eventuell överrisk. Ibland undviks det genom att en sannolikhet för exponering istället tilldelas den som har ett sådant värde på proxivariabeln (man tar då i effektskattningen hänsyn till att en given andel är oexponerad), ibland kombineras istället olika exponeringsvariabler så att man får en säkert exponerad respektive en säkert oexponerad grupp. I det senare fallet förloras dock ofta mycket statistisk styrka eftersom många personer hamnar i mellangruppen. Det är inte heller helt lätt att se hur en sådan kombination av exponeringsvariabler skulle ha sett ut. I denna studie analyseras särskilt en undergrupp av förlossningar som skett inom 3 år från någon census, med exponeringsinformation bara från denna, med tanken att detta skall ge mindre felklassificering än om längre tid förflutit.

Statistisk analys

Jämförelser av exponerade/oexponerade göres internt inom kohorten. Ojusterade incidenser/rater för thyroideacancer respektive neuralrörsdefekter redovisas, liksom multivariata modeller. Väl etablerade statistiska metoder används.

Det står inte explicit att paritet finns med som testad faktor för neuralrörsdefekt trots att det nämns som möjlig riskfaktor i inledningen.

Värdering: Det är ur validitetssynpunkt en klar fördel att analyserna göres internt inom kohorten. Jämförelser inom en yrkesgrupp som här görs minskar risken för confounding pga bostadsort (land/stad), utbildning, ekonomiska förhållanden, tobaks-,alkohol- och dietvanor. För lantbrukare, som bla karakteriseras av lägre cancersjuklighet, är detta särskilt angeläget. Samtidigt kan interna analyser göra det svårt att få tillräcklig kontrast i exponeringen. Om t ex exponering för mancozeb är relativt vanlig även bland de lantbrukarfamiljer som i analysen klassificeras som oexponerade, så minskar möjligheten att fastställa en eventuell effekt av mancozeb. Analyserna synes vara noggrant genomförda. Redovisning av såväl rådata som riskskattningar från multivariat modell ger god transparens. Den inledande metoddelen kunde dock ha varit mer detaljerad på några punkter (se ovan).

Huvudfynd

Incidensen av thyroideacancer samvarierade generellt inte med proxies för mancozebexponering. Framför allt var den inte associerad med potatisodling, som författarna betraktar som den starkaste markören för sådan exponering. Den uppvisade vidare i motsats till hypotesen, en annan regional variation än neuralrörsdefekter. Särskilt för papillär thyroideacancer fanns en tydlig variation med en dubblad incidens i norr (4,7/100000 person-år) gentemot i söder (2,0/100000 person-år). För neuralrörsdefekter var raten i söder (26/10000 födda) däremot dubbelt så hög som i norr (13/10000 födda).

Förekomsten av neuralrörsdefekt var associerad med angiven potatisodling på föräldragården (rater 16/10000 resp 10/100000). De tenderade vidare att vara associerad med kvinnligt kön (min kommentar), att någon familjemedlem arbetat minst 500 tim/år vid gården, samt att gårdsägaren hade jordbruksutbildning. Däremot sågs ingen association med meteorologiska förhållanden vid närmsta väderstation som bort föranleda varning för potatisröta under konceptionsåret, inte heller med pesticidanvändning, med lantbrukets areal, konception under besprutningssäsong, under år med hög skördeförlust pga potatisröta eller hög mancozebförbrukning.

I en multivariat analys kvarstod effekten av potatisodling med prevalensratkvot 1,55 (95% konfidensintervall 1,07-2,25). Restriktion till de förlösningar som skett inom 3 år från census med exponeringsinformation ökade effektskattningen något (prevalensratkvot 1,64) men då den baserades på bara hälften så många fall var den inte längre statistiskt säkerställd (95% konfidensintervall 0,98-2,78). Man såg ingen association mellan om moderns arbetat >500 tim/år vid gården och risk för neuralrörsdefekt, men däremot en effekt av om fadern gjort det (prevalensratkvot 1,62, 95% konfidensintervall 1,06-2,47). Effektskattningen ökade inte vid restriktion till subgruppen som fötts inom 3 år från census.

Beträffande specifika neuralrörsdefekter sågs en statistiskt säkerställd riskökning för anencephali och hydrocephalus associerad med potatisodling, medan >500 timmars arbete vid gården för fadern var associerat med en statistiskt säkerställd riskökning enbart för hydrocephalus.

Författarnas egna konklusioner

Författarna konkluderar att studien inte talar för en ökning av thyreoideacancer associerad med exponering för mancozeb och inte heller för likartad geografisk spridning av riskfaktorer för thyreoideacancer och neuralrörsdefekter. De betonar den geografiska variationen för papilläer thyreoideacancer.

Beträffande neuralrörsdefekter finns en ökad risk associerad med potatisodling. Författarna framhåller att potatisodling förmodligen är den bästa markören för mancozebexponering. Effektskattningen ökar något när man gör en restriktion till barn födda närmre i tid till när uppgifterna är insamlade. Detta menar författarna kan bero på mindre felklassificering, med mindre utspädning av en underliggande association. Avsaknaden av samband med lokala väderförhållanden som borde föranlett varning om risk för potatisröta, menar författarna kan bero på att man endast i de områden där potatisröta ej brukar vara problem, avvaktar med bekämpning tills det kommer en varning baserad på väderförhållanden. De framhåller att den största svagheten är att individuella exponeringsdata för varje enskild familj saknas, men att det med avseende på recallbias är en styrka att exponeringsdata insamlats från register och att registerdata för cancer och missbildningar håller så hög kvalitet. Deras uppfattning är att eftersom studiedesignen pga felklassificering av exponering är förhållandevis okänslig för att upptäcka eventuella överrisker och att då sådana observeras, som här för neuralrörsdefekter, bör det tas på allvar.

Sammanfattande värdering

Studien är gjord av en forskargrupp med god kännedom om de register som används, såväl vad gäller uppgifter som kan användas för exponeringsklassificering, som utfall i form av cancer och missbildningar. Studien är väl genomförd och redovisad. Enstaka frågetecken ändrar inte denna helhetsbild.

Fördelen med att hela studien är registerbaserad är att en tillräcklig studiestorlek uppnås, samt att rapporteringen till lantbrukscensus knappast kan förväntas vara påverkad av om familjen drabbats av missbildning eller cancer (differentiell rapportering).

Nackdelen är en betydande, non-differentiell, felklassificering av exponering. Det är en brist att forskargruppen ej försökt kvantifiera detta eller gjort en sensitivitetsanalys. Konsekvensen av en sådan skattning skulle rimligen dock bli att den riskskattning som presenteras i studien sannolikt är en underskattning, eftersom denna typ av fel vanligen leder till en utspädning av ev sanna associationer.

Relativt många exponeringsvariabler testas i studien (11 st för neuralrördefekt). Detta ökar i viss mån risken för positiva fynd orsakade av slumpen. För två av dem observeras ett samband med neuralrördefekter. Den ena är potatisodling, den andra är att fadern arbetat minst 500 tim/ år vid gården. De observerade riskökningarna är måttliga (omkring 60%). Något mer klassiskt dos-responssamband beläggs ej, men kan knappast förväntas utifrån de data som varit tillgängliga. Bland de enskilda neuralrördefekterna ses samma associationer för hydrocefalus, med en skattad fördubbling av risken. Potatisodling är den exponeringsvariabel som författarna själva anser vara starkast förknippad med mancozebexponering. De skäl författarna anför för detta verkar rimliga.

Sammanfattningsvis är det en väl genomförd studie, med en hypotes som grundats på tidigare epidemiologiska studier och experimentella data, som utfaller positivt vad gäller den exponeringsvariabel författarna, på som det verkar goda grunder, själv uppfattar som starkast associerad med mancozebexponering. De felkällor som finns i studien borde sammantaget övervägande tendera att ge falskt negativa resultat. Min bedömning blir således att detta är en valid studie som bör vägas in i en slutlig bedömning tillsammans med experimentella och toxikologiska data. Den stöder att mancozeb ger neuralrördefekter hos människa.

Lund 2005-12-07

Maria Albin
Överläkare, docent
Specialist i yrkes- och miljömedicins