



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Risiko for kryptorkisme blandt sønner af kvinder eksponeret for pesticider under graviditeten

Bekæmpelsesmiddelforskning fra
Miljøstyrelsen nr. 135 2012

Titel:

Risiko for kryptorkisme blandt sønner af kvinder eksponeret for pesticider under graviditeten

Forfattere:

Gunnar Toft¹, Pernille Gabel¹, Morten Søndergaard Jensen¹, Helle Raun Andersen², Jesper Bælum³ og Jens Peter Bonde⁴

¹Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus

²Syddansk Universitet

³Odense Universitetshospital

⁴Bispebjerg Hospital.

Udgiver:

Miljøstyrelsen
Strandgade 29
1401 København K
www.mst.dk

År:

2012

ISBN nr.

978-87-92903-03-7

Ansvarsfraskrivelse:

Miljøstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Miljøstyrelsens undersøgelsesbevilling. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Må citeres med kildeangivelse.

Indhold

FORORD	5
SAMMENFATNING	7
BAGGRUND	7
FORMÅL	7
METODER	7
RESULTATER	7
KONKLUSIONER	8
SUMMARY	9
BACKGROUND	9
OBJECTIVES	9
METHODS	9
RESULTS	9
CONCLUSIONS	10
1 INDLEDNING	11
2 METODER	13
2.1 STUDIE POPULATION	13
2.2 BAGGRUNDSOPLYSNINGER	14
2.3 EKSPONERINGSVURDERING	14
2.4 INDHENTNING AF OPLYSNINGER OM UDFALD OG KOVARIATER FRA REGISTRE	16
2.5 STYRKEBEREGNING.	16
2.6 STATISTISKE ANALYSER	17
3 RESULTATER	19
4 DISKUSSION	25
5 KONKLUSION	29
6 PERSPEKTIVERING	31
6.1 ADMINISTRATIVE OG REGULERINGSMÆSSIGE PERSPEKTIVER	31
6.2 FORSKNINGSMÆSSIGE PERSPEKTIVER	31
7 REFERENCER	33

Forord

Der har i mange år været bekymring for en mulig øget risiko for fosterskader ved udsættelse for bekæmpelsesmidler under arbejde i væksthuse under graviditeten. Derfor er der truffet en række foranstaltninger for at begrænse denne risiko, men nyere danske forskningsresultater tyder på, at selv under disse beskyttende restriktioner kan der være en øget risiko for kryptorkisme (manglende nedsænkning af testiklerne til pungen). Resultaterne bygger dog på et studie med henholdsvis begrænset eksponeringsvurdering og begrænset datamateriale, og hvorvidt pesticideksponering under væksthusearbejde påvirker drengbørns kønsorganer kan derfor ikke endeligt konkluderes ud fra de foreliggende undersøgelser alene.

Vi fandt det derfor formålstjenligt at foretage en ny undersøgelse af sammenhængen mellem udsættelse for pesticider i gartnererhverv og risikoen for kryptorkisme i et større dansk studie. Undersøgelsen er baseret på journaloplysninger fra arbejdsmedicinske klinikker og data fra eksisterende kohorter (Den Nationale Fødselskohorte og Den Århusianske Fødselskohorte), der muliggør en vurdering af erhvervsmæssig eksponering for pesticider. Disse data sammenholdes med registrerede oplysninger om kryptorkisme og operation for kryptorkisme (orkiopeksi) indhentet fra Landspatientregisteret. Det var tillige hensigten at inddrage data fra en tidligere undersøgelse af væksthusegartneres fertilitet, hvilket desværre måtte opgives, idet deltagerne i dette studie ikke kunne identificeres. Blandt andet derfor blev den statistiske styrke af undersøgelsen mindre end oprindeligt forudset.

Studiet er udført i samarbejde mellem Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital samt Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet. Desuden har Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Skejby Sygehus og UCLA, Californien, bidraget med at stille databaser til rådighed, og en række arbejdsmedicinske klinikker i landet har bidraget med journaloplysninger.

Gunnar Toft, Pernille Gabel, Morten Søndergaard Jensen, Helle Raun Andersen, Jesper Bælum og Jens Peter Bonde

September 2010

Sammenfatning

Baggrund

Androgener (mandligt kønshormon) har en afgørende betydning for nedsænkning af testiklerne til pungen i fostertilværelsen. Manglende nedsænkning af én eller begge testikler kaldes kryptorkisme, en tilstand som er forbundet med kraftigt øget risiko for infertilitet og testikelkræft senere i livet. Tidligere studier har vist, at nogle pesticider har østrogene eller anti-androgene effekter, og at kvindelige gartnere måske har en øget risiko for at føde drengébørn med kryptorkisme.

Formål

Studiets hovedformål var at undersøge, om kvindelige gartneriansatte, der erhvervsmæssigt er udsat for pesticider under graviditeten, har en øget risiko for at få drengébørn med kryptorkisme.

Metoder

Vi udførte et register-baseret kohortestudie baseret på data fra Den Nationale Fødselskohorte (DNBC), Den Århusianske Fødselskohorte, Den Fynske Gartnerkohorte samt journaloplysninger indhentet fra arbejdsmedicinske klinikker i perioden 1982-2007. Vurdering af eksponering for pesticider under arbejde i væksthuse i svangerskabets første 3 måneder blev gennemført på basis af selvrapporterede spørgeskema/interview-oplysninger i DNBC, Den Århusianske Fødselskohorte og Den Fynske Gartnerkohorte, mens data fra de arbejdsmedicinske klinikker i Jylland og Fyn blev hentet i de arbejdsmedicinske journaler vedrørende gravide gartneriansatte. Den samlede kohorte bestod af 1485 gartneriansatte gravide kvinder, hvoraf 654 fødte drenge. Den endelige undersøgelsesgruppe omfattede 646 mor-søn par. Referencegruppen omfattede samtlige drenge født i Danmark perioden 1986-2007 ($n = 783,817$). For alle drengébørn i kohorten blev der foretaget en vurdering af moderens udsættelse for pesticider under graviditeten. Oplysninger om fødselsudfald, kryptorkisme, operation for kryptorkisme (orkiopeksi), samt om en række forhold, der kan have betydning for forekomst af kryptorkisme, blev indhentet for gartneriansattes sønner og referencegruppen fra Landspatientregisteret og Det Medicinske Fødselsregister.

Resultater

Kvinder ansat i gartnerierhverv, og som blev klassificeret som værende eksponerede for pesticider i graviditeten, havde en relativ risiko (hazard ratio, HR) for at føde sønner med kryptorkisme på 1,39 (95% konfidensinterval: 0,84; 2,31) sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Risikoen for orkiopeksi var 1,34 (0,72; 2,49). Ved interne sammenligninger af kvinder indenfor gartneribranchen havde de pesticideksponerede kvinder ($N=502$) en

risiko for at få sønner med kryptorkisme på 1,34 (0,30;5,96) og orkiopeksi på 1,93 (0,24;15,4) sammenlignet med kvinder klassificeret som ikke/lavt pesticid-eksponerede (N=144). Når vi inddelte pesticid eksponeringen i tre grupper (lav, middel og høj), var risikoen for kryptorkisme i de middeleksponerede 2,18 (0,27; 17,6) sammenlignet med de ikke/lavt eksponerede, mens risikoen var 1,31 (0,12; 14,6) i den højeste eksponeringsgruppe. Ingen af de overordnede analyser viste statistisk signifikante resultater, men når vi udførte analyserne stratificeret på kohorte, fandt vi enkelte signifikante associationer.

Konklusioner

Resultaterne fra dette studie indikerer, at gartneriansatte kvinder, som erhvervsmæssigt er udsat for pesticider under graviditeten, kan have en svagt øget risiko for at føde sønner med kryptorkisme af en sværhedsgrad, som indberettes til Landspatientregisteret. Det ville have krævet en betydelig større studiepopulation at påvise den observerede svagt øgede risiko med statistisk sikkerhed.

Summary

Background

Androgens (Male sex hormones) are crucial for normal testicular descent during the foetal period. The lack of descent of one or both testicles is termed cryptorchidism, and is associated with a markedly increased risk of infertility and testis cancer later in life. Earlier studies have shown that some pesticides have estrogenic or anti-androgenic effects, and that female gardeners have increased risk of having a boy with cryptorchidism.

Objectives

The main objective was to investigate, whether female horticulture workers occupationally exposed to pesticides during pregnancy are experiencing excess risk of having sons with cryptorchidism.

Methods

We conducted a register-based cohort study based on data from the Danish National Birth Cohort (DNBC), The Aarhus Birth Cohort, The Greenhouse Worker Cohort from Funen and from occupational health records from Danish occupational medicine clinics in the period from 1982-2007. Assessment of exposure to pesticides during work in greenhouses the first three months of pregnancy was conducted based on self reported questionnaire/interview information from DNBC, the Aarhus Birth Cohort and The Greenhouse Worker Cohort from Funen, while data from the occupational medicine clinics in Jutland and Funen, was collected from occupational medicine health records on pregnant horticulture workers. The complete cohort consisted of 1485 horticulture workers, of which 654 gave birth to a boy. The final study population consisted of 646 mother-son pairs. The reference group consisted of all Danish boys born in the period 1986-2007 (n=783,817). On all boys in the cohort, the mothers' exposure to pesticides during pregnancy was assessed. Information on birth outcome, cryptorchidism, surgery for cryptorchidism (orchiopexy), and a number of characteristics that may be related to the occurrence of cryptorchidism among the horticulture workers and the reference group was provided by nationwide Danish health registers.

Results

Women employed in horticulture and classified as exposed to pesticides had a relative risk (hazard ratio, HR) of having cryptorchid sons of 1.39 (95% confidence interval 0.84; 2.31) compared to the background population. The risk of orchiopexy was 1.34 (0.72; 2.49). By internal comparison of women employed in horticulture, the pesticide-exposed women (n=502) had a risk of having sons with cryptorchidism of 1.34 (0.30; 5.96) and of orchiopexy of 1.93 (0.24; 15.4) compared to women classified as non/low exposed (n=144).

When dividing pesticide exposure into three groups (low, medium, and high), the risk of cryptorchidism in the medium exposed compared to non/low exposed was 2.18 (0.27; 17.6) while it was 1.31 (0.12; 14.6) in the highest exposed group. None of the overall estimates were statistically significant, but analyses stratified on cohorts showed a few significant associations.

Conclusions

The results from this study indicates that women employed in horticulture, and who are occupationally exposed to pesticides, may have a slightly elevated risk of having sons with cryptorchidism, as registered in the Danish health registers. However, the study does not have enough power to statistically determine, whether this association is real.

1 Indledning

Kryptorkisme er en hyppig medfødt genital misdannelse, der forekommer i en registreret prævalens på omkring 2.5 % i Danmark (Cortes et al. 2008). I undersøgelser, hvor testikler beliggende højt i pungen, er talt med som kryptorkide, finder man dog en langt højere prævalens på 9 % hos nyfødte i Danmark (Boisen et al. 2004). Kryptorkisme er associeret med en øget risiko for infertilitet, og en øget risiko for testikelkræft.

Tidligere studier har vist, at gnavere, der udsættes for østrogener og anti-androgener under graviditeten, føder flere kryptorkide unger (Gray, Jr. et al. 1999). Desuden er det kendt, at visse pesticider har østrogen eller anti-androgen virkning (Vinggaard et al. 1999), hvilket er baggrunden for, at disse pesticider mistænkes for at øge risikoen for kryptorkisme hos drengebørn.

Nogle studier tyder på, at kvinder, der er eksponeret for pesticider, har øget risiko for at føde drengebørn med kryptorkisme baseret på moderens erhverv, målinger af pesticidindhold i brystmælk og forskellige eksponeringer i geografiske områder (Weidner et al. 1998; Damgaard et al. 2006; Garcia-Rodriguez et al. 1996), mens andre studier ikke finder en sådan effekt (Carbone et al. 2007; Longnecker et al. 2002).

Ved en dansk registerbaseret undersøgelse fandtes en moderat øget risiko for hospitals diagnosticeret kryptorkisme blandt sønner af kvindelige gartnere (OR 1.67, 95% CI 1.1-2.5), men ikke blandt sønner af mandlige gartnere og ikke blandt sønner af hverken mandlige eller kvindelige landbrugere (Weidner et al. 1998). Dette fund blev for nylig bekræftet i et andet dansk studie blandt væksthgartnere, der viste en signifikant øget risiko for kryptorkisme hos drengebørn født af mødre, der arbejdede med pesticider. Dette studie havde en forholdsvis lille population af gartneriansatte. Børn fra 197 graviditeter, i alt 203 børn (113 drenge og 90 piger) blev undersøgt grundigt i 3 månedersalderen. Af de 113 drenge fik 7 konstateret kryptorkisme (Andersen et al. 2008).

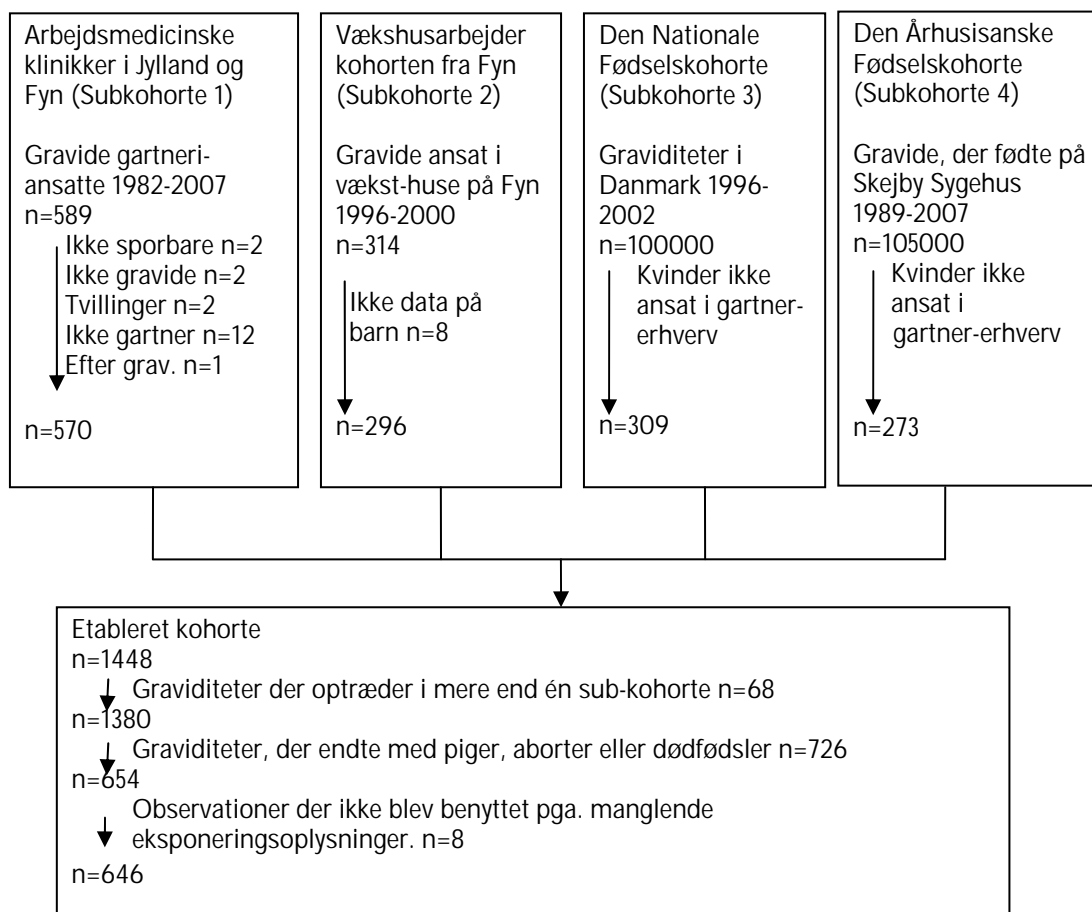
Der er således data, der tyder på, at arbejde med pesticider i gartnerier, selv under beskyttede forhold som ses i nutidens Danmark, muligvis fører til øget risiko for at føde kryptorkide børn. En større undersøgelse er dog ønskelig for at be- eller afkræfte hypotesen, om at arbejde i gartneri med pesticidpåvirkninger øger risikoen for at føde drengebørn med kryptorkisme.

Formålet med projektet er således at lave en nærmere undersøgelse af, om gravide kvinder, der arbejder i gartneri, har øget risiko for at føde drengebørn med kryptorkisme.

2 Metoder

2.1 Studie Population

Studiepopulationen i vores studie er samlet fra 4 forskellige kilder (figur 1)



Figur 1 Flow chart over dataindsamlingen fra de 4 sub-kohorter

Sub-kohorte 1 inkluderer journaler indsamlet i projektperioden fra arbejdsmedicinske klinikker i Jylland og på Fyn. Der er tale om journaler for kvinder, der var gravide og arbejdede i gartneri, og som har henvendt sig til klinikkerne for at få en rådgivende samtale omkring arbejdsmiljø i forbindelse med graviditeten i perioden 1982-2007 (n=589).

Derudover har vi inkluderet kvinder fra 3 tidligere etablerede studiepopulationer.

Sub-kohorte 2 inkluderer studiepopulationen fra det før omtalte nyere danske studie (Andersen et al. 2008) inklusiv kvinder, der ikke ønskede en klinisk undersøgelse af deres sønner i dette studie. Kohorten indeholder gravide fynske kvinder, der arbejdede i væksthuse i perioden 1996-2000 (n=314).

Sub-kohorte 3 inkluderer de kvinder fra Den Danske Nationale Fødselskohorte indrullet i perioden 1996-2002, der har opgivet, at de arbejdede i gartnererhverv (n=309).

Sub-kohorte 4 inkluderer kvinder fra Den Århusianske Fødselskohorte (1989-2007), der arbejder i gartnererhverv (n=273).

Vi endte med en population på 1443 kvinder, der arbejdede i gartnererhverv under graviditeten. Af disse udgik kvinder, der fik piger, aborterede og havde dødfødsler (n=721). Kvinder, hvor vi ikke kunne skaffe eksponeringsoplysninger, blev ligeledes ekskluderede (n=8), og kvinder, der indgik i mere end 1 kohorte, blev kun medregnet 1 gang (n=68). Således inkluderedes 646 kvinder, der fik drengebørn, og hvor drengene stadig levede den 1. juli 2009. Som referencegruppe brugte vi hele baggrundsbefolkningen af drenge født i Danmark i perioden 1986-2007, og som stadig levede den 1. juli 2009 (n = 783,817) indhentet fra Sundhedsstyrelsens registre.

2.2 Baggrundsoplysninger

For alle kvinderne indsamlede vi oplysninger om graviditeten: Dato for sidste menstruations første dag, forventet fødselstidspunkt, gestationsalder (svangerskabslængde) ved undersøgelse/spørgeskemaudfyldelse, paritet (tidligere antal fødsler), tidligere graviditeter, behandling for barnløshed, komplikationer under tidligere graviditeter samt misdannelser i tidligere graviditeter. Derudover blev der så vidt muligt indhentet data på livsstilsfaktorer som rygning, alkohol- indtag og BMI samt andre faktorer som selvrapporert diabetes, medicin indtag, civil stand, ugentlig arbejdstid og specifikke arbejdsopgaver i forbindelse med pesticid eksponering. Disse oplysninger blev indhentet fra journaler/spørgeskemaer og Sundhedsstyrelsens registre.

2.3 Eksponeringsvurdering

Oplysninger angående mødrenes eksponering for pesticider under graviditeten blev fundet via journaler (patienter ved de arbejdsmedicinske klinikker) og spørgeskemaer (fødselskohorterne). Eksponeringsoplysningerne blev for alle kohorterne indsamlet i løbet af de første 3 måneder af graviditeten. Informationen, der danner basis for eksponeringsvurderingen, inkluderede ugentlig arbejdstid, beskrivelse af jobfunktioner og ugentlig arbejdstid brugt på hver af disse funktioner, personlig håndtering af pesticider (sprøjtning og blanding), re-entry intervaller, procedurer for behandling af nyligt sprøjtede planter og brugen af beskyttelsesudstyr. Så vidt muligt blev der også indhentet informationer, om hvilken type af pesticider der blev brugt og hyppighed af brug både i de relevante arbejdsområder og i gartnerierne som helhed. Eksponeringsvurderingen blev foretaget på baggrund af disse oplysninger af en pesticidekspert (Helle Raun Andersen), og vurderingen foregik blindet i forhold til udfald. Eksponeringsvurderingen blev foretaget på alle de 1485 kvinder, der indgik i kohorten. Eksponeringen blev klassificeret i tre grupper (ikke eksponerede/lavt eksponerede, middel eksponerede og højt eksponerede) baseret på kategoriseringen beskrevet i Tabel 1. Som udgangspunkt for klassificeringen i de tre grupper benyttede vi metoden beskrevet i (Andersen et al. 2008). Kvinderne i kohorte 2 indgår i (Andersen et al. 2008) og er således alle klassificerede efter denne metode.

For kohorte 1 – (Arbejdsmedicinske klinikker), var eksponeringsoplysningerne indsamlede fra journaloplysninger udfærdiget i forbindelse med konsultationer

ved de arbejdsmedicinske klinikker i forbindelse med vurdering af, om de gartneriansatte kunne foresætte arbejde under graviditet. Detaljeringsgraden af oplysningerne varierede en del og muliggjorde ikke altid adskillelse mellem medium og højt eksponerede. I disse tilfælde blev kvinderne kategoriseret som medium eksponerede. For Den Århusianske Fødselskohorte (kohorte 3) var oplysningerne ikke detaljerede nok til at klassificere i 3 kategorier, hvorfor denne kohorte kun blev klassificeret som eksponeret eller ueksponeret. For Kohorte 4 (Den Nationale Fødselskohorte) var oplysningerne om eksponeringen ligeledes sparsom, hvorved en del af deltagerne blev klassificeret som middel eksponerede, da der var tvivl om, hvorvidt de var middel eller højt eksponerede.

De fleste kvinder, der blev kategoriseret som ikke eksponerede, arbejdede med tomat-, agurk- og kaktus-produktion, hvor kemisk skadedyrsbekæmpelse er blevet erstattet med biologisk skadedyrsbekæmpelse eller i separate væksthuse med anden planteproduktion, hvor pesticider aldrig eller meget sjældent (højest 1 gang om måneden) blev benyttet. Derudover havde nogle kvinder ikke været på arbejde i væksthuse af andre årsager som f.eks. skolegang.

For alle kohorterne blev eksponeringsklassifikationen foretaget baseret på vurdering af den totale pesticid eksponering. Mere end 100 forskellige pesticider blev brugt, og for de fleste af dem ved man ikke, i hvor høj grad de gennemtrænger huden, og om de har hormonforstyrrende egenskaber. En mere specifik vurdering, hvor disse faktorer tages i betragtning, er derfor ikke mulig. I alle kohorterne blev eksponeringsoplysningerne indhentet inden for de første 3 måneder af graviditeten, men hvornår kvinderne præcist har været eksponerede for pesticiderne kendes ikke.

Tabel 1. kriterier for eksponerings klassifikation

Arbejdsfunktion	Lavt eksponerede	Middel eksponerede	Højt eksponerede
Arbejde med pesticider	Ingen	Sjældent udvanding, dypning af stiklinger i pesticider med beskyttelses udstyr	Blanding og sprøjtning med pesticider eller ofte udvanding af planter og/eller dypning af stiklinger i pesticider uden beskyttelsesudstyr
Re-entry	Ingen pesticider brugt i arbejdsområdet og ingen plantekontakt inden for de sidste 3 måneder	Pesticider benyttet i arbejdsområdet >1 gang/uge og intensiv plantekontakt med beskyttelsesudstyr eller mindre plante kontakt uden beskyttelsesudstyr eller <1 gang per uge og intensiv plantekontakt med eller uden beskyttelsesudstyr.	Pesticider benyttet i arbejdsområdet >1 gang/uge og intensiv plantekontakt uden beskyttelsesudstyr

2.4 Indhentning af oplysninger om udfald og kovariater fra registre

Via mødrenes CPR-numre identificeredes sønnernes CPR-numre fra CPR-Registeret. Sønnernes CPR-numre blev i Landspatientregisteret sammenholdt med registrerede diagnoser på kryptorkisme. Diagnoserne, vi indhentede oplysninger på, var kryptorkisme: ICD-8 – 75210 og ICD-10 (Q53, Q531, Q531A, Q532, Q532A, og Q539). Desuden indhentede vi information om orkiopeksi (operation for kryptorkisme) kodet af Sundhedsstyrelsen (55640) og Nordisk Klassifikation af Kirurgiske Procedurer (KKFH00, KKFH01, and KKFH10).

Fra Fødselsregisteret indhentes informationer om fødselsdato for barnet, gestationsalder, fødselsvægt, moders rygning (fra 1991) og paritet.

2.5 Styrkeberegning.

Før studiet blev påbegyndt, blev den statistiske styrke som funktion af relativ risiko for kryptorkisme hos sønner af kvindelige gartnere i forhold til befolkningsreferencen estimeret på basis af en prævalens på 3% i baggrundsbeholdningen og for en studiepopulation på henholdsvis 900 sønner (hele den forventede population) og 450 sønner (af relevans ved vurdering af styrke ved analyser på undergrupper af studiepopulationen). Studiet vil have tilfredsstillende styrke (> 80% power) til at detektere en relativ risiko på 1.5 og derover i hele populationen og 1,75 og derover ved analyser på halvdelen af populationen med en p-værdi på 0.05. I Odense-undersøgelsen er fundet en

overrisiko langt over disse niveauer (Andersen et al. 2008). Beregningerne er foretaget med [Length RV (2001) Java Applets for power and samle size (computer software) hentet July 30th 2007 from <http://www.stat.uiowa.edu/~power>], og samme resultat er opnået med en anden åben software ressource (www.dssresearch.com/toolkit).

2.6 Statistiske analyser

Selvom kryptorkisme betragtes som en medfødt misdannelse, registreres alle tilfælde ikke ved fødslen. Nogle tilfælde registreres først senere, og mildere former, hvor testiklen spontant synker på plads inden for de første levemåneder, registreres ofte slet ikke. Ligeledes kan kryptorkisme opstå i løbet af barneårene, selvom det ikke blev fundet som nyfødte. I denne undersøgelse indgår udelukkende de tilfælde, som er blevet anmeldt og registreret i Landspatientregisteret.

Da ikke alle børn var fulgt gennem hele barndommen, og der dermed er variation i opfølgingsperiode af de enkelte drenge, blev risiko-rater (Hazard rate) estimeret med Cox regression med brug af drengenes alder som tidsvariabel. Drengene indgik ved fødslen i gruppen med risiko for at få kryptorkisme, og blev opfulgt indtil første gang en af følgende begivenheder indtraf: Kryptorkisme eller orkiopeksi diagnose blev stillet, død, emigration fra Danmark, eller opfølgingsperioden sluttede (1/7- 2009).

Der blev lavet sammenligninger af risikoen for at få kryptorkisme eller orkiopeksi mellem eksponerede gartnere og reference grupper:

Først udførtes en ekstern analyse, hvor risikoen for kryptorkisme eller orkiopeksi hos eksponerede gartneriansatte sammenlignes med en referencegruppe bestående af samtlige danske sønner født i studieperioden. Denne analyse blev forfinet med opdeling af de eksponerede i middel eksponerede og højt eksponerede i forhold til de tidligere nævnte kriterier.

Dernæst blev der lavet en intern analyse, hvor risikoen for kryptorkisme eller orkiopeksi hos eksponerede gartneriansatte blev sammenlignet med ikke eksponerede gartneriansatte – igen opdelt i en overordnet analyse mellem eksponerede og ikke eksponerede, og en analyse hvor de eksponeringen var inddelt i middel eksponerede og højt eksponerede.

Detaljeret eksponeringsvurdering var ikke mulig på 124 af mødrene på grund af begrænsede spørgeskemadata, og derfor indgik disse kun i analyserne, hvor vi delte gruppen gartnere op i ikke eksponerede og eksponerede.

Analyserne blev lavet med Cox regressions modeller, hvor tiden til event (kryptorkisme eller orkiopeksi) bruges til at estimere hazard ratioer (HR) for at få kryptorkisme eller orkiopeksi i de eksponerede grupper i forhold til reference gruppen. HR estimeres inklusiv 95% konfidensinterval. En hazard ratio =1 betyder samme risiko i de to sammenlignede grupper. Der blev foretaget model kontrol, og vi fandt ikke signifikante afvigelser fra forudsætningen om proportionale hazards.

Vi besluttede a priori at justere alle analyser for følgende potentielle konfoundere: gestationsalder ved fødsel (kontinuert, uger), kalenderår for fødsel (kategorisk i grupperne 1986-1992; 1993-1999; og 2000 til 2008), moders alder (kontinuert, år). Desuden justeres for kohorte (kategorisk,

kohorte 1,2,3 og 4) i analyserne, hvor flere kohorter indgår. En række af de indhentede data, som fremgår af figur 2, indgår ikke som potentielle konfoundere i analysen, da vi med et begrænset data materiale var nødsaget til at udvælge de potentielle konfoundere, som vi på forhånd mistænkte for at kunne påvirke vore estimater i størst grad. Desuden var der ikke oplysninger for referencegruppen bestående af baggrundsbefolkningen for en række af variablene. Præsentationen i tabel 2 godtgør dog, at der ikke er markante forskelle mellem eksponeringsgrupperne (og reference gruppen) for disse variable, og derfor har vi ikke mistanke om, at undladelse af at inkludere disse variable i modellen har afgørende betydning for det præsenterede resultat. Alle analyser blev foretaget med Stata/SE 10.0 software.

3 Resultater

Karakteristika for kohorten og baggrundspopulationen er beskrevet i Tabel 2. I tabellen er kohorten inddelt i eksponerede og ikke eksponerede, mens baggrundsbefolkningen er beskrevet i en separat søjle.

De tre grupper ser ud til at være rimeligt ens. Den geografiske fordeling viser dog en overvægt i Odense og Århus i kohorten i forhold til baggrundsbefolkningen, da arbejdsmedicinske udredninger og inkludering i kohorter hovedsageligt har foregået i disse byer.

Den registrerede prævalens af kryptorkisme hos eksponerede gartneriansatte i kohorten er 3,0 %, mens prævalensen blandt ikke eksponerede gartneriansatte er 1,4%, og prævalensen i baggrundsbefolkningen er 2,2 % (Tabel 2). De tilsvarende prævalenser for orkiopeksi er 2,0%, 0,7% og 1,5% hos eksponerede gartneriansatte, ikke eksponerede gartneriansatte, og i baggrundsbefolkningen (tabel 2).

Alle Cox regressionsanalyserne er vist ujusteret og justeret for gestationsalder ved fødsel, kalender år for fødsel og moders alder. I sammenligningerne inden for gartnerne er der desuden justeret for kohorte.

I sammenligningerne af kryptorkisme mellem baggrundsbefolkningen og blandt eksponerede gartneriansatte ses en justeret HR på 1,39 med et 95% konfidensinterval mellem 0,84 og 2,31. Ved opdeling i tre eksponeringsgrupper ses en HR på 1,50 (0,81; 2,79) i den middel eksponerede gruppe og en HR på 0,96 (0,24; 3,88) i den højt eksponerede gruppe (Tabel 3).

I sammenligningen indenfor gartner gruppen ses en justeret HR på 1,34 (0,30; 5,96) blandt de eksponerede i forhold til ikke eksponerede. Ved opdeling i tre eksponerings-grupper ses en HR på 2,18 (0,27; 17,6) i den middel eksponerede gruppe og 1,31 (0,12; 14,6) i den højt eksponerede gruppe (Tabel 4).

Lignende resultater ses for risikoen for orkiopeksi, men da der ikke var nogle cases blandt de ikke/lavt eksponerede, var det ikke muligt at udføre denne analyse opdelt indenfor gartnerne på de 3 eksponeringsgrupper (Tabel 4).

For at se om resultaterne pegede i samme retning i de 4 subkohorter blev analysen foretaget stratificeret på subkohorte (tabel 5-8). Generelt ses en lignende tendens som i de overordnede data med højst en svag overhyppighed for kryptorkisme og orkiopeksi blandt eksponerede gartneriansatte i forhold til baggrundsbefolkningen. En statistisk signifikant øget risiko blandt eksponerede gartneriansatte i forhold til baggrundsbefolkningen for kryptorkisme blev dog kun genfundet i den fynske gartnerkohorte (subkohorte 2 – tabel 6) med en HR på 2,58 (1,07; 6,20).

Desuden blev der fundet en statistisk signifikant overrisiko for orkiopeksi blandt eksponerede gartneriansatte fra Den Århusianske Fødselskohorte (subkohorte 4 – tabel 8) sammenlignet med baggrundsbefolkningen HR 2,76 (1,03; 7,35).

Baseret på de aktuelle tal for prævalenser af kryptorkisme blandt eksponerede, hvor det både er lavere prævalens og færre inkluderede sønner af eksponerede gartnere end oprindeligt antaget, kan det baseret på samme software som benyttet til at udregne de indledende styrkeberegninger udregnes, at det er nødvendigt med en population af 4892 eksponerede gartnere (3% kryptorkisme) i forhold til baggrundsbefolkningen (2,2% kryptorkisme) for at detektere denne forskel med en p værdi på 0,05 med en power på 80%.

Table 2 Karakteristika for drenge og deres mødre, i forhold til erhvervsmæssig eksponering for pesticider under graviditeten hos 646 gartneriansatte og baggrundsbefolkningen af drenge født i Danmark mellem 1986 og 2008 (n=783817).

Karakteristika	Gartneriansatte		
	Eksponerede (n=502)	Ikke eksponerede (n=144)	Baggrundsbefolkningen (n=783817)
Drenge			
Kryptorkisme prævalens [no. (%)]	15 (3,0)	2 (1,4)	16900 (2,2)
Orkiopeksi prævalens [no. (%)]	10 (2,0)	1 (0,69)	11836 (1,5)
Fødselsvægt g, gns. (SD)	3533 (587)	3596 (555)	3529 (611)
Fødselslængde cm, gennemsnit (span)	52 (38;58)	53 (44;58)	52 (21;65)
Gestations alder ved fødsel <37 uger, [no. (%)]	34 (6,8)	11 (7,7)	49272 (6,5)
Gestations alder ved interview, gns. (span) (n=516) [†]	12 (1;34)	15 (4;31)	-
Obstetrisk afdeling:			
Aarhus [no. (%)]	96 (19)	20 (14)	38986 (7)
Odense [no. (%)]	169 (34)	47 (33)	22830 (4)
Andre [no. (%)]	236 (47)	77 (53)	494261 (89)
Kalender år for fødsel			
1986-1994 [no. (%)]	85 (17)	6 (4)	226105 (29)
1995-2002 [no. (%)]	258 (51)	69 (48)	249655 (32)
2003-2008 [no. (%)]	159 (32)	69 (48)	308057 (39)
Sæson for fødsel			
Forår (marts-maj) [no. (%)]	125 (25)	37 (26)	200253 (26)
Sommer (juni-august) [no. (%)]	131 (26)	39 (27)	207249 (26)
Efterår (september-november) [no. (%)]	113 (23)	35 (24)	192957 (25)
Vinter (december-februar) [no. (%)]	133 (26)	33 (23)	183358 (23)
Sub-kohorte			
1 Arbejdsmedicinske journaler [no. (%)]	226 (45)	23 (16)	-
2 Gartnerkohorten fra Fyn [no. (%)]	108 (22)	28 (19)	-
3 Den Nationale Fødselskohorte [no. (%)]	68 (14)	69 (48)	-
4 Den Århusianske Fødselskohorte [no. (%)]	100 (20)	24 (17)	-
Karakteristika ved forældre			
Paritet $\geq 1^a$, [no. (%)]	134 (27)	15 (11)	129359 (22)
Moders alder, gns. (span)	27 (17;42)	28 (17;40)	29 (13;54)
Faders alder, gns. (span)	30 (19;52)	31 (20;54)	32 (15;78)
Rygende mødre [no. (%)] (n=584,203) [†]	104 (22)	34 (24)	134781 (23)
BMI hos mødre, gns. (span) (n=254) [†]	23 (15;41)	23 (17;38)	-
Diabetes hos mødre [no. (%)] (n=414) [†]	1 (0,34)	0	-
Mødre modtaget fertilitets behandling [no. (%)] (n=254) [†]	13 (7)	4 (6)	-
Mødres arbejde under graviditeten			
Antal uger arbejdet under graviditet, gns (span) (n=45) [†]	18 (0;32)	11 (4;32)	-
Fuldtids arbejde [no. (%)] (n=177) [†]	102 (91)	57 (88)	-
Komplikationer under tidligere graviditeter			
Tidligere spontane aborter / dødfødsler [no. (%)] (n=421,006) [†]	40 (15)	2 (5)	121305 (29)
Tidligere provokerede aborter [no. (%)] (n=360,891) [†]	38 (14)	8 (21)	72054 (20)

^aAntal gange kvinden har født (eksklusiv drengen der indgår i dette studie).

^bAntal gange kvinden har været gravid (inklusive barnet der indgår i dette studie).

[†]Her antal let af observationer, hvor data er tilgængelige for de givne variable.

Table 3. Risiko for kryptorkisme og orkiopeksi hos drenge af mødre, der arbejdede i gartnerier under graviditeten sammenlignet med baggrundspopulationen.

Eksponerings grupper	Studie population, n	Kryptorkisme					Orkiopeksi				
		n	%	Ujusteret HR	Justeret HR ^a (95%CI)	p-værdi	N	%	Ujusteret HR	justeretHR ^a (95%CI)	p-værdi
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Eksponerede	502	15	3,0	1,45	1,39 (0,84;2,31)	0,20	10	2,0	1,33	1,34 (0,72;2,49)	0,36
Baggrunds pop.	783,817	16,900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Medium eksponerede	308	10	3,2	1,62	1,50 (0,81;2,79)	0,20	5	1,6	1,11	1,10 (0,46;2,64)	0,83
Højt eksponerede	95	2	2,1	0,93	0,96 (0,24;3,88)	0,97	1	1,1	0,65	0,67 (0,09;4,78)	0,69

^a Justeret for gestationsalder ved fødsel, kalenderår for fødsel moders alder og kohorte.

Table 4. Risiko for kryptorkisme og orkiopeksi hos drenge af mødre der arbejdede i gartnerier under graviditeten. Analyser blandt gartnere alene

Eksponerings grupper	Studie population, n	Kryptorkisme					Orkiopeksi				
		n	%	Ujuste-ret HR	Justeret HR ^a (95%CI)	p-værdi	n	%	Ujuste-ret HR	justeretHR ^a (95%CI)	p-værdi
(n=646)											
Ikke eksponerede	144	2	1,4	1 (ref.)	1 (ref.)	-	1	0,7	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Eksponerede	502	15	3,0	1,62	1,34 (0,30;5,96)	0,70	10	2,0	2,31	1,93 (0,24;15,4)	0,54
(n=522)											
Ikke/lavt eksponerede	119	1	0,8	1 (ref.)	1 (ref.)	-	0	0	Ikke mulig (n=0)		
Medium eksponerede	308	10	3,2	2,71	2,18 (0,27;17,6)	0,47	5	1,6			
Højt eksponerede	95	2	2,1	1,58	1,31 (0,12;14,6)	0,83	1	1,0			

^a Justeret for gestationsalder ved fødsel, kalenderår for fødsel moders alder og kohorte.

Tabel 5. Risiko for kryptorkisme og orkiopeksi hos drenge af mødre, der arbejdede i gartnerier under graviditeten: Sub-kohorte 1 – Arbejdsmedicinske Klinikker.

Eksponerings grupper	Studie population, n	Kryptorkisme					Orkiopeksi				
		n	%	Ujusteret HR	Justeret HR ^a (95%CI)	p-værdi	n	%	Ujusteret HR	JusteretHR ^a (95%CI)	p-værdi
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Eksponerede	226	7	3,1	1,25	1,34 (0,64;2,82)	0,44	4	1,8	0,99	1,06 (0,40;2,82)	0,91
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Medium eksponerede	181	6	3,3	1,40	1,47 (0,66;3,27)	0,35	3	1,7	0,97	1,02 (0,33;3,17)	0,97
Højt eksponerede	46	1	2,2	0,74	0,87 (0,12;6,18)	0,89	1	2,2	1,05	1,15 (0,16;8,14)	0,89

a Justeret for gestationsalder ved fødsel, kalenderår for fødsel og moders alder

Tabel 6. Risiko for kryptorkisme og orkiopeksi hos drenge af mødre, der arbejdede i gartnerier under graviditeten: Sub-kohorte 2 – Den Fynske Gartnerkohorte

Eksponerings grupper	Studie population, n	Kryptorkisme					Orkiopeksi				
		n	%	Ujusteret HR	Justeret HR ^a (95%CI)	p-værdi	n	%	Ujusteret HR	JusteretHR ^a (95%CI)	p-værdi
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Eksponerede	108	5	4,6	2,83	2,58 (1,07;6,20)	0,03 [†]	2	1,9	1,49	1,50 (0,38;6,00)	0,57
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Medium eksponerede	71	4	5,6	3,51	3,17 (1,19;8,46)	0,02 [†]	2	2,8	2,31	2,30 (0,58;9,22)	0,24
Højt eksponerede	37	1	2,7	1,60	1,48 (0,21;10,5)	0,70	0	0	-	-	-

^a Justeret for gestationsalder ved fødsel, kalenderår for fødsel og moders alder.

[†] HR statistisk significant forskellig fra reference populationen.

Tabel 7. Risiko for kryptorkisme og orkiopeksi hos drenge af mødre der arbejdede i gartnerier under graviditeten: Sub-kohorte 3 – Den Nationale Fødselkohorte

Eksponerings grupper	Studie population, n	Kryptorkisme					Orkiopeksi				
		n	%	Ujusteret HR	Justeret HR ^a (95%CI)	p-værdi	n	%	Ujusteret HR	JusteretHR ^a (95%CI)	p-værdi
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Eksponerede	68	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Medium eksponerede	56	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-
Højt eksponerede	12	0	0	-	-	-	0	0	-	-	-

^a Justeret for gestationsalder ved fødsel, kalenderår for fødsel og moders alder.

Tabel 8. Risiko for kryptorkisme og orkiopeksi hos drenge af mødre, der arbejdede i gartnerier under graviditeten: Sub-kohorte 4 – Den Århusianske Fødselkohorte

Eksponerings grupper	Studie population, n	Kryptorkisme					Orkiopeksi				
		n	%	Ujuste-ret HR	Justeret HR ^a (95%CI)	p-værdi	n	%	Ujuste-ret HR	JusteretHR ^a (95%CI)	p-værdi
Baggrunds pop.	783817	16900	2,2	1 (ref.)	1 (ref.)	-	11836	1,5	1 (ref.)	1 (ref.)	-
Eksponerede	100	3	3,0	1,44	1,44 (0,46;4,47)	0,53	4	4,0	2,72	2,76 (1,03;7,35)	0,04 [†]

^a Justeret for gestationsalder ved fødsel, kalenderår for fødsel og moders alder

[†] HR statistisk signifikant forskellig fra reference populationen.

4 Diskussion

Resultater fra undersøgelsen tyder på, at kvinder, der blev udsat for pesticider i graviditeten ved at arbejde i gartnerier, havde en let øget risiko for at føde børn der senere fik diagnosticeret kryptorkisme eller blev opereret for kryptorkisme sammenlignet med den generelle befolkning. Også inden for gruppen af gartneriansatte kvinder observerede vi en let øget risiko for kryptorkisme eller orkiopeksi blandt de pesticidudsatte sammenlignet med ikke-pesticid udsatte kvinder. Der blev påvist signifikante associationer mellem eksponering og kryptorkisme i Den Fynske Gartnerkohorte (subkohorte 2) - hvor lignende resultater tidligere er vist og for orkiopeksi i Den Århusianske Fødselskohorte (subkohorte 4). Der var dog ikke tegn på højere risiko blandt de højest eksponerede end blandt de middeleksponerede. Denne manglende dosis respons sammenhæng tyder på, at selv personer, der er klassificeret som højt eksponerede, højest har en svag overrisiko for at føde drengbørn med kryptorkisme af en sværhedsgrad, som registreres eller kræver behandling. Det skal dog bemærkes, at under danske forhold er forskellen på eksponeringsniveauerne begrænset. Desuden er der risiko for misklassifikation, da alle tvivlstilfælde blev kategoriseret som middeleksponerede. På grund af lave risikoestimer og forholdsvis få eksponerede cases mangler studiet dog styrke til at afgøre, om der reelt er en svagt øget overrisiko for kryptorkisme blandt kvinder, der arbejder i gartnerier. Derfor kan studiet hverken endeligt be- eller afkræfte hypotesen om, at arbejde med pesticider i gartnerier under graviditet øger risikoen for at føde drengbørn med kryptorkisme.

Studiet ligger i forlængelse af en række andre studier, der tyder på en svagt øget risiko for kryptorkisme efter udsættelse for pesticider under graviditeten. I studier baseret på geografiske sammenligninger (Andersen et al. 2006; Carbone et al. 2006; Garcia-Rodriguez et al. 1996a) og i et case-referent studie er fundet sammenhæng mellem arbejde, der kan indebære udsættelse for pesticider under svangerskabet og kryptorkisme (Carbone et al. 2007), men fundet er ikke bekræftet i et andet lignende studie (Pierik et al. 2004). Case-referent studierne har lav statistisk styrke, fordi hyppigheden af eksponering er lav (under 1%), og disse studier har også andre begrænsninger så som usikker eksponeringsdokumentation. I en række nyere studier, hvor koncentrationen af bestemte pesticider er målt i blod eller modermælk blandt kryptorkisme cases og et relevant referencemateriale er der, med en enkelt undtagelse (Damgaard et al. 2006), ikke fundet holdepunkter for en sammenhæng (Longnecker et al. 2002b; Pierik et al. 2007; Bhatia et al. 2005; Waliszewski et al. 2005). Ved en dansk registerbaseret undersøgelse fandtes en moderat øget risiko for hospitals-diagnosticeret kryptorkisme blandt sønner af kvindelige gartnere (OR 1.67, 95% CI 1.1-2.5) (Weidner et al. 1998). Ligeledes blev det i et andet dansk studie for nyligt fundet, at blandt væksthushavende gartnere fik 6,2% drengbørn med kryptorkisme i forhold til kun 1,9% i en referencepopulation. Dette studie havde en forholdsvis lille population af 113 gartneriansatte, der fik drengbørn og indgik i studiet (Andersen et al. 2008).

En af begrænsningerne i dette studie er, at for at se en mindre forskel i forekomsten af kryptorkisme kræves en meget stor studiepopulation. Selvom kryptorkisme er en af de hyppigste misdannelser hos drenge, registreres det kun hos ca. 2,3 % af alle drengebørn, og vi endte i dette studie således ud med 17 tilfælde af kryptorkisme og 11 tilfælde af orkiopeksi hos børn født blandt de 646 gartnere, der fik drengebørn og indgik i studiet. Dette betyder ligeledes, at der ikke ser ud til at være en voldsom overhyppighed blandt drenge født af gartnere sammenlignet med den generelle befolkning, men en mindre øget risiko kan ikke afvises.

Ved sammenligningerne internt mellem gartnere med forskelligt niveau af eksponering er det lille antal tilfælde af kryptorkisme og orkiopeksi ligeledes et problem. Kun ét tilfælde af kryptorkisme blev konstateret blandt de lavest eksponerede, og estimaterne er således åbenlyst meget sårbare overfor, om der tilfældigvis optræder en person mere eller mindre i den lavt eksponerede gruppe. Da der ikke optrådte nogle individer med orkiopeksi i den laveste eksponeringsgruppe, kunne HR for orkiopeksi i forhold til en tredeling af eksponeringen ligeledes ikke udregnes.

Studiet er baseret på ekspertvurdering af eksponeringen, som er et fremskridt i forhold til tidligere registerstudier, hvor eksponeringen alene har været baseret på erhverv (Weidner et al. 1998). En ekspertvurdering af eksponeringen, som beskrevet i denne rapport, er dog stadig forbundet med en række usikkerheder. For det første er eksponeringssituationen kompleks, idet både arbejdsopgaver og anvendelsen af pesticider varierer meget over tid (Abell et al. 1997). Desuden er virkningen af brugen af forholdsregler (primært handsker) mod pesticideksponering svær at kvantificere og afhænger blandt andet af f.eks. handskemateriale og korrekt anvendelse. Endelig er den eksterne eksponering af kvinderne ikke nødvendigvis proportional med den udsættelse, fostrene udsættes for, idet transport ind i kroppen og over blod-placenta barrieren er forskellig mellem pesticider og langt fra kendt for alle de brugte pesticider (Andersen et al. 2009). Pesticider behandles samlet i eksponeringsvurderingen, vel vidende at ikke alle pesticider fører til samme eksponering af fosteret. Selv hvis eksponeringen af fostrene var kendt, er det stadig problematisk at behandle pesticideksponering under ét, idet ikke alle stoffer har samme virkning på fostrene, og virkningen på f.eks. hormonsystemet for de fleste af de anvendte pesticider er ukendte. Opdelingen i tre eksponeringsniveauer blev besluttet inden studiets start, men eksponeringsoplysningernes egnethed til denne opdeling var generelt ringere end antaget. Derfor bør den manglende sammenhæng mellem risiko og eksponeringsniveau tolkes meget forsigtigt.

Også på udfaldssiden må man forvente en vis grad af misklassifikation i et studie som dette. Oplysningerne om kryptorkisme og orkiopeksi var indhentet fra registre, som har sine begrænsninger. For det første kan kvaliteten af indrapporterede data være varierende. Registreringen foregår på lokale sygehuse, og en vis fejlrapportering kan ikke undgås. Desuden har de enkelte sygehuse forskellig praksis på, hvordan diagnosen skal defineres, hvilket kan føre til betydelige forskelle i indrapporteringer mellem sygehuse. Som regel vil de persisterende (blivende) tilfælde af kryptorkisme dog blive rapporteret på et tidspunkt – hvis ikke før, så op til en operation. Operationen for kryptorkisme (orkiopeksi) må anses for at være mere specifik, da operationen kun foretages efter persisterende kryptorkisme.

I modsætning til studiet af Andersen et al 2008 lavede vi ikke en klinisk undersøgelse af børnene, hvilket kan forklare den lavere prævalens i nærværende studie (2,6% mod 6,2% i Andersen et al 2008). Det er fortrinsvis persistente tilfælde af kryptorkisme, som indrapporteres til registrene, mens hovedparten af tilfældene i det tidligere studie var milde og ikke nødvendigvis persistente tilfælde. Således var der i Andersen et al 2008 studiet 7 tilfælde af kryptorkisme, hvoraf kun 3 blev genfundet i registrene og inkluderet i dette studie. De fire tilfælde, der ikke blev inkluderet, var klassificeret som højt skrotalt beliggende testikler i det tidligere studie, mens de registrerede cases alle omhandlede drenge, der i Andersens studie blev klassificeret som ikke palpable testikler. De 7 tilfælde af kryptorkisme svarede til en prævalens på 6,2% i 3 måneders alderen blandt de 113 sønner af gartneriansatte kvinder. Ved samme undersøgelsesmetode blev der fundet en prævalens på 1,9% blandt sønner (N=982) af københavnske mødre. Mens prævalensen blandt de københavnske drenge ligger på samme niveau som prævalensen i Landspatientregisteret, var den altså noget højere blandt børn af gartneriansatte kvinder. Dette kan skyldes, at udsættelsen for pesticider overvejende øger risikoen for mildere, forbigående former for kryptorkisme, som sjældent registreres. Er dette tilfældet, vil det aktuelle studie underestimere risikoen ved pesticidudsættelse under graviditeten. Imidlertid diskuteres det blandt pædiatere (Cortes et al. 2008), hvorvidt højt skrotalt beliggende testikler skal defineres som kryptorkisme, og dette er medvirkende til en vis usikkerhed i indrapporteringen af tilfælde med kryptorkisme. Indtil videre er det kun de svære og persistente tilfælde, der er fundet associeret med reproduktionsforstyrrelser som nedsat sædkvalitet og øget risiko for testikelkræft senere i livet. En sådan sammenhæng er dog vanskeligere at dokumentere for ikke-registrerede tilfælde, og dette er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt.

Det er usandsynligt, at den upræcise klassificering skulle føre til falske associationer, idet eksponeringsklassificeringen blev foretaget blindet med hensyn til udfaldet, og udfaldet blev ligeledes bestemt uden kendskab til mødrenes eksponering. En sådan misklassifikation kan dog sløre en reelt stærkere association mellem pesticid-eksponering og kryptorkisme og vil føre til en undervurdering af de reelle risici.

Selvom kvinderne, der indgik i de fire studiepopulationer, ikke var rekrutteret med samme metode, havde ingen af kvinderne viden om, hvorvidt deres sønner ville få kryptorkisme på det tidspunkt, de indgik i studiet, og vi er derfor ikke bekymret for selektionsbias.

De fire kohorter, der indgik i studiet, havde overlappende, men ikke ens indsamlingsperiode. Da indsamlingsperioderne var overlappende og generelt meget brede i alle kohorterne, kan forskelle mellem kohorterne ikke alene sige noget om, hvorvidt associationen mellem pesticider og kryptorkisme har ændret sig over tid.

Populationen, der indgik i studiet, var bevidst selekteret til at omhandle gartneriansatte. Et spørgsmål kan derfor være, om risikoen for kryptorkisme ville være den samme, hvis kvinder, der i udgangspunktet havde andre erhverv, blev udsat for pesticider under graviditeten. Der er ikke umiddelbart grund til at tro, at gartneriansatte skulle reagere anderledes på pesticider end andre kvinder, og styrken ved at se på forskellige eksponeringsniveauer inden for en erhvervsgruppe er netop, at man begrænser risikoen for konfounding fra andre faktorer, der kunne være forskellig mellem erhverv.

5 Konklusion

Vore resultater tyder på en beskedent overhyppighed for kryptorkisme hos pesticid-eksponerede kvinder ansat i gartneri-erhverv i forhold til baggrundsbefolkningen. Ligeledes viser dataanalyser internt blandt kvinder i gartneri-erhverv klassificeret som havende forskellig eksponering, at der kan være en mindre overrisiko blandt de mellem til højt eksponerede gartnere. Antallet af mødre, der var udsat for pesticider under graviditeten, og som fik drenge med kryptorkisme af en sådan sværhedsgrad, at de optræder i landspatientregisteret, var dog begrænset i vores materiale. Derfor havde studiet ikke tilstrækkelig styrke til at afgøre, om den begrænsede overhyppighed statistisk set kunne betragtes som værende reel.

Vores hypotese om øget risiko for kryptorkisme efter udsættelse for pesticider under graviditeter kan således hverken endelig be- eller afkræftes. Årsagerne til at vi ikke kan komme med et entydigt svar er dels at den endelige studiepopulationen blev mindre end oprindeligt antaget og at forekomsten af kryptorkisme hos de eksponerede gartneriansatte ligeledes var lavere end antaget. Dog viser resultaterne med statistisk sikkerhed, at der højst er en svag til moderat øget risiko for kryptorkisme blandt pesticid eksponerede kvinder i forhold til baggrundsbefolkningen.

6 Perspektivering

6.1 Administrative og reguleringsmæssige perspektiver

Denne landsdækkende undersøgelse af risikoen for misdannelser hos drenge født af ansatte i gartnerier viser overordnet set en begrænset og ikke statistisk signifikant øget hyppighed af registrerede tilfælde af manglende nedsænkning af testikler hos børnene. Børnene er født i perioden 1987 til 2007, hvor brugen af pesticider har været på linje med eller højere end det nuværende. I den samme periode har der været en stigende opmærksomhed på risiko ved udsættelse af gravide for pesticider og dermed beskyttelse af den gravide. Undersøgelsen kan således ikke konkludere, hvor stor en risiko den nuværende brug af pesticider i gartnerier udgør for drengebørnenes kønsudvikling.

Resultaterne peger således på at der stadig er behov for at begrænse gartneriansattes udsættelse for pesticider og specielt sørge for at minimere gravidens udsættelse for pesticider. Den nuværende praksis med fortsat udfasning af pesticider med mulig hormonforstyrrende effekt bør derfor fortsætte, og den særlige hensyntagen til gravide i gartnerierhvervet bør opretholdes.

6.2 Forskningsmæssige perspektiver

Denne undersøgelse har anvendt alle de tilgængelige danske kohorter med oplysninger om gartneriansattes arbejdsfunktioner under graviditeten og sammenkørt dette med tilgængelige registeroplysninger om kryptorkisme, som er en af de hyppigste behandlingskrævende misdannelser hos drengebørn. Vores undersøgelse havde begrænset styrke til at afgøre om den observerede svagt øgede risiko var reel.

Såfremt studiet skulle gentages på en måde, hvor man kommer frem til en mere præcis vurdering af risikoen for misdannelser af mandlige kønsorganer som følge af pesticideksponering, skal det ske på en større undersøgelsesgruppe hvor det er vigtigt at der også indgår en gruppe med betydelig udsættelse for pesticider og hvor misdannelserne er registreret præcist. Så vidt vides er der ikke yderligere tilgængelige databaser med oplysninger om gartneriansatte kvinder, der kan bruges til dette formål, og en Dansk undersøgelse vil således kræve kontakt til gartneriansatte kvinder. Da kvindelige ansatte i gartnerier i den fødedygtige alder i Danmark udgør nogle få tusinde personer og en betydelig del af disse allerede er inkluderet i nærværende studie, vil det måske være mere oplagt at deltage i internationalt samarbejde om denne problemstilling. Dette komplicerer dog problemstillingen yderligere da eksponeringerne for gartneriansatte kan variere betydeligt mellem lande.

Hvis man derimod tillader at svække på præcisionen af eksponeringsvurderingen, kan en anden mulighed være at undersøge om gartneriansatte som gruppe, uden at tage højde for eksponeringsforskelle indenfor gruppen, har en øget risiko for at føde drenge med kryptorkisme

sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Det blev oprindeligt påpeget af Weidner et al i 1998, at gartneriansatte havde en overrisiko for at føde drenge med kryptorkisme, men det vides ikke om denne risiko har ændret sig over årene. Der vil naturligvis være betydelig misklassifikation af eksponeringen ved et sådant studie, men det kan gennemføres udelukkede ved brug af registre, hvorved alle der er registreret som arbejdere i gartnerier kunne indgå i studiet uden det ville kræve de store ressourcer. En sådan undersøgelse vil specielt kunne bidrage til at vurdere om der stadig er behov for yderligere tiltag i forhold til gravide gartneriansattes arbejdsmiljø eller om de eksisterende regler ser ud til at være tilstrækkelige.

Endelig kunne man gentage den tidligere fynske undersøgelse (Andersen et al 1998) på en større population af gartneriansatte og derved indhente præcise oplysninger om både eksponeringer og udfald, og man vil ligeledes kunne vurdere hvorvidt pesticideksponering under graviditeten især medfører milde tilfælde af kryptorkisme, der typisk ikke optræder i registrene. Hvorvidt de mildere, forbigående former for kryptorkisme har betydning for drengenes senere reproduktion og helbred, undersøges aktuelt i flere studier, blandt andet ved opfølgning af børnene i Den Fynske Gartnerikohorte.

7 Referencer

- Abell A, Bonde JP, Ernst E, Lander BF, Knudsen LE, Norppa H. Sædkvalitet og kromosomskader hos pesticideksponerede væksthushavere. 25. 1997. Miljøstyrelsen. Bekæmpelsesmiddelforskning fra Miljøstyrelsen. Ref Type: Report
- Andersen DN, Cohr KH, Knudsen LE, Nielsen JB. Transport af bekæmpelsesmidler over moderkagen, analogier til percutan transport og modellering. 125. 2009. Miljøstyrelsen. Bekæmpelsesmiddelforskning fra Miljøstyrelsen. Ref Type: Report
- Andersen HR, Bonfeld-Jorgensen EC, Nielsen F, Jarfeldt K, Jayatissa MN, Vinggaard AM. 2006. Estrogenic effects in vitro and in vivo of the fungicide fenarimol. *Toxicol Lett* 163:142-152.
- Andersen HR, Schmidt IM, Grandjean P, Jensen TK, Budtz-Jorgensen E, Kjaerstad MB, Baelum J, Nielsen JB, Skakkebaek NE, Main KM. 2008. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ Health Perspect* 116:566-572.
- Bhatia R, Shiao R, Petreas M, Weintraub JM, Farhang L, Eskenazi B. 2005. Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect* 113:220-224.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. 2004. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 363:1264-1269.
- Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figatalamanca I. 2006. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol* 22:8-12.
- Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figatalamanca I. 2007. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl* 30:3-13.
- Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. 2008. The true incidence of cryptorchidism in Denmark. *J Urol* 179:314-318.
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM. 2006. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 114:1133-1138.
- Garcia-Rodriguez J, Garcia-Martin M, Nogueras-Ocana M, de Dios Luna-del-Castillo, Espigares GM, Olea N, Lardelli-Claret P. 1996. Exposure to pesticides and cryptorchidism: geographical evidence of a possible association. *Environ Health Perspect* 104:1090-1095.

- Gray LE, Jr., Ostby J, Monosson E, Kelce WR. 1999. Environmental antiandrogens: low doses of the fungicide vinclozolin alter sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Ind Health* 15:48-64.
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ. 2002. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 155:313-322.
- Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttmann RE, Weber RF. 2004. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 112:1570-1576.
- Pierik FH, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. 2007. Maternal pregnancy serum level of heptachlor epoxide, hexachlorobenzene, and beta-hexachlorocyclohexane and risk of cryptorchidism in offspring. *Environ Res ..*
- Vinggaard AM, Joergensen EC, Larsen JC. 1999. Rapid and sensitive reporter gene assays for detection of antiandrogenic and estrogenic effects of environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 155:150-160.
- Waliszewski SM, Infanzon RM, Arroyo SG, Pietrini RV, Carvajal O, Trujillo P, Hayward-Jones PM. 2005. Persistent organochlorine pesticides levels in blood serum lipids in women bearing babies with undescended testis. *Bull Environ Contam Toxicol* 75:952-959.
- Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. 1998. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 106:793-796.

Resumé

Risikoen for manglende nedsænkning af testikler til pungen (kryptorkisme) i forhold til mødres udsættelse for pesticider under graviditeten ved arbejde i gartnererhverv blev undersøgt. Studiet var baseret på tilgængelige danske data fra arbejdsmedicinske klinikker, specifikke undersøgelser foretaget blandt gartnere og større befolkningsundersøgelser med oplysninger om arbejdsforhold under graviditeten samt data fra sundhedsstyrelsens registre omkring forekomsten af kryptorkisme. Vi fandt at gartneriansatte kvinder udsat for pesticider under graviditeten kan have en svagt øget risiko for at føde sønner med kryptorkisme. Studiet manglede dog statistisk styrke til at afgøre med sikkerhed om risikoen var forøget.



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Strandgade 29
DK - 1401 København K
Tlf.: (+45) 72 54 40 00

www.mst.dk