Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Haalbaarheid van onderzoek naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de gezondheid van omwonenden

RIVM Briefrapport 2022-0040
J.P. Zock et al.

Colofon

© RIVM 2022
Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2022-0040

J.P. Zock (auteur), RIVM
N.A.H. Janssen (auteur), RIVM
M. Simões (auteur), Universiteit Utrecht
D.M. Figueiredo (auteur), Universiteit Utrecht
A. Huss (auteur), Universiteit Utrecht
R.C.H. Vermeulen (auteur), Universiteit Utrecht
C. Baliatsas (auteur), Nivel
M. Dückers (auteur), Nivel

Contact:
Jan-Paul Zock
Centrum Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid
jan-paul.zock@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van VWS in het kader van beleidsadvisering gewasbeschermingsmiddelen

Dit is een uitgave van:
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Haalbaarheid van onderzoek naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de gezondheid van omwonenden

Mensen die in de buurt van landbouwpercelen wonen, kunnen worden blootgesteld aan chemische bestrijdingsmiddelen. Het is nog niet duidelijk hoe schadelijk dit is voor de gezondheid. Het RIVM heeft samen met andere instituten in 2018 en 2020 mogelijke gezondheidseffecten verkend. Daaruit kwamen aanwijzingen dat enkele gezondheidseffecten samenhangen met 'wonen in de buurt van bepaald gewas'. Maar deze resultaten konden met de beschikbare informatie niet worden verklaard.

In 2020 heeft de Gezondheidsraad daarom geadviseerd om meer gezondheidsonderzoek te doen naar de relatie tussen bestrijdingsmiddelen en de gezondheid van omwonenden.
Er is vooral meer inzicht nodig in effecten op de lange termijn. De Gezondheidsraad stelde als voorwaarde dat de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen beter moest worden bepaald. Het RIVM raadde daarnaast aan om meer informatie over leefstijl van omwonenden in het onderzoek te betrekken.

Het RIVM heeft daarna van vijf onderzoeksmogelijkheden uitgezocht welke haalbaar en zinvol zijn. Per ziekte of aandoening is aangegeven welke vorm van onderzoek, of een combinatie, het meest geschikt is om een verband met een blootstelling aan te tonen. Ook is aangegeven hoe lang het onderzoek duurt en hoeveel het kost. Op basis van dit overzicht kiezende ministeries van VWS en LNV welk onderzoek zal worden uitgevoerd.

Bij de onderzoeksmogelijkheden ligt de nadruk op ziektes aan het zenuwstelsel, zoals leerachterstanden bij kinderen en de ziekte van Parkinson. Ook gaat het om aandoeningen aan de luchtwegen (COPD) en bepaalde vormen van kanker, zoals leukemie bij kinderen. Tot slot worden acute effecten onderzocht, zoals (oog-) irritatie .

De onderzoeksmogelijkheden zijn: 1. Cognitieve vaardigheden testen bij kinderen in groep 8, in combinatie met metingen van de blootstelling, 2. Nieuw onderzoek doen naar langetermijneffecten op de ziekte van Parkinson, 3. Onderzoek op basis van gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie, 4. Analyse van gegevens uit de Gezondheidsmonitor van de GGD-en en de Gezondheidsenquête van het CBS, 5. Analyse van gegevens van huisartsen over acute effecten.

Kernwoorden: landbouw, bestrijdingsmiddelen, gezondheidsonderzoek, omwonenden, haalbaarheid

Synopsis

Feasibility of research into exposure to pesticides and health of local residents

People who live in the vicinity of agricultural land are at risk of exposure to chemical pesticides. It is as yet unclear whether such exposure leads to adverse health effects. Together with other institutes, RIVM carried out exploratory studies into the potential health effects in 2018 and 2020. These revealed some indications of a link between a number of health effects and 'residence in the vicinity of certain crops'. However, the information available at the time was insufficient to explain these results.

As a result, the Health Council of the Netherlands issued a recommendation in 2020 to conduct further health research into the association between pesticides and the health of local residents. In particular, there is a need for greater insight into long-term effects. The Health Council of the Netherlands made its recommendation conditional on a more accurate definition of exposure to pesticides. In addition, RIVM made a recommendation to include more information on the lifestyles of local residents in the research.

Subsequently, RIVM compiled an overview of the feasibility and usefulness of five research options. For each disorder or condition, it indicated which research option, or combination of options, was most suitable for demonstrating an association with exposure. It also included forecasts as to the length and cost of the research. The Ministries of Health, Welfare and Sport (VWS) and Agriculture, Nature and Food Quality (LNV) will use this overview to determine the type of research that will be conducted.

The presented research options emphasise neurological disorders, such as learning disadvantages in children and Parkinson's disease. In addition, they cover pulmonary disorders (e.g. COPD) and certain types of cancer, such as childhood leukaemia. They also provide for research into acute effects, such as irritation (e.g. of the eyes).

The research options are the following: 1. Cognitive skills tests among children in Year 8, combined with exposure measurements; 2. New research into the long-term effects of exposure on Parkinson's disease; 3. Research on the basis of data from the Netherlands Cancer Registry; 4. Analysis of data from the Municipal Public Health Service health monitor and the Statistics Netherlands (CBS) health survey; 5. Analysis of data on acute effects from General Practitioners.

Keywords: agriculture, pesticides, health research, local residents, feasibility

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave—7

Samenvatting—11

1 Inleiding—19
1.1 Achtergrond en aanleiding—19
1.2 Afbakening—20
1.3 Terminologie—21
1.4 Leeswijzer—22

2 Beoordeling van de blootstelling—23
2.1 Inleiding—23
2.2 Metingen—23
2.2.1 Inleiding en overzicht—23
2.2.2 Kwantitatieve meetmethoden—25
2.2.2.1 Milieubemonstering—25
2.2.2.2 Persoonlijke monsterneming—27
2.2.3 Kwalitatieve meetmethoden—28
2.2.3.1 Zelfrapportagevragenlijsten—28
2.2.3.2 Beoordeling door deskundigen—28
2.3 Modelleren van de blootstelling—29
2.3.1 Inleiding—29
2.3.2 Tijdsbestek – beschikbaarheid van gegevens—30
2.3.3 Benadering van de aantallen blootgestelden—30

3 Prioritaire gezondheidseindpunten—33
3.1 Inleiding—33
3.2 COPD—33
3.2.1 Definitie en beschrijving—33
3.2.2 Gegevensbronnen en het vaststellen van COPD—34
3.2.3 Epidemiologie van COPD in Nederland—36
3.2.4 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen—36
3.3 Ziekte van Parkinson—37
3.3.1 Definitie en beschrijving—37
3.3.2 Gegevensbronnen en vaststellen van de ziekte van Parkinson—38
3.3.3 Epidemiologie in Nederland—39
3.3.4 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen—41
3.3.5 Mechanisme, latentietijd en blootstellingskarakteristieken—42
3.4 Leukemie en lymfeklierkanker—47
3.4.1 Definitie en beschrijving—47
3.4.2 Gegevensbronnen van specifieke kankertypen—49
3.4.3 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen—49
3.5 Cognitieve effecten bij kinderen—50
3.5.1 Definitie en beschrijving—50
3.5.2 Vaststellen van cognitie en gegevensbronnen—51
3.5.3 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen—52
3.6 Oogirritatie—53

4 Optie 1 – Cognitieve effecten bij kinderen—55
4.1 Mogelijke onderzoeksopzet—55

4.2 Beoordeling van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen—55
4.3 Gezondheidseindpunten en relevante gegevensbronnen—55
4.4 Grootte van de onderzoekspopulatie en statistische zeggingskracht—56
4.5 Relevantie van mogelijk verstorende factoren—56
4.6 Sterke en zwakke punten van de onderzoeksopzet—57
4.7 Beoordeling van de haalbaarheid—58
4.8 Alternatieve onderzoeksoptie: administratief cohort—58
4.8.1 Cito-score als uitkomst—58
4.8.2 Cohortgrootte en blootstellingsbeoordeling—58
4.8.3 Informatie over andere co-variabelen—58
4.8.4 Tijdsbestek van de cohortstudie—59
4.8.5 Sterke punten en beperkingen—59
4.8.6 Haalbaarheid en integratie van de resultaten van beide opzetten—59

5 Optie 2 – Longitudinaal onderzoek ziekte van Parkinson—61
5.1 Mogelijke onderzoeksopzetten—61
5.2 Statistische zeggingskracht—62
5.2.1 Berekening van de steekproefgrootten voor het patiënt-controleonderzoek—62
5.2.2 Minimaal detecteerbare risicoverhouding voor de cohortstudie—63
5.3 Relevante gegevensbronnen—63
5.4 Relevantie van mogelijk verstorende factoren—66
5.5 Voordelen en nadelen van de voorgestelde opties—66
5.6 Beoordeling van de haalbaarheid—67
5.7 Alternatieve benaderingen—67
5.7.1 Geplande onderzoeken naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en parkinson—67
5.7.2 Benadering met een beperkte haalbaarheid—68

6 Optie 3 – Analyse van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie—69
6.1 Mogelijke onderzoeksopzet en gegevensbron—69
6.2 Statistische zeggingskracht—70
6.3 Relevantie van mogelijk verstorende factoren—72
6.4 Beoordeling van de haalbaarheid—72

7 Optie 4 – Cohort van deelnemers van Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitoren (CBS reeksbestand)—73
7.1 Mogelijke onderzoeksopzet—73
7.2 Gezondheidseindpunt(en) en relevante gegevensbronnen—73
7.2.1 Algemeen—73
7.2.2 Gezondheidseindpunten—74
7.2.2.1 Inleiding—74
7.2.2.2 Medicijngebruik—75
7.2.2.3 Sterfte—77
7.3 Statistische zeggingskracht—77
7.3.1 Medicijngebruik—77
7.3.2 Sterfte—78
7.4 Relevantie van mogelijk verstorende factoren—79
7.5 Beoordeling van de haalbaarheid—79

8 Optie 5 – Analyses van elektronische patiëntendossiers van huisartsen—81
8.1 Mogelijke onderzoeksopzet en gezondheidseindpunten—81

8.2 Statistische zeggingskracht—83
8.3 Relevantie van mogelijk verstorende factoren—86
8.4 Beoordeling van de haalbaarheid—86

9 Synthese en advies—89

10 Referenties—95

11 Bijlagen—110
Bijlage 1 Actieve bestanddelen die mogelijk gerelateerd zijn aan de ziekte van Parkinson—111
Bijlage 2 Actieve bestanddelen die mogelijk verband houden met problemen wat betreft de cognitieve functie bij kinderen—119
Bijlage 3 Steekproefgrootteberekeningen voor een patiënt-controleonderzoek voor verschillende OR's en verschillende percentages blootgestelde woningen—124

Samenvatting

Omwonenden van landbouwpercelen kunnen worden blootgesteld aan chemische bestrijdingsmiddelen. Het is nog onduidelijk in hoeverre dit risico's oplevert voor de gezondheid. Uit verkennende analyses uit 2018 en 2020 door RIVM, IRAS-UU en Nivel kwamen aanwijzingen dat een aantal nadelige gezondheidseffecten samenhangt met het wonen in de buurt van specifieke gewassen. Deze resultaten konden met de beschikbare informatie niet goed worden geduid.

In 2020 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd om specifieker onderzoek te doen naar de relatie tussen bestrijdingsmiddelen en de gezondheid van omwonenden. Er is vooral meer inzicht nodig in mogelijke effecten op de lange termijn. De Gezondheidsraad stelde als voorwaarde dat de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen beter moest worden bepaald. Daarnaast kwam uit het verkennende onderzoek de aanbeveling om de nadruk te leggen op eerder gevonden gezondheidsproblemen (COPD, hoog geboortegewicht en oogirritatie), aangevuld met gezondheidsproblemen waarvan de samenhang in de wetenschappelijke literatuur regelmatig naar voren komt (ziekte van Parkinson, leukemie en lymfomen) en/of die in het verkennende onderzoek niet waren meegenomen (cognitieve effecten bij kinderen). Ten slotte werd voor een betere duiding van de resultaten aanbevolen om meer informatie over individuele factoren zoals leefstijl in het onderzoek te betrekken.

Onderzoeksmogelijkheden
Op basis van de genoemde aanbevelingen en adviezen heeft het RIVM vijf mogelijk relevante mogelijkheden voor vervolgonderzoek aangegeven:

1. Cognitieve effecten bij kinderen, bepaald via testen, in combinatie met blootstellingsmetingen;
2. nieuw longitudinaal onderzoek naar de ziekte van Parkinson (patiënt-controleonderzoek en/of cohortonderzoek);
3. cohortonderzoek naar leukemie en lymfomen op basis van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie;
4. cohortonderzoek op basis van Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitoren met behulp van het CBS-reeksbestand;
5. analyse van elektronische patiëntendossiers van huisartsen aangesloten bij de Nivel zorgregistraties.

Het ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd deze vijf opties specifieker op praktische haalbaarheid te onderzoeken. Daartoe is per optie beoordeeld welke onderzoekspopulatie mogelijk is en welke gegevensbronnen er zijn, hoe de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen kan worden beoordeeld, voor welke van de prioritaire gezondheidseffecten de optie relevant is, welke informatie over leefstijlfactoren beschikbaar is, en of er genoeg mensen zijn met informatie voor voldoende statistische zeggingskracht. Daarnaast is een beknopt overzicht gemaakt van wat in de literatuur bekend is over de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en cognitieve

effecten bij kinderen, luchtwegaandoeningen, ziekte van Parkinson, leukemie en lymfomen, en oogirritatie.

Beoordeling van de blootstelling
In epidemiologisch onderzoek bij omwonenden van landbouwpercelen kan de blootstelling op verschillende manieren worden beoordeeld. In de eerste plaats zijn *metingen* mogelijk. Dit kan met milieubemonstering van stof of lucht, of met persoonlijke monsterneming via een polsbandje, urine of haar. Een vragenlijst vormt voornamelijk een kwalitatieve methode. Het *modelleren* of schatten van blootstellingen wordt veel gebruikt in epidemiologisch onderzoek. Op basis van het Onderzoek Bestrijdingsmiddelen en Omwonenden (OBO) in Nederland is een model ontwikkeld dat toepasbaar is om de blootstelling van omwonenden te kunnen schatten. Dit model is echter alleen geverifieerd voor neerwaartse bespuiting (i.e., bloembollengewassen). Verificatie van de modellen voor zijwaartse en opwaartse bespuiting (zoals bij fruitbomen) zou het mogelijk maken alle in Nederland gebruikte spuittechnieken in de blootstellingsbeoordeling op te nemen.

Voor toepassing van een dergelijk model is in dit onderzoek informatie verzameld over de beschikbaarheid van gegevens over gewastype en het gebruik van bestrijdingsmiddelen. Sinds 1995 zijn er gegevens over werkzame stoffen, de frequentie en de gebruikte hoeveelheid voor 55 belangrijke gewassen in Nederland. Daarnaast zijn er gedetailleerde gegevens over gewassen (locatie en type) vanaf 2009 in de Basisregistratie Gewaspercelen. Op basis van de beschikbaarheid van deze gegevens kunnen blootstellingen in het verleden vanaf 1995 in beperkte mate en vanaf 2009 met grotere nauwkeurigheid worden berekend.

Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in minder stedelijke gebieden in Nederland (omgevingsadressendichtheid minder dan 1.500 adressen per km^2) hangt af van het type of de groep bestrijdingsmiddelen, het kalenderjaar en de gehanteerde blootstellingsmaatstaf. Afhankelijk van het scenario varieert de blootstelling van 7% tot 60% van de woningen in de minder stedelijke gebieden in Nederland.

Uitwerking van de onderzoeksopties
(1) Cognitieve effecten bij kinderen, bepaald via testen, in combinatie met blootstellingsmetingen
Het is haalbaar om een dwarsdoorsnedeonderzoek onder basisschoolleerlingen van groep 8 (11-12 jaar) uit te voeren. Het online afnemen van testen van de cognitieve functie (bij voorkeur de Raven test) is mogelijk. Individuele blootstellingsbepalingen kunnen door de deelnemers zelf thuis worden uitgevoerd (haar, stof en/of polsbandjes) en ouders kunnen een online vragenlijst invullen met o.a. informatie over leefstijl. Met een groepsgrootte van 456-1820 kinderen kunnen, afhankelijk van het percentage blootgestelden, relevante verschillen in scores worden gedetecteerd. Complementair aan dit dwarsdoorsnedeonderzoek is een cohortonderzoek mogelijk met resultaten van Cito-testen gekoppeld aan CBS-microdata. De relatie tussen gemodelleerde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen gedurende het hele leven nabij de woning en de Cito-scores kan dan binnen de afgeschermde CBS-omgeving worden geanalyseerd.

(2) Nieuw longitudinaal onderzoek naar de ziekte van Parkinson
Een nieuw patiënt-controleonderzoek is haalbaar. Er zijn verschillende gegevensbronnen in Nederland voor de identificatie van (waarschijnlijk nieuwe) parkinsonpatiënten op basis van diagnoses, zorggebruik en/of medicatie. Hierbij is echter in meer of mindere mate kans op misclassificatie van de aandoening. Via neurologische behandelcentra, patiëntenorganisaties en Parkinsonnet kunnen nieuwe patiënten snel worden geïdentificeerd. Via deze behandelcentra kunnen parkinsonpatiënten en controlepersonen actief worden uitgenodigd voor deelname. De benodigde gegevens, waaronder vragenlijsten met o.a. informatie over leefstijl, kunnen online of via telefonische interviews worden verkregen. De blootstelling kan worden geschat aan de hand van de woongeschiedenis. Met een aantal deelnemers van 355 tot 1580 kunnen, afhankelijk van het type en de definitie van blootstelling, te anticiperen Odds Ratio's tussen 1,40 en 1,85 worden aangetoond.

Een alternatieve haalbare opzet is een retrospectieve cohortstudie. Dit kan worden uitgevoerd aan de hand van bestaande registraties met diagnosegegevens die beschikbaar zijn als CBS-microdata. Binnen de beveiligde omgeving van het CBS kan deze informatie worden gekoppeld aan de woongeschiedenis en kan de relatie met de gemodelleerde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen worden onderzocht. Het gaat hierbij om een grote populatie van volwassenen uit minder stedelijke gebieden, en het minimaal detecteerbare relatief risico ligt tussen 1,08 en 1,17, ruim binnen de verwachte effectgrootte. In deze opzet is er echter weinig informatie over mogelijk verstorende factoren zoals leefstijl, beroep en dergelijke en voldoet als zodanig niet aan het RIVM-advies om meer informatie over individuele factoren zoals leefstijl in het onderzoek te betrekken.

Voor beide opties is er een mogelijkheid om aan te sluiten bij onderzoek dat al in Nederland wordt uitgevoerd of voorbereid. Dat zou in hoge mate efficiënt kunnen zijn.

(3) Cohortonderzoek naar leukemie en lymfomen op basis van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie
Het opzetten en analyseren van een retrospectief dynamisch cohort met nieuwe diagnoses leukemie en lymfomen van alle inwoners van Nederland uit minder stedelijke gebieden is haalbaar. Gegevens over nieuwe diagnoses van leukemie en lymfomen zijn vanaf 1989 landelijk beschikbaar via de Nederlandse Kankerregistratie. Door koppeling met woonhistorie binnen de afgeschermde omgeving van het CBS kan de gemodelleerde blootstelling worden gerelateerd aan de incidentie van leukemie en lymfomen. Het is haalbaar om voor kinderen en jongeren tot en met 19 jaar specifiek acute lymfatische leukemie te bestuderen en voor volwassenen specifieke (sub)typen zoals chronische lymfatische leukemie, folliculair lymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom. Analyse van de gegevens als een genest patiënt-controleonderzoek is mogelijk, wat met name bij kinderen een goede optie kan zijn. Op basis van de aantallen nieuwe gevallen in de afgelopen jaren is er voldoende statistische zeggingskracht voor het detecteren van relevante risico's. Dit geldt ook als 2009 als startpunt wordt gekozen voor een kwalitatief betere blootstellingsbeoordeling.

(4) Cohortonderzoek op basis van Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitoren met behulp van het CBS-reeksbestand
Het zogeheten CBS-reeksbestand bestaat uit gegevens van meerdere Gezondheidsenquêtes en Gezondheidsmonitoren. Deze gegevens kunnen binnen de CBS-omgeving worden gekoppeld aan microdata. De populatiegrootte is voldoende om een prospectieve cohortanalyse uit te voeren naar de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de incidentie van astma/COPD en van parkinson met gegevens over medicijngebruik. Daarbij kan worden gecorrigeerd voor een aantal leefstijlfactoren. Daarnaast kan combinatie van de gegevens uit het reeksbestand met registraties uit andere opties worden gebruikt om inzicht te verkrijgen in mogelijke residuele confounding door onvolledige correctie voor leefstijlfactoren.

(5) Analyse van elektronische patiëntendossiers van huisartsen aangesloten bij de Nivel zorgregistraties
Verschillende typen onderzoek met de huisartsenregistraties zijn haalbaar. Analyse van de (transversale) relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en oogirritatie blijkt op basis van de aantallen en statistische zeggingskracht daarvan haalbaar en kan worden uitgebreid met andere (acute) klachten zoals bijvoorbeeld luchtwegirritatie en duizeligheid. Het bestuderen van de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en COPD in een cohortdesign is mogelijk, hoewel de zeggingskracht nog onduidelijk is. Andere mogelijkheden zoals de invloed van blootstelling op het verloop van de ziekte bij COPD- en astmapatiënten kunnen ook worden overwogen. Verder is het haalbaar om, als aanvulling op de cognitieve tests uit optie 1, aan de huisarts gepresenteerde symptomen rondom cognitie bij kinderen te bestuderen.

Mogelijke opties voor elk van de prioritaire gezondheidseindpunten
De relaties tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen van omwonenden en vijf van de prioritaire gezondheidseindpunten kunnen in een of meerdere opties worden onderzocht. Hieronder zijn per gezondheidseindpunt de (combinatie van) opties aangegeven.

Onderzoek naar *hoog geboortegewicht* bleek in geen van de vijf onderzoeksopties een mogelijk gezondheidseindpunt en wordt daarom in dit rapport niet verder besproken.

Cognitieve effecten bij kinderen
Onderzoek is haalbaar en kan uit twee delen bestaan: een dwarsdoorsnedeonderzoek met online testen (bij voorkeur de Raven test) en individuele blootstellingsbepalingen die door de deelnemers thuis kunnen worden uitgevoerd (polsbandjes, haar en/of stof). Complementair is een cohortonderzoek met gegevens via de afgeschermde CBS-omgeving mogelijk. Hierin wordt gebruik gemaakt van resultaten van Cito-scores in relatie tot gemodelleerde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen gedurende het hele leven nabij de woning. De andere vier beschouwde opties bieden geen mogelijkheid om cognitieve effecten te bestuderen, alleen bestaat de mogelijkheid om met behulp van de huisartsenregistraties symptomen rondom cognitie zoals ADHD te bestuderen.

De focus ligt op kinderen uit groep 8 van het basisonderwijs van 11-12 jaar oud. Deze optie heeft als meerwaarde dat in deze setting met blootstellingsmetingen ook validatie van het blootstellingsmodel kan worden uitgevoerd. Voor dit aanvullende doel, dat relevant is voor alle onderzoeksopties waar gemodelleerde blootstelling wordt gebruikt, zou de onderzoekspopulatie kunnen worden uitgebreid met de ouders die toch al betrokken zijn omdat ze een vragenlijst invullen.

Ziekte van Parkinson
In Nederland zijn jaarlijks meer dan 6000 nieuwe gevallen van de ziekte van Parkinson. Er is al veel onderzoek gedaan naar de relatie met beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. De relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de ziekte van Parkinson kan op verschillende manieren worden onderzocht. Een patiënt-controleonderzoek heeft als voordeel dat gedetailleerde informatie over leefstijlfactoren kan worden verzameld. Het is echter onduidelijk op welke termijn voldoende deelnemers kunnen worden geïncludeerd en wat de validiteit van de te gebruiken diagnosegegevens is. Daarnaast wordt nu al een patiënt-controleonderzoek uitgevoerd op basis van nieuwe neurologisch bevestigde diagnoses, waardoor het opzetten van een vergelijkbaar nieuw onderzoek geen meerwaarde lijkt te hebben. Analyse van bestaande gegevens in een cohortonderzoek is haalbaar, waar bij lopend onderzoek kan worden aangehaakt. Combinatie met gegevens uit de Gezondheidsenquêtes en/of de Gezondheidsmonitor is daarbij mogelijk zodat in een deelpopulatie eventuele verstoring van effecten door leefstijl kunnen worden onderzocht.

COPD
De meeste informatie over verband tussen bestrijdingsmiddelen en *COPD* komt uit studies over beroepsmatige blootstellingen. Er zijn meerdere registraties in Nederland met gegevens over diagnose, symptomen medicatie of sterfte aan COPD. Relaties tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en COPD zijn te bestuderen met behulp van registraties van medicijngebruik en sterfte binnen de CBS-omgeving. Voorgesteld wordt om naast COPD ook astma te betrekken vanwege aanwijzingen in de literatuur voor een relatie met bestrijdingsmiddelen en de overlap in onder andere medicijngebruik tussen deze twee chronische luchtwegaandoeningen. Gebruik van gegevens uit de Gezondheidsenquêtes en/of de Gezondheidsmonitor is daarbij mogelijk, zodat in een deelpopulatie eventuele verstoring van effecten door leefstijl (zoals roken) kunnen worden onderzocht.

Leukemie en lymfomen
Er zijn in Nederland jaarlijks ongeveer 10.000 nieuwe patiënten met hematologische kanker. De relaties tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en specifieke (sub)typen van leukemie en lymfomen zijn te onderzoeken met behulp van gegevens van de landelijk dekkende Nederlandse Kankerregistratie als die binnen de CBS-omgeving wordt gekoppeld aan microdata. Dit geldt ook voor een specifiek onderzoek naar acute lymfatische leukemie bij kinderen en jongeren (0-19 jaar). De kwaliteit en volledigheid van deze registratie is dusdanig dat andere gegevensbronnen weinig meerwaarde bieden. Wel kan worden overwogen om in een deelpopulatie waarin gegevens uit de

Gezondheidsenquêtes of de Gezondheidsmonitor bekend zijn, de mogelijk verstorende invloed van leefstijlfactoren te evalueren.

Oogirritatie
Effecten op oogirritatie zijn te onderzoeken met behulp van huisartsengegevens uit de Nivel zorgregistraties. Dit kan op landelijk niveau worden gedaan, waar in vergelijking met de verkenning breder dan naar fruitteelt kan worden gekeken. Het heeft meerwaarde om naast oogirritatie te kijken naar andere symptomen van (acute) blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om met behulp van de elektronische patiëntendossiers vergelijkingen uit te voeren tussen perioden voor en na het toepassen van bestrijdingsmiddelen.

Haalbaarheid van nieuw onderzoek in Nederland
Verschillende opties blijken haalbaar en zinvol om meer kennis te verkrijgen over mogelijke gezondheidseffecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen bij omwonenden van landbouwpercelen in Nederland. Combinaties van verschillende opties kunnen een meerwaarde hebben om verschillende aspecten te bestuderen en de invloed van leefstijlfactoren te onderzoeken. Daarnaast biedt een aantal opties de mogelijkheid om naast de beschouwde prioritaire gezondheidseindpunten ook andere mogelijke effecten te onderzoeken. Een betere inschatting van de *blootstelling* aan specifieke bestrijdingsmiddelen blijkt mogelijk. Dit kan met behulp van metingen binnen onderzoek naar cognitieve effecten bij kinderen. Daarnaast is het gebruik van modellen mogelijk, die vanaf 2009 op gedetailleerde informatie over locaties en typen gewas, en frequentie en hoeveelheid middelen en werkzame stoffen berusten. Verificatie van het OBO-model voor gewassen met metingen bij zij- en opwaartse bespuiting is daarbij wel van belang.
In verschillende opties zijn mogelijkheden aanwezig om informatie over *leefstijlfactoren* op individueel niveau te verzamelen en daarmee mogelijke verstoring van de relatie tussen blootstelling en gezondheidseffecten te kunnen evalueren. In de onderzoeksopties met analyses van uitsluitend registratiegegevens is dit mogelijk voor een deel van de populatie via koppeling met gegevens van de Gezondheidsenquête en/of Gezondheidsmonitoren uit het CBS-reeksbestand.

Advies
Een aantal combinaties van onderzoeksopties en gezondheidseindpunten blijkt praktisch haalbaar om uit te voeren. Deze zijn hieronder gerangschikt van hoge naar lage wetenschappelijke prioriteit, waarbij inhoudelijk zinvolle en efficiënte combinaties van opties zijn opgenomen. Opties 4 en 5 zijn beoordeeld als even hoge prioriteit.

1. Verificatie van het bestaande OBO-blootstellingsmodel (gebaseerd op neerwaartse bespuiting) door het analyseren van lucht- en stofmonsters nabij *zij- en opwaartse* bespuiting.
2. Studie naar cognitieve effecten bij kinderen. Dit omvat de volgende onderdelen:
   a) Dwarsdoorsnedeonderzoek bij kinderen van groep 8 van de basisschool (11-12 jaar). Blootstelling: persoonlijke metingen

m.b.v. polsbandjes en eventueel haar. Cognitie: Test van Raven en gebruik van gegevens van Cito-testen;
   b) validatie van het onder punt 1 beschreven blootstellingsmodel voor kinderen en volwassenen door gebruik te maken van de *persoonlijke* blootstellingsmetingen onder 2a);
   c) retrospectief cohortonderzoek bij alle Nederlandse kinderen uit groep 8 van de basisschool (11-12 jaar). Koppelen van het gevalideerde blootstellingsmodel aan resultaten van Cito-testen en microdata binnen de afgeschermde CBS-omgeving.
3. Ziekte van Parkinson: aansluiten bij nieuwe onderzoeken van de Radboud Universiteit in samenwerking met Universiteit Utrecht. Dit betreft zowel een breed landelijk patiënt-controleonderzoek als een retrospectief cohortonderzoek.
   a) Ondersteuning van het nieuwe patiënt-controleonderzoek voor de specifieke vraagstelling omtrent pesticiden en parkinson;
   b) aanvullend gebruik van gegevens over geregistreerde diagnosen ter nadere beoordeling van de ziektegevallen van parkinson in het nieuwe cohortonderzoek;
   c) koppeling met het 'Reeksbestand Gezondheidsmonitor' om eventuele residuele confounding door leefstijlfactoren in een deelpopulatie van het cohort te kunnen onderzoeken.
4. Retrospectief cohortonderzoek naar acute lymfatische leukemie bij kinderen en specifieke typen leukemie en lymfomen bij volwassenen. Analyse van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie binnen de afgeschermde omgeving van het CBS door koppeling met het (gevalideerde) blootstellingsmodel uit punt 1 en CBS-microdata.
5. COPD en astma, bestaande uit de volgende onderdelen:
   a) Cohortstudie naar medicijngebruik en sterfte (specifieke doodsoorzaak) bij volwassenen binnen de afgeschermde omgeving van het CBS door koppeling met het (gevalideerde) blootstellingsmodel uit punt 1 en CBS-microdata;
   b) koppeling met het 'Reeksbestand Gezondheidsmonitor' om eventuele (residuele) confounding door leefstijlfactoren in een deelpopulatie te kunnen onderzoeken.
6. Huidige/recente blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in relatie tot oogirritatie en andere acute symptomen. Koppeling van huisartsengegevens van de Nivel zorgregistraties met het (gevalideerde) blootstellingsmodel uit punt 1 en CBS-microdata binnen de afgeschermde CBS-omgeving.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond en aanleiding

Omwonenden van landbouwpercelen kunnen worden blootgesteld aan chemische bestrijdingsmiddelen. Het is nog onduidelijk in hoeverre dit risico's oplevert voor de gezondheid. Na een advies van de Gezondheidsraad over gewasbescherming en omwonenden uit 2014 hebben het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht en het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel) op verzoek van het ministerie van VWS twee gezondheidsverkenningen uitgevoerd.

Deze verkenningen (Simões et al., 2018; Simões et al., 2020) waren uitgevoerd op basis van gegevens uit gezondheidsregistraties, gekoppeld aan informatie over de afstand van de woning tot specifieke gewassen. Hieruit kwamen over het algemeen geen duidelijke en consistente associaties tussen gezondheid en het wonen in de nabijheid van landbouwpercelen naar voren. Uit alle analyses samen kwam het beeld naar voren dat mensen met veel landbouwareaal dichtbij huis over het algemeen wat gezonder lijken te zijn dan mensen die ook in een niet-stedelijke omgeving wonen maar geen of weinig landbouw in de nabije omgeving hebben. Een aantal bevindingen week af van dit algemene beeld en voldeed aan vooraf vastgestelde beoordelingscriteria. Ten eerste werd een associatie gevonden tussen maisteelt en sterfte aan chronische aandoeningen van de onderste luchtwegen grotendeels bepaald door COPD. Daarnaast werd een associatie gevonden tussen graanteelt en sterfte door zelfdoding.

Naast deze bevindingen leverde de onderzoeken nog enkele noemenswaardige observaties op die niet aan alle beoordelingscriteria voldeden:

- Rotatieteelt granen-bieten-aardappelen in relatie tot sterfte aan leukemie (volwassenen);
- het oppervlak fruitteelt nabij de woning en de ziekte van Parkinson;
- zomergerstteelt in relatie tot hoog geboortegewicht;
- fruitteelt in relatie tot huisartsbezoek voor oogirritatie.

Met de beschikbare gegevens was het niet mogelijk om deze resultaten goed te kunnen duiden. Specifieker onderzoek is nodig om meer te weten te komen over de relatie tussen bestrijdingsmiddelen en de gezondheid van omwonenden. Om een en ander beter te kunnen duiden, werd een aantal aanbevelingen voor vervolgonderzoek gedaan:

1. Een betere inschatting van de blootstelling aan specifieke bestrijdingsmiddelen te maken;
2. nadruk te leggen op de eerder gevonden gezondheidsproblemen (COPD), aangevuld met gezondheidsproblemen waarvan de samenhang in de wetenschappelijke literatuur regelmatig naar voren komt (bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson) en/of die in deze evaluatie niet zijn meegenomen (cognitieve effecten);

3. meer informatie over individuele factoren zoals leefstijl te verzamelen.

In het vervolgadvies gewasbescherming en omwonenden uit 2020 adviseert de Gezondheidsraad om langs een aantal lijnen aanvullend gezondheidsonderzoek te doen, dat is gericht op het verkrijgen van meer inzicht op de langere termijn. Epidemiologisch onderzoek naar gezondheidseffecten in Nederland kan op termijn waardevolle inzichten opleveren, mits de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen goed kan worden gekarakteriseerd. Mogelijkheden hiervoor liggen op het gebied van registratie van het gebruik van bestrijdingsmiddelen en monitoring van de blootstelling daaraan.

1.2 Afbakening

Op basis van de genoemde aanbevelingen en adviezen heeft het RIVM vijf mogelijk relevante opties voor vervolgonderzoek aangegeven. Het ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd deze vijf mogelijkheden specifieker op praktische haalbaarheid te onderzoeken. Kort samengevat zijn dit de volgende opties:

1. Cognitieve effecten bij kinderen, bepaald via testen, in combinatie met blootstellingsmetingen;
2. nieuw longitudinaal onderzoek naar de ziekte van Parkinson (patiënt-controleonderzoek en/of cohortonderzoek);
3. onderzoek naar leukemie en lymfomen op basis van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie;
4. onderzoek op basis van Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitoren met behulp van het CBS-reeksbestand;
5. analyse van elektronische patiëntendossiers van huisartsen aangesloten bij de Nivel zorgregistraties.

Bij alle opties wordt in het bijzonder aandacht besteed aan de volgende aspecten die in de onderzoeksopdracht zijn genoemd en/of in het vervolgadvies van de Gezondheidsraad naar voren zijn gebracht (zie 1.1):

a) *Prioritaire gezondheidseindpunten*
In de onderzoeksopties dient het specifiek te gaan over de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen uit de woonomgeving en de volgende aandoeningen of nadelige gezondheidseffecten:
- COPD
- Ziekte van Parkinson
- Cognitieve effecten bij kinderen
- Leukemie en lymfomen
- Hoog geboortegewicht
- Oogirritatie

b) *Een betere inschatting van de blootstelling aan specifieke bestrijdingsmiddelen*
In de twee gezondheidsverkenningen (zie 1.1) is de afstand van de woning tot bepaalde gewassen (in heden en verleden) gebruikt als proxy voor de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. In deze verkenning wordt voor de verschillende opties bekeken hoe de

blootstellingsbeoordeling met behulp van metingen, gegevens uit registraties en modellen kan worden verbeterd. Hierbij wordt (mede) gebruik gemaakt van het zogeheten OBO-model dat op basis van metingen nabij neerwaartse bespuiting (bloembollen) is ontwikkeld (Vermeulen et al., 2019; Montforts et al., 2019).

Voor het 'Uitvoeringsprogramma Toekomstvisie Gewasbescherming 2030' van het Ministerie van LNV zal een betere monitoring van het gebruik van en de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen worden uitgewerkt. In de onderzoeksopties die in dit rapport aan de orde komen kan dit nog niet worden meegenomen, maar dit zou een meerwaarde kunnen krijgen in toekomstig onderzoek.
Er moet worden opgemerkt dat een langjarig onderzoek mogelijk door de tijd kan worden ingehaald, aangezien tegelijkertijd in beleid wordt ingezet op een fundamentele omslag waardoor de afhankelijkheid en het gebruik van bestrijdingsmiddelen drastisch kan verminderen. Daardoor kan de (statistische) zeggingskracht van toekomstig onderzoek afwijken als die is gebaseerd op het huidig aantal blootgestelden aan bestrijdingsmiddelen.

c) *Informatie over individuele factoren die invloed hebben op de gezondheid, zoals leefstijl*
In epidemiologisch onderzoek kunnen zogeheten *confounders* de relatie tussen blootstelling (aan bestrijdingsmiddelen) en het gezondheidseindpunt verstoren als ze zowel met de blootstelling als met de gezondheid samenhangen. Als er gegevens beschikbaar zijn over deze confounders, bij voorkeur op individueel niveau, kan hiervoor in de analyses worden gecorrigeerd. In de verschillende onderzoeksopties wordt bekeken welke informatie over met name leefstijlfactoren en sociaaleconomische factoren aanwezig is in de gegevensbronnen. Dit bevordert de interpretatie van bevindingen zoals die zijn gevonden in de gezondheidsverkenningen.

Bij de bespreking van de vijf verschillende opties zijn, indien van toepassing en relevant, ook kort alternatieve en/of aanvullende onderzoeksopties besproken.

1.3 Terminologie

'Bestrijdingsmiddelen' of 'pesticiden' zijn verzamelnamen voor gewasbeschermingsmiddelen en biociden.
Gewasbeschermingsmiddelen zijn bedoeld om planten of plantaardige producten te beschermen tegen insecten, schimmels en andere schadelijke organismen. Ze kunnen ook de groei van planten beïnvloeden, plantaardige producten conserveren, ongewenste planten of delen daarvan vernietigen en ongewenste groei van planten voorkomen of beperken (Europese Unie, 2009).
Naast chemische gewasbeschermingsmiddelen zijn er ook biologische gewasbeschermingsmiddelen. Onder deze laatste valt bijvoorbeeld de inzet van mijten, lieveheersbeestjes, hommels en schimmels.
Hoofdgroepen van gewasbeschermingsmiddelen zijn:

- Herbiciden tegen onkruiden;
- insecticiden tegen insecten;
- fungiciden tegen schimmels.

Biociden zijn stoffen die bestemd zijn om schadelijke of ongewenste organismen variërend van bacteriën en virussen tot schimmels of ratten te vernietigen, af te weren, onschadelijk te maken of voorkomen (Europese Unie, 2012). Daar waar de gewasbeschermingsmiddelen alleen toepassingen hebben op planten of plantaardige producten, is het toepassingsgebied van biociden veel breder. In de (Europese) biocideverordening worden in totaal 22 productsoorten onderscheiden. Sommige stoffen vallen onder zowel biociden als gewasbeschermingsmiddelen.

Het onderwerp van dit rapport beperkt zich tot **chemische gewasbeschermingsmiddelen die worden of zijn gebruikt in de Nederlandse land- en tuinbouw**. Hiervoor worden door verschillende belanghebbende partijen verschillende termen gehanteerd, die de uiteenlopende perspectieven van deze partijen weerspiegelen. In lijn met voorgaande rapportages wordt ook in dit rapport hiervoor consequent de term *bestrijdingsmiddel* gehanteerd, vanuit het perspectief van de omwonenden waar dit onderzoek om draait. De auteurs spreken hiermee geen voorkeur uit voor deze term boven een andere.

1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 worden de methoden voor de beoordeling van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen bij omwonenden op een rij gezet. Ook wordt een schatting gegeven van het percentage adressen in niet-stedelijke gebieden in Nederland dat is blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen. In hoofdstuk 3 worden de prioritaire gezondheidseindpunten gedefinieerd en beschreven. Hierbij komt de beschikbare informatie en epidemiologie in Nederland aan de orde. Ook wordt de kennis over de relatie met bestrijdingsmiddelen samengevat, waarbij het verondersteld mechanisme, de latentietijd en relevante blootstellingskarakteristieken worden besproken. In hoofdstukken 4 tot en met 8 worden de vijf onderzoeksopties besproken en wordt de haalbaarheid beoordeeld. Hierin is in het bijzonder aandacht voor de prioritaire gezondheidseindpunten, de blootstellingsbeoordeling en de beschikbaarheid van leefstijlfactoren. In hoofdstuk 9 ten slotte worden de bevindingen samengevat, voor- en nadelen van de opties gegeven en mogelijke combinaties van opties besproken.

2 Beoordeling van de blootstelling

2.1 Inleiding

Een van de belangrijkste onderdelen van elk epidemiologisch onderzoek is de blootstellingsbeoordeling. De blootgestelde versus de niet-blootgestelde populatie moet worden geïdentificeerd en soms moet de blootstelling binnen de blootgestelde populatie worden gerangschikt. Dit gebeurt op kwalitatieve wijze (bijv. door indeling in categorieën, Araki et al., 2018) of kwantitatieve wijze (bijv. blootstellingsniveaus, Abbasi-Jorjandi et al., 2020). Blootstelling kan worden beoordeeld door milieu- en/of persoonsgegevens te verzamelen of door de blootstelling te schatten, met behulp van deterministische of stochastische modellen en soms door middel van een combinatie van beide (Sarigiannis & Karakitsios, 2018). Een combinatie van metingen en modellen kan worden gebruikt om (i) modelresultaten te verifiëren door deze te vergelijken met de gemeten gegevens of (ii) modellen aan te vullen, bijv. door de achtergrondconcentraties in het milieu in kaart te brengen.

Welke benaderingen kunnen worden gebruikt om de blootgestelde populatie te identificeren, is afhankelijk van de opzet van het onderzoek. Zo moeten in een retrospectief cohortonderzoek blootstellingen in het verleden worden geïdentificeerd. Als er geen gegevens uit voorgaande jaren beschikbaar zijn (bijvoorbeeld opgeslagen in een biobank), is modellering van blootstellingen in het verleden de enige oplossing. In een andere opzet, zoals dwarsdoorsnedeonderzoeken of prospectieve cohortonderzoeken, kan gebruik worden gemaakt van milieubemonstering en/of persoonlijke monsterneming. Modellen kunnen ook worden gebruikt om de huidige blootstelling te schatten. Dit is echter sterk afhankelijk van de beschikbaarheid van gegevens (o.a. Lebeau et al., 2011).

Het is belangrijk te benadrukken dat de keuze van de methode voor beoordeling van de blootstelling ook zal afhangen van de duur van de periode tussen de blootstelling en het optreden van het te bestuderen gezondheidseindpunt (latentietijd). Voor de ziekte van Parkinson bijvoorbeeld bedraagt de periode tussen blootstelling en het begin van de ziekte enkele jaren (Dick, 2006; Freire & Koifman, 2012). Terwijl er voor andere ziekten, zoals astma, meldingen zijn dat deze kort na de blootstelling optreden (bijv. astma die op kinderleeftijd begint; Hallit et al., 2017). Andere factoren die ook een rol spelen bij de keuze van de methode voor de blootstellingsbeoordeling, zijn de typen bestrijdingsmiddelen in kwestie of de chemische groep in kwestie. De aanwezigheid daarvan in het milieu zal verschillen en in het geval er metingen moeten worden verricht kunnen de kosten van de bemonsteringscampagne en laboratoriumanalyse een rol spelen.

2.2 Metingen

2.2.1 Inleiding en overzicht

Er zijn verschillende soorten metingen waarmee de blootstelling van de mens aan bestrijdingsmiddelen in het milieu kunnen worden bepaald. In Tabel 2.1 worden de meest gebruikte methoden voor

milieubemonstering en persoonlijke monsterneming beschreven, met vermelding van de blootstellingsroute(s), het tijdsbestek en enkele voor- en nadelen van elke benadering. Een gedetailleerdere bespreking van elke bemonsteringsmethode is te vinden in 2.2.2 en 2.2.3.

Tabel 2.1 Meest gebruikte methoden voor milieubemonstering en persoonlijke monsterneming

Type	**Monster**	**Vastgelegd**			**Voordelen[3]**	**Nadelen[3]**
		Route[1]	**Blootstelling**	**Periode**		
Milieu	Actieve lucht-bemonstering	Inademing	Acuut & chronisch	Heden	Nauwkeurigheid + hoge temporele resolutie	Duur en lastig te implementeren
	Passieve lucht-bemonstering	Inademing	Chronisch	Heden	Eenvoudig te verzamelen en kosteneffectief	Niet zo nauwkeurig als actieve luchtbemonstering
	Opgezogen vloerstof	Inademing, huid-contact & inslikken van stof	Chronisch	Verleden & heden (weken tot jaren)	Eenvoudig te verzamelen en kosteneffectief	Blootstellingsperiode moeilijk vast te stellen
	Stof uit deurmat [schoon neergelegd]	Inademing, huid-contact & inslikken van stof	Acuut & chronisch	Heden & toekomst (gedefinieerd tijdsbestek)	De vast te leggen blootstellingsperiode kan worden gekozen	Relevantie voor verschillende persoonlijke blootstellingsroutes onduidelijk
	Elektrostatisch filter	Inademing & huid-contact	Acuut & chronisch	ntb	Eenvoudig te verzamelen en kosteneffectief	Legt alleen neerslaand stof vast
	Afvegen – binnen-oppervlakken	Huid-contact	ntb	ntb	Eenvoudig te verzamelen en kosteneffectief	Grote concentratieverschillen tussen binnenoppervlakken
Persoonlijk	Grond uit particuliere tuin	Inslikken en huid-contact	Acuut & chronisch	Verleden & heden (weken tot maanden)	Beoordeling van een zeer specifieke blootstellingsroute	Legt voornamelijk blootstelling buitenshuis vast Gestandaardiseerde monstername is complex
	Urine	Alle routes	Acuut[2]	Heden (dagen)	Toont recente blootstelling via alle routes	Hoge temporele (bijna dagelijkse) variabiliteit
	Bloed	Alle routes	Acuut[2]	Heden (dagen)	Toont recente blootstelling via alle routes	Hoge temporele variabiliteit + invasief
	Haar	ntb	Chronisch	Verleden & heden (dagen tot maanden)	Eenvoudig(er) te verzamelen, bewaren en	Concentraties in haar zijn lastig te vertalen naar werkelijke

Type	Monster	Vastgelegd			Voordelen[3]	Nadelen[3]
		Route[1]	Blootstelling	Periode		
					vervoeren + kosteneffectief	blootstelling
	Handdoekje	Huid-contact	Acuut[2]	Heden	Eenvoudig te verzamelen + kosteneffectief	Temporele variabiliteit (kans dat de hand besmet is)
	Polsbanden	Alle routes	Acuut & chronisch	Heden & toekomst (variabel)	Eenvoudig uit te voeren, bewaren en vervoeren + legt alle routes vast + kosteneffectief	Detectiewaarschijnlijkheid afhankelijk van diffusiesnelheden
	Vragenlijst[4]	ntb	Acuut & chronisch	Verleden & heden	Informatie is gemakkelijk te verzamelen	Herinneringsverteking en niet meetbaar

[1] Dit is volgens de literatuur de belangrijkste blootstellingsroute die is vastgelegd. De bemonsterde matrix kan ook andere blootstellingsroutes omvatten.
[2] Als een monster meerdere malen wordt genomen, kan de chronische blootstelling worden beoordeeld.
[3] Er zijn slechts enkele belangrijke voor- en nadelen belicht. Er kunnen er meer zijn. Zie 2.2.2 en 2.2.3 voor een uitgebreidere bespreking.
[4] Dit zijn kwalitatieve methoden. De route kan niet worden bepaald, aangezien deze afhankelijk is van de gestelde vragen (voor de vragenlijst) en van het type deskundigenbeoordeling dat wordt uitgevoerd.
ntb – Niet te bepalen met de huidige literatuur.

2.2.2 Kwantitatieve meetmethoden

2.2.2.1 Milieubemonstering

a) Lucht

Actieve luchtbemonstering en passieve luchtbemonstering zijn op grote schaal gebruikt voor de controle van bestrijdingsmiddelen (Wania et al., 2003; Wofford et al., 2014) en om temporele en ruimtelijke trends te begrijpen (Figueiredo et al., 2021a; Veludo et al., 2022). In sommige onderzoeken is actieve luchtbemonstering ook gebruikt om een verband te leggen met gezondheidsuitkomsten. Aangezien concentraties in de lucht echter voornamelijk inademing weerspiegelen (Degrendele et al., 2022), wordt deze aanpak meestal toegepast in prospectieve onderzoeken waarbij een verband wordt gelegd met de uitkomsten voor de gezondheid van de luchtwegen (Mamane et al., 2015; Raherison et al., 2019). Actieve luchtbemonstering is de beste oplossing voor het vastleggen van acute milieublootstellingen waarbij de nadruk op de luchtwegen ligt (Hayward et al., 2010). Passieve luchtbemonstering moet alleen worden gebruikt om chronische blootstelling aan bestrijdingsmiddelen te bestuderen (Holt et al., 2017). Passieve luchtbemonstering wordt gezien als een financieel haalbaardere optie (Climent et al., 2019), met als nadeel dat het niet zo nauwkeurig is als actieve luchtbemonstering (Hayward et al., 2010).

b) Stof

Stofmetingen worden voor veel verschillende doeleinden gebruikt, zoals identificatie van persistente chemische stoffen in het binnenmilieu (Schildroth et al., 2022), ruimtelijke en temporele verdeling van chemische stoffen in de deeltjesfase, waaronder bestrijdingsmiddelen (Figueiredo et al., 2021b) en beoordeling van de blootstelling via huidcontact en het inslikken van stof (Li et al., 2021). Het is bekend dat chemische stoffen persistenter zijn in binnenmilieus (Wilson et al., 2001). Huisstof wordt dan ook beschouwd als een goede maatstaf voor chronische blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, aangezien het een beeld geeft van vroeger en huidig gebruik (Quirós-Alcalá et al., 2011). Er zijn echter verschillende manieren om huisstof te verzamelen en elke manier heeft zijn eigen functionaliteit.

Met stof dat met een stofzuiger van de vloer wordt verzameld, wordt de cumulatieve blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de deeltjesfase als gevolg van ophoping in het binnenmilieu vastgelegd (Ritz & Rull, 2008). Voor onderzoeken naar huidige en vroegere blootstelling in relatie tot gezondheid is opgezogen vloerstof daarom waarschijnlijk de beste blootstellingsmaatstaf. De blootstellingsperiode zal echter afhangen van het bestrijdingsmiddel of de bestrijdingsmiddelen in kwestie. Meer persistente bestrijdingsmiddelen kunnen zelfs 1 jaar na gebruik worden gemeten en weerspiegelen daarom de blootstelling gedurende het hele jaar (Béranger et al., 2019), terwijl minder persistente bestrijdingsmiddelen waarschijnlijk blootstelling in de huidige en afgelopen maand(en) zullen weerspiegelen (Hung et al., 2018). Voor zover bekend is stofzuigen zelden gebruikt in epidemiologisch onderzoek naar de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. De meeste onderzoeken zijn gericht op blootstelling en beoordeling van gezondheidsrisico's (Bonvallot et al., 2010; Waheed et al., 2017).

Een andere manier om bestrijdingsmiddelen in huisstof te meten, is het gebruik van deurmatten. Aan de hand van nieuw neergelegde deurmatten wordt de blootstelling gedurende een bepaalde periode vastgelegd (d.w.z. de periode waarin de matten worden gebruikt). Zoals opgemerkt door Figueiredo et al. (2022) lijkt dit de ideale manier om een a priori gedefinieerde blootstellingsperiode vast te leggen. Aangezien de matten schoon worden neergelegd, zullen de meeste chemische stoffen afkomstig zijn van recent gebruik. Voor zover bekend zijn deurmatten nog nooit gebruikt in epidemiologisch onderzoek.

Andere methoden voor het verzamelen van stof, zoals oppervlaktedoekjes en elektrostatische filters, zijn al wel eerder toegepast. Dit zijn eenvoudige en kosteneffectieve bemonsteringsmethoden. Elektrostatische filters vangen echter alleen neerslaand stof (Viegas et al., 2021). Ze leggen dus niet de ophoping van chemische stoffen op oppervlakken vast (zoals de vloer), wat juist een van de belangrijkste bronnen van blootstelling via huidcontact en inslikken via hand-mondcontact is. Met oppervlaktedoekjes kan daarentegen wel de ophoping op oppervlakken worden vastgelegd. Het nadeel hierbij is echter dat bestrijdingsmiddelen in de deeltjes- en gasfase door verschillende oppervlakken op verschillende manieren worden vastgehouden, afhankelijk van de eigenschappen van de oppervlaktelaag. De chemische belasting zal dus sterk verschillen per

object (Fan et al., 2022), waardoor het lastig is om de blootstelling te kwantificeren.

c) Overige
Andere matrices, zoals bodem en water, worden ook gebruikt bij het bestuderen van het gedrag en de effecten van bestrijdingsmiddelen in het milieu. Deze worden echter zelden gebruikt als maatstaven voor menselijke blootstelling, met uitzondering van blootstelling aan verontreinigd drinkwater (o.a. Lai, 2017).

2.2.2.2 Persoonlijke monsterneming

a) Urine en bloed
Oerlemans et al. (2021) beargumenteren dat biologische monitoring van bestrijdingsmiddelen en hun metabolieten in urine een voorkeursmethode is voor de beoordeling van geïntegreerde blootstelling, aangezien bestrijdingsmiddelen gewoonlijk snel worden uitgescheiden. Daarom weerspiegelt biomonitoring gewoonlijk blootstellingen op korte termijn. Vanwege de relatief korte biologische halfwaardetijden van de meeste bestrijdingsmiddelen levert urine een geïntegreerde dosisschatting op die de recente blootstelling via alle bronnen in verschillende blootstellingsroutes weerspiegelt (Budnik & Baur, 2009; Armon & Hänninen, 2015). Bovendien wordt vaak de voorkeur gegeven aan het verzamelen van urinemonsters boven bloedmonsters omdat het minder invasief is, de monsters gemakkelijk thuis door deelnemers aan een onderzoek kunnen worden verzameld en urine in voldoende mate beschikbaar is, terwijl ethische toestemming voor bloedafname bij jongere kinderen minder snel wordt verkregen (bijv. omdat het moeilijker is om bloedmonsters van voldoende volume te verzamelen) (Barr et al., 2006).

In verscheidene onderzoeken zijn zowel urine als bloed gebruikt om blootstelling te categoriseren en in verband te brengen met gezondheidsuitkomsten. Met beide bemonsteringsmethoden worden alleen kortstondige (d.w.z. acute) blootstellingen vastgelegd, wat leidt tot een hoge temporele (bijna dagelijkse) variabiliteit. Hierdoor kunnen deze methoden alleen worden gebruikt om (acute) gezondheidseffecten van recente blootstellingen te bestuderen in dwarsdoorsnede- of prospectieve cohortonderzoeken. Zoals opgemerkt door Norén et al. (2020) kunnen de concentraties in urine variëren als gevolg van onder meer de gebruikte analysemethoden, de kenmerken van de populatie, de correctiemethoden voor de verdunning van de urine en het jaar van bemonstering.

b) Polsband en handdoekje
Zowel polsbandjes als handdoekjes zijn gebruikt voor het nemen van persoonlijke monsters om de individuele blootstelling aan bestrijdingsmiddelen te evalueren. Persoonlijke handdoekjes lijken doeltreffend te zijn voor het vastleggen van kortdurende blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in stof, maar hiermee wordt alleen de contactroute via de huid vastgelegd (Geno et al., 1996). In verscheidene onderzoeken zijn tegelijkertijd urinegegevens verzameld. Vastgesteld werd dat er een significant verband bestaat tussen de detectie van een bepaald bestrijdingsmiddel in handdoekjes en de concentraties van het belangrijkste metaboliet daarvan in urine (López-Gálvez et al., 2020;

Kunno et al., 2020). Daarom worden persoonlijke handdoekjes als een valide bemonsteringsmethode beschouwd. Van polsbandjes is vastgesteld dat deze niet alleen blootstelling via de huid, maar ook de inademingsroute vastleggen. In een recent onderzoek hebben Hammel et al. (2020) handdoekjes vergeleken met polsbandjes. Ze toonden aan dat polsbandjes een kwantitatief beoordelingsinstrument kunnen zijn voor het evalueren van persoonlijke blootstelling en dat deze een betere blootstellingsschatting kunnen opleveren dan huisstof. Dat heeft ermee te maken dat rekening wordt gehouden met de frequentie en duur van de blootstelling (bijv. contact met oppervlakken). Deze bemonsteringsmethoden zijn nog in weinig onderzoeken toegepast.

c) Haar

Metingen in haar vormen een opkomende methode die wordt gebruikt om informatie te verkrijgen over blootstelling op persoonlijk niveau voor een groter aantal bestrijdingsmiddelen en gedurende een langere periode (Schummer et al., 2012; Hardy et al., 2015). Resultaten van metingen in haar weerspiegelen langdurige (chronische) blootstelling. Haarbemonstering kent verschillende voordelen. Haar is gemakkelijk te verzamelen, te bewaren (kamertemperatuur) en te vervoeren (post) (Chetty-Mhlanga et al., 2018). Op dit moment is er echter nog weinig bekend over de validiteit van het gebruik van haar als methode van blootstellingsbepaling. Zo is het (i) moeilijk om concentraties in haar te vertalen naar daadwerkelijke blootstelling (inname via mond/inademing/huid) en (ii) niet mogelijk om te bepalen op welk tijdsbestek de concentraties betrekking hebben. In een recent onderzoek stellen Hardy et al. (2021) dat haar chemische stoffen kan bevatten die gedurende korte tijd (dagen) of een periode van weken tot maanden aanwezig waren. Dit is afhankelijk van de lengte van een haar. Desondanks is het gebruik van deze bemonsteringsmethode een betrouwbaar instrument gebleken voor epidemiologisch onderzoek (Appenzeller et al., 2017).

2.2.3 Kwalitatieve meetmethoden

2.2.3.1 Zelfrapportagevragenlijsten

Een kwalitatieve manier om de blootstelling te beoordelen is het gebruik van vragenlijsten. In verschillende epidemiologische onderzoeken is deze methode toegepast. De meeste onderzoeken richten zich op beroepssituaties (o.a. Kamel et al., 2007), maar sommige richten zich ook op landelijke en landbouwgebieden (o.a. Nigatu et al., 2016). De grootste problemen met vragenlijsten doen zich voor wanneer vragen worden gesteld over gebeurtenissen in het verleden (bijvoorbeeld: ‘Hebt u het afgelopen jaar insecticiden gebruikt?’). In dergelijke gevallen is vertekening van de herinnering mogelijk (Colt et al., 2004). Desondanks laat onderzoek zien dat de herinnering goed tot uitstekend is (Engel et al., 2001).

2.2.3.2 Beoordeling door deskundigen

Beoordeling door deskundigen is een minder gebruikte benadering om een blootgestelde populatie te identificeren of de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen te rangschikken. Niettemin zijn er enkele onderzoeken waarin gebruik is gemaakt van de beoordeling door deskundigen om informatie te verkrijgen over de waarschijnlijkheid van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (o.a. García et al., 2000). In

sommige gevallen wordt de beoordeling door deskundigen gebruikt als een aanvullend instrument om ontbrekende gegevens over vroegere blootstellingen aan te vullen (Brouwer et al., 2014).

2.3 Modelleren van de blootstelling

2.3.1 Inleiding

Metingen zijn in verschillende onderzoeken doeltreffend gebleken. Ze zijn echter vaak zeer tijdrovend en duur (Atabila et al., 2017) en ze kunnen in de meeste gevallen niet worden gebruikt om op regionale of zelfs nationale schaal inzicht te krijgen in de blootstelling van grote populaties aan veel bestrijdingsmiddelen. Om blootstellingen op een dergelijke schaal te schatten, kunnen modellen worden gebruikt.

Het modelleren (schatten) van blootstellingen wordt veel gebruikt in epidemiologisch onderzoek. De benaderingen die worden gebruikt voor het modelleren van blootstellingen kennen verschillende niveaus van complexiteit. Bij minder robuuste benaderingen wordt één factor gebruikt als maatstaf voor de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Deze benaderingen omvatten factoren als de totale oppervlakte van landbouwgronden rond woningen (o.a. Dereumeaux et al., 2020), de nabijheid van gronden (o.a. Bukalasa et al., 2017) en de gemiddeld toegepaste hoeveelheid (Cecchi et al., 2021). In robuustere benaderingen worden soms meerdere factoren gecombineerd (VoPham et al., 2015; Simões et al., 2022). Deze houden echter geen rekening met meteorologische omstandigheden of de fysisch-chemische eigenschappen van bestrijdingsmiddelen. Geavanceerdere modellen, zoals het OBO-model beschreven in Vermeulen et al. (2019), omvatten alle bovengenoemde factoren. Hierdoor kan de blootstelling aan meerdere bestrijdingsmiddelen op elke temporele en ruimtelijke schaal worden geanalyseerd en gekwantificeerd (Figueiredo et al., 2018).

Het is belangrijk te benadrukken dat het OBO-model alleen is geverifieerd voor bloembollengewassen en voor neerwaartse bespuiting. Momenteel zijn er voor zijwaarts en opwaarts spuiten te weinig geverifieerde modellen voor het beoordelen van de blootstelling. Daarom zou verificatie van de modellen voor zijwaartse en opwaartse bespuiting het mogelijk maken alle in Nederland gebruikte spuittechnieken in de blootstellingsbeoordeling op te nemen. Misclassificatie van blootstelling voor woningen in de buurt van landbouwgronden waar deze technieken vaak worden gebruikt (bijv. fruitgewassen), zou dan afnemen. Zoals aangetoond in OBO (Vermeulen et al., 2019) kan verificatie gebeuren door actieve luchtmonsternemers op specifieke locaties te plaatsen waarvoor het tijdstip of de tijdstippen van bespuiting en de door de landbouwer gerapporteerde hoeveelheid werkzame stof(fen) bekend zijn.

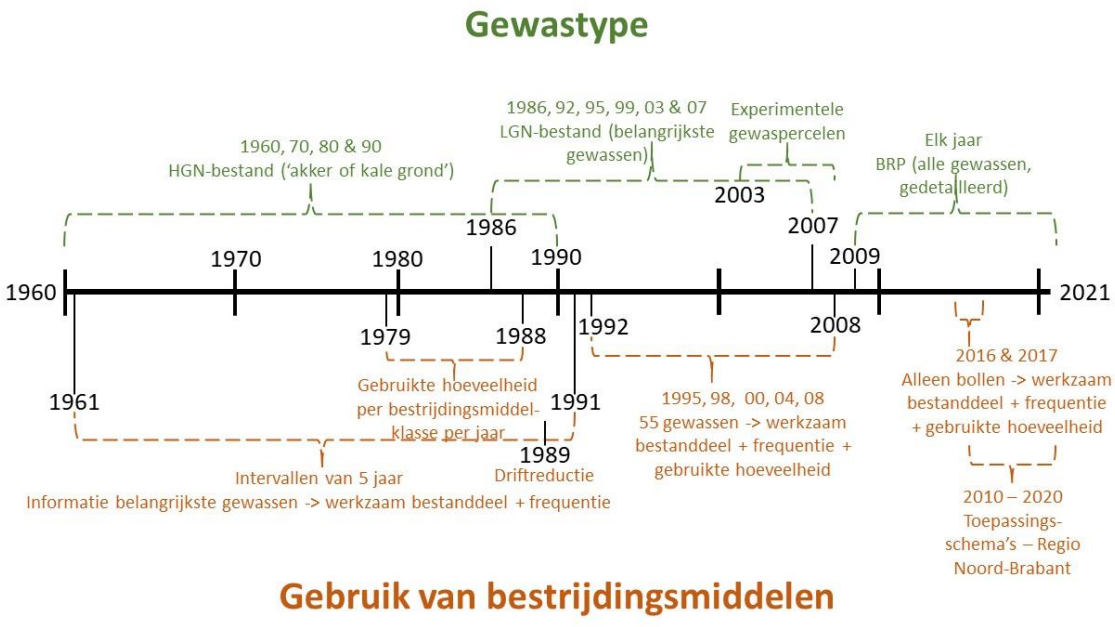
De keuze van de modelbenadering wordt bepaald door de beschikbaarheid van gegevens (Gunier et al., 2011). Om bijvoorbeeld gezondheidseindpunten te koppelen aan blootstellingen in het verleden, wat zowel in retrospectief cohortonderzoek als in patiënt-controleonderzoek wordt gedaan, zijn gegevens uit voorgaande jaren nodig om de blootstelling te berekenen. Voor het hierboven beschreven geavanceerde model omvatten deze gegevens onder meer de locatie

van het gewas, het soort gewas, de gebruikte mengsels, de toegepaste hoeveelheid en het bodemtype. Deze informatie is echter vaak schaars en voor sommige landen ontbreekt deze zelfs.

In de volgende paragraaf wordt de beschikbaarheid van gegevens voor Nederland beschreven. Deze beschikbaarheid is bepalend voor hoever terug in de tijd blootstellingen kunnen worden gemodelleerd.

2.3.2 *Tijdsbestek – beschikbaarheid van gegevens*

Zoals in de vorige paragrafen is vermeld, is het mogelijk om met metingen de blootstelling in het verleden en heden na te gaan. Met urinemetingen is het mogelijk blootstelling tot maximaal enkele dagen terug te bepalen, terwijl met haarmonsters blootstelling van weken tot maanden terug te bepalen is. Met modellering daarentegen kan worden teruggaan zolang de gegevens beschikbaar zijn. Wij hebben daarom informatie verzameld over de beschikbaarheid van gegevens over gewastype en het gebruik van bestrijdingsmiddelen. Zoals uit Figuur 2.1 blijkt, zijn er gedetailleerde gewasgegevens (locatie en type) vanaf 2009 (BRP in Figuur 2.1). Sinds 1995 zijn er ook gegevens over werkzame stoffen, de frequentie en de gebruikte hoeveelheid voor 55 belangrijke gewassen in Nederland. Op basis van de beschikbaarheid van gegevens kunnen blootstellingen in het verleden pas vanaf 2009 met grotere nauwkeurigheid worden berekend.



Figuur 2.1 Beschikbaarheid van gegevens over gewastype en het gebruik van bestrijdingsmiddelen van 1960 tot 2021

2.3.3 *Benadering van de aantallen blootgestelden*

Voor het schatten van de vereiste populatiegrootte voor de verschillende epidemiologische onderzoeken is een gefaseerde benadering gebruikt. In fase I zijn 100.000 willekeurige adressen uit heel Nederland met woonfunctie geselecteerd. In fase II waren de 100.000 geselecteerde adressen alleen afkomstig uit matig stedelijke, weinig stedelijke en niet-

stedelijke gebieden in Nederland (stedelijkheidsklassen 3, 4 en 5; omgevingsadressendichtheid minder dan 1.500 adressen per km^2). Voor beide fasen berekenden we (i) het percentage adressen dat zich binnen 500 meter van gewassen bevond waar a priori gedefinieerde bestrijdingsmiddelen werden gebruikt, en (ii) het percentage adressen dat zich ten minste tweemaal binnen de spuitnevel van omliggende velden zou bevinden. Voor deze laatste berekening is een gaussisch pluimmodel gebruikt waarin rekening is gehouden met de windrichting in perioden waarin spuiten kon hebben plaatsgevonden (bijv. geen regenval, maximale windsnelheid gedefinieerd, geen nachtelijke toepassingen). Om beter inzicht te krijgen in de temporele variabiliteit van blootstelling zijn deze berekeningen uitgevoerd voor de jaren 2010 en 2018. Voor gewasgegevens is gebruikgemaakt van de Basisregistratie Gewaspercelen (BRP). Meteorologische gegevens werden verkregen van het Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut (KNMI). De percentages blootgestelde adressen volgens de verschillende scenario's zijn weergegeven in Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Percentage van de blootgestelde bevolking in niet-stedelijke gebieden

Bestrijdingsmiddel(en)	**Blootstellingsmaatstaf**	**% blootgestelde niet-stedelijke woonadressen**
Organofosfaten	< 500 meter van landbouwgrond[1]	56% (2010) 60% (2018)
	≥ 2 nevels[2]	13% (2010) 20% (2018)
Glyfosaat	< 500 meter van landbouwgrond	56% (2010) 60% (2018)
	≥ 2 nevels	15% (2010) 19% (2018)
Pirimicarb	< 500 meter van landbouwgrond	48% (2010) 41% (2018)
	≥ 2 nevels	9% (2010) 7% (2018)

[1] Binnen 500 meter van landbouwgrond waar mag worden gespoten met het (de) bestrijdingsmiddel(en) (kolom 1)
[2] Het huis staat binnen 2 of meer nevels tijdens een mogelijke bespuiting

3 Prioritaire gezondheidseindpunten

3.1 Inleiding

In hoofdstuk 1 zijn zes prioritaire gezondheidseindpunten genoemd waarvan de relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen specifieker zou moeten worden onderzocht. Onderzoek naar *hoog geboortegewicht* is in geen van de vijf onderzoeksopties een mogelijk gezondheidseindpunt.[1] Om deze redenen wordt dit gezondheidseindpunt in dit rapport niet verder besproken.

De vijf andere prioritaire gezondheidsproblemen worden in dit hoofdstuk nader gedefinieerd en beschreven. Daarnaast wordt aangegeven welke gegevensbronnen er zijn en wat bekend is over de epidemiologie in specifieke doelpopulaties in Nederland. Ten slotte wordt de kennis over de relatie met bestrijdingsmiddelen samengevat, waarbij het verondersteld mechanisme, de latentietijd en relevante blootstellingskarakteristieken kort aan de orde komen.

3.2 COPD

3.2.1 Definitie en beschrijving

Chronische obstructieve longziekte (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) is een chronische respiratoire aandoening die zich langzaam ontwikkelt en een diverse groep aandoeningen bestrijkt met één gemeenschappelijk functioneel kenmerk: een obstructieve longziekte die zelden omkeerbaar is (Raherison & Girodet, 2009). De aandoeningen zijn:

- *chronische bronchitis*, met permanente obstructie van de luchtwegen (ratio tussen het volume in de eerste seconde van een geforceerde uitademing (FEV_1) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC) <70%);
- *chronisch ademhalingsfalen*: chronische obstructieve bronchitis met verlaging van het zuurstofgehalte in het bloed;
- *emfyseem*: beschadiging van de wanden van de alveolaire zakjes/kanalen na de laatste bronchiole, met een abnormale toename van de grootte van de distale luchtwegen. Centrilobulair emfyseem is het resultaat van de verwijding of beschadiging van de ademhalingsbronchiolen. Dit is een vorm van emfyseem die verband houdt met roken. Panlobulair emfyseem houdt meestal verband met een tekort aan α1-antitrypsine en is het resultaat van de verwijding of beschadiging van alle lobulen. Centrilobulair en panlobulair emfyseem kunnen met elkaar verband houden.

[1] De beste gegevensbron in Nederland om (effecten op) geboortegewicht te onderzoeken is de Perinatale Registratie Nederland (Perined). Na de gezondheidsverkenning (Simões et al., 2018) vinden op dit moment aanvullende analyses plaats met behulp van gegevens uit Perined in combinatie met een verbeterde beoordeling van de blootstelling. Het is dus wel haalbaar om hoog geboortegewicht specifieker te onderzoeken, alleen niet binnen de vijf vooraf voorgestelde onderzoeksopties.

3.2.2 *Gegevensbronnen en het vaststellen van COPD*

Gepubliceerde studies zijn gebaseerd op verschillende operationele definities van COPD (Raherison & Girodet, 2009; Schikowski et al., 2014):

- Er zijn *vragenlijsten* gebruikt, doorgaans in studies onder de algemene bevolking. Deze zijn gebaseerd op vragen over symptomen voor de klinische definitie van chronische bronchitis (ochtendhoest en slijm) om de aanwezigheid van bronchiale hyperreactiviteit vast te stellen. Het oorspronkelijke doel van die vragenlijsten was echter om de prevalentie van astma en astmagerelateerde symptomen in kaart te brengen. Daarom zijn ze gevalideerd voor astma, maar niet voor COPD.
  Bovendien ontbreekt het in vragenlijsten op basis van chronische symptomen of "door een arts gediagnosticeerde COPD" aan standaardisering van definities, en zijn door zowel artsen als patiënten gebruikte termen/concepten aan verandering onderhevig. Bepaalde symptomen kunnen ook wijzen op een verergering van COPD en niet op de eerste manifestatie ervan.
- *Metingen van de longfunctie* (door spirometrie) van bijvoorbeeld de FEV_1, de FVC en de FEV_1/FVC-ratio. Volgens de GOLD-richtlijnen bevestigt een post-bronchodilatoire FEV_1/FVC-ratio <0,70 (GOLD) het bestaan van onomkeerbare luchtstroomobstructie, onafhankelijk van de leeftijd en het geslacht van de patiënt, en is in dit geval een klinische diagnose nodig. Hoewel deze functietest als voordeel heeft dat hij makkelijk uit te voeren is, staat de test erom bekend dat hij de prevalentie van COPD overschat, met een toenemend aantal vals-positieven naarmate de leeftijd toeneemt (Raherison & Girodet, 2009; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021). COPD kan ook gedefinieerd worden aan de hand van het criterium *Lower Limit of Normal* (LLN), gedefinieerd als FEV_1/FVC-ratio van minder dan het vijfde percentiel.
- De *klinische definitie* is gebaseerd op welomschreven afkappunten en stadia EN spirometrie. De klinische beoordeling en medische diagnose zijn gebaseerd op bepaalde symptomen (dyspneu, chronische hoest of tussenschotproductie) en/of een voorgeschiedenis van blootstelling aan risicofactoren (bijv. roken) en wordt gevolgd door spirometrie.
- *Codes van de Internationale classificatie van ziekten* (ICD) (bv. diagnoses bij ziekenhuisontslag, registratie van sterfgevallen). De ICD-codes voor COPD (inclusief emfyseem) zijn als volgt: voor ICD-9 valt COPD onder de chronische obstructieve longziekten en gerelateerde aandoeningen (codes 490-492, 496), voor ICD-10 onder de chronische ziekten van de lagere luchtwegen, met uitzondering van astma (codes J40-J44). De huisartsenregisters in Nederland gebruiken een classificatie op basis van de ICPC-code (code R91: Chronische bronchitis/bronchiëctasie, en R95: emfyseem/COPD).

Een vergelijkingsstudie in Nederland liet zien dat een substantieel deel van de patiënten waar COPD op basis van spirometrie is vastgesteld, niet wordt geïdentificeerd met behulp van vragenlijsten of met behulp van elektronische patiëntendossiers van huisartsen (Borlee et al., 2017).

Daarentegen waren associaties tussen risicofactoren en COPD volgens de verschillende definities wel vergelijkbaar.

Mogelijke bronnen van gegevens over COPD in Nederland zijn samengevat in Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Gegevensbestanden over COPD in Nederland

Bron	**Definitie van COPD**	**Representativiteit voor Nederland en perioden waarvoor gegevens beschikbaar zijn**	**Omvang van de populatie**	**Informatie over individuele risicofactoren**
Elektronische medische dossiers van huisartsen aangesloten bij de Nivel zorgregistraties (zie ook hoofdstuk 8)	ICPC-codes	Nederlandse bevolking	~1,7 miljoen	
Gezondheidsenquête (via Microdata CBS) Zie ook hoofdstuk 7	Zelfrapportage (geen onderscheid tussen astma en COPD)	Nederlandse bevolking (>0 jaar) Jaarlijks (vanaf 1997 in CBS)	De netto steekproefomvang is ongeveer 15.000 personen per jaar. De jaarlijkse respons is 60-65%. Hiervan beantwoordt ~55% ook de aanvullende vragenlijst voor personen van 12 jaar en ouder. Ongeveer de helft woont in sted 3-5	Ja, inclusief roken, alcohol- en drugsgebruik, lichaamsbeweging
Gezondheidsmonitor (via Microdata CBS) Zie ook hoofdstuk 7	Zelfrapportage (geen onderscheid tussen astma en COPD)	Nederlandse bevolking (volwassenen, >18 jaar) Elke 4 jaar (vanaf 2012 in CBS)	GEMON2012 heeft 376.384 deelnemers (ongeveer 217.000 in sted 3-5)	Ja, inclusief roken, alcohol- en drugsgebruik, lichaamsbeweging
CBS Doodsoorzakenstatistiek (via Microdata CBS)	ICD-codes	Nederlandse bevolking[1] Jaarlijks; 1995-2012 en 2013-2020	Hele Nederlandse bevolking (voornaamste doodsoorzaak, vóór 2013 is er ook informatie over complicaties)	Beperkt (leeftijd, geslacht, gezinsinkomen, burgerlijke staat etc.; geen risicofactoren i.v.m. leefstijl)
Landelijke Medische Registratie /	Ligdagen in ziekenhuizen, klinische	Nederlandse bevolking	Hele Nederlandse bevolking	

Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg Registratie (LBZ) (via DHD – Dutch Hospital Data)	registraties, diagnoses bij ziekenhuisontslag			
GIPdatabank (via Zorginstituut Nederland)	Gebruikers van astma- en COPD-medicatie	Nederlandse bevolking die verzekerd is ingevolge de Zorgverzekeringswet	Hele Nederlandse bevolking	
Medicijntab: Geneesmiddelen op ATC-code (4) (via Microdata CBS)	ATC-codes (controleer welke codes specifiek zijn voor COPD-medicatie)	Nederlandse bevolking die verzekerd is ingevolge de Zorgverzekeringswet Periode: 2006-2019	Hele Nederlandse bevolking	Beperkt (leeftijd, geslacht, gezinsinkomen, burgerlijke staat etc.; geen risicofactoren i.v.m. leefstijl)

3.2.3 Epidemiologie van COPD in Nederland

Volgens Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn waren er in 2019 in Nederland door huisartsen 584.600 gevallen van COPD (ICPC-codes R91 en R95) geregistreerd (prevalentie 3,4%; 291.400 mannen en 293.200 vrouwen). Dit aantal is lager dan het prevalentiepercentage van 4,3% van de Gezondheidsenquête van het CBS, wat waarschijnlijk komt door het feit dat deze vragenlijst geen onderscheid maakt tussen astma en COPD. Andere mogelijke redenen zijn dat niet alle patiënten met symptomen van COPD (chronische hoest, slijm en kortademigheid) naar de huisarts gaan, dat COPD-patiënten mogelijk langzaamaan gewend zijn geraakt aan de (milde) kortademigheid en/of hun leven daarop hebben aangepast. Ook zullen niet alle gevallen van beginnende COPD (onmiddellijk) worden herkend door de huisarts.

Cijfers over sterfte door COPD zijn sinds 1980 beschikbaar op StatLine (CBS); de getoonde cijfers/aantallen betreffen de sterfte met COPD als voornaamste oorzaak en zijn gestandaardiseerd (gecorrigeerd voor veranderingen in de omvang en leeftijdsopbouw van de bevolking).
In 2020 overleden 5.627 personen met COPD als COPD. Het betrof 2.904 mannen (33,5 per 100.000 mannen) en 2.723 vrouwen (31,0 per 100.000 vrouwen). De sterfte neemt toe met de leeftijd.
https://www.vzinfo.nl/copd/sterfte

3.2.4 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

COPD is een chronische ziekte met een langzaam verloop, die zich over een periode van enkele jaren ontwikkelt. De meeste mensen die de diagnose COPD krijgen, zijn 40 jaar of ouder. Bij mensen onder die leeftijd komt de diagnose zelden voor. Hoewel roken de meest en best bestudeerde (te voorkomen) risicofactor voor de ontwikkeling en verergering van COPD is, spelen ook andere factoren een rol waaronder zowel erfelijke aanleg als omgevingsblootstellingen. Een substantieel deel van de gevallen van COPD kan niet door roken alleen worden

verklaard (Eisner et al., 2010). Belangrijke andere oorzaken zijn genetische factoren, astma, beroepsmatige blootstellingen aan stof, gassen en/of dampen (De Matteis, 2022), en luchtverontreiniging (Raherison & Girodet 2009; Park et al., 2021). Uit de meeste studies naar beroepsmatige blootstelling aan *bestrijdingsmiddelen* komt naar voren dat blootstelling tot een verhoogd risico op COPD leidt, hetgeen bevestigd wordt in meta-analyses (Pourhassan et al., 2019). Naast ons rapport uit 2018 (waarin een verband werd gevonden tussen sterfte door COPD en de nabijheid van woningen tot maisvelden[2]) zijn er geen andere studies over blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving en COPD gevonden.

In de bovengenoemde studies was beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen gebaseerd op zelfgerapporteerde blootstelling, door de interviewer beheerde vragenlijsten en matrices van beroepsmatige blootstelling, waarbij een evaluatie plaatsvond van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in het algemeen en, in sommige, van de blootstelling aan insecticiden, fungiciden en herbiciden als hoofdklassen (Pourhassan et al., 2019).

In hun systematische review en meta-analyse stelden Park et al., (2021) dat de langetermijnblootstelling aan luchtverontreinigende stoffen ten minste 3 jaar duurde, gezien de snelheid van de achteruitgang van de longfunctie bij normaal verouderende volwassenen en patiënten met COPD. Transversale Europese studies waarin de effecten van luchtverontreiniging op (via spirometrie) objectief gedefinieerde COPD werden geëvalueerd, gebruikten de afstand van woningen tot hoofd- of drukke wegen en de concentraties verontreinigende stoffen met het verkeer als bron (zoals PM_{10}) in de laatste 5 jaar als markers van blootstelling (Schikowski et al., 2014). In cohortstudies op dit gebied werd gebruik gemaakt van de gemodelleerde concentratie van luchtverontreinigende stoffen en/of de afstand van woningen tot hoofd-/drukke wegen, die in de meeste gevallen werden beoordeeld over perioden van 1 tot 5 jaar, terwijl in één studie de langetermijnblootstelling aan luchtverontreiniging werd beoordeeld over perioden van 15, 25 en 35 jaar (Park et al., 2021). Andere studies over sterfte door COPD gebruikten cohortopzetten met vervolgonderzoeken van 7 tot 16 jaar, en de langetermijnblootstelling aan luchtverontreinigende stoffen ($PM_{2.5}$, PM_{10}, NO_2) werd beoordeeld over perioden van 4 tot 6 jaar (Schikowski et al., 2014).

3.3 Ziekte van Parkinson

3.3.1 Definitie en beschrijving

De ziekte van Parkinson is een chronische progressieve neurodegeneratieve ziekte zonder bekende oorzaak die wordt gekenmerkt door verlies of degeneratie van de dopaminerge neuronen in de substantia nigra in de hersenen die leidt tot een duidelijk verminderde motorische controle. De ontwikkeling van *Lewy Bodies* in dopaminerge neuronen is een histologisch kenmerk van de ziekte.

[2] Aanvullende analyses lieten zien dat de verhoogde sterfte aan ziekten van de lagere luchtwegen niet konden worden verklaard door de gelijktijdige aanwezigheid van varkensstallen in de buurt van maisvelden (Simões et al., 2022)

Symptomen van parkinson treden op wanneer 50-70% van de neuronen in de substantia nigra is gedegenereerd. Het gaat hierbij onder meer om motorische symptomen, cognitieve en gedragsveranderingen, zintuiglijke verstoringen en slaapstoornissen en uitvalsverschijnselen van het autonome zenuwstelsel. Motorische symptomen zoals tremor in rust, vertraagde bewegingen, rigiditeit en houdingsinstabiliteit treden vaak een jaar of zelfs tientallen jaren eerder op dan non-motorische symptomen. Deze symptomen kunnen ook voorkomen bij andere neurodegeneratieve aandoeningen zoals progressieve supranucleaire parese (PSP), Lewy body dementie (DLB) en corticobasale degeneratie (CBD). Omdat de symptomen weinig specifiek zijn en dus ook vaak voorkomen bij andere neurodegeneratieve aandoeningen, wordt het optreden van deze symptomen parkinsonisme of secundair parkinsonisme genoemd (Beitz, 2014).

3.3.2 Gegevensbronnen en vaststellen van de ziekte van Parkinson

In epidemiologische studies naar parkinson is gebruikgemaakt van verschillende informatiebronnen voor de definitie van het eindpunt:

- Er kan gebruik worden gemaakt van *vragenlijsten* voor het verzamelen van gegevens over zelfgerapporteerde parkinsondiagnose en zelfgerapporteerd parkinson-medicijngebruik. Medicijngebruik kan vals-positieven opleveren, omdat medicatie als diagnostisch instrument wordt gebruikt en parkinson-geneesmiddelen kunnen worden gebruikt voor andere ziekten met parkinson-achtige symptomen (zoals trillen, stijfheid, moeite met bewegen). De Tanner-score kan ook worden afgeleid uit negen vragen over parkinson-achtige symptomen. Uit patiënt-controleonderzoeken is gebleken dat deze score een parkinsondiagnose kan voorspellen, al kwam dit niet naar voren uit prospectieve onderzoeken.
- *Ziekenhuisgegevens* leveren informatie over diagnoses bij ziekenhuisontslag en worden meestal gecodeerd volgens de Internationale classificatie van ziekten, negende versie (ICD-9) of tiende versie (ICD-10); zie Tabel 3.2 **Error! Reference source not found.**voor parkinson-codes.
- *Huisartsenregistraties* bevatten informatie over parkinsondiagnoses en het gebruik van parkinson-medicijnen. Voor het eerste kan de International Classification of Primary Care (ICPC) worden gebruikt, voor het tweede de Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-codes; zie Tabel 3.2 voor parkinson-codes.
- *Zorgverzekeringsgegevens* kunnen worden gebruikt om informatie over het gebruik van parkinson-medicijnen te verkrijgen.
- *Cohortstudies of patiënt-controleonderzoeken* naar parkinson of waarbij parkinson een van de gezondheidsuitkomsten van belang is.

Tabel 3.2 Internationale codes voor parkinson-diagnose en voor parkinson-medicatie

ICD-9	**ICD-10**	**ATC codes**
332 Ziekte van Parkinson (uitgezonderd dementie met parkinsonisme (331.82))	G20 – Ziekte van Parkinson • Hemiparkinsonisme • Paralysis agitans	N04 Anti-parkinson middelen • N04A Parasympathicolytica • N04B Dopaminergica

- 332.0 Paralysis agitans • Parkinsonisme of Ziekte van Parkinson: ○ NOS (nitric oxide synthases) ○ idiopathisch ○ primair - 332.1 Secundair parkinsonisme • Neuroleptisch geïnduceerd parkinsonisme • Parkinsonisme ten gevolge van geneesmiddelengebruik *Uitgezonderd parkinsonisme (in):* • *Ziekte van Huntington (333.4)* • *Progressieve supranucleaire palsy (333.0)* • *Shy-Drager syndroom (333.0)* • *Syfilitisch parkinsonisme (094.82)*	• Parkinsonisme of ziekte van Parkinson NNO • Parkinsonisme of ziekte van Parkinson idiopathisch • Parkinsonisme of ziekte van Parkinson primair G21 Secundair parkinsonisme • G21.0 Maligne neuroleptisch-syndroom • G21.1 Overige vormen van secundair parkinsonisme ten gevolge van geneesmiddelengebruik • G21.2 Secundair parkinsonisme door overige uitwendige-agentia • G21.3 Postencefalitisch parkinsonisme • G21.4 Vasculair parkinsonisme • G21.8 Overige gespecificeerde vormen van secundair parkinsonisme • G21.9 Secundair parkinsonisme, niet-gespecificeerd G22 Parkinsonisme bij elders geclassificeerde ziekten Syfilitisch parkinsonisme (A52.1)	• N04C Andere anti-parkison middelen De codes *N04BA*, *N04BB*, *N04BC*, *N04BD* and *N04BX* zijn eerder gebruikt in een Nederlands cohortonderzoek (Reedijk et al., 2020): - N04BA Dopa en -derivaten - N04BB Adamantaanderivativen - N04BC Dopamine-agonisten - N04BD Monoamine oxidase remmers type B N04BX Andere dopaminergica

Een Nederlandse studie naar de overeenkomsten tussen de verschillende gegevensbronnen van parkinson laat zien dat het belangrijk is om meerdere bronnen te gebruiken, vooral bij cohortstudies (Reedijk et al., 2020).

Hier moet worden gewezen op het feit dat bij patiënten met parkinson vaak een verkeerde diagnose wordt gesteld. Bij gebrek aan een biomarker voor parkinson is de diagnose van de ziekte een klinische diagnose. Het is belangrijk om parkinson te onderscheiden van secundair parkinsonisme om vals-positieve gevallen te voorkomen. De bevestiging van de ziekte door een neuroloog of geriater, of strikte gevalsdefinities kunnen het aantal vals-positieven terugbrengen. Vals-negatief komt eveneens vaak voor, met name in enquêtes en epidemiologische studies in gemeenschappen. Een onjuiste classificatie heeft niets te maken met blootstelling, maar staat de ontdekking van echte symptomen wel in de weg (Logroscino, 2005).

3.3.3 Epidemiologie in Nederland

Parkinson was in 2020 de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening in Nederland en de 19e meest voorkomende doodsoorzaak.

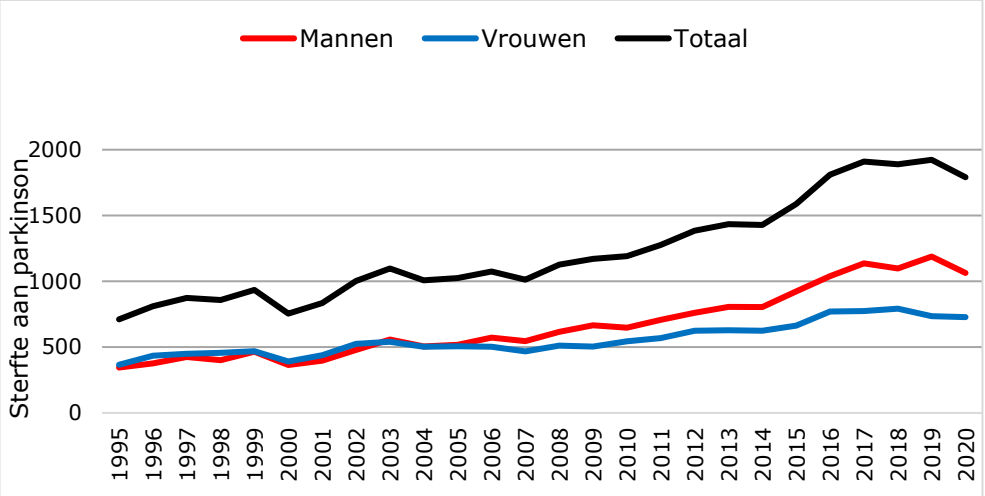
Het was de 44e meest voorkomende ziekte, met jaarlijks 57.600 ziektegevallen (0,33%) (https://www.vzinfo.nl/ziekte-van-parkinson). Volgens Nivel Zorgregistraties eerste lijn is het aantal nieuwe gevallen van parkinson bij vrouwen in de periode 2011-2019 ongeveer gehalveerd (gestandaardiseerde trend, gecorrigeerd voor wijzigingen in de omvang en leeftijdsopbouw van de bevolking). Bij mannen is deze afname minder uitgesproken. Het absolute aantal personen dat de ziekte krijgt is in 2019 relatief constant onder mannen (~4000), en onder vrouwen lager dan in 2011 (Tabel 3.3). Het aantal bestaande gevallen van parkinson voor dezelfde tijdsperiode is relatief constant, met name voor mannen (gestandaardiseerde trend). Absoluut gezien is er sprake van een toename bij mannen, maar niet bij vrouwen.

Tabel 3.3 Jaarlijks aantal nieuwe gevallen en bestaande gevallen van parkinson in Nederland (mannen en vrouwen) in de periode 2011-2019 (Bron: Nivel)

Jaar	Nieuwe gevallen				Bestaande gevallen			
	Mannen		Vrouwen		Mannen		Vrouwen	
	Absoluut	*Relatief**	*Absoluut*	*Relatief**	*Absoluut*	*Relatief**	*Absoluut*	*Relatief**
2011	3600	100	3500	100	23.700	100	21.000	100
2012	4000	108	2700	77	24.900	102	20.600	96
2013	3800	98	2800	77	25.000	99	20.000	92
2014	3900	99	2700	73	25.600	98	20.200	91
2015	4000	97	2600	69	27.500	102	21.000	93
2016	4400	103	2600	69	28.800	104	20.800	90
2017	3400	78	2150	55	29.900	104	20.900	89
2018	3800	84	2130	53	30.500	104	21.700	90
2019	4000	88	2090	51	31.500	104	21.500	88

* Gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 2011 (geïndexeerd 2011=100)

De sterftecijfers voor parkinson zijn nogal wisselend (Figuur 3.2). Rond 1975 namen ze af, en vanaf 1977 tot circa 1990 nam de sterfte weer toe. Volgens Informatie over volksgezondheid en zorg kwam deze afname door langere overleving doordat er levodopa (L-dopa) op de markt kwam als behandeling voor parkinson. Vervolgens kwam er in de medische wereld meer interesse voor de ziekte en overleed de eerste groep patiënten die behandeld was met L-dopa (uitgesteld overlijden). Daarna volgde een scherpe daling in 1991, gevolgd door een stijging in 1995. Ook de absolute sterftecijfers (niet-gestandaardiseerd) laten in de periode 2000-2019 zowel voor mannen als voor vrouwen een algemene stijging zien.



Figuur 3.2 Sterftecijfers voor parkinson in Nederland tussen 1995 en 2020

3.3.4 *Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen*

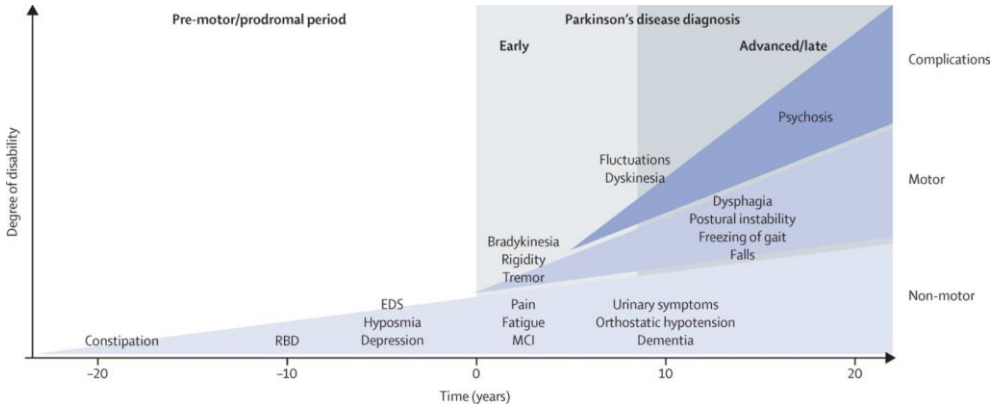
In een groot aantal onderzoeken over de hele wereld is het effect van bestrijdingsmiddelen op de ontwikkeling van parkinson onderzocht. In epidemiologische studies is vastgesteld dat bestrijdingsmiddelen een belangrijke omgevingsrisicofactor voor parkinson zijn. De meeste van deze studies betreffen arbeidgerelateerde patiënt-controleonderzoeken met blootstellingsbeoordeling op basis van vragenlijsten (ooit/nooit blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen) en/of Job Exposure Matrices (matrices van beroepsmatige blootstelling of JEM's). Eén omgevingsstudie naar het onderwerp is het Nederlandse patiënt-controleonderzoek door Brouwer et al. (2017) waarin de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is beoordeeld aan de hand van historische gegevens over grond- en bestrijdingsmiddelengebruik om deelnemers in te delen in de categorieën ooit/nooit blootgesteld en hun cumulatieve blootstelling te schatten (ha/jaar) (Brouwer et al., 2017). In de meeste studies zijn bestrijdingsmiddelen in het algemeen of per groep onderzocht (bijv. insecticiden). Het risico op parkinson blijkt groter bij zowel beroepsmatige als niet-beroepsmatige blootstelling (met name door thuisgebruik). In sommige studies is ook een aantal specifieke werkzame bestanddelen gevonden die in verband worden gebracht met parkinson. Vervolgens bleek uit meta-analyses dat mensen die zijn blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen zeker tweemaal zoveel kans lopen om parkinson te ontwikkelen dan mensen die niet zijn blootgesteld (zie ook Tabel 3.4). De resultaten uit deze meta-analyses wijzen erop dat cumulatieve blootstelling in de loop der tijd in verband wordt gebracht met parkinson, waarbij langere blootstellingen een hoger risico opleveren. Er zijn geen epidemiologische studies uitgevoerd naar het belang van blootstelling in jonge jaren, maar enkele auteurs wijzen erop dat blootstelling in de baarmoeder een rol speelt bij de ontwikkeling van parkinson later in het leven (Logroscino, 2005; Freire & Koifman, 2012). Uit toxicologische studies *(in vitro* en bij proefdieren) is gebleken dat gifstoffen in de omgeving, waaronder bestrijdingsmiddelen zoals paraquat en rotenone, schade veroorzaken in dopaminerge neuronen in de substantia nigra (Logroscino, 2005). Beide bestrijdingsmiddelen werden in het verleden veelvuldig toegepast in de landbouw, maar zijn nu niet meer toegelaten. Toch hebben sommige bestrijdingsmiddelen die

momenteel wel zijn toegelaten, dezelfde werking als sommige werkzame bestanddelen die in verband zijn gebracht met parkinson. Metribuzin bijvoorbeeld is een herbicide met dezelfde werking als paraquat, dat tegenwoordig wordt gebruikt.

Bijlage 1 bevat verschillende werkzame bestanddelen waarvoor kan worden onderzocht of er een verband is met parkinson, en die blijkens enquêtes onder boeren van 1995 tot en met 2016 in Nederland worden gebruikt. In de tabel zijn de werkzame bestanddelen als volgt gerangschikt: *prioriteit 1* zijn werkzame bestanddelen die in verschillende studies in verband worden gebracht met parkinson; *prioriteit 2* zijn werkzame bestanddelen die behoren tot de groepen organofosfaten, carbamaten of gechloreerde koolwaterstoffen, die in verband worden gebracht met parkinson; *prioriteit 3* zijn werkzame bestanddelen die dezelfde werking hebben als de werkzame bestanddelen met prioriteit 1; *prioriteit 4* zijn werkzame bestanddelen die in een eerdere Nederlandse studie door Brouwer et al. (2017) in verband werden gebracht met parkinson en nog niet in de eerdere prioriteitscategorieën waren opgenomen; en tot slot, *prioriteit 5* zijn werkzame bestanddelen die in verband worden gebracht met parkinson maar waarvan het gebruik niet wordt gemeld in de enquêtes onder boeren uit de periode 1995-2016. De tabel geeft ook aan in welk jaar werd gemeld dat het werkzame bestanddeel was gebruikt (indien dit zo was). Let wel: de onzekerheid over de blootstellingsbeoordeling door aannames over gewaslocatie, wisselteelt en (gerapporteerd) bestrijdingsmiddelengebruik maakte dat de verbanden die voor afzonderlijke bestrijdingsmiddelen werden gevonden, in deze studie niet goed konden worden geïnterpreteerd.

3.3.5 Mechanisme, latentietijd en blootstellingskarakteristieken

Parkinson komt weinig voor bij mensen jonger dan 40 jaar; de gemiddelde leeftijd waarop de ziekte voor het eerst optreedt is 50 tot 60 jaar. De grootste risicofactor voor parkinson is leeftijd, gevolgd door een familiegeschiedenis van parkinson en blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (Beitz, 2014). Van der Mark et al. (2012) vermelden dat de eerste symptomen van de ziekte in de studies uit hun meta-analyse gemiddeld bij 60 jaar optraden. Parkinson wordt gekenmerkt door een lange prodromale periode (de periode tussen de eerste symptomen en een volledig ziektebeeld) omdat er eerst sprake moet zijn van afbraak van substantia nigra-neuronen en een tekort aan striatale dopamine voordat zich motorische klinische symptomen ontwikkelen. Deze sluimerfase wordt aangegeven met 10-20 jaar (Figuur 3.2) (Siderowf & Lang, 2012; Kalia & Lang, 2015; Gaig & Tolosa, 2009). De periode tussen een blootstelling aan een risicofactor zoals bestrijdingsmiddelen en de diagnose parkinson kan dus veel langer zijn. Volgens sommigen zouden zelfs blootstellingen in jonge jaren of in de baarmoeder een bepalende factor kunnen zijn voor de neurologische afbraak die tot parkinson leidt (Logroscino, 2005). De lange periode tot het optreden van symptomen en de beperkte kennis over inductie- en latentieperioden maken het bij parkinson erg lastig om de latentieperiode en het relevante blootstellingsvenster te bepalen. De latentieperiode kan uiteindelijk wel 40 tot 50 jaar duren.



Figuur 3.2 Klinische symptomen en ziekteverloop van parkinson (bron: Kalia & Lang, 2015).
"De diagnose van de ziekte van Parkinson wordt gesteld wanneer de eerste motorische symptomen optreden (tijd 0 jaar) maar kan worden voorafgegaan door een premotorische of prodromale fase van 20 jaar of meer. Deze prodromale fase wordt gekenmerkt door specifieke non-motorische symptomen. Na de diagnose ontstaan meer non-motorische kenmerken, naarmate de ziekte zich ontwikkelt, leidend tot klinisch significante beperkingen. Axiale motorische symptomen, zoals houdingsinstabiliteit met frequent vallen en bevriezen van het lopen, treden vaak op wanneer de ziekte in een gevorderd stadium is. Ook langetermijncomplicaties van dopaminerge therapie, waaronder fluctuaties, dyskinesie en psychose, dragen bij aan de beperkingen. EDS=excessive daytime sleepiness, buitensporige slaperigheid overdag. MCI=mild cognitive impairment, milde cognitieve beperking. RBD=REM slaapstoornis."

Deze lange inductieperiode vormt vaak een uitdaging in het onderzoek naar omgevingsrisicofactoren voor parkinson. Er zijn nauwelijks meetgegevens van de blootstelling aan deze factoren, dus moeten studies gebruikmaken van gemodelleerde schattingen van de blootstelling. In het geval van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de (woon)omgeving zijn er tot nu toe twee grote studies waarin de verbanden worden onderzocht tussen het aantal gevallen van parkinson en gemodelleerde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving. Eén daarvan is het Nederlandse patiënt-controleonderzoek door Brouwer et al. (2017) en de andere is Californian Parkinson's, Environment, and Genes (PEG), een patiënt-controleonderzoek onder de bevolking waarover verschillende papers over de rol van bestrijdingsmiddelen en hun interactie met genen zijn gepubliceerd (Costello et al., 2009; Manthripragada et al., 2010; Wang et al., 2011). Tabel 3.4 toont de schattingen die in deze studies zijn verkregen voor verschillende werkzame bestanddelen. De OR's (odds ratio's) van de Nederlandse studie verwijzen zowel naar a priori geselecteerde werkzame bestanddelen die in verband waren gebracht met parkinson als naar werkzame bestanddelen waarvoor in de studie enig bewijs voor een verband werd gevonden. Uit het PEG-onderzoek omvat de tabel drie studies waarin melding wordt gemaakt van verbanden tussen gemodelleerde blootstelling in de woonomgeving en het aantal gevallen van parkinson, onafhankelijk van genetische gevoeligheid voor bestrijdingsmiddelen. Afhankelijk van het onderzochte werkzame bestanddeel varieerden de OR's boven nul (de verwachte effectrichting) van 1 tot 3, hoewel de gerapporteerde hogere OR's

gebaseerd waren op een laag aandeel van blootgestelde gevallen, wat mogelijk afbreuk heeft gedaan aan de effectgrootte.

Tabel 3.4 Studiekenmerken en schattingen voor het verband tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de (woon)omgeving en PARKINSON

	Blootstellingsbeoordeling	**Studieopzet (N)**	**Auteur (jaar)**	**Odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval)**	
Nederland	Blootstellingsbeoordeling in 1961-2010 aan de hand van spatio-temporele modellen gebaseerd op historische gegevens over land- en bestrijdingsmiddelengebruik Blootstelling = met bestrijdingsmiddelen behandeld oppervlak (ha) binnen 100 meter van woningen	Patiënt-controle (patiënten = 352, controles = 607) OR van ooit blootgestelden in 1961-2010	Brouwer et al. (2017)	Paraquat: 1,00 (0,73-1,36) Lindaan: 0,96 (0,70-1,30) Maneb: 0,86 (0,61-1,22) Benomyl: 1,48 (0,77-2,84) Anilazine: 2,62 (1,33-5,16) Carbendazim: 1,36 (0,95-1,95) Chloormequat: 1,41 (1,00-2,00) Chloortoluron: 1,52 (1,06-2,18) Dichloorpropeen: 2,01 (1,09-3,70) Cymoxanil: 1,43 (0,95-2,15) Dinoterb: 1,37 (0,96-1,95) Fenpropimorf: 1,82 (1,18-2,80) Fluazifop-butyl: 1,36 (0,92-2,01)	Fluroxypyr: 1,37 (0,96-1,94) Isoproturon: 1,45 (1,01-2,08) MCPA: 1,47 (1,02-2,11) Mecoprop: 1,45 (1,00-2,10) Metam-natrium: 1,44 (0,96-2,18) Metobromuron: 1,87 (1,14-3,06) Metribuzin: 1,43 (0,96-2,12) Monolinuron: 1,44 (0,96-2,18) Oxamyl: 1,45 (0,95-2,22) Pencycuron: 1,43 (0,95-2,15) Prochloraz: 2,70 (1,38-5,28) Tiradimenol: 2,01 (1,09-3,70)

	Blootstellingsbeoordeling	Studieopzet (N)	Auteur (jaar)	Odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval)
VS: meerdere studies over hetzelfde onderzoeksgebied en dezelfde onderzoekspopulatie	Blootstelling beoordeeld via modellering aan de hand van gegevens over land- en bestrijdingsmiddelengebruik voor de periode 1974-1999 Blootstelling = gemiddelde hoeveelheid gebruikt bestrijdingsmiddel, gewogen naar het aandeel van de behandelde oppervlakte in een straal van 500 meter rond de woning	Patiënt-controle (patiënten = 368, controles = 341) Blootgesteld versus niet-blootgesteld Patiënt-controle (patiënten = 351, controles = 363) In hoge mate blootgesteld versus niet-blootgesteld Patiënt-controle (patiënten = 362, controles = 341) Ponden (1 pond = 0,4536 kg) per acre (4047 m^2)	Costello et al. (2009) Manthripragada et al. (2010) Wang et al. (2011)	Paraquat: 1,01 (0,71-1,43) Maneb: 3,04 (0,30-30,9) Paraquat & Maneb: 1,75 (1,13-1,73) Diazinon: 1,55 (1,05-2,30) Chloorpyrifos: 1,56 (1,06-2,31) Parathion: 0,98 (0,65-1,48) Paraquat: 0,91 (0,63-1,31) Ziram: 1,48 (0,32-6,85) Maneb + Paraquat: 1,59 (0,86-2,95) Ziram + Paraquat: 1,37 (0,78-2,42) Maneb + Ziram + Paraquat: 1,86 (1,09-3,18)

Gezien het zeer beperkte aantal studies dat zich richt op blootstelling in de (woon)omgeving, hebben we ook gekeken naar de resultaten van meta-analyses op het gebied van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en parkinson. Tabel 3.5 omvat een lijst van meta-analyses en de verkregen risicoschattingen. Over de hele linie laten deze meta-analyses een verhoogd risico voor parkinson zien bij mensen die aan bestrijdingsmiddelen worden blootgesteld, met name in een beroepsmatige setting. De totale gepoolde risicoschattingen varieerden van OR = 1,42 (95%-BI: 1,32-1,52) tot 1,76 (95%-BI: 1,56-2,04), terwijl de meta-analyses die enkel betrekking hadden op beroepsmatige blootstelling, varieerden van 1,05 (95%-BI: 1,02-1,09) tot OR = 1,67 (95%-BI: 1,42-1,97). De blootstelling in de woonomgeving is nog slechts in zeer beperkte mate onderzocht, maar studies wijzen eveneens in de richting van een verhoogd risico voor parkinson. Wanneer de weinige op blootstelling thuis gerichte studies (die doorgaans het gebruik ooit/nooit van bestrijdingsmiddelen thuis weergeven) worden meegenomen, varieerde de gepoolde OR van 1,18 (95%-BI: 0,86-1,63) tot 1,34 (95%-BI: 1,34-1,66). Deze range van puntschattingen is vergelijkbaar met die zijn gerapporteerd in de patiënt-controleonderzoeken met gemodelleerde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving.

Tabel 3.5 Meta-analyses van het verband tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en parkinson

Blootstelling	Opzet	Chemische stof	Risicoschatting (95%-BI)	Auteur(s) en jaar
N/B*	meta-analyse	N/B	1,94 (1,49-2,53) Geen statistisch significante dosisresponsrelatie geen specifiek type bestrijdingsmiddel geïdentificeerd	Priyadarshi et al. (2000)
Beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en vragenlijsten	meta-analyse	bestrijdingsmiddelen in het algemeen, naar klasse, specifieke bestrijdingsmiddelen	Alle studies mRR=1,28 (1,03-1,59) door een neuroloog bevestigde parkinson: mRR=2,56 (1,46-4,48) cohortstudies die melding maken van gevallen van parkinson: mRR=1,95 (1,29-2,97) prospectieve cohorten: mRR=1,39 (1,09-1,78) arbeiders op bananen-, suikerriet- en ananasplantages: mRR=2,05 (1,23-3,42)	Van Maele-Fabry et al. (2012)
gebruik van bestrijdingsmiddelen door de proefpersoon zelf (zelfgerapporteerd gebruik of beroep)	meta-analyse	bestrijdingsmiddelen, naar klasse	gepoold RR bestrijdingsmiddelen 1,62 (1,40-1,88); fungiciden 0,99 (0,71-1,40) herbiciden 1,40 (1,08-1,81) insecticiden 1,50 (1,07-2,11) niet-beroepsmatige blootstelling 1,18 (0,86-1,63)	van der Mark et al. (2012)
Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, beroepsmatig en vanuit de omgeving (thuis)	meta-analyse	bestrijdingsmiddelen in het algemeen, naar klasse, naar chemische groep en enkele werkzame bestanddelen	Gepoolde OR bestrijdingsmiddelen 1,76 (1,56-2,04) herbiciden 1,33 (1,08-1,65) insecticiden 1,53 (1,12-2,08) fungiciden 0,94 (0,61-1,43) paraquat 1,72 (1,28-2,32) maneb/mancozeb 2,18 (1,19-3,98)	Pezzoli & Cereda (2013)

Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, beroepsmatig en vanuit de omgeving (thuis)	meta-analyse	bestrijdingsmiddelen in het algemeen, naar klasse	Gepoolde OR Alle studies: 1,42 (1,32-1,52) beroepsmatige blootstelling OR=1,49 (1,34-1,66) blootstelling thuis OR=1,34 (1,34-1,66) herbiciden OR=1,27 (1,11-1,45) insecticiden OR=1,30 (1,14-1,47) fungiciden OR=0,77 (0,51-1,16)	Allen & Levy (2013)
Beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen	meta-analyse	bestrijdingsmiddelen in het algemeen	Gepoolde OR=1,67 (1,42-1,97)	Gunnarsson & Bodin (2017)
JEM's en vragenlijsten	meta-analyse	bestrijdingsmiddelen in het algemeen	Gepoolde OR's: 1 jaar blootstelling: 1,01 (1,00-1,02) 5 jaar blootstelling: 1,05 (1,02-1,09) 10 jaar blootstelling: 1,11 (1,05-1,18)	Yan et al. (2018)

* N/B = niet beschikbaar omdat enkel de samenvatting toegankelijk was

Gezien de risicoschattingen in de tabellen 3.3 en 3.4 is 1,05 tot 1,75 een redelijke range van verwachte OR's in een patiënt-controleonderzoek naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving en parkinson.
Wat het aandeel blootgestelde controles betreft, een factor die in belangrijke mate bepalend is voor de relevantie van een studie, schatten Brouwer et al. (2017) dat, afhankelijk van de beoordeelde werkzame bestanddelen, 5,4% tot 77,6% van de controles blootgesteld was. In de meta-analyse van Van der Mark et al. (2012) varieerde dit aandeel van 1,2% tot 51,1%. Deze waarden zijn vergelijkbaar met het in hoofdstuk 2 geschatte percentage blootgestelde woningen, afhankelijk van hoe breed het bestudeerde bestrijdingsmiddel wordt ingezet.

3.4 Leukemie en lymfeklierkanker

3.4.1 Definitie en beschrijving

Leukemie en lymfomen vallen onder de hematologische kankersoorten. Gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie laten zien dat hematologische kankersoorten momenteel met circa op nummer 5 van de meest voorkomende kankersoorten in Nederland bij zowel mannen als vrouwen. Hematologische kankersoorten worden grofweg onderverdeeld in lymfeklierkanker, plasmaceltumoren, leukemie, myelodysplastische syndromen en myeloproliferatieve aandoeningen. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en het folliculair lymfoom (FL) zijn de meest voorkomende vormen van lymfeklierkanker, het

multipel myeloom van de plasmaceltumoren. In de internationale ziekteclassificatie ICD-10 worden 14 hoofdgroepen onderscheiden (tabel 3.6).

Tabel 3.6 ICD-10-codes van hoofdgroepen van lymfomen en leukemie: maligne neoplasmata van lymfoïd, hematopoëtisch en verwant weefsel

ICD-10	**Omschrijving**
C81	Hodgkin-lymfoom
C82	Folliculair lymfoom
C83	Non-folliculair lymfoom
C84	Lymfomen met rijpe T/NK-cellen
C85	Overige en niet-gespecificeerde typen van non-Hodgkin-lymfoom
C86	Overige gespecificeerde typen van T/NK-cellymfoom
C88	Maligne immunoproliferatieve-ziekten
C90	Multipel myeloom en maligne neoplasmata van plasmacellen
C91	Lymfatische leukemie
C92	Myeloïde leukemie
C93	Monocytaire leukemie
C94	Overige vormen van leukemie van gespecificeerd celtype
C95	Leukemie van niet-gespecificeerd celtype
C96	Overige en niet-gespecificeerde maligne neoplasmata van lymfoïd, hematopoëtisch en verwant weefsel

Leukemie
Leukemie of bloedkanker is een vorm van kanker waarbij het beenmerg teveel witte bloedcellen maakt. Deze witte bloedcellen rijpen bovendien niet goed uit. Hierdoor kunnen ze het lichaam niet goed meer beschermen tegen ziekteverwekkers, zoals bacteriën en virussen. Het gevolg is dat de weerstand van het lichaam afneemt. Daarnaast ontstaan er tekorten van andere normale bloedcellen, zoals rode bloedcellen en bloedplaatjes. Dat komt doordat de kwaadaardige witte bloedcellen teveel ruimte in het beenmerg innemen.

Er is een belangrijk onderscheid tussen acute en chronische leukemie. Bij *acute* leukemie rijpen de witte bloedcellen in het beenmerg niet uit en nemen ze snel in aantal toe. Hierdoor wordt een patiënt in korte tijd ernstig ziek en is snelle behandeling nodig. Bij *chronische* leukemie rijpen de cellen nog redelijk goed uit, maar werken ze niet helemaal normaal. Het kan hierbij lang duren voordat er klachten optreden.

Daarnaast is er een verschil tussen zogenaamde lymfatische en myeloïde leukemie. Het type witte bloedcel dat ongecontroleerd gaat delen, bepaalt of het om lymfatische of myeloïde leukemie gaat. We spreken van *lymfoïde* leukemie wanneer in het beenmerg een abnormale celgroei plaatsheeft in de stamcellen die zich ontwikkelen tot lymfocyten. Bij een *myeloïde* leukemie wordt de abnormale celgroei gevonden in de stamcellen die zich ontwikkelen tot rode bloedcellen, granulocyten, monocyten en bloedplaatjes.

Er is verschil tussen leukemie op kinderleeftijd en leukemie bij volwassenen. De behandeling en de genezingskansen zijn anders. Acute lymfatische leukemie is de meest voorkomende vorm.

Lymfeklierkanker
Lymfeklierkanker ontstaat doordat afwijkende lymfocyten (lymfekliercellen) abnormaal groeien. Er zijn meer dan 50 verschillende vormen van lymfeklierkanker (maligne lymfomen). Er worden twee hoofdgroepen onderscheiden: hodgkinlymfoom (ziekte van Hodgkin) en non-hodgkinlymfomen (alle soorten lymfeklierkanker die geen ziekte van Hodgkin zijn).
Het *hodgkinlymfoom* is onder te verdelen in verschillende typen. In 95% van de gevallen is sprake van het klassiek hodgkinlymfoom.
Het *non-hodgkinlymfoom* is een verzamelnaam voor ongeveer 50 verschillende soorten lymfeklierkankers. Ze zijn vaak duidelijk verschillend in ziekteverloop en behandeling. De meest voorkomende typen zijn:

- diffuus grootcellig B lymfoom;
- folliculair lymfoom;
- chronische lymfatische leukemie/klein lymfocytair lymfoom.

3.4.2 Gegevensbronnen van specifieke kankertypen

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) verzamelt sinds 1989 alle kankerdiagnoses binnen Nederland in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De diagnoses ontvangt IKNL van alle ziekenhuizen in Nederland. Naast de diagnose wordt nog veel andere informatie verzameld zoals resultaten van laboratoriumtesten. Ook wordt de sterfte aan een specifiek type kanker geregistreerd.

Naast de NKR zijn er ook andere gegevensbronnen in Nederland die als basis voor onderzoek kunnen worden gebruikt. In de doodsoorzakenstatistiek van het CBS wordt specifieke doodsoorzaak gecodeerd volgens ICD-10, zoals in tabel 3.6 staat voor hematologische kankersoorten. Meer details over de doodsoorzakenstatistiek is te vinden in tabel 5.2 en in 7.2.2.3.

In elektronische patiëntendossiers van huisartsen die zijn aangesloten bij Nivel zorgregistraties is informatie aanwezig over diagnoses en over symptomen in het voortraject van een kankerdiagnose. Ook wordt informatie over voorgeschreven geneesmiddelen en zorggebruik geregistreerd. Meer informatie is te vinden in hoofdstuk 8.

Ten slotte bevatten registraties over medicijngebruik (zie 7.2.2.2) en ziekenhuisopnamen (zie 5.3) informatie die relevant is voor leukemie en lymfeklierkanker.

3.4.3 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

In de internationale literatuur zijn aanwijzingen voor relaties tussen blootstelling aan verschillende typen bestrijdingsmiddelen en non-hodgkinlymfomen (Luo et al., 2016; Schinasi & Leon, 2014). Het meeste bewijs is gebaseerd op studies over beroepsmatige blootstellingen (Jones et al., 2014). Over verbanden tussen blootstelling bij omwonenden en lymfomen is veel minder is bekend (Mostafalou et al., 2017; Poh et al., 2022).

Het risico op *leukemie bij kinderen* is in meerdere studies in verband gebracht blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. De bronnen van blootstelling in deze studies waren voornamelijk huishoudelijk gebruik en/of ouder(s) die beroepsmatig waren blootgesteld (Patel et al., 2020; Booth et al., 2015). De relatie tussen het wonen nabij gewassen en bestrijdingsmiddelengebruik en leukemie bij kinderen is minder duidelijk. Er zijn studies in verschillende landen gedaan, waarbij de blootstelling in heden en verleden op verschillende manieren en specifiek voor een bepaald land of gebied is gedefinieerd (o.a. Booth et al., 2015; Carozza et al., 2008; Cha et al., 2014; Gomez-Barroso et al., 2016; Jones et al., 2014; Patel et al., 2020; Rull et al., 2009; Thompson et al., 2008). Het gaat daarbij om (categorieën van) gewasdichtheid van een bepaald gebied, het oppervlakte van een bepaald gewas binnen een bepaalde afstand van het huidige of eerder woonadres, of een voor de studie ontwikkelde bestrijdingsmiddelenindex zoals het gebruik van specifieke typen bestrijdingsmiddelen per oppervlakte. In de meeste van deze analyses is geen consistent beeld te zien en bovendien is niet eenduidig een range van relatief risico's voor leukemie aan te geven voor een blootstellingsmaat die ook in Nederland direct toepasbaar is.

Het mogelijke mechanisme waardoor leukemie bij kinderen kan worden veroorzaakt door blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is tot op heden onduidelijk (Gomez-Barroso 2016; Hernández & Menéndez, 2016). Leukemie bij kinderen in Nederland clustert vaker dan op basis van het toeval te verwachten is. Al lange tijd bestaat de vraag of lokale omgevingsfactoren een rol spelen in het ontstaan van leukemie. Vanwege het kleine aantal ziektegevallen is een dergelijk verband op lokaal niveau vrijwel nooit goed te onderzoeken. Clusters van zeldzame aandoeningen als leukemie kunnen daarom eigenlijk alleen goed (inter)nationaal worden onderzocht, al dan niet in relatie met mogelijke risicofactoren (Mulder et al., 2014).

Andere typen kanker
Buiten hematologische kankersoorten zijn er ook aanwijzingen voor relaties tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en andere typen kanker. Mostafalou et al. (2017) noemen 28 lokalisaties van kanker in negen orgaansystemen. Internationaal zijn leukemie en lymfomen het best bestudeerd. Daarna volgen hersentumoren, prostaatkanker, borstkanker, dikke darmkanker, pancreaskanker en longkanker.

3.5 Cognitieve effecten bij kinderen

3.5.1 Definitie en beschrijving

De Oxford English Dictionary definieert cognitie als 'de mentale handeling of het mentale proces van kennisverwerving en ontwikkeling van begrip door nadenken, ervaring en de zintuigen'. De cognitieve functie omvat dus een breed scala aan processen die in de hersenen plaatsvinden. Deze worden vaak domeinen genoemd. Deze cognitieve domeinen zijn leren en geheugen, taal, visuospatiële en motorische functie, perceptie, aandacht/concentratie, sociale cognitie/emoties en uitvoerende functies (Andrianopoulos et al., 2017). Bovendien is de snelheid van informatieverwerking een essentieel kenmerk van alle

cognitieve processen, die afhankelijk is van de integriteit van het hersennetwerk (Koekkoek et al., 2014).

De kinderjaren zijn een belangrijke en gevoelige periode voor de cognitieve ontwikkeling. De cognitieve functie is belangrijk voor het dagelijks leven op elke leeftijd, maar voor de algemene ontwikkeling van een kind is een goede ontwikkeling van de cognitieve functie helemaal essentieel. Een hogere cognitieve functie bij kinderen is positief gerelateerd aan betere schoolprestaties (Nouchi & Kawashima, 2014) en een over de gehele linie succesvolle levensloop (met inbegrip van een verlaagd risico op "negatieve" uitkomsten bij volwassenen, zoals een laag inkomen, criminaliteit, roken en depressie) (Feinstein & Bynner, 2004).

3.5.2 Vaststellen van cognitie en gegevensbronnen

De cognitieve functie bij kinderen kan worden beoordeeld aan de hand van verschillende tests die de intelligentie meten. Deze tests zijn leeftijdsspecifiek en kunnen verschillende soorten intelligentie meten. Epidemiologische studies baseren zich voor het beoordelen van intelligentie gewoonlijk op een beperkte reeks voor kinderen ontwikkelde tests, zoals de Wechsler Intelligence Scale for Children, vierde versie (WISC-IV), de McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) of Raven's (Coloured / Advanced) Progressive Matrices. Tabel 3.7 vat de hoofdkenmerken van deze tests samen, maar er is ook een aantal andere tests waarin andere aspecten van de neurologische ontwikkeling van kinderen worden beoordeeld. Terwijl sommige tests op afstand kunnen worden uitgevoerd, bijvoorbeeld online, is voor andere tests de hulp van ouders en/of van onderzoeksmedewerkers nodig. Of het gebruik van tests in studies haalbaar is, hangt dan ook in zeer sterke mate af van de onderliggende onderzoeksvraag, een passende testsetting en de bijbehorende financiering.

Tabel 3.7 Belangrijkste tests die worden gebruikt in epidemiologische studies ter beoordeling van de cognitieve functie

Intelligentietest	**Testopzet**	**Beoordeelde leeftijden**
Wechsler Intelligence Scale for Children, vierde versie (WISC-IV)	Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ), die op zijn beurt uit vier subschalen bestaat: - Verbaal begrip (woordenschat, overeenkomsten en begrip) - Perceptueel redeneren (onvolledige figuren, blokpatronen en matrices) - Werkgeheugen (cijferreeksen, opvolging van cijfers en letters en rekenkunde) - Verwerkingssnelheid (coderen, symbolen zoeken en dieren)	Kinderen van 6-11 jaar; de test kan naar leeftijd worden gestandaardiseerd
McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA)	Zes schalen: Verbaal, Perceptueel-Prestatie, Kwantitatief, Algemeen Cognitief, Geheugen en Motorische functie	4 jaar
Raven's (Coloured / Advanced) Progressive Matrices	Een non-verbale test voor het meten van algemene intelligentie en abstract redeneren	Vanaf 5 jaar
Andere tests voor kinderen van verschillende leeftijdsgroepen (van 3 maanden tot		

15 jaar):
Behavioral Assessment and Research System (BARS), Bayley Scales for Infant Development (BSID), Benton Visual Retention Test (BVRT), Child Behavior Checklist (CBCL), Copying test of de Stanford-Binet (CTSB), Diagnostic Interview Schedule for Children IV (DISC-IV), Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ), Gesell Developmental Schedules, Kaufman Brief Intelligence test, Conner' Kiddie Continuous Performance, NEPSY-II: A Developmental Neuropsychological Assessment, Vineland Adaptive Behavior Scales, Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS – met een op leeftijd afgestemde versie), Wisconsin Card Sorting Test; Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III), Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R), Cito Eindtoets Basisonderwijs

Bij studies waarbij gebruik wordt gemaakt van zeer grote steekproeven van kinderen of administratieve gegevens, zijn intelligentietests mogelijk niet uitvoerbaar en kan het gebruik van tests waarin schoolprestaties worden gemeten, een informatief alternatief zijn, aangezien schoolprestaties worden geassocieerd met de cognitieve functie (Peng & Kievit, 2020). In Nederland worden met de Eindtoets Basisonderwijs van het Centraal Instituut voor Toetsontwikkeling (Cito) de taal- en rekenvaardigheid aan het eind van de basisschool (rond de leeftijd van 12 jaar) beoordeeld, welke toets op nationaal niveau wordt afgenomen.

3.5.3 Relatie met blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

In studies naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in jonge jaren zijn verbanden vastgesteld tussen deze blootstelling en een lagere cognitieve functie en neurologische ontwikkelingsstoornissen zoals autisme, aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), gebrekkiger sociaal gedrag, lagere intelligentie (IQ) en slechte gedragsregulatie bij blootgestelde kinderen (Chetty-Mhlanga et al., 2021; Liu & Schelar, 2012). De meeste van deze studies waren gericht op prenatale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (met name organofosfaten) en het effect op de neurologische ontwikkeling van kinderen tot 7-10 jaar, de fase waarin de ontwikkeling van de hersenen het meest kwetsbaar is voor de processen van het aanmaken van neuronen, synaptologie en myelinisatie (Chetty-Mhlanga et al., 2021). Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen tijdens de adolescentie is echter ook van belang, omdat de hersenen op die leeftijden nog in ontwikkeling zijn (Ismail et al., 2017).

In de meeste studies is onderzoek gedaan naar de verbanden met organofosfaten, gechloreerde koolwaterstoffen (hoewel die bij het in 2004 in werking getreden Verdrag van Stockholm verboden werden, zijn ze persistent in het milieu en in lichaamsweefsels), carbamaten en pyrethroïden. Deze groepen bestrijdingsmiddelen hebben met name tijdens ontwikkelingsfasen neurotoxische effecten, en in diverse studies zijn verbanden aangetoond met een verlaagde cognitieve functie bij kinderen, onder meer tot uiting komend in neurologische symptomen en verlaagd(e) verwerkingssnelheid, aandacht en geheugen, zoals uitvoerig beschreven in een review van Abreu-Villaça & Levin (2017) en in Ismail et al. (2017). Hoewel mechanistisch bewijs nog altijd ontbreekt, wees een review van experimentele studies naar de toxiciteit van organofosfaten erop dat onderliggende mechanismen processen zoals een cholinerg tekort, oxidatieve stress, neuro-inflammatie en epigenetische veranderingen met zich mee zouden kunnen brengen

(Mostafalou & Abdollahi, 2018). Doordat kinderen op verschillende leeftijden aan een groot aantal uiteenlopende bestrijdingsmiddelen kunnen worden blootgesteld, is het lastig de effecten van specifieke bestrijdingsmiddelen vast te stellen (Liu & Schelar, 2012). Verbanden tussen postnatale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en cognitie bij kinderen zijn in mindere mate onderzocht en steunen doorgaans op niet-specifieke markers van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de urine van kinderen (Abreu-Villaça & Levin, 2017).

In tabel 3.8 staan enkele tot bovengenoemde groepen bestrijdingsmiddelen behorende werkzame bestanddelen die op dit moment voor gebruik in de Europese Unie zijn toegelaten. Uiteraard zijn in het verleden meer werkzame bestanddelen uit deze groepen gebruikt, in een blootstellingstijdsvenster dat relevant is voor kinderen die op dit moment 12 jaar of ouder zijn. Bijlage 2 bevat een uitgebreidere tabel met de werkzame bestanddelen uit deze bestrijdingsmiddelengroepen die in de periode 2008-2020 in Nederland werden gebruikt, en bestrijkt daarmee de periode waarin de kinderen die op dit moment ouder zijn dan 12 jaar, opgroeiden.

Tabel 3.8 Op dit moment voor gebruik in de Europese Unie toegelaten werkzame bestanddelen die behoren tot de groepen (insecticide) bestrijdingsmiddelen waarvan is vastgesteld dat ze mogelijk verband houden met problemen wat betreft de cognitieve functie bij kinderen

Werkzaam bestanddeel	**Chemische groep**	**Werking**
malathion	organofosfaten	Acetylcholinesteraseremmers (AChE-remmers)
pyrethrinen	pyrethrinen	Natriumkanaalmodulatoren, werking op zenuwen
cypermethrin	pyrethroïden, pyrethrinen	Natriumkanaalmodulatoren, werking op zenuwen
deltamethrin	pyrethroïden, pyrethrinen	Natriumkanaalmodulatoren, werking op zenuwen
esfenvaleraat	pyrethroïden, pyrethrinen	Natriumkanaalmodulatoren, werking op zenuwen
lambda-cyhalothrin	pyrethroïden, pyrethrinen	Natriumkanaalmodulatoren, werking op zenuwen
Oxamyl	carbamaten	Acetylcholinesteraseremmers (AChE-remmers)
Pirimicarb	carbamaten	Acetylcholinesteraseremmers (AChE-remmers)

3.6 Oogirritatie

In de analyses van de elektronische patiëntendossiers van huisartsen bij de eerste gezondheidsverkenning (Simões et al., 2018) kwam als noemenswaardige observatie naar voren dat er bij meer fruitpercelen in de nabijheid van de woning (50 meter-buffer), meer mensen bij de huisarts komen vanwege oogklachten. Er zijn tot op heden geen andere epidemiologische studies bij omwonenden van agrarische percelen waar het voorkomen van oogklachten onderzocht is in relatie tot blootstelling aan bestrijdingsmiddelen of de nabijheid van gewassen.

Een associatie tussen oogirritatie/klachten en blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is gesuggereerd in de internationale literatuur, maar dat betreft studies bij agrariërs of over

bestrijdingsmiddelengebruik binnen het huishouden (Ohayo-Mitoko et al., 2000; Stallones et al., 2002; Karr et al., 2007; Kim et al., 2017; Tsimbiri et al., 2015; Sai et al., 2019; Nankongnab et al., 2020 . Er zijn echter bestrijdingsmiddelen die een irriterend vermogen hebben als die in nauwe nabijheid worden toegepast en acute klachten zoals hoofdpijn, huid- en oogirriratie kunnen veroorzaken (Kim et al., 2017; Upadhayay et al., 2020). Verder zijn irritatie en branderig gevoel de meest beschreven acute effecten van pesticiden op de ogen, op basis van beroepsmatige studies (Jaga et al., 2006).

4 Optie 1 – Cognitieve effecten bij kinderen

4.1 Mogelijke onderzoeksopzet

Het verband tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving en cognitie bij kinderen kan worden onderzocht in een transversale studie (dwarsdoorsnedeonderzoek) bij kinderen van 11-12 jaar (groep 8 van de basisschool). Zowel de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen als de cognitie bij kinderen kunnen worden beoordeeld met instrumenten waarbij geen fysiek contact nodig is tussen onderzoekers en deelnemers, aangezien monsters per post kunnen worden verzonden en vragenlijsten en intelligentietests online kunnen worden afgenomen, of eveneens per post kunnen worden verzonden. Daarom is er niet noodzakelijkerwijs veldwerk nodig, wat de procedures vergemakkelijkt en het aantal contacten reduceert. Dit is een mogelijk belangrijk aspect waar het gaat om de uitvoerbaarheid van gegevensverzameling wanneer er maatregelen tegen COVID-19 van kracht zijn.

4.2 Beoordeling van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

De blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de thuisomgeving kan individueel worden gemeten door haar- en stofmonsters te nemen en siliconen polsbandjes te gebruiken. Deze blootstellingsbeoordelingsmethoden zijn toegepast om de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en andere verontreinigende stoffen bij zowel volwassenen als kinderen te beoordelen, ze zijn niet-invasief en een gemakkelijk instrument om informatie te verzamelen en te geven over passieve persoonlijke blootstellingen in de afgelopen dagen/jaren (Alkon et al., 2022). Kinderen zouden het siliconen polsbandje zeven dagen kunnen dragen, waarna de polsbandjes geanalyseerd zouden worden voor de kwantificering van a priori geselecteerde werkzame bestanddelen (mogelijk behorend tot de groepen van de organofosfaten, carbamaten en pyrethrinen/pyrethroïden) voor de beoordeling van de blootstelling in die week. Haar is een stabiele matrix, die informatie kan verschaffen over de afgelopen weken/maanden van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (Hardy et al., 2021; Lehmann et al., 2018). Stof van vloeren kan uit de stofzuiger van de deelnemer worden gehaald om aan informatie te komen over de vroegere en meer recente blootstelling. Als alternatief kan – met het oog op prospectie – stof van een nieuwe deurmat worden verzameld (zie 2.2.2.1).

4.3 Gezondheidseindpunten en relevante gegevensbronnen

De cognitieve functie bij kinderen kan worden beoordeeld aan de hand van (i) één versie van de Raven's Progressive Matrices (bijvoorbeeld de gekeurde versie) en (ii) de Eindtoets Basisonderwijs van het Centraal Instituut voor Toetsontwikkeling (Cito). De Raven-test bestaat uit een eenvoudige test die onafhankelijk is van taal en van lees- en schrijfvaardigheden en digitaal zonder assistenten kan worden uitgevoerd. De Cito-score meet de schoolprestaties, een indirecte maatstaf voor intelligentie, en heeft een reken- en een taalcomponent, die beide gecorreleerd zijn aan verschillende intelligentiedomeinen. Cito-

scores kunnen op een eenvoudige manier worden verkregen door leerlingen een toets te laten doen en ouders en docenten te betrekken. Een uitvoerbare aanpak om achter Cito-scores te komen, is er simpelweg navraag naar doen.

Geschikte alternatieven voor de test van Raven zijn de Wechsler Intelligence Scale for Children, vierde versie (WISC-IV) en de McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA), die ook vaak worden gebruikt in studies op dit vlak.

4.4 Grootte van de onderzoekspopulatie en statistische zeggingskracht

Observationele studies naar blootstelling vanuit de omgeving leveren doorgaans relatief bescheiden effectgroottes op, hoewel deze kunnen leiden tot belangrijke gezondheids- en beleidsconsequenties gezien het grote aantal personen dat is blootgesteld (Verbeek et al., 2021). Een verandering van slechts een paar punten in de gemiddelde intelligentiescore van de populatie kan immers al een aanzienlijke impact hebben, daar dit aan een groot aantal kinderen raakt (Lester et al., 1998; Sturner, 2009). Met andere woorden, een omgevingsfactor die een kleine neerwaartse verschuiving in de verdeling van intelligentiescores in een blootgestelde populatie veroorzaakt, vertaalt zich in een substantiële toename van het aantal individuen met een cognitieve beperking (d.w.z. een lage intelligentiescore) en in belangrijke consequenties voor wat betreft de algehele schoolprestaties van kinderen en de totale onderwijskosten (Lester et al., 1998). Verschillende auteurs hebben naar voren gebracht dat een verandering van 7-10% in de intelligentiescore klinisch relevant zou zijn (doorgaans corresponderend met een verandering van 7-10 punten in de IQ-score, met gemiddelde = 100 punten (standaarddeviatie (SD) = 15) (Meador et al., 2013; O'Brien, 2014; Sturner, 2009; Van Schooneveld et al., 2016).

In een eerdere studie naar kinderen die in Amsterdam wonen, de Amsterdam Born Children and their Development (ACBD)-studie, was bij kinderen van 11 jaar die de test van Raven deden, het gemiddelde aantal juiste antwoorden 15,5 (SD = 5,9). Om een minimaal verschil in de eerder genoemde klinisch relevante grootte (7-10%) in de score van de Raven-test (corresponderend met een verschil van 0,39 punten ten opzichte van de gemiddelde score) vast te stellen, zouden 456-1820 kinderen in de studie moeten worden opgenomen. In 2019 was de gestandaardiseerde gemiddelde Cito-score 536,0 (SD = 9,2) (College voor Toetsen en Examens, 2019). Met een studie met 456-1820 kinderen zou een verschil van 0,16-0,32% in de Cito-scores kunnen worden vastgesteld (0,85-1,70 punt verschil ten opzichte van de gemiddelde Cito-score).

4.5 Relevantie van mogelijk verstorende factoren

De vragenlijst bij de intelligentietest en de blootstellingsbeoordelingsinstrumenten voor de monsterverzameling zou gebruikt kunnen worden om aanvullende informatie te verkrijgen over relevante blootstellingen die in de regel niet worden meegenomen in studies op het gebied van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen vanuit

de omgeving (bijvoorbeeld het gebruik van bestrijdingsmiddelen thuis voor luizen, huisdieren, in de tuin).

4.6 Sterke en zwakke punten van de onderzoeksopzet

Het voornaamste sterke punt van deze aanpak is de diepgaande blootstellingsbeoordeling. Omdat de blootstelling individueel wordt gemeten, zal onjuiste classificatie ervan nauwelijks voorkomen. Verder biedt de studie de gelegenheid tot validatie van de blootstellingsmodellen, die op meerdere aannames zijn gestoeld en daarmee enigszins vatbaar zijn voor onjuiste classificatie. We stellen hier het gebruik van haren, stof en polsbandjes voor als monstermatrices voor blootstellingsbeoordeling. Het meten van metabolieten van bestrijdingsmiddelen in urine is een gangbare methode in epidemiologische studies op dit vlak. Een bekende beperking van deze methode is dat de meeste bestrijdingsmiddelen snel metaboliseren, en in studies wordt meestal afgegaan op een of twee urinemonsters, zodat er zelden seriële metingen worden verricht voor een betere beoordeling van typische blootstellingsniveaus bij individuen. Het combineren van polsband- en haarmatrices voor blootstellingsmeting zou meer en uitgebreider inzicht in het blootstellingsprofiel van deelnemende kinderen op korte en middellange termijn geven dan de urinemonsters. Stofmonsters geven informatie over blootstelling op korte, middellange en lange termijn, afhankelijk van het type stof dat wordt verzameld (van vloeren opgezogen stof of stof van deurmatten). In hoofdstuk 2 is nader ingegaan op de sterke punten en beperkingen van de verschillende bemonsteringstypes.

Aan de hand van de voorgestelde studie kan ook worden beoordeeld hoe de Cito-scores zich verhouden tot een intelligentietest die losstaat van mondelinge vaardigheden. Als de Cito-scores inderdaad een goede graadmeter zijn voor intelligentie, zouden ze met meer vertrouwen kunnen worden gebruikt voor het onderzoek naar verbanden tussen diverse vormen van blootstelling en intelligentie in grote populaties. Een ander voordeel van deze studie is de mogelijkheid om relevante aanvullende informatie te verzamelen die via een vragenlijst in kaart zou kunnen worden gebracht, zoals informatie over andere belangrijke bronnen van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen (gebruik van insecticiden thuis, bijvoorbeeld tegen hoofdluis, bij huisdieren of in de tuin, het werk van ouders waardoor bestrijdingsmiddelen mee naar binnen kunnen komen, of het aandeel biologische levensmiddelen). Tot slot verschaft de voorgestelde opzet tamelijk gedetailleerde en uitvoerige gegevens over blootstelling aan bestrijdingsmiddelen door eigen gebruik en informatie op individueel niveau over de uitkomst en relevante verstorende factoren, een geheel aan informatie waar in studies op het gebied van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving die tot nu toe in Nederland zijn verricht, nog maar weinig aandacht aan is besteed.

De belangrijkste beperkingen van de studie zijn die welke inherent zijn aan een transversale opzet. Er kunnen in principe verschillen zitten in de deelname van proefpersonen, en omdat blootstelling en uitkomst tegelijkertijd worden gemeten, zal het lastig zijn om te bepalen of verschillen in intelligentiescores het gevolg zijn van eerdere blootstelling

aan bestrijdingsmiddelen. Dit laatste probleem kan echter worden ondervangen door de in deze studie verkregen resultaten te vergelijken met die van een aanvullende analyse zoals in 4.8 wordt uiteengezet.

4.7 Beoordeling van de haalbaarheid

De grootste uitdaging voor wat betreft de haalbaarheid van deze studie is gelegen in de werving van het noodzakelijke aantal deelnemers. Dit vereist gecoördineerde samenwerking van het onderzoeksteam en overheidsdiensten op nationaal niveau, waaronder de diensten die kunnen aangeven welke kinderen in aanmerking komen en die contact met die kinderen kunnen opnemen. De kosten van het aantal brieven dat kan worden verzonden en van de polsbandjes en haarmonsters die kunnen worden verzonden en geanalyseerd zijn mogelijk een ander knelpunt, waarbij een en ander wel afhangt van de financiële middelen die voor de studie beschikbaar zijn.

4.8 Alternatieve onderzoeksoptie: administratief cohort

In aanvulling op het dwarsdoorsnedeonderzoek waarin gegevens over blootstelling en cognitieve functie van kinderen actief worden verzameld, is een cohortstudie denkbaar waarin CBS-microdata worden gebruikt en de levenslange blootstelling aan bestrijdingsmiddelen wordt geschat.

4.8.1 Cito-score als uitkomst

De Cito-scores van de Centrale Eindtoets zijn voor de jaren 2006 tot en met 2019 eveneens beschikbaar als microdata (voor 2020 zijn geen resultaten beschikbaar vanwege de COVID-19-pandemie) voor alle kinderen in Nederland die deze toets in een bepaald schooljaar hebben afgelegd. Het is dus mogelijk een nationale cohortstudie van kinderen van 11-12 jaar op te zetten om de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en cognitie bij kinderen in een longitudinale opzet te onderzoeken.

4.8.2 Cohortgrootte en blootstellingsbeoordeling

In 2019 deden 86.610 leerlingen van 3121 reguliere basisscholen de Eindtoets van Cito, en we gaan ervan uit dit aantal de komende jaren ongeveer gelijk zal blijven. Bij het werken op nationaal niveau en met *big data* kan geen blootstelling worden gemeten, maar de levenslange blootstelling van kinderen zou in kaart gebracht kunnen worden door blootstelling aan bestrijdingsmiddelen te modelleren op basis van de nabijheid van woningen tot gewassen en het gebruik van bestrijdingsmiddelen (zie 2.3). Het al dan niet verrichten van deze aanvullende cohortstudie is dus afhankelijk van de validiteit die in de transversale studie betreffende blootstellingsbeoordeling is beoordeeld door modellering en cognitiebeoordeling door de Cito-scores.

4.8.3 Informatie over andere co-variabelen

Binnen de beveiligde remote access omgeving van CBS zouden gegevens over de Cito-scores en schattingen van de blootstelling aan relevante bestrijdingsmiddelen gekoppeld kunnen worden aan andere microdata betreffende co-variabelen op individueel en regionaal niveau, zoals geslacht, leeftijd, gezinsinkomen, mate van verstedelijking of andere factoren die mogelijk van belang kunnen zijn bij het evalueren

van de effecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op cognitie bij kinderen (zoals het opleidingsniveau van de ouders).

4.8.4 Tijdsbestek van de cohortstudie

Omdat deze opzet de transversale studie aanvult, zou het cohort de kinderen moeten omvatten die de Centrale Eindtoets van Cito hebben gedaan in hetzelfde jaar als waarin de transversale studie werd uitgevoerd. Als de cognitie bij kinderen bijvoorbeeld in 2024 wordt beoordeeld via de test van Raven in de transversale studie, zou het cohort moeten bestaan uit kinderen die in 2012/2013 zijn geboren en de Centrale Eindtoets van Cito eveneens in 2024 doen.

4.8.5 Sterke punten en beperkingen

Deze cohortopzet heeft voordelen die de valkuilen van de transversale opzet kunnen ondervangen. Ten eerste kan de blootstelling worden beoordeeld vanaf de geboorte tot de leeftijd van 12 jaar. Het is nog steeds onduidelijk welke blootstellingstijdvensters de belangrijkste zijn om te onderzoeken, en informatie over levenslange blootstelling en de mogelijkheid om de gegevens voor bepaalde leeftijdsintervallen te analyseren zouden enig licht kunnen werpen op specifieke effecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in verschillende leeftijdgerelateerde stadia. Ten tweede garandeert de opzet de opname van alle kinderen die de Centrale Eindtoets in een bepaald jaar hebben gedaan, met landelijke dekking en de mogelijkheid om zeer kleine effectgroottes vast te stellen, waarmee dit de meest uitgebreide studie over blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en cognitie bij kinderen tot nu toe zou zijn. Tot slot kan de studie worden uitgevoerd binnen de afgeschermde CBS-omgeving, waarmee de strikte naleving van de AVG is gewaarborgd. Een en ander staat of valt echter wel met de beoordeling van de validiteit van blootstellingsbeoordeling aan de hand van gemodelleerde blootstelling en uitkomstbeoordeling aan de hand van Cito-scores.

4.8.6 Haalbaarheid en integratie van de resultaten van beide opzetten

Er kan op welk moment dan ook een begin worden gemaakt met de analyses, aangezien er geen gegevens hoeven te worden verzameld. De beperkende factor voor de aanvang van deze studie is de vereiste van een omvangrijke modelleringsaanpak voor de blootstellingsbeoordeling, die qua berekening zeer bewerkelijk is. De blootstelling aan diverse verbindingen in de woonomgeving zou gedurende 12-13 jaar voor elk gebouw in Nederland gemodelleerd moeten worden. Aangezien er geen gegevens hoeven te worden verzameld, zou het project na afronding van deze berekeningen van start kunnen gaan. Het koppelen van gegevens van kinderen die aan de transversale studie deelnemen aan gegevens van de longitudinale studie, zou waardevolle inzichten opleveren voor wat betreft de representativiteit van de populatie van de transversale studie. De vergelijking van de resultaten van beide opzetten zou ook veel verbetering brengen in zowel de uitkomst- als de (persoonlijke) blootstellingsbeoordeling, en daarmee ook onze kennis over de eventuele nadelige effecten op de cognitie bij kinderen naar een hoger plan tillen.

5 Optie 2 – Longitudinaal onderzoek ziekte van Parkinson

5.1 Mogelijke onderzoeksopzetten

Voor een longitudinaal onderzoek naar de effecten van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving en parkinson zijn twee benaderingen mogelijk: een patiënt-controleonderzoek en een cohortstudie. De inductieperiode tussen de blootstelling aan een milieu-invloed die motorische symptomen veroorzaakt, zoals bestrijdingsmiddelen, en het optreden van de eerste motorische symptomen, gevolgd door de diagnose, is waarschijnlijk lang. Daarom stellen wij in dit hoofdstuk voor om de blootstelling van volwassenen aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving retrospectief te beoordelen aan de hand van de in 2.3 beschreven modelleringsmethode. Hoewel volgens sommige auteurs blootstellingen voor de geboorte en tijdens de kindertijd een rol zouden kunnen spelen bij de ontwikkeling van parkinson, blijkt uit studies naar beroepsmatige blootstelling dat blootstellingen van volwassenen ook van belang zijn voor het optreden van de eerste symptomen en de progressie van deze ziekte. Wij stellen daarom voor om de gegevens van de BRP-kaarten, vanaf 2009, en gegevens uit enquêtes onder boeren vanaf 2008 als modelinvoer te gebruiken voor het schatten van blootstellingen in de woonomgeving aan relevante werkzame bestanddelen in een blootstellingsvenster van tien jaar (2009-2018). De relevante werkzame bestanddelen zijn onder meer de stoffen met een hogere prioriteit in bijlage 1.

Voor het patiënt-controleonderzoek worden zowel parkinsonpatiënten als controlepersonen uitgenodigd voor deelname. Het fysieke contact met de deelnemers na diagnose kan minimaal zijn, aangezien informatie over relevante co-variabelen kan worden verkregen via een (online of telefonische) vragenlijst en de blootstelling kan worden geschat aan de hand van de woongeschiedenis. Met deze benadering kan het totale effect van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving op parkinson worden onderzocht.

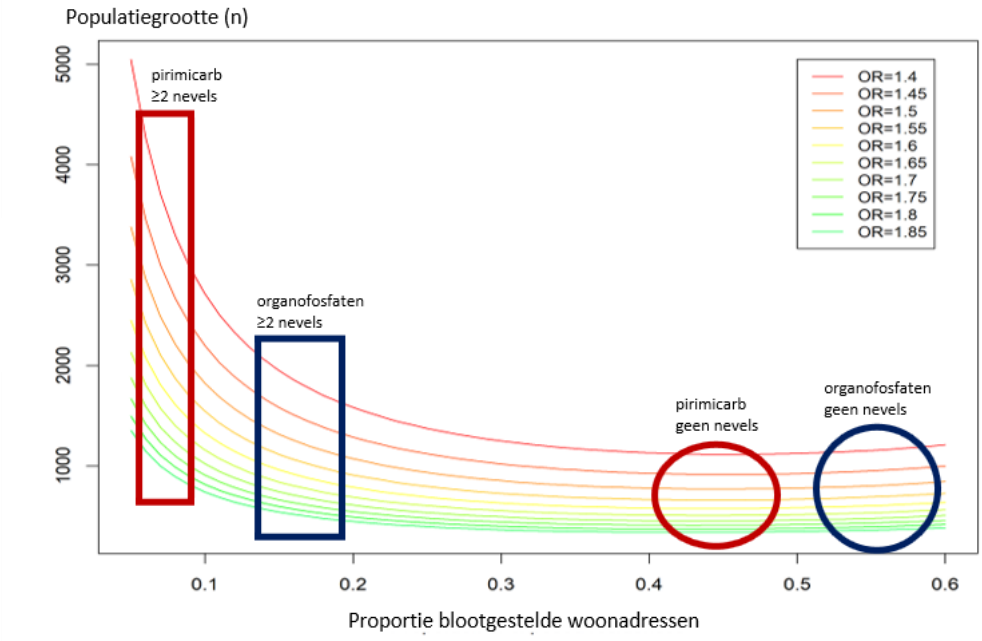
Een alternatieve benadering, een cohortstudie, kan worden uitgevoerd aan de hand van bestaande gegevens die informatie bevatten over de diagnose van verschillende ziekten, waaronder parkinson, zoals Vektis of de Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg (LBZ). Deze gegevens zijn beschikbaar als microdata in de beveiligde remote access omgeving van het CBS. Om de gemodelleerde blootstelling te bepalen kunnen ze daarom worden gekoppeld aan informatie op individueel en geaggregeerd niveau en de woongeschiedenis. Met deze benadering kan het effect van individuele blootstelling aan werkzame bestanddelen op parkinson worden onderzocht.

De voor- en nadelen van patiënt-controleonderzoeken en cohortstudies worden hieronder nader besproken.

5.2 Statistische zeggingskracht

5.2.1 Berekening van de steekproefgrootten voor het patiënt-controleonderzoek

Om het aantal benodigde deelnemers in het voorgestelde patiënt-controleonderzoek te berekenen zijn we uitgegaan van een onderscheidend vermogen (ß) van 0,8, een verhouding patiënten-controlepersonen van 1:1 en een percentage van 20% tot 60% woningen die werden blootgesteld aan organofosfaten, een relatief gangbare groep bestrijdingsmiddelen, zoals geschat in paragraaf 2.3 voor 2018. Wij hebben de steekproefgrootten berekend voor verschillende OR's van 1,40 tot 1,85 uitgaande van de geschatte statistisch significante OR's op basis van de modelstudies van de blootstelling in de woonomgeving waarnaar hierboven wordt verwezen, en hebben de hogere OR's buiten beschouwing gelaten. Deze zijn waarschijnlijk te hoog als gevolg van een laag aandeel blootgestelde patiënten (zie figuur 5.1; exacte aantallen staan in bijlage 3). Uit deze steekproefgrootteberekeningen blijkt dat het aantal benodigde deelnemers sterk kan verschillen, afhankelijk van de verwachte OR, met een benodigd aantal deelnemers die in niet-stedelijke gebieden wonen van 355 tot 1155, wanneer we uitgaan van een blootstellingsmodel zonder nevels, en van 440-1580 wanneer we uitgaan van twee of meer nevels in het blootstellingsmodel (en dus een waarschijnlijk hoger aantal blootgestelde personen). Niettemin moet benadrukt worden dat de voorgaande steekproefgrootteschattingen zijn gebaseerd op de percentages woningen die zijn blootgesteld aan een vrij gangbaar werkzaam bestanddeel. Voor andere werkzame bestanddelen die ook relevant kunnen zijn voor het onderzoek naar parkinson, kunnen deze percentages lager zijn, wat ten koste gaat van het vermogen om statistisch relevante effecten te detecteren. Voor het detecteren van statistisch significante effecten van, bijvoorbeeld, pirimicarb, een minder gangbaar werkzaam bestanddeel, is het benodigde aantal deelnemers hoger, vooral als we uitgaan van twee of meer nevels in het blootstellingsmodel.



Rechthoeken = percentage blootgestelde woningen geschat met een model dat uitgaat van twee of meer nevels
Ovalen = percentage blootgestelde woningen geschat met een model zonder pluimen
Blauw = percentage woningen dat is blootgesteld aan een vrij gangbaar werkzaam bestanddeel (bv. glyfosaat) of een vrij gangbare groep bestrijdingsmiddelen (bv. organofosfaten)
Rood = percentage woningen dat is blootgesteld aan een vrij gangbaar werkzaam bestanddeel (bv. pirimicarb)

Figuur 5.1 Steekproefgrootteberekeningen voor een patiënt-controleonderzoek: de krommen geven de benodigde steekproefgrootte weer voor verschillende Odds Ratio's, naargelang van het percentage blootgestelde woningen

5.2.2 Minimaal detecteerbare risicoverhouding voor de cohortstudie

De gegevenssets van Vektis en LBZ bestrijken bijna de gehele Nederlandse bevolking en kunnen worden gekoppeld aan microdata van het CBS, zodat er een cohort kan worden opgebouwd. Uitgaande van zo'n 4,65 miljoen Nederlandse bewoners van minder stedelijke gebieden (<1.500 adressen per km^2) van 40 jaar of ouder, een jaarlijkse incidentie van parkinson van 0,08% (zoals geschat voor personen ouder dan 40, zie 3.3) en een follow-up van 7 jaar (2019-2025) is de minimaal detecteerbare incidentie-risicoverhouding (IRR) 1,08 voor een gangbaar en 1,17 voor een niet-gangbaar werkzaam bestanddeel. Deze IRR's vallen ruim binnen de verwachte effectgrootte.

5.3 Relevante gegevensbronnen

Voor een nieuw patiënt-controleonderzoek is geen valide kant-en-klare gegevensset beschikbaar. Voor het aanleggen ervan zouden er 175 tot 800 PD-patiënten en ten minste evenveel controlepersonen in het onderzoek moeten worden opgenomen. Het zou dan wel mogelijk zijn om de onderzoeksgegevens te koppelen aan andere microdata in de

beveiligde omgeving van het CBS, waarmee ze verrijkt worden met precieze gegevens over woongeschiedenis, huishoudinkomen, burgerlijke staat, migratieachtergrond en sociaaleconomische variabelen van de woonbuurt. In de opzet en de analyses kan ook worden overwogen om patiënten en controlepersonen te matchen op variabelen als leeftijd, geslacht en woonbuurt of GGD. Een belangrijk nadeel is de validiteit van de diagnose via deze bronnen. Daarnaast kan veel tijd zijn verstreken sinds de diagnose dat, gegeven het type aandoening, het verkrijgen van aanvullende informatie van deelnemers bemoeilijkt.

Binnen de beveiligde omgeving van het CBS zijn gegevenssets beschikbaar van zowel Vektis als LBZ. Zodra er nieuwe contracten zijn gesloten met Vektis en de DHD kunnen er nieuwe protocollen worden afgesproken voor de toegang tot hun gegevens en het koppelen ervan met andere microdata, wat informatie oplevert over andere covariaten zoals hierboven beschreven. Beide gegevenssets bestrijken nagenoeg de gehele Nederlandse bevolking, zodat ze representatief en erg groot zijn.

Er zijn ook andere gegevensbronnen over PD beschikbaar, zoals beschreven in Tabel 5.2. Het gebruik van deze gegevensbronnen wordt verderop in dit hoofdstuk besproken of in een afzonderlijk hoofdstuk, zoals in het geval van Nivel Zorgregistraties (hoofdstuk 8). In een nieuw patiënt-controleonderzoek wordt gebruik gemaakt van gegevens van neurologische centra via het landelijk dekkende Parkinsonnet, dat als voordelen heeft een snelle identificatie van nieuwe cases en een betrouwbare diagnose.

Tabel 5.2 Gegevensbestanden met informatie over de ziekte van Parkinson in Nederland

Bron	**Definitie van parkinson**	**Representativiteit voor Nederland en perioden waarvoor gegevens beschikbaar zijn**	**Omvang van de populatie**	**Informatie over individuele risicofactoren**
Huisartsendossiers Nivel Zorgregistraties Zie ook hoofdstuk 8	Huisartsdiagnose bevestigd door specialist (secundaire zorg)	Representatief voor hele Nederlandse bevolking	±2 miljoen	Beperkt: leeftijd en geslacht
Landelijke Medische Registratie / Landelijke Basisregistratie Ziekenhuiszorg Registratie (LBZ) Beschikbaar via microdata CBS (DHD: Dutch Hospital Data)	Ligdagen in ziekenhuizen, klinische registraties, diagnoses bij ziekenhuisontslag ICD-10-codes	Volledig DHD: 2013-2021 CBS: 2013-2020	Hele Nederlandse bevolking	Beperkt (leeftijd, geslacht, gezinsinkomen, burgerlijke staat etc.; geen risicofactoren i.v.m. leefstijl)
Vektis-database (ziekenhuisdiagnoses gekoppeld aan	DBC-code: DBC501 [1]	Nederlandse bevolking die verzekerd is	Hele Nederlandse bevolking	Beperkt (leeftijd, geslacht, gezinsinkomen,

Bron	Definitie van parkinson	Representativiteit voor Nederland en perioden waarvoor gegevens beschikbaar zijn	Omvang van de populatie	Informatie over individuele risicofactoren
door zorgverzekeraars betaald geneesmiddelengebruik Beschikbaar via microdata CBS		ingevolge de Zorgverzekeringswet (verplicht in Nederland) 2016 t/m 2019		burgerlijke staat etc.; geen risicofactoren i.v.m. leefstijl)
Medicijntab: Geneesmiddelen op ATC-code Beschikbaar via microdata CBS	ATC-codes: N04	Nederlandse bevolking die verzekerd is ingevolge de Zorgverzekeringswet 2006-2020	Hele Nederlandse bevolking	Beperkt (leeftijd, geslacht, gezinsinkomen, burgerlijke staat etc.; geen risicofactoren i.v.m. leefstijl)
CBS Doodsoorzakenstatistiek Beschikbaar via microdata CBS	ICD-codes (zie hierboven)	Volledig 1995-2012 en 2013-2020 (jaarlijks) [2]	Hele Nederlandse bevolking (voornaamste doodsoorzaak, vóór 2013 is er ook informatie over complicaties)	Beperkt (leeftijd, geslacht, gezinsinkomen, burgerlijke staat etc.; geen risicofactoren i.v.m. leefstijl)
Lopende onderzoeken naar PD: Parkinson op Maat Parkinson op Maat de Novo Parkinson's Progression Markers Initiative Orchestra-studie Beschikbaar via microdata Radboud UMC	Diagnose bevestigd door neuroloog	Parkinsonpatiënten Werving begonnen in 2017	Tot 650 PD-patiënten	Informatie over mogelijk verstorende factoren (bv. roken) beschikbaar Extensieve fenotypering van deelnemers met digitale biomarkers en beeldvorming hersenen (MRI)
Neurologische centra (zoals Centrum Neuropsychiatrie Parkinson van Amsterdam UMC, Parkinson Centrum Nijmegen (ParC) van UMC St Radboud	Diagnose bevestigd door neuroloog	Met meerdere centra landelijk dekkend		Informatie over mogelijk verstorende factoren (bv. roken) beschikbaar

[1] Een diagnosebehandelcombinatie (DBC) geeft informatie over het volledige behandelproces in het ziekenhuis (diagnose, behandeling en controles). DBC's worden gebruikt door ziekenhuizen in partnerschap met zorgverzekeraars.
[2] Vóór 2013 was de codering niet geautomatiseerd (moeilijk te vergelijken met de jaren daarna)

5.4 Relevantie van mogelijk verstorende factoren

Het werven van deelnemers voor het *patiënt-controleonderzoek* heeft als voordeel dat informatie over relevante verstorende factoren kan worden verzameld waar doorgaans niet gemakkelijk aan te komen is. Daartoe zouden met vragenlijsten gegevens kunnen worden verzameld over leefstijlfactoren als rookgewoonten (huidige en in het verleden), lichaamsbeweging en alcoholgebruik, evenals andere mogelijke blootstellingen aan bestrijdingsmiddelen zoals beroepsmatige blootstelling en het gebruik van bestrijdingsmiddelen in huis of in de tuin. Deze informatie is onmisbaar om het effect van de totale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving op parkinson te bepalen, omdat plattelandspopulaties, die vaak aan hogere niveaus van bestrijdingsmiddelen worden blootgesteld, afwijken wat betreft deze leefstijl-gerelateerde factoren.
De beoogde gegevenssets voor de *cohortstudie* bevatten informatie over leeftijd en geslacht, maar verdere gegevens op individueel niveau zijn beperkt tot de bovengenoemde informatie wat betreft microdata die beschikbaar zijn in de afgeschermde omgeving van het CBS. Als zodanig voldoet dit niet aan de aanbeveling om meer informatie over leefstijl te betrekken in onderzoek. Wel moet worden opgemerkt dat het a priori niet waarschijnlijk dat leefstijlfactoren een sterk verstorend effect hebben als in analyses wordt gekeken naar *specifieke typen* bestrijdingsmiddelen of *afzonderlijke werkzame bestanddelen*. Rookgewoonten kunnen bijvoorbeeld anders zijn in gebieden waar veel landbouw in de omgeving is, maar het is niet waarschijnlijk dat dit wel zou gelden voor bepaalde specifieke typen bestrijdingsmiddelen en voor andere niet.

5.5 Voordelen en nadelen van de voorgestelde opties

De *patiënt-controlebenadering* geeft als enige de mogelijkheid om relevante informatie te verzamelen over mogelijk verstorende factoren voor het verband tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving en parkinson. Deze informatie is zelden beschikbaar in bestaande gegevenssets uit gegevensregisters of andere onderzoeken met een ander onderwerp. De samenvoeging van verzamelde gegevens en microdata zou het gegevensbestand enorm verrijken, vooral als het gaat om de objectieve bevestiging van woonlocatie en woongeschiedenis, die essentieel zijn voor een kwalitatief goede schatting van de blootstelling. Dergelijke gedetailleerde leefstijlinformatie is nodig om na te gaan of de totale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen een effect heeft op parkinson en daarbij verstorende en/of mediërende effecten van deze factoren te verkennen. De optie om patiënten via neurologische centra te benaderen heeft als voordelen de snelle identificatie van nieuwe gevallen en de betrouwbaarheid van de diagnose.

De *cohortopzet* heeft het voordeel van gemakkelijk beschikbare gegevens voor analyses. Het grote aantal proefpersonen dat in de analyses wordt meegenomen zorgt voor voldoende onderscheidend vermogen om kleine effecten te detecteren zoals die zo vaak in de milieu-epidemiologie worden gezien, en om een reeks van afzonderlijke werkzame bestanddelen te onderzoeken, waaronder minder gangbare. Ziektegevallen worden hetzij geïdentificeerd aan de hand van een ICD-

10-code (DHD) of een DBC-code (diagnosebehandelcombinatie, Vektis), beide op basis van een medische diagnose. Misclassificatie door het niet kunnen identificeren van ziektegevallen die geen medische ondersteuning hebben gekregen voor parkinson in de vorm van bezoeken aan of behandeling door een ziekenhuis of huisarts, is mogelijk maar naar verwachting beperkt (minder dan 10% en naar alle waarschijnlijkheid minder dan 5%). Net als in de patiënt-controle-opzet zijn er gegevens beschikbaar over woongeschiedenis en andere microdata. Nadeel is dat er geen informatie beschikbaar is over leefstijlfactoren en andere relevante covariaten die niet in de gegevensregisters zijn opgenomen, maar – als gezegd – het is niet waarschijnlijk dat deze een sterk verstorend effect zullen hebben bij het beoordelen van de effecten van blootstelling aan afzonderlijke werkzame bestanddelen.

5.6 Beoordeling van de haalbaarheid

Beide onderzoeksopzetten zijn haalbaar met elk hun voor- en nadelen en het vermogen om verschillende vragen te beantwoorden over het verband tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving en parkinson, zoals hierboven beschreven.

5.7 Alternatieve benaderingen

We hebben alternatieve benaderingen overwogen maar deze worden hetzij bekeken in studies die in 2022 zullen aanvangen, hetzij de haalbaarheid ervan werd beperkt geacht.

5.7.1 Geplande onderzoeken naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en parkinson

Parkinson op Maat is een lopend project gericht op een beter begrip van de progressie van de ziekte, het effect van (gepersonaliseerde) medicatie/behandeling, verergering van symptomen en veranderingen in de stofwisseling bij parkinsonpatiënten. De werving van patiënten begon in 2017 en is inmiddels gestopt bij ongeveer 650 proefpersonen in de stad en op het platteland. Hoewel dit een redelijk aantal is voor een dergelijk onderzoek, is de haalbaarheid van het gebruik van deze gegevens voor het onderzoeken van het verband tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in het verleden en het optreden/de diagnose van parkinson in een patiënt-controleonderzoek zoals hierboven voorgesteld, beperkt. Voor het onderzoek zouden mensen moeten worden geselecteerd die in een niet-stedelijke omgeving wonen en bij wie de diagnose is gesteld na 2019, het einde van het voorgestelde tijdvenster voor de blootstellingsbeoordeling. Dit zou waarschijnlijk betekenen dat meer dan de helft van het huidige aantal parkinsonpatiënten in Parkinson op Maat afvalt. Het zou dan ook moeilijk worden om een statistisch significant effect te detecteren, vooral als er een effect uitkomt van een grootte onderin het verwachte bereik. Er zouden dan meer patiënten nodig zijn dan er beschikbaar zijn om het effect naar behoren te onderzoeken. Bovendien zouden er ook nog jaren na de werving van de patiënten controlepersonen geworven moeten worden in de gemeenschap of in het ziekenhuis en zouden er vragenlijsten moeten worden uitgestuurd naar alle deelnemers om de gedetailleerde informatie te verkrijgen die het voorgestelde nieuwe patiënt-controleonderzoek zou kunnen opleveren.

Een nieuw onderzoek dat wordt opgezet door de Radboud Universiteit in een samenwerking met de Universiteit Utrecht voorziet in het opzetten van een infrastructuur om alle (nieuwe) parkinsonpatiënten in Nederland in een patiënt-controle onderzoek te krijgen. Hierbij wordt het onderzoekmodel gevolgd dat is gebruikt voor onderzoek naar amyotrofische laterale sclerose (ALS). Het genoemde nieuwe project zou een ideaal platform kunnen zijn om de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en parkinson te kunnen onderzoeken en aansluiten bij dit initiatief zou ook zeer kosteneffectief kunnen zijn. Er zijn nu echter nog geen middelen om uitgebreid onderzoek te doen naar blootstelling aan bestrijdingsmiddelen bij patiënten en controles; dit zou extra financiering vragen.

Verder staat er nog een andere cohortstudie gepland om in 2022 te beginnen aan de hand van administratieve gegevens. In deze studie zal parkinson-specifiek geneesmiddelengebruik waarover gegevens beschikbaar zijn in de microdata van het CBS, worden gebruikt om waarschijnlijke parkinsonpatiënten te identificeren en zullen de nabijheid van gewassen en de hoeveelheid gebruikte bestrijdingsmiddelen in de buurt van woningen worden gebruikt als proxy’s voor blootstelling.

5.7.2 Benadering met een beperkte haalbaarheid

Het zou ook mogelijk zijn om het verband te onderzoeken tussen als microdata beschikbare gegevens over sterfte aan parkinson en blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de woonomgeving. Deze mogelijkheid was al bekeken in de verkennende studies (Simões et al., 2018; Simões et al., 2020), hoewel de gebruikte gegevens ouder waren en misclassificatie op het vlak van blootstelling waarschijnlijk aanzienlijk was. Net als bij het vorige onderzoek is een belangrijke beperking echter dat parkinson waarschijnlijk ondergerapporteerd wordt in overlijdensregisters, omdat het doorgaans niet als primaire doodsoorzaak wordt geregistreerd. Wij raden deze benadering dan ook niet aan.

Tot slot zou er rekening gehouden moeten worden met het lange blootstellingsvenster (40-50 jaar) vóór het optreden van parkinson. De oudste betrouwbare gegevens over gewassen, ondanks de beperkingen ervan als het gaat om de gewasspecificiteit en de tijdsresolutie (vooral voor rotatiegewassen) zijn te vinden in de LGN-grondgebruikkaarten van 1995-1997 (LGN3+) en de oudste betrouwbare gegevens over bestrijdingsmiddelengebruik zijn te vinden in de Boerderij-enquête van 1995. Onderzoek waarin naar effecten van *levenslange* blootstelling aan bestrijdingsmiddelen wordt gekeken, zou dan in principe pas in 2035-2045 van start kunnen gaan. Hoewel vroege blootstellingen zeker van belang kunnen zijn, blijkt uit arbeidsepidemiologische studies dat blootstellingen op volwassen leeftijd ook relevant zijn voor het optreden van de eerste symptomen en de progressie van parkinson.

6 Optie 3 – Analyse van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie

6.1 Mogelijke onderzoeksopzet en gegevensbron

In deze optie wordt een retrospectief dynamisch cohort voorgesteld van alle inwoners van Nederland uit matig stedelijke, weinig stedelijke en niet-stedelijke gebieden (<1.500 adressen per km^2; stedelijkheidsklasse 3, 4 of 5). Binnen de afgeschermde elektronische omgeving van het CBS kunnen gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) over de incidentie van leukemie en lymfomen worden gekoppeld aan andere beschikbare microdata. De (historische) blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de omgeving van de woning kan op basis van de woonhistorie worden geschat met behulp van modellen zoals beschreven in hoofdstuk 2. Hiervoor worden twee opties bekeken: vanaf 1995 en vanaf 2009.

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) verzamelt sinds 1989 alle kankerdiagnoses binnen Nederland. Deze ontvangt IKNL van alle ziekenhuizen in Nederland. Naast de diagnose wordt nog veel andere informatie verzameld zoals resultaten van laboratoriumtesten. Elk type kanker heeft een *itemset*, waaronder gegevens waar de patiënten mee kunnen worden geïdentificeerd en de data vervolgens aan andere bestanden kunnen worden gekoppeld. In een deel van de patiënten wordt aanvullende informatie verzameld zoals informatie over kwaliteit van leven. De informatie die op https://iknl.nl/nkr-cijfers wordt weergegeven is slechts een selectie van alle informatie die IKNL heeft.

De data van IKNL zijn voor heel Nederland en zeer volledig. Het is nooit uit te sluiten dat een persoon met kanker niet in een ziekenhuis gediagnosticeerd wordt, maar het grootste gedeelte zal wel bekend zijn bij IKNL. Personen hoeven geen *informed consent* te tekenen voor de overdracht van informatie over hun diagnose naar IKNL. Patiënten worden geïnformeerd via brochures en dergelijke.

Leukemie en lymfomen vallen binnen de NKR onder *hematologische maligniteiten*. Tussen 1995 en 2021 is de jaarlijkse incidentie van het *totaal* van hematologische maligniteiten verdubbeld van 0,03% naar 0,06%. Het gemiddelde over deze periode was 0,048% (dat is, 48 nieuwe gevallen per 100.000 persoonsjaren). Over de periode 2009-2021 was de gemiddelde incidentie 0,057%. In tabel 6.1 staat de incidentie van de verschillende onderscheiden subtypen weergegeven.

Tabel 6.1 Incidentie van specifieke typen leukemie en lymfomen in de Nederlandse Kankerregistratie, 1995-2021

Subtype	**Gemiddelde incidentie[1]**
Hodgkinlymfoom	2,6
Chronische lymfatische leukemie	6,1
Indolent non-hodgkinlymfoom	6,0
Agressief non-hodgkinlymfoom	9,8
Plasmaceltumor	6,7
T- en NK-cellymfoom / -leukemie	1,2
Huidlymfoom	1,1
Lymfoblastaire leukemie/lymfoom	1,3
Acute myeloïde leukemie (AML)	3,9
Ongespecificeerde en bifenotypische leukemie	0,1
Myeloproliferatieve aandoening	5,0
Myelodysplastisch syndroom en myelodysplastische/myeloproliferatieve aandoening[2]	5,0
Nieuwvormingen van histiocyten en dendritische cellen	0,1

[1] per 100.000 per jaar
[2] Gegevens vanaf 2001

Voor kinderen en jongeren beperkt het onderzoek zich tot acute lymfatische leukemie (ICD-10[3] C91.0; subtype lymfoblastaire leukemie/lymfoom in tabel 6.1). Voor volwassenen worden drie subtypen leukemie of non-hodgkinlymfomen specifiek beschouwd:

- Chronische Lymfatische Leukemie (ICD-10 C91.1);
- Folliculair Lymfoom (ICD-10 C82; valt in Tabel 6.1 onder de groep indolent non-hodgkinlymfoom);
- Diffuus Grootcellig B-cel Lymfoom (ICD-10 C83.3; valt in Tabel 6.1 onder agressief non-hodgkinlymfoom).

6.2 Statistische zeggingskracht

Er worden twee cohorten beschouwd: (i) acute lymfatische leukemie (ALL) bij kinderen en jongeren tot en met 19 jaar; en (ii) drie typen bij volwassenen ouder dan 19 jaar: Chronische Lymfatische Leukemie (CLL), Folliculair Lymfoom (FL) en Diffuus grootcellig B-cel Lymfoom (DGBCL).

Voor elk van deze deelstudies kunnen de gegevens in het cohort op twee manieren worden geanalyseerd. Ten eerste door berekening van de incidentiedichtheid in blootgestelden en niet-blootgestelden waarbij de follow-up tijd wordt meegewogen. Een tweede analysemogelijkheid is een genest patiënt-controleonderzoek, waarbij voor alle nieuwe ziektegevallen in een bepaalde tijdsperiode 10 controles worden gezocht die zijn gematcht op (in elk geval) geslacht en geboortejaar. Deze optie vermijdt, met name voor de jonge leeftijdsgroep, de afhankelijkheid tussen leeftijd en follow-up periode.

[3] Zie tabel 3.6 voor de indeling van leukemie en lymfomen volgens de ICD-10

Aannames voor beide deelstudies en beide analysemethoden zijn:

- Ongeveer 50% van de Nederlandse bevolking woont in een gebied met stedelijkheidsklasse 3/4/5 (<1.500 adressen per km^2);
- blootstelling aan bestrijdingsmiddelen ligt in het bereik van 13-60% in deze minder stedelijke populatie (zie 2.3);
- blootstellingsinformatie is aanwezig vanaf 1995 (kwalitatief redelijk) of vanaf 2009 (kwalitatief goed);
- er wordt (nog) geen rekening gehouden met latentietijden;
- er is (nog) geen rekening gehouden met hogere of lagere incidentie bij specifieke leeftijdscategorieën.

Op basis hiervan is de grootte van de populaties en de aantallen incidente ziektegevallen geschat. Deze staan in tabel 6.2.

Tabel 6.2 Aantallen patiënten in de Nederlandse Kankerregistratie per mogelijke onderzoeksperiode en per relevante leeftijdsgroep

Periode	Leeftijd	Populatie	Eindpunt	Aantal cases	Incidentie (per jaar)
1995-2021	0-19 jaar	2.300.000	ALL	1.750	0,0033%
2009-2021	0-19 jaar	1.600.000	ALL	800	0,0032%
1995-2021	>19 jaar	6.300.000	CLL	13.650	0,0080%
2009-2021	>19 jaar	6.550.000	CLL	7.650	0,0090%
1995-2021	>19 jaar	6.300.000	FL	6.000	0,0035%
2009-2021	>19 jaar	6.550.000	FL	3.400	0,0040%
1995-2021	>19 jaar	6.300.000	DGBCL	16.500	0,0097%
2009-2021	>19 jaar	6.550.000	DGBCL	9.500	0,011%

Op basis van de genoemde aannames, de incidentie en de aantallen te verwachten ziektegevallen is het detecteerbare relatief risico (RR; cohortanalyse) of Odds Ratio (genest patiënt-controleonderzoek) geschat. Hierbij is uitgegaan van een onderscheidend vermogen (ß) van 0,80 en een significantiedrempel van 0,05. De resultaten staan in tabellen 6.3 en 6.4.

Tabel 6.3 Statistische zeggingskracht voor een cohortanalyse

Periode	Leeftijd	Eindpunt	Gemiddelde follow-up	Detecteerbare RR
1995-2021	0-19 jaar	ALL	12 jaren	1,20–1,31
2009-2021	0-19 jaar	ALL	8 jaren	1,30–1,49
1995-2021	>19 jaar	CLL	25 jaren	1,05–1,08
2009-2021	>19 jaar	CLL	12 jaren	1,07–1,10
1995-2021	>19 jaar	FL	25 jaren	1,08–1,12
2009-2021	>19 jaar	FL	12 jaren	1,10–1,16
1995-2021	>19 jaar	DGBCL	25 jaren	1,05–1,07
2009-2021	>19 jaar	DGBCL	12 jaren	1,06–1,09

De gemiddelde follow-up in tabel 6.3 is (met name in de jongere leeftijdscategorie) kleiner dan de periode waarin gegevens beschikbaar zijn (27 of 13 jaar). Dit komt omdat individuen soms alleen aan het begin van betreffende periode zitten (vanaf het startjaar van het cohort totdat ze 20 jaar worden), of aan het eind ervan (van geboorte tot 2021).

Tabel 6.4 Statistische zeggingskracht bij een analyse via een genest patiënt-controleonderzoek (10 controles per patiënt)

Periode	Leeftijd	Eindpunt	Detecteerbare OR
1995-2021	0-19 jaar	ALL	1,16−1,22
2009-2021	0-19 jaar	ALL	1,24−1,34
1995-2021	>19 jaar	CLL	1,05−1,08
2009-2021	>19 jaar	CLL	1,07−1,11
1995-2021	>19 jaar	FL	1,08−1,11
2009-2021	>19 jaar	FL	1,11−1,16
1995-2021	>19 jaar	DGBCL	1,05−1,07
2009-2021	>19 jaar	DGBCL	1,07−1,09

6.3 Relevantie van mogelijk verstorende factoren

Koppeling met microdata binnen de afgeschermde omgeving van het CBS levert informatie op over geslacht, leeftijd, woonhistorie en sociaaleconomische factoren zoals opleiding, inkomen en migratieachtergrond. De beschikbare informatie over leefstijl is beperkt.

6.4 Beoordeling van de haalbaarheid

De minimaal detecteerbare Relatief Risico's en Odds Ratio's liggen binnen het bereik van in andere studies aangetoonde effectschattingen (zie 3.4). Beide analysemethoden zijn mogelijk, maar zeker bij de leeftijdsgroep 0-19 jaar heeft een genest patiënt-controleonderzoek de voorkeur. Bij de leeftijdsgroep ouder dan 19 jaar kan een cohortanalyse mogelijk zijn waarin aannames over de latentietijd worden gedaan. Dit is relevant voor veel typen lymfomen en speelt nauwelijks bij acute leukemie (kinderen). Bij volwassenen is het mogelijk om ook andere relatief veelvoorkomende specifieke subtypen (non-Hodgkin) lymfomen te onderzoeken.

7 Optie 4 – Cohort van deelnemers van Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitoren (CBS reeksbestand)

7.1 Mogelijke onderzoeksopzet

Sinds 1981 wordt door het CBS een doorlopende Gezondheidsenquête gehouden, waarin informatie wordt verzameld over (ontwikkelingen in) onder andere de gezondheid en leefstijl van de Nederlandse bevolking. Van 1997 tot en met 2009 maakte de enquête deel uit van het Permanent Onderzoek LeefSituatie (POLS) als de module Gezondheid. Met ingang van 2010 wordt de Gezondheidsenquête weer als op zichzelf staand onderzoek uitgevoerd. Gegevens vanaf 1997 zijn beschikbaar als microdatabestanden binnen de remote access omgeving van het CBS. Daarnaast wordt elke vier jaar door de GGD-en, in samenwerking met het RIVM en CBS, de Gezondheidsmonitor Volwassenen Ouderen uitgevoerd, waarmee op een geharmoniseerde wijze informatie over onder andere gezondheid en leefstijl van de Nederlandse bevolking (18 jaar en ouder) wordt verzameld in een vragenlijst. Gegevens vanaf 2012 zijn beschikbaar als microdatabestanden binnen de remote access omgeving van het CBS. De steekproeven worden elke keer opnieuw getrokken (elk jaar voor de Gezondheidsenquête; elke vier jaar voor de gezondheidsmonitor). Het betreffen dus geen herhaalde metingen bij dezelfde personen[4]. De enquêtegegevens kunnen binnen de CBS-omgeving worden gekoppeld aan gegevens van andere registraties. Deelnemers kunnen dus zowel retrospectief als prospectief gevolgd worden in verschillende registers, zoals sterfte en medicijngebruik en verhuisgedrag.

In dit hoofdstuk wordt de mogelijkheid verkend om de enquêtegegevens, na koppeling aan andere gegevens die beschikbaar zijn binnen de CBS omgeving, te analyseren als een prospectief cohort. De deelnemers aan de verschillende enquêtes vormen dan een cohort, met het moment van het invullen van de vragenlijst als baseline. Vervolgens wordt gekeken welke deelnemers in de jaren na het invullen van de vragenlijst bepaalde medicijnen zijn gaan gebruiken of zijn overleden aan bepaalde specifieke aandoeningen. Gegevens over blootstelling op het woonadres kunnen op individueel niveau worden gekoppeld. Omdat binnen de CBS-omgeving informatie beschikbaar is over de woongeschiedenis (inclusief datum van verhuizen) kan rekening gehouden worden met zowel de blootstelling op adressen waar de deelnemers woonden voorafgaand aan de start van de studie als met eventuele verhuizingen tijdens de follow-up.

7.2 Gezondheidseindpunt(en) en relevante gegevensbronnen

7.2.1 Algemeen

De bestanden van de Gezondheidsenquête bevatten gegevens van circa 10.000 personen per jaar. Voor de periode 1997 tot en met 2020 gaat het om gegevens van circa 250.000 personen. De

[4] Er zijn wel mensen die meerdere keren hebben deelgenomen, maar dit aantal is te beperkt om als herhaalde metingen te kunnen analyseren.

Gezondheidsmonitoren 2012 en 2016 bevatten gegevens van respectievelijk zo'n 375.000 en 450.000 personen. Ook in 2020 is een Gezondheidsmonitor uitgevoerd. Deze is niet meegenomen in deze verkenning gezien de korte follow-up periode. Ook zijn deze gegevens verzameld tijdens de coronapandemie, waardoor informatie over bepaalde (leefstijl)factoren mogelijk minder representatief is (en daardoor minder geschikt om als baseline-informatie te gebruiken).

De (verdeling van de) leeftijd van de deelnemers verschilt per bestand: De Gezondheidsmonitoren bevatten alleen informatie over volwassenen (met over-representatie van ouderen); de Gezondheidsenquête bevat ook informatie over kinderen. Zowel de Gezondheidsenquête als beide Gezondheidsmonitoren bevatten informatie over leeftijd, geslacht, migratieachtergrond, opleiding, burgerlijke staat, informatie over het huishouden en inkomen (al dan niet uit de enquête zelf of na koppeling met andere CBS bestanden). Daarnaast bevatten ze vergelijkbare informatie over leefstijl (namelijk over roken, alcoholgebruik, bewegen en BMI). Wel kan de precieze vraagstelling voor sommige variabelen verschillen. Een voorbeeld hiervan is roken, waarover in de Gezondheidsenquête meerdere vragen worden gesteld (o.a. aantal rookjaren en leeftijd waarop is gestart of gestopt met roken); in de Gezondheidsmonitor 2016 is alleen één vraag gesteld over rookstatus (huidig/vroeger/nooit); in de Gezondheidsmonitor 2012 is daarnaast voor huidige rokers nagevraagd wat het aantal sigaretten is dat gemiddeld per dag wordt gerookt. Ook de precieze vraagstelling naar lichaamsbeweging verschilt.

In het vervolg van deze verkenning wordt de Gezondheidsenquête als één bestand beschouwd. Aandachtspunt hierbij is dat in de Gezondheidsenquête de precieze onderwerpen en vraagstellingen in de tijd kunnen variëren. Door CBS (Heerlen) is een reeksbestand samengesteld, waarin een aantal variabelen is opgenomen van onderwerpen die in minimaal vijf jaargangen van de enquête zijn bevraagd. Deze variabelen zijn indien nodig uniform gemaakt. Ook de gegevens van de Gezondheidsmonitoren 2012 en 2016 zijn opgenomen in het reeksbestand en waar mogelijk uniform gemaakt met de variabelen uit de Gezondheidsenquête. Dit bestand kan worden gebruikt in een eventueel nader onderzoek.

Naast de Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitor bevat het reeksbestand ook gegevens van ruim 200.000 personen uit de POLS-basismodule, verzameld in de periode 1997 tot en met 2004. Deze bevat onder andere informatie over roken en het aantal uren sport per week, maar bevat geen informatie over alcoholgebruik en BMI. Vanwege deze beperking én beperkingen in de blootstellingskarakterisering voor deze periode (zie hoofdstuk 2), zijn de gegevens uit de POLS-basismodule niet meegenomen in deze verkenning.

7.2.2 Gezondheidseindpunten

7.2.2.1 Inleiding

Zowel de Gezondheidsenquête als de Gezondheidsmonitor bevatten vragen over gezondheid. Deze informatie is echter eenmalig (namelijk op het moment van afname van de vragenlijst) en geeft daarmee alleen

inzicht in de *prevalentie* en niet in de *incidentie* van de betreffende gezondheidseindpunten. Deze vragenlijstgegevens zijn daarom niet meegenomen als mogelijke gezondheidseindpunten in deze verkenning. Wel kan deze informatie, daar waar het vergelijkbare gezondheidseindpunten betreft, worden gebruikt ter ondersteuning van de bepaling op basis van registratiegegevens.

De verkenning richt zich op gezondheidseindpunten die (jaarlijks) beschikbaar zijn in andere CBS-bestanden, te weten medicijngebruik en sterfte.

7.2.2.2 Medicijngebruik

Sinds 2006 verstrekken zorgverzekeraars gegevens aan het College van Zorgverzekeringen over de vergoeding van medicijnen die vallen onder de basisverzekering. Deze gegevens zijn beschikbaar binnen de afgeschermde omgeving van het CBS. Deze gegevens kunnen, na toestemming van het College van Zorgverzekeringen en het CBS, op individueel niveau worden gekoppeld aan andere CBS-bestanden.

Geneesmiddelen worden internationaal veelal ingedeeld volgens het Anatomisch Therapeutisch Chemisch Classificatie systeem. Deze codering bestaat uit 7 letters en cijfers, waarbij de geneesmiddelen eerst worden ingedeeld naar het orgaan of systeem waarop ze inwerken en daarna op hun therapeutische en chemische eigenschappen. De indeling kent 5 niveaus:

1. Anatomische hoofdgroep: één letter voor 14 hoofdgroepen, zo veel mogelijk conform de eerste letter (Engels) van het orgaan of systeem;
2. therapeutische hoofdgroep: twee cijfers;
3. therapeutische/farmacologische subgroep: één letter;
4. chemisch/therapeutische/farmacologische subgroep: één letter;
5. subgroep voor chemische stof: twee cijfers.

De beschikbare gegevens binnen de CBS-omgeving zijn afkomstig uit de risicovereveningsbestanden van het College voor Zorgverzekeringen. Het betreft medicatie die valt onder de basisverzekering. Het CBS aggregeert 7 naar 4 positie ATC-codes en stelt deze geaggregeerde data ter beschikking (niveau 1 t/m 3). De beschikbare data geeft alleen aan of de medicatie in een kalenderjaar is verstrekt; er is geen informatie over de hoeveelheid en de datum van verstrekking.

De mate waarin deze informatie geschikt is voor het identificeren van specifieke chronische ziekten verschilt per aandoening; er is niet voor alle ziekten een sluitende relatie tussen medicatieverstrekking en de onderliggende aandoening. Slobbe et al. (2019) heeft onderzocht in welke mate informatie over medicijngebruik, zoals beschikbaar binnen de CBS omgeving, gebruikt kan worden om de prevalentie van 29 verschillende chronische ziekten te voorspellen. Hierbij werd gebruikt gemaakt van gegevens over met diagnoses in huisartsdossiers. De hoogste voorspellende waarde werd gevonden voor de ziekte van Parkinson (AUC=89%). De overeenkomst voor COPD en Astma was ook goed (AUC respectievelijk 79% en 77%).

Definitie van astma en COPD
Medicatie voor astma en COPD vallen in de ATC-indeling beide onder de therapeutische hoofdgroep *'R03 middelen bij astma/COPD'*. Binnen deze hoofdgroep zijn er vier therapeutische/ farmacologische subgroepen (R03A t/m R03D), waarbij R03A en R03B verreweg de meeste gebruikers kennen. Er kan geen onderscheid worden gemaakt tussen astma en COPD vanwege de overlap in de medicatie die voor deze aandoeningen gebruikt wordt. In het onderzoek van Slobbe et al. (2019) waren medicatiecodes RO3A en RO3B voor zowel astma als COPD de sterkte voorspellers (voor astma gevolgd door R03C). Ook in het risicovereveningsmodel werden astma en COPD tot 2008 als één farmaceutische kostengroep (FKG groep: CARA) beschouwd.

In een recent onderzoek naar de gezondheidseffecten van ultrafijn stof rond Schiphol (Janssen et al., 2022) is, op basis van de FKG groepen in de periode 2006-2019, astma/COPD gedefinieerd als verstrekking van een medicijncode uit de hoofdgroep R03 (=R03A t/m R03D)[5]. Ook in een internationaal multicenteronderzoek naar medicijngebruik in relatie tot blootstelling aan geluid werden alle R03-medicijnen meegenomen (Floud et al., 2011).

Definitie van de ziekte van Parkinson
Zie tabel 3.2. Medicatie voor de ziekte van Parkinson valt in de ATC-indeling onder *'NO4 Parkinsonmiddelen'*; De FKG-groep 'ziekte van Parkinson' bestaat uit de medicijncodes onder NO4B. NO4B is ook gebruikt in het onderzoek rond Schiphol (Janssen et al., 2022) en in eerder Nederlands cohortonderzoek (Reedijk et al., 2020).

Bepalen van de incidentie
De beschikbare data geven alleen aan of de medicatie in een kalenderjaar is verstrekt; er is geen informatie over de hoeveelheid en de datum van verstrekking. Om de incidentie in een bepaald kalenderjaar te berekenen, moet worden bepaald of er sprake is van een nieuwe verstrekking. Dit kan door mensen uit te sluiten indien zij in het jaar voorafgaand aan de studie de medicatie verstrekt hebben gekregen; in dat geval is er sprake van een 'inloopperiode' van één jaar. Sommige geneesmiddelen, zoals die voor aandoeningen van de luchtwegen, worden niet aan alle gebruikers jaarlijks verstrekt. Wanneer de inlooptijd wordt verlengd, neemt de kans toe dat er daadwerkelijk een nieuwe gebruiker is in plaats van het verstrekken van een herhaalrecept. In het onderzoek rond Schiphol is een inloopperiode van twee jaar gebruikt.

Vervolgens kan de incidentie worden bepaald op basis van het kalenderjaar van de eerste verstrekking, met uitzondering van de ziekte van Parkinson. Wanneer er tekenen zijn van parkinson, kunnen dopamine-achtige middelen tijdelijk worden voorgeschreven om te zien of de symptomen verbeteren en of andere oorzaken van de symptomen kunnen worden uitgesloten. In het onderzoek rond Schiphol is daarom voor de ziekte van Parkinson de incidentie gedefinieerd als het tweede

[5] De FKG-indeling is gebaseerd op de 7 positie ATC-code; niet alle specifieke medicijnen binnen R03 vallen onder de FKG-groepen astma of COPD. Het aantal gebruikers van deze medicijnen is echter beperkt.

opeenvolgende kalenderjaar dat de medicatie werd gebruikt. De incidentie volgens deze definitie was in dat onderzoek 0,1% per jaar, in een populatie van 40 jaar en ouder. Onder de aanname dat alle nieuwe gevallen in deze leeftijdsgroep optreden, komen de getallen uit tabel 3.3 overeen met een jaarlijkse incidentie van ca 0,08% per jaar.

7.2.2.3 Sterfte

Gegevens over sterfte zijn op dit moment beschikbaar tot en met 2021. Aandachtspunt hierbij is dat het CBS in 2013 van handmatig coderen is overgegaan op het automatisch coderen van de doodsoorzaken, met behulp van het in internationaal verband ontwikkelde softwaresysteem IRIS. De overgang op automatisch coderen in 2013 bracht onder andere een (sterke) stijging van dementie/Alzheimer en de late gevolgen van een beroerte met zich mee, ten koste van longontstekingen en urineweginfecties als onderliggende doodsoorzaak (Harteloh, 2017). Hiermee moet vooral rekening worden gehouden in de analyse van de Gezondheidsenquête; voor de Gezondheidsmonitoren is dit minder een aandachtspunt.

De sterfte aan COPD kan worden gedefinieerd als ICD-10-codes J40-J44 als specifieke doodsoorzaak (zie ook 3.2), de sterfte aan parkinson als G20-G22 (zie ook 3.3) en de sterfte aan lymfomen en leukemie als C81-C96 (zie ook 3.4).

7.3 Statistische zeggingskracht

7.3.1 Medicijngebruik

Op dit moment zijn gegevens over medicijngebruik beschikbaar van 2006 tot en met 2020. Met een inloopperiode van twee jaar betekent dit dat de gegevens van de Gezondheidsenquête vanaf 2008 kunnen worden gebruikt.

Voor de berekeningen van de statistische zeggingskracht (power) is een (ruwe) inschatting gemaakt van de aantallen deelnemers, op basis van een exclusie-percentage (”inloop’’) van 10% voor astma/COPD en 1% voor parkinson. Voor astma/COPD zijn gegevens van kinderen (<18 jaar; alleen beschikbaar in de gezondheidsenquête) niet meegenomen. Voor de ziekte van Parkinson is de power berekend op basis van de populatie van 40 jaar en ouder. Daarnaast is het aandeel deelnemers uit matig stedelijke, weinig stedelijke en niet-stedelijke gebieden (stedelijkheid 3, 4 of 5; <1.500 adressen per km^2) geschat op 50%. In Tabel 7.1 staan de geschatte aantallen deelnemers die zijn gemaakt op basis van deze aannames.

Tabel 7.1 Ruwe schatting van de aantallen deelnemers

	Astma/COPD	**Ziekte van Parkinson**
Gezondheidsenquête (2008-2019)	45.000	35.000
Gezondheidsmonitor 2012	170.000	150.000
Gezondheidsmonitor 2016	200.000	190.000
Totaal	415.000	375.000

Als jaarlijkse incidentie onder niet-blootgestelden is voor astma/COPD 1,5% gebruikt en voor Parkinson 0,08%. Gezien de over-representatie van ouderen in de beide Gezondheidsmonitoren ligt het daadwerkelijke percentage waarschijnlijk hoger, met name voor de ziekte van Parkinson.

De berekeningen zijn gedaan voor een percentage blootgestelden van 13% en 60% (zie hoofdstuk 2) op basis van de op dit moment beschikbare gegevens.

Tabel 7.2 Aantoonbare relatief risico's voor verschillende scenario's voor medicatie voor astma/COPD en voor de ziekte van Parkinson (follow-up tot en met 2020)

Gegevensbron	**Astma/COPD**	**Parkinson**
Gezondheidsenquête (2008-2019)	1,07−1,10	1,40−1,69
Gezondheidsmonitor 2012	1,03−1,05	1,17−1,26
Gezondheidsmonitor 2016	1,04−1,06	1,21−1,34
Gezondheidsmonitor gecombineerd	1,02−1,04	1,13−1,20
Totaal	1,02−1,03	1,12−1,19

Bij een langere looptijd (bijvoorbeeld vijf jaar) worden de aantoonbare relatief risico's nog iets lager.

7.3.2 Sterfte

Gegevens over sterfte zijn beschikbaar tot en met 2021. In onderstaande berekeningen is geen rekening gehouden met de overgang van handmatig naar automatisch coderen van doodsoorzaken. De berekeningen gaan uit van een analyse van de deelnemers van 30 jaar en ouder (zoals gebruikelijk in onderzoek naar de relatie tussen sterfte en bijvoorbeeld luchtverontreiniging). Dit betreft ca 150.000 deelnemers van de Gezondheidsenquête, ca 340.000 deelnemers van de Gezondheidsmonitor 2012 en ca 415.000 deelnemers van de Gezondheidsmonitor 2016. Er is uitgegaan van een percentage deelnemers uit minder stedelijk gebied van 50% (respectievelijk 75.000, 170.000 en 207.500 deelnemers). Op basis van eerder onderzoek in deze leeftijdsgroep is uitgegaan van een jaarlijkse sterfte bij niet-blootgestelden van 0,07% voor COPD en 0,015% voor Parkinson.

Tabel 7.3 Aantoonbare relatief risico's voor verschillende scenario's voor sterfte door astma/COPD, de ziekte van Parkinson en lymfomen/leukemie (follow-up tot en met 2021)

Gegevensbron	**Astma/COPD**	**Parkinson**
Gezondheidsenquête (2008-2019)	1,21−1,33	1,48−1,83
Gezondheidsmonitor 2012	1,16−1,25	1,36−1,60
Gezondheidsmonitor 2016	1,20−1,31	1,44−1,76
Gezondheidsmonitor gecombineerd	1,12−1,19	1,27−1,44

Bij een langere looptijd (bijvoorbeeld vijf jaar) worden de aantoonbare relatief risico's nog iets lager.

De jaarlijkse sterfte aan lymfomen en leukemie bedraagt ongeveer 0,05% en de aantoonbare relatief risico's liggen in de orde van grootte

van die van astma/COPD. Gegeven de kwaliteit en volledigheid van de gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (zie hoofdstuk 6), heeft analyse van lymfomen en leukemie binnen deze optie geen prioriteit.

7.4 Relevantie van mogelijk verstorende factoren

Zowel de Gezondheidsenquête als beide Gezondheidsmonitoren bevatten informatie over leeftijd, geslacht, migratieachtergrond, opleiding, burgerlijke staat, informatie over het huishouden en inkomen (al dan niet uit de enquête zelf of na koppeling met andere CBS-bestanden). Daarnaast bevatten ze informatie over verschillende leefstijlfactoren, zoals roken, alcoholgebruik, bewegen en BMI. Dit is een belangrijk voordeel ten opzichte van opties die alleen gebruik maken van gegevens uit registraties. Hierbij moet worden opgemerkt dat de gegevens uit de vragenlijst alleen beschikbaar zijn voor het moment van afname van de vragenlijst (dat is, at baseline). Er zijn geen herhaalde metingen beschikbaar gedurende de follow-up.

Naast een opzichzelfstaande studie kunnen gegevens uit de Gezondheidsenquête en Gezondheidsmonitoren ook worden gebruikt om inzicht te verkrijgen in mogelijke residuele confounding door onvolledige correctie voor leefstijlfactoren in onderzoeksopties waarvoor deze informatie niet beschikbaar is, zoals bijvoorbeeld de studie naar leukemie en lymfomen, een cohortstudie naar de ziekte van Parkinson of studies op basis van elektronische patiëntendossiers van huisartsen. Dit kan bijvoorbeeld door effectschattingen uit modellen waarin voor alle beschikbare mogelijke verstorende factoren is gecorrigeerd te vergelijken met effectschattingen uit modellen waarin alleen is gecorrigeerd voor factoren die ook in deze studies beschikbaar zijn. Ook kunnen de gegevens uit de Gezondheidsenquêtes en Gezondheidsmonitoren aan deze cohorten worden gekoppeld, waarna de invloed van leefstijlfactoren en andere mogelijke verstorende factoren in een deelpopulatie worden geëvalueerd.

Naast analyses naar de relatie tussen pesticiden en gezondheid, al dan niet opzichzelfstaand of als deelpopulatie binnen een andere studie, kan inzicht in mogelijke residuele confounding ook op een indirecte manier worden verkregen. Hierbij wordt de relatie tussen de leefstijlfactoren en blootstelling berekend, waarbij gecorrigeerd wordt voor factoren die ook in een andere studie beschikbaar zijn. Vervolgens kan deze relatie gebruikt worden om de effectschattingen uit de andere studie indirect te corrigeren. Ook kunnen mogelijke verschillen in blootstelling tussen bijvoorbeeld rokers en niet-rokers of tussen mensen met overgewicht en mensen met een gezond gewicht worden berekend. Hiermee kan de aanname dat de relatie tussen blootstelling en leefstijlfactoren waarschijnlijk niet (sterk) verschilt tussen specifieke actieve ingrediënten, worden geëvalueerd (zie 5.4).

7.5 Beoordeling van de haalbaarheid

Gezien de te detecteren relatief risico's (IRR's) lijkt het haalbaar om medicatie voor astma/COPD en voor parkinson te bestuderen met deze gegevens. Opgemerkt moet worden dat geen onderscheid tussen astma en COPD kan worden gemaakt.

Haalbaarheid van analyse van sterfte is twijfelachtig, zowel voor de specifieke doodsoorzaken astma/COPD, ziekte van Parkinson en leukemie/lymfomen. Bovendien levert het gebruik van sterfte voor parkinson veel misclassificatie van deze aandoening op (zie ook 3.3).

In deze verkenning is geen rekening gehouden met latentietijd en een lang blootstellingsvenster. Gedetailleerde gewasgegevens zijn pas vanaf 2009 beschikbaar, dus dat is 3 jaar voor de Gezondheidsmonitor 2012 (2009-2011) en 7 jaar voor de Gezondheidsmonitor 2016 (2009-2015).

De Gezondheidsenquête voegt qua power weinig toe aan de beide Gezondheidsmonitoren. Bij gebruik van gedetailleerde gewasgegevens (vanaf 2009) is de populatie kleiner, afhankelijk van het minimale aantal jaren gedetailleerde blootstelling dat je wil hebben (circa 125.000 bevraagd vanaf 2009). Daar staat tegenover dat gedetailleerdere informatie over roken beschikbaar is (o.a. rookjaren, startjaar, stopjaar), dat een betere correctie in met name de analyses voor COPD mogelijk maakt.

Combinatie van gegevens uit de Gezondheidsenquête en/of Gezondheidsmonitor met registraties uit andere opties kunnen worden gebruikt om inzicht te verkrijgen in mogelijke residuele confounding door onvolledige correctie voor leefstijlfactoren in een deelpopulatie. Hierbij gaat het om de informatie over leefstijl en niet over de gezondheidseindpunten die in de Gezondheidsenquête of Gezondheidsmonitoren zijn verzameld.

8 Optie 5 – Analyses van elektronische patiëntendossiers van huisartsen

8.1 Mogelijke onderzoeksopzet en gezondheidseindpunten

Gegevens worden verkregen uit elektronische patiëntendossiers (EPD's) van huisartsenpraktijken in Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn (Verheij, 2019). Alle gezondheidsproblemen worden geregistreerd volgens de International Classification of Primary Care (ICPC) (Lamberts & Wood, 1987). Iedere inwoner van Nederland is verplicht ingeschreven bij één praktijk in de wijdere woonomgeving, zodat de in de huisartsenpraktijken geregistreerde populatie als noemer kan worden gebruikt in epidemiologische studies (Van der Lei et al., 1993). De in de huisartsenpraktijken geregistreerde gegevens geven daarom een compleet beeld van de gezondheidskenmerken van patiënten in de eerstelijnszorg in Nederland. De huisartsenpraktijk houdt via hetzelfde registratiesysteem informatie bij over consultcijfers, diagnoses, voorgeschreven geneesmiddelen en verwijzingen. De huisarts is de centrale coördinator in de eerstelijnszorg (voor mensen van alle leeftijden) en is verantwoordelijk voor verwijzingen naar gespecialiseerde zorg en diagnoses in de tweedelijns- (ziekenhuizen en andere gespecialiseerde voorzieningen) en derdelijnszorg (voorzieningen voor langdurige zorg). Er is een breed scala van gegevens beschikbaar (tabel 8.1), waarvan de structuur van toepassing is op alle epidemiologische opzetten. In de eerste gezondheidsverkenning (Simões et al., 2018) zijn bijvoorbeeld transversale analyses voor verschillende jaren/tijdperiodes uitgevoerd.

Tabel 8.1 Individuele gegevens uit Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn die van belang kunnen zijn voor de onderzoeksoptie

Gegevens	**Toelichting**
Jaar, maand, week	Gezondheidsgegevens over prevalentie, incidentie en geneesmiddelen kunnen worden geaggregeerd om de temporele variabiliteit te onderzoeken
Geboortejaar	Per ingeschreven persoon
Leeftijd	Per ingeschreven persoon
Geslacht	Per ingeschreven persoon
Mate van verstedelijking	5 categorieën, gebaseerd op het aandeel van de stedelijke bevolking.
PC4 van huisartsenpraktijk	Postcode (4 cijfers) van de locatie van de huisartsenpraktijk.
PC4 van patiëntadres	Postcode (4 cijfers) van het individuele adres van de personen die in elke huisartsenpraktijk zijn ingeschreven.
Inschrijvingsduur	Deel van het jaar waarin een persoon in een huisartsenpraktijk was ingeschreven (0,25 = 3 maanden, 0,5 = 6 maanden, 0,75 = 9 maanden, 1 = heel jaar). De overgrote meerderheid van de patiënten staat het hele jaar ingeschreven.
Prevalentie	Of iemand een (gediagnosticeerd(e)) gezondheidssymptoom of -aandoening had binnen een

Gegevens	Toelichting
	bepaalde periode (bv. jaar).
Incidentie	(Het aantal) nieuwe gediagnosticeerde gevallen die zich binnen een bepaald tijdsbestek in de huisartsenpraktijk voordoen.
Geneesmiddelrecepten	Of iemand binnen een bepaalde periode een bepaald geneesmiddel voorgeschreven heeft gekregen. Geneesmiddelrecepten worden geregistreerd op basis van het ATC-systeem.
Zorggebruik	Alle reguliere contacten in de eerstelijnszorg binnen een jaar, ingedeeld naar type (consulten of visites), focus (bv. psychosociale gezondheid) en duur van de afspraak.
Fysiologische metingen	https://bepalingen.nhg.org/labcodes/determinations

Een sterke opzet, met inbegrip van de nieuwe blootstellingsschattingen (zie hoofdstuk 2), zou een cohortstudie zijn. Hierbij wordt het verband tussen de *incidentie* van relevante gezondheidsproblemen de individuele blootstelling aan diverse soorten bestrijdingsmiddelen in minder stedelijke gebieden retrospectief onderzocht voor een periode van veertien jaar (2009-2022). Hier is voor 2009 gekozen als startpunt vanwege de betere beschikbaarheid, vergelijkbaarheid en kwaliteit van de blootstellingsgegevens (zie hoofdstuk 2). In tabel 8.2 staan de relevantste gezondheidseindpunten, gegeven deze opdracht. Analyses hoeven niet noodzakelijkerwijs beperkt te blijven degene die in de tabel zijn genoemd. Voor acute gezondheidseindpunten zoals oogsymptomen kunnen ook temporele aspecten worden onderzocht, namelijk de temporele variatie van symptomen op wekelijkse en/of maandelijkse basis in de blootgestelde (vs. niet-blootgestelde) populatie. Een retrospectieve "voor/na"-opzet waarbij de incidentie van gezondheidsproblemen in de afgelopen jaren wordt onderzocht in vergelijking met een referentieperiode (namelijk vóór de grootschalige toepassing van bestrijdingsmiddelen in de landbouw), is een andere uitvoerbare mogelijkheid.

Tabel 8.2 Jaarlijkse prevalentie en incidentie van mogelijk relevante gezondheidsproblemen (2019[6]), gebaseerd op een nationaal representatieve steekproef van ongeveer 1,7 miljoen in huisartsenpraktijken ingeschreven personen (Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn)

Gezondheidseindpunt	ICPC-code	Prevalentie	Incidentie
Klachten aan het oog			
Pijn oog	F01	0,12%	0,13%
Rood oog	F02	0,41%	0,48%
Afscheiding uit oog	F03	0,26%	0,31%
Afwijkend gevoel aan oog	F13	1,45%	1,78%
Andere symptomen/klachten oog/adnexen	F29	0,13%	0,15%
Vertigosyndroom/labyrinthitis	H82	1,48%	0,89%

[6] In dit hoofdstuk gebruiken we gegevens van 2019 omdat dit als laatste volledige pre-coronajaar een representatiever overzicht van het zorggebruik geeft dan de eerste twee coronajaren (2020 en 2021). Dat is met name relevant voor de acute uitkomsten zoals oogirritatie en symptomen rondom cognitie

Gezondheidseindpunt	ICPC-code	Prevalentie	Incidentie
Leukemie en lymfomen			
Leukemie	B73	0,17%	0,02%
Ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen *	B72	0,24%	0,02%
Parkinsonismen, ziekte van Parkinson	N87	0,31%	0,04%
COPD	R95	2,74%	0,14%
Symptomen rondom cognitie			
Geheugen-/concentratie-/oriëntatiestoornissen	P20	1,03%	0,57%
Overactief kind/hyperkinetisch syndroom	P21	1,26%	0,54%
Andere zorgen gedrag kind	P22	0,81%	0,45%
Specifiek leerprobleem	P24	0,83%	0,46%

Bovendien kan de prevalentie van geregistreerde geneesmiddelen die relevant is voor de bestudeerde aandoeningen/gezondheidsproblemen ook worden onderzocht als uitkomstvariabele die extra inzicht verschaft in de mogelijke gezondheidseffecten van de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. De geneesmiddelen zijn ingedeeld volgens het Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatiesysteem (ATC) (tabel 8.3). Er zijn ook gegevens over diverse fysiologische metingen zoals longfunctie, bloeddruk, astma- en COPD-specifieke uitkomsten en aanvullende informatie over behandelingen beschikbaar. Dit alles biedt mogelijkheden om de invloed van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op het verloop en/of ernst van de ziekte en het optreden van exacerbaties te onderzoeken binnen groepen astma- en COPD-patiënten.

Tabel 8.3 Relevante geneesmiddelcodes voor elke corresponderende gezondheidseindpunt van primair belang, gebaseerd op het ATC-systeem

Gezondheidseindpunt	ATC-code
Klachten aan het oog	Codes binnen de S01-groep
Leukemie	Codes binnen de L01-groep
Ziekte van Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen	Codes binnen de L01-groep
Ziekte van Parkinson	N04A, N04B, N04C
COPD	R03
Symptomen rondom cognitie	Codes binnen de N06-groep (in het bijzonder N06BA, N06BC en N06BX)

De EPD-gegevens kunnen op individueel niveau worden samengevoegd met gegevens over individuele en contextuele kenmerken, zoals indicatoren voor de sociaaleconomische status (CBS) en de Gezondheidsmonitors van het RIVM en de GGD. Er zullen longitudinale multilevel-regressiemodellen worden toegepast, rekening houdend met de hiërarchische structuur van de gegevens.

8.2 Statistische zeggingskracht

Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn is een grote onderzoeksinfrastructuur die gebaseerd is op praktijkgegevens uit de routinematige elektronische

patiëntendossiers (EPD's) van huisartsen en huisartsenposten. Het Nivel verzamelt gegevens van ongeveer 10% van de Nederlandse bevolking (± 1,7 miljoen burgers) in huisartsenpraktijken en ongeveer 2/3 van de bevolking met betrekking tot het gebruik van huisartsenposten. Hierbij gaat het om gezondheidsproblemen, redenen voor het consult, geneesmiddelrecepten, diagnostische tests en, wat de huisartsenposten betreft, ook spoedgevallen. Patiënten kunnen in de tijd worden gevolgd en de gegevens kunnen op basis van pseudoniemen worden gekoppeld aan andere gegevensbronnen op individueel niveau. Er is een opt-outsysteem voor patiënten die niet willen dat hun gegevens worden gebruikt. Vrijwel iedere Nederlandse burger is ingeschreven in een huisartsenpraktijk, wat meteen inhoudt dat er ook informatie over de niet-consulterende populatie beschikbaar is, hetgeen van groot belang is voor epidemiologische studies. Andere gegevensbronnen kunnen worden gekoppeld binnen Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn en met andere gegevensbronnen op individueel niveau. Hierbij gaat het om de op EPD's gebaseerde gegevens van huisartsenposten en de huisartsgegevens binnen Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn, sociaaleconomische gegevens die beschikbaar zijn via het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) en ziekenhuisontslaggegevens, ziekteregistraties, ritformulieren van ambulances, geografische gegevens, verzekeringsclaimsgegevens, doodsoorzaken en meer. Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn is ISO 27001-gecertificeerd.

Er zijn ongeveer 500 huisartsenpraktijken in het hele land die deelnemen aan deze databank van Nivel (er zijn in Nederland ongeveer 5.000 huisartsenpraktijken). Dit aantal neemt voortdurend toe, waarmee een representatieve steekproef van in totaal bijna 2 miljoen ingeschreven patiënten wordt benaderd. Daarom wordt verwacht dat een samenvoeging van gegevens met blootstellingsmetingen voor de meeste relevante uitkomsten voldoende zeggingskracht zal hebben wat de steekproef aangaat. De totale populatie van de databank schommelt de laatste tien jaar tussen ±1 en ±1,5 miljoen, met een toenemend aantal geregistreerde praktijken en personen in de loop der jaren. Tabellen 8.4 en 8.5 geven een overzicht van de verdeling van de demografische kenmerken van de populatie in de databank.

Tabel 8.4 Demografische kenmerken van de populatie ingeschreven in huisartsenpraktijken die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn, ten opzichte van de totale Nederlandse bevolking, op basis van gegevens van het jaar 2019. Bron: Nielen et al., 2019.

	Nederland	**Nivel Zorgregistraties**
Totaal aantal personen	17,344,874	1,735,410
Geslacht		
Mannen	49,7%	49,5%
Vrouwen	50,3%	50,5%
Leeftijdscategorie		
0 t/m 4 jaar	5,0%	4,4%
5 t/m 17 jaar	14,4%	14,7%
18 t/m 44 jaar	33,4%	32,8%
45 t/m 64 jaar	27,9%	28,7%

65 t/m 74 jaar	11,1%	11,2%
75 t/m 84 jaar	6,1%	6,0%
85 jaar en ouder	2,2%	2,1%

Tabel 8.5 Aantal ingeschreven patiënten bij huisartsenpraktijken die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn, gestratificeerd naar leeftijd, op basis van gegevens van het jaar 2019. Bron: Nielen et al., 2019.

	Mannen	**Vrouwen**	**Totaal**
Leeftijdscategorie			
0 t/m 4 jaar	39.160	37.230	76.390
5 t/m 17 jaar	131.233	124.467	255.700
18 t/m 44 jaar	283.334	286.388	569.722
45 t/m 64 jaar	247.834	249.814	497.649
65 t/m 74 jaar	96.023	98.092	194.115
75 t/m 84 jaar	48.180	56.564	104.744
85 jaar en ouder	13.426	23.667	37.092
Totaal	**859.190**	**876.220**	**1.735,410**

Ongeveer 50% van de patiënten bij de aangesloten huisartsenpraktijken woont in matig stedelijke, weinig stedelijke of niet-stedelijke gebieden (stedelijkheidsklassen 3, 4 en 5; minder dan 1.500 adressen per km^2). Dit komt neer op ongeveer 865.000 personen van alle leeftijden. Kwalitatief goede blootstellingsinformatie is aanwezig vanaf 2009 en de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen ligt in het bereik van 13-60% in deze minder stedelijke populatie (zie 2.3).

Op basis van de genoemde aannames, de incidentie en de aantallen te verwachten ziektegevallen is het minimaal detecteerbare relatief risico geschat. Hierbij is uitgegaan van een onderscheidend vermogen (ß) van 0,80 en een significantiedrempel van 0,05 (Fleiss et al., 1980). In tabel 8.6 staan de resultaten van deze verkennende statistische zeggingskrachtberekening. Het aantoonbare relatief risico voor oogklachten en voor symptomen rondom cognitie liggen binnen een relevant en te verwachten effectgrootte. Voor COPD lijkt alleen een effect te kunnen worden aangetoond dat groter is dan op basis van de literatuur kan worden verwacht. Voor zeldzamere uitkomsten (zoals leukemie/lymfomen en de ziekte van Parkinson) zou het minimaal detecteerbare relatief risico nog hoger liggen.

Tabel 8.6 Zeggingskrachtberekeningen voor relevante gezondheidseindpunten in een cohortopzet, gebaseerd op een totaal van 865.000 personen in de gegevensbestanden 2009-2021 en een blootgestelde populatie van 13-60%

Eindpunt	**Leeftijd**	**Populatie**	**Incidentie**	**IRR**
Klachten aan het oog	Alle	865.000	2,9%	1.04−1.06
COPD	≥45 jaar	415.000	0,14%	1.25−1.37
Symptomen rondom cognitie	0-17 jaar	165.000	~2%	1.10−1.15

8.3 Relevantie van mogelijk verstorende factoren

Controle van mogelijke invloeden van verstorende variabelen (confounders) op individueel niveau zoals sociaal-economische status is mogelijk via koppeling met de microdata binnen de afgeschermde omgeving van het CBS. Informatie over leefstijl in deze microdata is echter beperkt. Koppeling met leefstijlgegevens uit Gezondheidsmonitoren en/of Gezondheidsenquêtes is mogelijk (zie hoofdstuk 7) voor een beperkte deelpopulatie. De koppelbaarheid van BSN-pseudoniemen tussen Nivel en CBS levert een dekkingsgraad op tussen de 95 en 100%, op basis van recente projecten.

8.4 Beoordeling van de haalbaarheid

Analyse van de (transversale) relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en oogirritatie blijkt op basis van de aantallen en statistische zeggingskracht haalbaar. Dergelijk onderzoek met behulp van de elektronische patiëntendossiers van huisartsen is eenvoudig uit te breiden naar andere (acute) klachten zoals bijvoorbeeld luchtwegirritatie en duizeligheid.

Het bestuderen van de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en COPD in een cohortdesign is mogelijk, maar de zeggingskracht is nog onduidelijk omdat het geschatte RR dat statistisch significant kan worden aangetoond, hoger ligt dan wat kan worden verwacht.

Als aanvulling op optie 1 (cognitie bij kinderen) kunnen aan de huisarts gepresenteerde symptomen rondom cognitie worden bestudeerd. Het gaat hier om een mix van diagnosen en symptomen. Een concentratiestoornis is vaak een symptoom. Als een huisarts na onderzoek dit symptoom in de ICPC registreert als diagnose kan dat worden beschouwd als een symptoomdiagnose. Als het kind vervolgens wordt doorverwezen naar de tweede lijn en wordt gediagnostiseerd met ADHD is het een diagnose.

Het Nivel hanteert een intern systeem van projectbewaking, waarbij de voortgang van projecten regelmatig wordt geëvalueerd. Bij onvoorziene ontwikkelingen zal het project in overleg met de consortiumpartijen worden bijgestuurd. De haalbaarheid van de voorgestelde aanpak wordt voor de meeste opzetten en uitkomsten als hoog ingeschat. De beschikbaarheid en kwaliteit van de gegevens voor de onderzochte periode is hoog en de kans dat extra huisartsenpraktijken moeten worden geworven is relatief gering, gezien de brede dekking van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn in het hele land.

Sinds de oorspronkelijke gezondheidsstudie (Simões et al., 2018) is het aantal huisartsenpraktijken dat deelneemt aan deze databank van Nivel in relevante gebieden waar bestrijdingsmiddelen worden toegepast, toegenomen. Zo zijn er nu al zo’n 15 praktijken in fruitteeltgebieden in Gelderland, waarvan de helft in Overbetuwe. Deze gegevens (en alle gegevens van Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn) zijn al beschikbaar voor extractie, waardoor lange logistieke procedures en daarmee gepaard gaande vertragingen tot een minimum werden beperkt. Naast een sterke binding met de gezondheidszorg en het unieke voordeel van het

analyseren en aanleveren van medisch geregistreerde gegevens voor onderzoek, heeft het Nivel kennis en expertise over vraagstukken op het gebied van openbare veiligheid en volksgezondheid. Het onderzoeksteam Rampen en Milieudreigingen onderzoekt de gezondheidsdimensie van blootstelling en risico's in de sociale en fysieke omgeving van mensen, variërend van rampen en crises, infectieziekten, veehouderij en industrie tot straling. Het onderzoeksteam heeft ruime ervaring met epidemiologisch onderzoek en de beoordeling van gezondheids- en veiligheidsrisico's op lokaal, regionaal en nationaal niveau, met bijzondere aandacht voor potentieel kwetsbare bevolkingsgroepen.

Ethische aspecten
Voor dit type (observationeel) onderzoek wordt een medisch-ethische toestemming niet vereist. De gezondheidsgegevens worden gepseudonimiseerd om anonimiteit van de patiënten te waarborgen. Uit deze data kunnen onderzoekers dus geen individuen herleiden zonder hiervoor onevenredige inspanning te leveren en/of niet-toegestane handelingen te verrichten. In het Privacyreglement van het Nivel staat precies omschreven welke gegevens worden gebruikt en hoe de onderzoekers daarmee omgaan.). Het Nivel houdt zich aan de Code Goed Gedrag, opgesteld door de Federatie Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FMWV).

Sterke punten
De grootste kracht van het onderzoek ligt in het analyseren van objectief/klinisch vastgestelde, geregistreerde morbiditeitsgegevens uit medische dossiers van huisartsen. De gegevens over incidentie en prevalentie van aandoeningen zijn verkregen uit EPD's van huisartsenpraktijken deelnemend aan Nivel ZorgRegistraties (NZR). Hierdoor is de kwaliteit van registratie van gegevens die in de EPD's worden opgeslagen, bovengemiddeld goed voor de onderzochte periode. Alle Nederlandse huisartsen werken geautomatiseerd met behulp van een HIS (HuisartsInformatieSysteem) en iedere huisarts maakt bij de registratie van (o.a.) symptomen en aandoeningen gebruik van hetzelfde classificatiesysteem (ICPC). Deze gegevens worden op het Nivel verwerkt zodat ze flexibel toepasbaar zijn voor verschillende onderzoeksontwerpen en kunnen op meerdere niveaus geaggregeerd worden tijdens de analyses. Voordelen van het gebruik van gegevens uit de dossiers van huisartsen zijn onder meer dat het een grote steekproef betreft over meerdere jaren, dat patiënten geen last hebben van de gegevensverzameling, dat er geen invloed is van de herinnering van de patiënt of van selectie van patiënten/respondenten en dat het mogelijk is om kwetsbare subgroepen in beeld te brengen.

Verder is een unieke kracht de combinatie van grootschalige datasets en koppeling van huisartsengegevens aan blootstellingsgegevens en CBS microdata. Met behulp van deze koppeling is nuancering in de prevalentie en incidentie van diverse gezondheidsproblemen mogelijk, ontstaat inzicht in welke factoren zij van invloed achten. Verder betreft de voorgestelde aanpak een longitudinaal ontwerp op basis van een grote representatieve steekproef over meerdere jaren.

9 Synthese en advies

Verschillende opties blijken haalbaar en zinvol om meer kennis te verkrijgen over mogelijke gezondheidseffecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen bij omwonenden van landbouwpercelen in Nederland. Combinaties van verschillende opties kunnen een meerwaarde hebben om verschillende aspecten te bestuderen en de invloed van leefstijlfactoren te onderzoeken. Daarnaast biedt een aantal opties de mogelijkheid om naast de beschouwde prioritaire gezondheidseindpunten ook andere mogelijke effecten te onderzoeken.

Een tweetal vooraf vastgestelde aspecten zijn voor elk van de opties geëvalueerd, te weten de blootstellingsbeoordeling en de mogelijkheid om informatie over leefstijlfactoren mee te nemen.

Een betere inschatting van de blootstelling aan specifieke bestrijdingsmiddelen
In bijna alle onderzoeksopties wordt de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen beoordeeld door middel van een model. Vanaf 2009 zijn er in de Basisregistratie Gewaspercelen (BRP) gedetailleerde gegevens over locaties en typen gewas. Sinds 1995 zijn er ook gegevens over werkzame stoffen, de frequentie en de gebruikte hoeveelheid voor 55 belangrijke gewassen in Nederland. Er is hier uitgegaan van het OBO-model op basis van metingen nabij neerwaartse bespuiting (bloembollen). Verificatie van dit model voor gewassen met zij- en opwaartse bespuiting is van belang. In het oorspronkelijke voorstel van OBO was een aanvullende veldstudie voorzien rond fruitbomen. Het uitvoeren van dit tweede deel is sterk te aan te bevelen. Doordat de ervaring van het eerste deel (bloembollen) kan worden ingezet, kan het tweede deel (fruitbomen) sneller en efficiënter worden uitgevoerd. Hierdoor valt het budget van deze fase lager uit dan initieel geraamd. Tevens is binnen een van de haalbaar geachte opties, cognitieve effecten bij kinderen, het mogelijk om specifieke niet-invasieve blootstellingsmetingen te doen op niveau van de individuele deelnemer. Dit heeft meerwaarde omdat zo de (aangepaste) modellen verder kunnen worden gevalideerd.

Informatie over individuele factoren die invloed hebben op de gezondheid, zoals leefstijl
Leefstijlfactoren kunnen mogelijk de epidemiologische relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en gezondheidsproblemen verstoren. In verschillende opties zijn mogelijkheden aanwezig om informatie over leefstijlfactoren op individueel niveau te verzamelen en daarmee mogelijke verstoring van de effecten te kunnen evalueren (residuele confounding). Dit is met name het geval bij het werven van een nieuwe onderzoekspopulatie, zoals in optie 1 (vragenlijsten bij ouders van schoolkinderen) en optie 2 (nieuw patiënt-controleonderzoek ziekte van Parkinson). De andere opties zijn gebaseerd op analyses van registraties binnen de CBS-omgeving. De koppeling met microdata geeft informatie over sociaaleconomische factoren op individueel niveau maar nauwelijks op het gebied van leefstijl. Aanvullende koppeling met gegevens van de Gezondheidsenquête en/of Gezondheidsmonitoren uit

het CBS-reeksbestand kan de mogelijkheid bieden om residuele confounding in een deel van de populatie te evalueren.
Overigens is het *a priori* niet waarschijnlijk dat leefstijlfactoren een sterk verstorend effect hebben in analyses van *specifieke typen* bestrijdingsmiddelen of *afzonderlijke werkzame bestanddelen*. Rookgewoonten kunnen bijvoorbeeld anders zijn in gebieden waar veel landbouw in de omgeving is, maar het is niet waarschijnlijk dat dit wel zou gelden voor bepaalde specifieke typen bestrijdingsmiddelen en voor andere niet. Deze mogelijke verstoring was een belangrijker punt in de verkennende analyses in relatie tot de aanwezigheid van een bepaald gewas in de buurt van de woning, of tot het gebruik van een cocktail van vele middelen.

De relaties tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en vijf van de prioritaire gezondheidseindpunten kunnen in een of meerdere opties worden onderzocht. Hieronder zijn per gezondheidseindpunt de (combinatie van) opties aangegeven.

Cognitieve effecten bij kinderen
Onderzoek is haalbaar en kan uit twee delen bestaan: een dwarsdoorsnedeonderzoek met online testen (bij voorkeur de Raven test) en individuele blootstellingsbepalingen die door de deelnemers thuis kunnen worden uitgevoerd (haar, stof en/of polsbandjes). Complementair is een cohortonderzoek met gegevens binnen de afgeschermde CBS-omgeving mogelijk. Hierin wordt gebruik gemaakt van resultaten van Cito-scores in relatie tot gemodelleerde blootstelling aan bestrijdingsmiddelen gedurende het hele leven nabij de woning. De andere vier in dit rapport beschouwde opties bieden geen mogelijkheid om cognitieve effecten te bestuderen, alleen bestaat de mogelijkheid om met behulp van de huisartsenregistraties symptomen rondom cognitie zoals ADHD te bestuderen.

De focus ligt op kinderen uit groep 8 van het basisonderwijs van 11-12 jaar oud. Deze optie heeft als meerwaarde dat in deze setting de benodigde validatiestudie van het blootstellingsmodel kan worden uitgevoerd. Voor dit aanvullende doel, dat relevant is voor alle onderzoeksopties, zou de onderzoekspopulatie kunnen worden uitgebreid met de ouders die toch al betrokken zijn omdat ze een vragenlijst invullen.

Ziekte van Parkinson
De relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de ziekte van Parkinson kan op verschillende manieren worden onderzocht. Een patiënt-controleonderzoek heeft als voordeel dat gedetailleerde informatie over leefstijlfactoren kan worden verzameld. Vanwege de brede landelijke dekking (in een paar jaar voldoende nieuwe gevallen), de betrouwbaarheid van de neurologische diagnosen (via Parkinsonnet) en de efficiëntie lijkt de beste optie om aan te sluiten bij het nieuwe initiatief van het Radboud Universiteit en de Universiteit Utrecht. Analyse van bestaande gegevens in een cohortonderzoek is ook haalbaar, waar bij lopend onderzoek van de Radboud Universiteit en de Universiteit Utrecht kan worden aangehaakt. Combinatie met gegevens uit de Gezondheidsenquêtes en/of de Gezondheidsmonitor is daarbij

mogelijk zodat in een deelpopulatie eventuele verstoring van effecten door leefstijl kunnen worden onderzocht.

COPD
Relaties tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en COPD zijn te bestuderen met behulp van registraties van medicijngebruik en sterfte binnen de CBS-omgeving. Voorgesteld wordt om naast COPD ook astma te betrekken vanwege aanwijzingen in de literatuur voor een relatie met bestrijdingsmiddelen en de overlap in onder andere medicijngebruik tussen deze twee chronische luchtwegaandoeningen. Gebruik van gegevens uit de Gezondheidsenquêtes en/of de Gezondheidsmonitor is daarbij mogelijk, zodat in een deelpopulatie eventuele verstoring van effecten door leefstijl (zoals roken) kunnen worden onderzocht.

Leukemie en lymfomen
De relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en leukemie en lymfomen is te onderzoeken met behulp van gegevens van de landelijk dekkende Nederlandse Kankerregistratie als die binnen de CBS-omgeving wordt gekoppeld. Dit geldt ook voor een specifiek onderzoek naar leukemie bij kinderen en jongeren (0-19 jaar). De kwaliteit en volledigheid van deze registratie is dusdanig dat andere gegevensbronnen geen meerwaarde bieden. Wel kan worden overwogen om in een deelpopulatie van mensen die de Gezondheidsenquêtes of de Gezondheidsmonitor hebben ingevuld, de mogelijk verstorende invloed van leefstijlfactoren te evalueren.

Oogirritatie
Effecten op oogirritatie zijn te onderzoeken met behulp van huisartsengegevens uit de Nivel zorgregistraties. Dit kan op landelijk niveau worden gedaan, waar in vergelijking met de verkenning breder dan naar fruitteelt kan worden gekeken. Meerwaarde zou hebben om naast oogirritatie te kijken naar andere symptomen van (acute) blootstelling aan bestrijdingsmiddelen. Daarnaast bestaat de mogelijkheid om met behulp van de elektronische patiëntendossiers vergelijkingen uit te voeren tussen perioden voor en na het toepassen van bestrijdingsmiddelen.

Advies
Een aantal combinaties van onderzoeksopties en gezondheidseindpunten blijkt praktisch haalbaar om uit te voeren. Deze zijn hieronder gerangschikt van hoge naar lage wetenschappelijke prioriteit, waarbij inhoudelijk zinvolle en efficiënte combinaties van opties zijn opgenomen. Opties 4 en 5 zijn beoordeeld als even hoge prioriteit.

1. Verificatie van het bestaande OBO-blootstellingsmodel (gebaseerd op neerwaartse bespuiting) door het analyseren van lucht- en stofmonsters nabij *zij- en opwaartse* bespuiting.
   Indicatie doorlooptijd: ±3 jaar
   Indicatie kosten: €1.000.000 – €1.300.000

2. Studie naar cognitieve effecten bij kinderen. Dit omvat de volgende onderdelen:
   a) Dwarsdoorsnedeonderzoek bij kinderen van groep 8 van de basisschool (11-12 jaar). Blootstelling: persoonlijke metingen

m.b.v. polsbandjes en eventueel haar. Cognitie: Test van Raven en gebruik van gegevens van Cito-testen;
b) validatie van het onder punt 1 beschreven blootstellingsmodel voor kinderen en volwassenen door gebruik te maken van de *persoonlijke* blootstellingsmetingen onder 2a);
c) retrospectief cohortonderzoek bij alle Nederlandse kinderen uit groep 8 van de basisschool (11-12 jaar). Koppelen van het gevalideerde blootstellingsmodel aan resultaten van Cito-testen en microdata binnen de afgeschermde CBS-omgeving.

Indicatie doorlooptijd: ±4 jaar
Indicatie kosten: €1.700.000 – €3.400.000 [7]

3. Ziekte van Parkinson. Er gaan nieuwe onderzoeken van start naar risicofactoren van parkinson (Radboud Universiteit in samenwerking met Universiteit Utrecht). Dit onderzoek bestaat uit twee delen. Het eerste deel is een retrospectief cohortonderzoek, waarbij de ziektegevallen worden gedefinieerd op basis van medicijngebruik uit bestaande registraties. Het tweede deel bestaat uit het opzetten van een breed landelijk patiënt-controleonderzoek (via Parkinsonnet). Hierbinnen is nog geen financiering om onderzoek te doen naar bestrijdingsmiddelen.
   Er zijn twee mogelijkheden om aan te sluiten bij deze studies om specifiek de invloed van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen te kunnen bestuderen:
   a) Ondersteuning van het nieuwe patiënt-controleonderzoek voor de specifieke vraagstelling omtrent pesticiden en parkinson.

   Indicatie doorlooptijd a: ±3 jaar
   Indicatie kosten a: €750.000 – €1.250.000
   b) aanvullend gebruik van gegevens over geregistreerde diagnosen ter nadere beoordeling van de ziektegevallen van parkinson in het nieuwe cohortonderzoek;
   c) koppeling met het 'Reeksbestand Gezondheidsmonitor' om eventuele residuele confounding door leefstijlfactoren in een deelpopulatie van het cohort te kunnen onderzoeken.

   Indicatie doorlooptijd b+c: ±2 jaar
   Indicatie kosten b+c: €400.000 – €750.000

4. Retrospectief cohortonderzoek naar acute lymfatische leukemie bij kinderen en specifieke typen leukemie en lymfomen bij volwassenen. Analyse van gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie binnen de afgeschermde omgeving van het CBS door koppeling met het (gevalideerde) blootstellingsmodel uit punt 1 en CBS-microdata.
   Indicatie doorlooptijd: ±2 jaar
   Indicatie kosten: €500.000 – €1.000.000

5. COPD en astma, bestaande uit de volgende onderdelen:
   a) Cohortstudie naar medicijngebruik en sterfte (specifieke doodsoorzaak) bij volwassenen binnen de afgeschermde omgeving van het CBS door koppeling met het (gevalideerde) blootstellingsmodel uit punt 1 en CBS-microdata;

[7] De kosten hangen sterk af van de hoeveelheid deelnemende kinderen bij onderdeel a; de schattingen van de benodigde onderzoekspopulatie lopen uiteen van 456 tot 1820 kinderen (zie 4.4)

b) koppeling met het ‘Reeksbestand Gezondheidsmonitor’ om eventuele (residuele) confounding door leefstijlfactoren in een deelpopulatie te kunnen onderzoeken.
Indicatie doorlooptijd: 2–3 jaar
Indicatie kosten: €750.000 – €1.250.000

6. Huidige/recente blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in relatie tot oogirritatie en andere acute symptomen. Koppeling van huisartsengegevens van de Nivel zorgregistraties met het (gevalideerde) blootstellingsmodel uit punt 1 en CBS-microdata binnen de afgeschermde CBS-omgeving.
Indicatie doorlooptijd: ±2 jaar
Indicatie kosten: €500.000 – €750.000

10 Referenties

Abbasi-Jorjandi, M., G. Asadikaram, M. Abolhassani, H. Fallah, D. Abdollahdokht, F. Salimi, S. Faramarz & M. Pournamdari. 2020. 'Pesticide exposure and related health problems among family members of farmworkers in southeast Iran. A case-control study.' *Environmental Pollution*, 267: 115424. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115424

Abreu-Villaça Y, Levin ED. Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. Environ Int [Internet]. 2016/11/28. 2017 Feb;99:55–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908457

Alkon A, Gunier RB, Hazard K, Castorina R, Hoffman PARKINSON, Scott RP, et al. Preschool-Age Children's Pesticide Exposures in Child Care Centers and at Home in Northern California. J Pediatr Heal Care [Internet]. 2022;36(1):34–45. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891524521002157

Allen MT, Levy LS. Parkinson's disease and pesticide exposure – a new assessment. Crit Rev Toxicol [Internet]. 2013 Jul 1;43(6):515–34. Available from: https://doi.org/10.3109/10408444.2013.798719

Andrianopoulos V, Gloeckl R, Vogiatzis I, Kenn K. Cognitive impairment in COPD: should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? Breathe (Sheffield, England). 2017 Mar;13(1):e1–9.

Appenzeller, B.M., E.M. Hardy, N. Grova, C. Chata, F. Faÿs, O. Briand, H. Schroeder & R.C. Duca. 2017. Hair analysis for the biomonitoring of pesticide exposure: comparison with blood and urine in a rat model. Archives of toxicology, 91(8), 2813-2825.

Araki, A., Miyashita, C., Mitsui, T., Goudarzi, H., Mizutani, F., Chisaki, Y., Itoh, S., Sasaki, S., Cho, K., Moriya, K., Shinohara, N., Nonomura, K., & Kishi, R. (2018). Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study. Environment International, 110, 1–13. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.006

Armon, R.H., & O. Hänninen. 2015. Environmental Indicators (Springer Sciene+Business Media: Dordrecht).

Atabila, A., Phung, D. T., Hogarh, J. N., Osei-Fosu, P., Sadler, R., Connell, D., & Chu, C. (2017). Dermal exposure of applicators to chlorpyrifos on rice farms in Ghana. Chemosphere, 178, 350–358. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.03.062

Barr, D. B., K. Thomas, B. Curwin, D. Landsittel, J. Raymer, C. Lu, K. C. Donnelly, & J. Acquavella. 2006. 'Biomonitoring of exposure in farmworker studies', Environ Health Perspect, 114: 936-42.

Beitz JM. Parkinson's disease: a review. Front Biosci (Schol Ed). 2014 Jan;6:65–74.

Béranger, R., E. Billoir, J.R. Nuckols, J. Blain, M. Millet, M.L. Bayle, B. Combourieu, T. Philip, J. Schüz & B. Fervers. 2019. Agricultural and domestic pesticides in house dust from different agricultural areas in France. Environmental Science and Pollution Research. https://doi.org/10.1007/s11356-019-05313-9

Bonvallot, N., Mandin, C., Mercier, F., Le Bot, B., & Glorennec, P. (2010). Health ranking of ingested semi-volatile organic compounds in house dust: An application to France. Indoor Air, 20(6), 458–472. https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2010.00667.x

Booth, B.J., M.H. Ward, M.E. Turyk, en L.T. Stayner. 2015. 'Agricultural crop density and risk of childhood cancer in the midwestern United States: an ecologic study.' *Environ. Health*, 14: 82.

Borlée F, Yzermans CJ, Krop E, Aalders B, Rooijackers J, Zock JP, van Dijk CE, Maassen K, Schellevis F, Heederik D, Smit LAM. Spirometry, questionnaire and Electronic Medical Record based COPD in a population survey: comparing prevalence, level of agreement and associations with potential risk factors. Plos One 2017 Mar 8;12(3):e0171494. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171494

Brouwer, M., Huss, A., Vermeulen, R., Nijssen, P., de Snoo, G., & Kromhout, H. (2014). Expert assessment of historical crop specific pesticide use in the Netherlands. Occupational and Environmental Medicine, 71(10), 717 LP – 722. https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102189

Brouwer M, Huss A, van der Mark M, Nijssen PCG, Mulleners WM, Sas AMG, et al. Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands. Environ Int [Internet]. 2017;107:100–10. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412017300752

BRP. Basisregistratie Gewaspercelen. https://data.overheid.nl/dataset/ec09b995-aaf0-4c7f-8ee3-4a7ddf04bca5 [last accessed February 2022]

Budnik, L. T., and X. Baur. 2009. 'The assessment of environmental and occupational exposure to hazardous substances by biomonitoring', Dtsch Arztebl Int, 106: 91-7.

Bukalasa, J.S., Brunekreef, B., Brouwer, M., Vermeulen, R., de Jongste, J.C., van Rossem, L., Vonk, J.M., Wijga, A., Huss, A., Gehring, U., 2017. Proximity to agricultural fields as proxy for environmental exposure to pesticides among children: the PIAMA birth cohort. Sci. Total Environ. 595, 515–520. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.269

Carozza, S.E., B. Li, K. Elgethun, en R. Whitworth. 2008. 'Risk of Childhood Cancers Associated with Residence in Agriculturally Intense Areas in the United States.' *Environ. Health Perspect.* 116: 559-565.

Cecchi, A., Alvarez, G., Quidel, N., Bertone, M. C., Anderle, S., Sabino, G., Magnarelli, G. G., & Rovedatti, M. G. (2021). Residential proximity to pesticide applications in Argentine Patagonia: impact on pregnancy and newborn parameters. Environmental science and pollution research international, 28(40), 56565–56579. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14574-2

Cha, E.S., S.S. Hwang, en W.J. Lee. 2014. 'Childhood leukemia mortality and farming exposure in South Korea: A national population-based birth cohort study.' *Cancer Epidemiol.* 38: 401-407.

Chetty-Mhlanga, S., Basera, W., Fuhrimann, S., Probst-Hensch, N., Delport, S., Mugari, M., Van Wyk, J., Röösli, M., & Dalvie, M. A. (2018). A prospective cohort study of school-going children investigating reproductive and neurobehavioral health effects due to environmental pesticide exposure in the Western Cape, South Africa: Study protocol. BMC Public Health, 18(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/s12889-018-5783-0

Chetty-Mhlanga S, Fuhrimann S, Basera W, Eeftens M, Röösli M, Dalvie MA. Association of activities related to pesticide exposure on headache severity and neurodevelopment of school-children in the rural agricultural farmlands of the Western Cape of South Africa. Environ Int. 2021;146:106237.

Climent, M. J., Coscollà, C., López, A., Barra, R., & Urrutia, R. (2019). Legacy and current-use pesticides (CUPs) in the atmosphere of a rural area in central Chile, using passive air samplers. Science of the Total Environment, 662, 646–654. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.302

College voor Toetsen en Examens. 2019. ' Terugblik 2019: Resultaten Centrale Eindtoets 2019.' https://www.centraleeindtoetspo.nl/binaries/centraleeindtoets/documenten/publicaties/2019/11/11/terugblik-centrale-eindtoets-2019/CvTE_Terugblik_Centrale_Eindtoets_2019.pdf

Colt, J. S., Lubin, J., Camann, D., Davis, S., Cerhan, J., Severson, R. K., Cozen, W., & Hartge, P. (2004). Comparison of pesticide levels in carpet dust and self-reported pest treatment practices in four US sites. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 14(1), 74–83. https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500307

Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. Am J Epidemiol. 2009 Apr;169(8):919–26.

Degrendele, C., Klánová, J., Prokeš, R., Příbylová, P., Šenk, P., Šudoma, M., Röösli, M., Dalvie, M. A., & Fuhrimann, S. (2022). Current use

pesticides in soil and air from two agricultural sites in South Africa: Implications for environmental fate and human exposure. Science of The Total Environment, 807, 150455. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150455

De Matteis, S. 2022. 'Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease: an update.' *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 22 (2), 73-79.

Dereumeaux, C., Fillol, C., Quenel, P., & Denys, S. (2020). Pesticide exposures for residents living close to agricultural lands: A review. Environment International, 134(May 2019), 105210. https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105210

Dick, D.F. (2006). Parkinson's disease and pesticide exposures, British Medical Bulletin, Volume 79-80, Issue 1, June 2006, Pages 219–231, https://doi.org/10.1093/bmb/ldl018

Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 1;182(5):693-718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST. PMID: 20802169. https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200811-1757ST

Engel, L. S., Seixas, N. S., Keifer, M. C., Longstreth, W. T., & Checkoway, H. (2001). Validity study of self-reported pesticide exposure among orchardists. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 11(5), 359–368. https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500176

Europese Unie. 2009. 'Verordening (EG) Nr. 1107/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 21 oktober 2009 betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen en tot intrekking van de Richtlijnen 79/117/EEG en 91/414/EEG van de Raad.' *Publicatieblad van de Europese Unie* L 309/1. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=IT

Europese Unie. 2012. 'Verordening (EU) Nr. 528/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 22 mei 2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden.' *Publicatieblad van de Europese Unie* L 167/1. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0528&from=sl

Fan, Y., Chen, Q., Wang, Z., Zhang, X., Zhao, J., Huang, X., Wei, P., Hu, P., & Cao, Z. (2022). Identifying dermal exposure as the dominant pathway of children's exposure to flame retardants in kindergartens. Science of The Total Environment, 808, 152004. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152004

Feinstein L, Bynner J. The Importance of Cognitive Development in Middle Childhood for Adulthood Socioeconomic Status, Mental Health, and Problem Behavior. Child Dev. 2004 Sep;75(5):1329–39.

Figueiredo, D. M., Duyzer, J., Huss, A., Krop, E. J., Gerritsen-Ebben, M. G., Gooijer, Y., & Vermeulen, R. C. (2021a). Spatio-temporal variation of outdoor and indoor pesticide air concentrations in homes near agricultural fields. Atmospheric Environment, 262, 118612. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2021.118612

Figueiredo, D. M., Krop, E., Duyzer, J., Gerritsen-Ebben, R. M., Gooijer, Y. M., Holterman, H. J., Huss, A., Jacobs, C., Kivits, C. M., Kruijne, R., Mol, H., Oerlemans, A., Sauer, P., Scheepers, P., van de Zande, J. C., van den Berg, E., Wenneker, M., & Vermeulen, R. (2021b). Pesticide Exposure of Residents Living Close to Agricultural Fields in the Netherlands: Protocol for an Observational Study. JMIR research protocols, 10(4), e27883. https://doi.org/10.2196/27883

Figueiredo, D. M., Nijssen, R., Krop, E. J. M., Buijtenhuijs, D., Gooijer, Y., Lageschaar, L., Duyzer, J., Huss, A., Mol, H., Vermeulen, R.C.H. 2022. 'Pesticides in Doormat and Floor Dust from Homes Close to Treated Fields: Spatio-Temporal Variance and Determinants of Occurrence and Concentrations.' *Environ Pollut* 15; 301:119024. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S026974912200238X?via%3Dihub

Figueiredo, D. M., Vermeulen, R., & Duyzer, J. (2018). P I – 2–6 An integrated modelling framework to estimate residents exposure to pesticides from boom sprayer applications. Environmental Contaminants and Pesticides. https://doi.org/10.1136/oemed-2018-iseeabstracts.84

Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. Biometrics. 1980;36(2):343-346.

Floud S, Vigna-Taglianti F, Hansell A, Blangiardo M, Houthuijs D, Breugelmans O, Cadum E, Babisch W, Selander J, Pershagen G, Antoniotti MC, Pisani S, Dimakopoulou K, Haralabidis AS, Velonakis V, Jarup L; HYENA Study Team. Medication use in relation to noise from aircraft and road traffic in six European countries: results of the HYENA study. Occup Environ Med. 2011 Jul;68(7):518-24.

Freire, C., & Koifman, S. (2012). Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. NeuroToxicology, 33(5), 947–971. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.05.011

Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? Mov Disord. 2009;24 Suppl 2:S656-64.

García, A. M., Orts, E., Esteban, V., & Porcuna, J. L. (2000). Experts' Assessment of Probability and Level of Pesticide Exposure in Agricultural Workers. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 42(9), 911–916. http://www.jstor.org/stable/44995744

Geno, P. W., Camann, D. E., Harding, H. J., Villalobos, K., & Lewis, R. G. (1996). Handwipe sampling and analysis procedure for the measurement of dermal contact with pesticides. Archives of

Environmental Contamination and Toxicology, 30(1), 132–138. https://doi.org/10.1007/bf00211339

Gezondheidsraad 2014: Gewasbescherming en omwonenden. Nr. 2014/02. https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2014/01/29/gewasbescherming-en-omwonenden

Gezondheidsraad 29 juni 2020: Vervolgadvies gewasbescherming en omwonenden. Nr. 2020/10. https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2020/06/29/vervolgadvies-gewasbescherming-en-omwonenden

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD - 2021 Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2021 [cited 2021 Oct 22]. Available from: www.goldcopd.org

Gomez-Barroso, D., J. García-Pérez, G. López-Abente, I. Tamayo-Uria, A. Morales-Piga, E. Pardo Romaguera, en R. Ramis. 2016. 'Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case–control study in Spain.' *Int. J. Health Geogr.* 15: 18.

Gunier, R. B., Ward, M. H., Airola, M., Bell, E. M., Colt, J., Nishioka, M., Buffler, P. A., Reynolds, P., Rull, R. P., Hertz, A., Metayer, C., & Nuckols, J. R. (2011). Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. Environmental Health Perspectives, 119(7), 970–976. https://doi.org/10.1289/ehp.1002532

Gunnarsson L-G, Bodin L. Parkinson's disease and occupational exposures: a systematic literature review and meta-analyses. Scand J Work Environ Health [Internet]. 2017;(3):197–209. Available from: https://www.sjweh.fi/show_abstract.php?abstract_id=3641

Hallit S., Raherison C., Waked M., Salameh P. (2017). Association between Caregiver Exposure to Toxics during Pregnancy and Childhood-onset Asthma: A Case-control Study. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2017;16(6):488-500.

Hammel, S. C., Hoffman, K., Phillips, A. L., Levasseur, J. L., Lorenzo, A. M., Webster, T. F., & Stapleton, H. M. (2020). Comparing the Use of Silicone Wristbands, Hand Wipes, And Dust to Evaluate Children's Exposure to Flame Retardants and Plasticizers. Environmental Science & Technology, 54(7), 4484–4494. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b07909

Hardy, E. M., Dereumeaux, C., Guldner, L., Briand, O., Vandentorren, S., Oleko, A., Zaros, C., & Appenzeller, B. M. R. (2021). Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. Environment International, 152, 106481. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106481

Hardy, E. M., Duca, R. C., Salquebre, G., & Appenzeller, B. M. (2015). Multi-residue analysis of organic pollutants in hair and urine for matrices

comparison. Forensic science international, 249, 6–19. https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.12.003

Hardy EM, Dereumeaux C, Guldner L, Briand O, Vandentorren S, Oleko A, et al. Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. Environ Int [Internet]. 2021;152:106481. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021001069

Harteloh P. Changes in cause-of-death statistics as a consequence of automated coding (in Dutch: Veranderingen in de doodsoorzakenstatistiek door automatisch coderen). Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2017;161(47):d1767.

Hayward, S. J., Gouin, T., & Wania, F. (2010). Comparison of four active and passive sampling techniques for pesticides in air. Environmental Science and Technology, 44(9), 3410–3416. https://doi.org/10.1021/es902512h
Hernández, A.F. & Menéndez, P. 2016. 'Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms.' *Int J Mol Sci* 17(4):461.

Holt, E., Bohlin-Nizzetto, P., Borůvková, J., Harner, T., Kalina, J., Melymuk, L., & Klánová, J. (2017). Using long-term air monitoring of semi-volatile organic compounds to evaluate the uncertainty in polyurethane-disk passive sampler-derived air concentrations. Environmental Pollution, 220, 1100–1111. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.030

Hung, C.-C., Huang, F.-J., Yang, Y.-Q., Hsieh, C.-J., Tseng, C.-C., & Yiin, L.-M. (2018). Pesticides in indoor and outdoor residential dust: a pilot study in a rural county of Taiwan. Environmental Science and Pollution Research, 25(23), 23349–23356. https://doi.org/10.1007/s11356-018-2413-4

Ismail AA, Wang K, Olson JR, Bonner MR, Hendy O, Abdel Rasoul G, et al. 2017. The impact of repeated organophosphorus pesticide exposure on biomarkers and neurobehavioral outcomes among adolescent pesticide applicators. J Toxicol Environ Heal Part A [Internet]. 2017 Jun 18;80(10–12):542–55. Available from: https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1362612

Jaga, Kushik, and Chandrabhan Dharmani. "Ocular toxicity from pesticide exposure: A recent review." Environmental health and preventive medicine 11.3 (2006): 102-107.

Janssen NAH, Hoekstra J, Houthuijs D, Jacobs J, Nicolaie A, Strak M. Effects of long-term exposure to ultrafine particles from aviation around Schiphol Airport. RIVM Report 2022-0068.

Jones, R.R., C.L. Yua, J.R. Nuckolsc, J.R. Cerhane, M. Airolaf, J.A. Rossg, K. Robienh, en M.H. Ward. 2014. 'Farm residence and lymphohematopoietic cancers in the Iowa Women's Health Study.' *Environ Res.* 133: 353-61.

Kalia L V, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet (London, England). 2015 Aug;386(9996):896–912.

Kamel, F., Tanner, C. M., Umbach, D. M., Hoppin, J. A., Alavanja, M. C. R., Blair, A., Comyns, K., Goldman, S. M., Korell, M., Langston, J. W., Ross, G. W., & Sandler, D. P. (2007). Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. American Journal of Epidemiology, 165(4), 364–374. https://doi.org/10.1093/aje/kwk024

Karr, Catherine J., Gina M. Solomon, and Alice C. Brock-Utne. "Health effects of common home, lawn, and garden pesticides." Pediatric Clinics of North America 54.1 (2007): 63-80.

Kim, Ki-Hyun, Ehsanul Kabir, and Shamin Ara Jahan. "Exposure to pesticides and the associated human health effects." Science of the total environment 575 (2017): 525-535.

KNMI. Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut. https://www.knmi.nl/kennis-en-datacentrum [last accessed February 2022]

Koekkoek PS, Rutten GEHM, Biessels GJ. Chapter 11 - Cognitive disorders in diabetic patients. In: Zochodne DW, Malik RABT-H of CN, editors. Diabetes and the Nervous System. Elsevier; 2014. p. 145–66.

Kunno, J., Ong-Artborirak, P., Panicharoen, P., Robson, M. G., & Siriwong, W. (2020). Pyrethroid Insecticides in Households from Urban Areas: An Association of the 3-PBA Metabolite and Hand Wipes. Annals of global health, 86(1), 55. https://doi.org/10.5334/aogh.2746

Lai, W. (2017). Pesticide use and health outcomes: Evidence from agricultural water pollution in China. Journal of Environmental Economics and Management, 86, 93–120. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jeem.2017.05.006

Lamberts H, Wood M. ICPC, international classification of primary care. Oxford University Press, USA; 1987.

Lebeau, F., Verstraete, A., Stainier, C., & Destain, M. F. (2011). RTDrift: A real time model for estimating spray drift from ground applications. Computers and Electronics in Agriculture, 77(2), 161–174. https://doi.org/10.1016/j.compag.2011.04.009

Lehmann E, Oltramare C, Nfon Dibié J-J, Konaté Y, de Alencastro LF. Assessment of human exposure to pesticides by hair analysis: The case of vegetable-producing areas in Burkina Faso. Environ Int [Internet]. 2018;111:317–31. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412017313338

Lester BM, Lagasse LL, Seifer R. Cocaine Exposure and Children: The Meaning of Subtle Effects. Science (80-) [Internet]. 1998 Oct

23;282(5389):633–4. Available from: https://doi.org/10.1126/science.282.5389.633

Li, L., Hughes, L., & Arnot, J. A. (2021). Addressing uncertainty in mouthing-mediated ingestion of chemicals on indoor surfaces, objects, and dust. Environment International, 146, 106266. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106266

Liu J, Schelar E. Pesticide exposure and child neurodevelopment: summary and implications. Workplace Health Saf [Internet]. 2012 May;60(5):235–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22587699

Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? Environ Health Perspect [Internet]. 2005 Sep;113(9):1234–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140634

López-Gálvez, N., Wagoner, R., Canales, R. A., de Zapien, J., Calafat, A. M., Ospina, M., Rosales, C., & Beamer, P. (2020). Evaluating imidacloprid exposure among grape field male workers using biological and environmental assessment tools: An exploratory study. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 230, 113625. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113625

Luo, D., T. Zhou, Y. Tao, Y. Feng, X. Shen & S. Meia. 2016. 'Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies.' *Sci Rep.* 6: 25768.

Mamane, A., Raherison, C., Tessier, J. F., Baldi, I., & Bouvier, G. (2015). Environmental exposure to pesticides and respiratory health. European Respiratory Review, 24(137), 462–473. https://doi.org/10.1183/16000617.00006114

Manthripragada AD, Costello S, Cockburn MG, Bronstein JM, Ritz B. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease. Epidemiology. 2010 Jan;21(1):87–94.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol [Internet]. 2013;12(3):244–52. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444221270323X

Montforts M.H.M.M., C.W.M. Bodar, C.E. Smit, J.M. Wezenbeek & A.G. Rietveld. 2019. 'Bestrijdingsmiddelen en omwonenden. Samenvattend rapport over blootstelling en mogelijke gezondheidseffecten.' RIVM Rapport 2019-0052.

Mostafalou S. & M. Abdollahi. 2017. 'Pesticides: an update of human exposure and toxicity.' *Arch. Toxicol.* 91(2):549-599.

Mostafalou S, Abdollahi M. The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence

and mechanisms. Toxicology [Internet]. 2018;409:44–52. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X1830180X

Mulder, Y.M., C.B. Ameling, O.R.P. Breugelmans & A. Dusseldorp. 2014. 'Verkenning van de variatie in ruimte en tijd van de incidentie van leukemie bij kinderen en jongeren in Nederland (1995-2010).' RIVM rapport 200112002/2014

Nankongnab, Noppanun, et al. "Difference in accidents, health symptoms, and ergonomic problems between conventional farmers using pesticides and organic farmers." Journal of agromedicine 25.2 (2020): 158-165.

Nielen, M, Weesie Y, Davids R, Winckers M, Korteweg L, de Leeuw E, Urbanus T, van Dijk L, Korevaar J, Wagner C, Hek K. Zorg door de huisarts. Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn: Jaarcijfers 2019 en trendcijfers 2015-2019. Utrecht: Nivel, 2020.

Nigatu, A.W., Bråtveit, M. & Moen, B.E. Self-reported acute pesticide intoxications in Ethiopia. BMC Public Health 16, 575 (2016). https://doi.org/10.1186/s12889-016-3196-5

Norén, E., Lindh, C., Rylander, L., Glynn, A., Axelsson, J., Littorin, M., Faniband, M., Larsson, E., & Nielsen, C. (2020). Concentrations and temporal trends in pesticide biomarkers in urine of Swedish adolescents, 2000-2017. Journal of exposure science & environmental epidemiology, 30(4), 756–767. https://doi.org/10.1038/s41370-020-0212-8

Nouchi R, Kawashima R. Improving Cognitive Function from Children to Old Age: A Systematic Review of Recent Smart Ageing Intervention Studies. Schulz D, editor. Adv Neurosci. 2014;2014:235479.

O'Brien LM. Chapter 29 - Cognitive and Behavioral Consequences of Obstructive Sleep Apnea. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, Gozal DBT-P and P of PSM (Second E, editors. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014. p. 231–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455703180000292

Oerlemans, A., Figueiredo, D. M., Mol, J. G. J., Nijssen, R., Anzion, R. B. M., van Dael, M. F. P., Duyzer, J., Roeleveld, N., Russel, F. G. M., Vermeulen, R. C. H., & Scheepers, P. T. J. (2021). Personal exposure assessment of pesticides in residents: The association between hand wipes and urinary biomarkers. Environmental Research, 199, 111282. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111282

Ohayo-Mitoko, Grace JA, et al. "Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers." Occupational and environmental medicine 57.3 (2000): 195-200.

Patel, D.M., S. Gyldenkærne, R.R. Jones, S.F. Olsen, G. Tikellis, C. Granström, T. Dwyer, L.T. Stayner, en M.H. Ward. 2020. Residential proximity to agriculture and risk of childhood leukemia and central

nervous system tumors in the Danish national birth cohort. *Environ. Int.* 143: 105955.

Park J, Kim H-J, Lee C-H, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Environ Res [Internet]. 2021;194:110703. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120316029

Peng P, Kievit RA. The Development of Academic Achievement and Cognitive Abilities: A Bidirectional Perspective. Child Dev Perspect [Internet]. 2020 Mar 1;14(1):15–20. Available from: https://doi.org/10.1111/cdep.12352

Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. Neurology. 2013 May;80(22):2035–41.

Poh, C., J.D. McPherson, J. Tuscano, Q. Li, A. Parikh-Patel, C.F.A. Vogel, M. Cockburn & T. Keegan. 2022. 'Environmental pesticide exposure and non-Hodgkin lymphoma survival: a population-based study.' *BMC Medicine* 20: 165.

Pourhassan B, Meysamie A, Alizadeh S, Habibian A, Beigzadeh Z. Risk of obstructive pulmonary diseases and occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. Public Health [Internet]. 2019;174:31–41. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033350619301714

Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. Neurotoxicology. 2000 Aug;21(4):435–40.

Quirós-Alcalá, L., Bradman, A., Nishioka, M. et al. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California: an observational measurement study. Environ Health 10, 19 (2011). https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-19

Raherison, C., Baldi, I., Pouquet, M., Berteaud, E., Moesch, C., Bouvier, G., & Canal-Raffin, M. (2019). Pesticides Exposure by Air in Vineyard Rural Area and Respiratory Health in Children: A pilot study. Environmental Research, 169, 189–195. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.002

Raherison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. Eur Respir Rev an Off J Eur Respir Soc. 2009 Dec;18(114):213–21.

Reedijk M, Huss A, Verheij RA, Peeters PH, Vermeulen RCH. Parkinson's disease case ascertainment in prospective cohort studies through combining multiple health information resources. PLoS One. 2020;15(7):e0234845.

Ritz, B., & Rull, R. P. (2008). Assessment of environmental exposures from agricultural pesticides in childhood leukaemia studies: challenges

and opportunities. Radiation Protection Dosimetry, 132(2), 148–155. https://doi.org/10.1093/rpd/ncn268

Rull, R.P., R. Gunier, J. Von Behren, A. Hertz, V. Crouse, P.A. Buffler, en P. Reynolds. 2009. Residential Proximity to Agricultural Pesticide Applications and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Environ. Res.* 109: 891-899.

Sai, Minnikanti Venkata Satya, et al. "Knowledge and perception of farmers regarding pesticide usage in a rural farming village, Southern India." Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine 23.1 (2019): 32.

Sarigiannis, D., & Karakitsios, S. (2018). Modeling complex exposures (No. IKEEBOOKCH-2020-090, pp. 81-125). Aristotle University of Thessaloniki.

Schikowski T, Mills IC, Anderson HR, Cohen A, Hansell A, Kauffmann F, et al. Ambient air pollution: a cause of COPD? Eur Respir J [Internet]. 2014 Jan 1;43(1):250 LP-263. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/43/1/250.abstract

Schildroth, S., Rodgers, K. M., Strynar, M., McCord, J., Poma, G., Covaci, A., & Dodson, R. E. (2022). Per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and persistent chemical mixtures in dust from U.S. colleges. Environmental Research, 206, 112530. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112530

Schinasi, L. & M.E. Leon. 2014. 'Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and Meta-Analysis.' *Int J Environ Res Public Health.* 11(4): 4449–4527.

Schummer, C., Salquèbre, G., Briand, O., Millet, M., & Appenzeller, B. M. (2012). Determination of farm workers' exposure to pesticides by hair analysis. Toxicology letters, 210(2), 203–210. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.11.019

Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. Mov Disord [Internet]. 2012 Apr 15;27(5):608–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508279

Simões, M., M. Brouwer, E. Krop, A. Huss, R.C.H. Vermeulen, C. Baliatsas, J. IJzermans, R. Verheij, N. Janssen, M. Marra, A.H. Wijga & A.G. Rietveld. 2018. 'Gezondheidsverkenning omwonenden van landbouwpercelen.' RIVM-Rapport 2018-0068.

Simões, M., A. Huss, L. Portengen, R. Vermeulen, C. Baliatsas, M. Dückers, R. Verheij, N. Janssen, K. Rijs & J.P. Zock. 2020. 'Health survey on people living in the direct vicinity of agricultural plots: additional analyses.' RIVM-Report 2020-0056.

Simões, M., A. Huss, M. Brouwer, E. Krop, N. Janssen, & R. Vermeulen. 2022. 'Residential proximity to crops and agricultural pesticide use and

cause-specific mortality: A prospective census-based cohort study in the Netherlands.' *Sci. Tot. Environ.* 81715: 152932. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969722000213?via%3Dihub

Slobbe LCJ, Füssenich K, Wong A, Boshuizen HC, Nielen MMJ, Polder JJ, Feenstra TL, van Oers HAM. Estimating disease prevalence from drug utilization data using the Random Forest algorithm. Eur J Public Health. 2019 Aug 1;29(4):615-621.

Stallones, Lorann, and Cheryl Beseler. "Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents." Annals of epidemiology 12.6 (2002): 389-394.

Sturner R. Chapter 77 - GENERAL PRINCIPLES OF PSYCHOLOGICAL TESTING. In: Carey WB, Crocker AC, Coleman WL, Elias ER, Feldman HMBT-D-BP (Fourth E, editors. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009. p. 763–9. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416033707000778

Thomson, J.A., S.E. Carozza, en L. Zhu. 2008. 'Geographic risk modeling of childhood cancer relative to county-level crops, hazardous air pollutants and population density characteristics in Texas.' *Environ. Health* 7:45.

Tsimbiri, Pamela F., et al. "Health impact of pesticides on residents and horticultural workers in the Lake Naivasha Region, Kenya." Occupational Diseases and Environmental Medicine 3.02 (2015): 24.

Upadhayay, Jyoti, et al. "Impact of pesticide exposure and associated health effects." Pesticides in crop production: physiological and biochemical action (2020): 69-88.

Van der Lei J, Duisterhout JS, Westerhof HP, van der Does E, Cromme PV, Boon WM, van Bemmel JH. The introduction of computer-based patient records in The Netherlands. Annals of internal medicine. 1993 Nov 15;119(10):1036-41.

Van der Mark M, Brouwer M, Kromhout H, Nijssen P, Huss A, Vermeulen R. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. Environ Health Perspect. 2012;120(3):340–7.

Van Maele-Fabry G, Hoet P, Vilain F, Lison D. Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Environ Int [Internet]. 2012;46:30–43. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412012001043

Van Schooneveld MMJ, Braun KPJ, van Rijen PC, van Nieuwenhuizen O, Jennekens-Schinkel A. The spectrum of long-term cognitive and functional outcome after hemispherectomy in childhood. Eur J Paediatr

Neurol [Internet]. 2016;20(3):376–84.
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109037981600009X

Veludo, A. F., Figueiredo, D. M., Degrendele, C., Masinyana, L., Curchod, L., Kohoutek, J., ... & Fuhrimann, S. (2022). Seasonal variations in air concentrations of 27 organochlorine pesticides (OCPs) and 25 current-use pesticides (CUPs) across three agricultural areas of South Africa. Chemosphere, 289, 133162.
https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133162

Verbeek JH, Whaley P, Morgan RL, Taylor KW, Rooney AA, Schwingshackl L, et al. An approach to quantifying the potential importance of residual confounding in systematic reviews of observational studies: A GRADE concept paper. Environ Int [Internet]. 2021;157:106868. Available from:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021004931

Verheij, R.A. NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn: Huisarts. [Netherlands Primary Care Database: General Practitioners]. Utrecht: NIVEL. Available online: https://www.Nivel.nl/en/Nivel-primary-care-database

Vermeulen, R.C.H., Y.M. Gooijer, G.W. Hoftijser, L.C.C. Lageschaar, D.M. Figueiredo, A. Huss, E.J.M. Krop, A. Oerlemans, P.T.J. Scheepers, F. van den Berg, H.J. Holterman, C.J.M. Jacobs, R. Kruijne, R., J.G.J. Mol, M. Wenneker, J.C. van de Zande, C.M. Kivits, J. Duyzer, M.G. Gerritsen-Ebben, & P.J.J. Sauer. 2019. 'Research on exposure of residents to pesticides in the Netherlands.'
https://www.bestrijdingsmiddelen-omwonenden.nl/english

Viegas, C., Dias, M., Almeida, B., Vicente, E., Candeias, C., Aranha Caetano, L., Carolino, E., & Alves, C. (2021). Loading Rates of Dust and Bioburden in Dwellings in an Inland City of Southern Europe. In Atmosphere (Vol. 12, Issue 3). https://doi.org/10.3390/atmos12030378

VoPham, T., Wilson, J. P., Ruddell, D., Rashed, T., Brooks, M. M., Yuan, J. M., Talbott, E. O., Chang, C. C. H., & Weissfeld, J. L. (2015). Linking pesticides and human health: A geographic information system (GIS) and Landsat remote sensing method to estimate agricultural pesticide exposure. Applied Geography, 62, 171–181.
https://doi.org/10.1016/j.apgeog.2015.04.009

Waheed, S., Halsall, C., Sweetman, A. J., Jones, K. C., & Malik, R. N. (2017). Pesticides contaminated dust exposure, risk diagnosis and exposure markers in occupational and residential settings of Lahore, Pakistan. Environmental Toxicology and Pharmacology, 56(November), 375–382. https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.11.003

Wang A, Costello S, Cockburn M, Zhang X, Bronstein J, Ritz B. Parkinson's disease risk from ambient exposure to pesticides. Eur J Epidemiol. 2011 Jul;26(7):547–55.

Wania, F., Shen, L., Lei, Y. D., Teixeira, C., & Muir, D. C. G. (2003). Development and Calibration of a Resin-Based Passive Sampling System for Monitoring Persistent Organic Pollutants in the Atmosphere.

Environmental Science & Technology, 37(7), 1352–1359. https://doi.org/10.1021/es026166c

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 2022.https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/

Wilson, N. K., Chuang, J. C., & Lyu, C. (2001). Levels of persistent organic pollutants in several child day care centers. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology, 11(6), 449–458. https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500190

Wofford, P., Segawa, R., Schreider, J., Federighi, V., Neal, R., & Brattesani, M. (2014). Community air monitoring for pesticides. Part 3: Using health-based screening levels to evaluate results collected for a year. Environmental Monitoring and Assessment, 186(3), 1355–1370. https://doi.org/10.1007/s10661-013-3394-x

Yan D, Zhang Y, Liu L, Shi N, Yan H. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. Vol. 96, Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2018.

11 Bijlagen

Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Bijlage 1 Actieve bestanddelen die mogelijk gerelateerd zijn aan de ziekte van Parkinson

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
1	maneb	Fungicide	dithio-carbamates and relatives	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	–
1	glyphosate	Herbicide	glycine	Aromatic Amino Acid Synthesis Inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	+
1	lindane	Insecticide	cyclodiene organochlorines	GABA-gated chloride channel blockers	+	+	+					–
1	benomyl	Fungicide	benzimidazoles	Cytoskeleton and motor protein	+	+	+					–
1	paraquat	Herbicide	bipyridylium	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem I)					+			–
1	chlorpyrifos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+				–
2	dichlofenthion	Fungicide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AchE) inhibitors	+	+						–
2	acephate	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+				–
2	azinphos-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+						–
2	chlorfenvinphos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+				–
2	demeton-s-methyl sulfone	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	diazinon	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	dichlorvos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+						–
2	ethoprophos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	–
2	etrimfos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	fonofos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	formothion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	heptenophos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	methamidophos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	dimethoate	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	–

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
2	mevinphos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	omethoate,	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	malathion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+			+
2	oxydemeton-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	methidathion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	parathion-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+				–
2	parathion-ethyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	phosalone	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+						–
2	phosphamidon	Insecticide	organophosphates	GABA-gated chloride channel blockers	+	+						–
2	phoxim	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+		+					–
2	sulfotep	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+						–
2	pirimiphos-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	+
2	thiometon	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	vamidothion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+						–
2	temephos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	trichlorfon	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	triazophos	Fungicide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AchE) inhibitors	+	+	+					–
2	carbetamide	Herbicide	carbamates	Inhibition of mitosis / microtubule organisation						+	+	–
2	asulam	Herbicide	carbamates	Inhibition of DHP (dihydropteroate) synthase	+	+	+	+	+	+	+	–
2	chlorpropham	Herbicide	carbamates	Inhibition of mitosis / microtubule organisation	+	+	+	+	+	+	+	–

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
2	propham	Herbicide	carbamates	Inhibition of mitosis / microtubule organisation	+	+	+	+				–
2	aldicarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+				–
2	benfuracarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+						–
2	butocarboxim	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	carbaryl	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+				–
2	carbofuran	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+			–
2	ethiofencarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+							–
2	methomyl	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+			–
2	oxamyl	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	+
2	pirimicarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	+
2	propoxur	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+					–
2	triazamate	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors		+	+	+				–
2	propamocarb	Fungicide	carbamates	lipid synthesis or transport / membrane integrity or function				+	+	+		+
2	methiocarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+	–
2	propamocarb hydrochloride	Fungicide	carbamates	lipid synthesis or transport / membrane integrity or function								+
2	*thiram*	*Insecticide*	*carbamates*	*Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors*	+	+	+	+	+	+	+	–
2	dienochlor	Insecticide	organochlorine	GABA-gated chloride channel blockers	+	+	+					–
2	cyfluthrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action			+	+				–
2	cypermethrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+							+
2	deltamethrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+	+	+	+	+

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
2	esfenvalerate	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+	+	+	+	+
2	fenvalerate	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+				–
2	lambda-cyhalothrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+	+	+	+	+
2	bifenthrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+					–
2	fenpropathrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+							–
2	permethrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+					–
2	transfluthrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action			+	+				–
2	pyrethrins	Insecticide	pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+		+	+	+	+	+	+
3	diethofencarb	Fungicide	n-phenyl carbamates	Cytoskeleton and motor protein	+	+	+	+	+	+	+	–
3	benthiavalicarb isopropyl	Fungicide	valinamide carbamates	lipid synthesis or transport / membrane integrity or function					+	+	+	+
3	pyraclostrobin	Fungicide	methoxy-carbamates	respiration						+	+	+
3	mancozeb	Fungicide	dithio-carbamates and relatives	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	–
3	metiram	Fungicide	dithio-carbamates and relatives	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	+
3	zineb	Fungicide	dithio-carbamates and relatives	Chemicals with multi-site activity	+	+	+					–

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
3	thiram	Fungicide	dithio-carbamates and relatives	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	–
3	endosulfan	Insecticide	cyclodiene organochlorines	GABA-gated chloride channel blockers	+							–
3	carbendazim	Fungicide	benzimidazoles	Cytoskeleton and motor protein	+	+	+	+	+			–
3	fuberidazole	Fungicide	benzimidazoles	Cytoskeleton and motor protein	+							–
3	thiabendazole	Fungicide	benzimidazoles	Cytoskeleton and motor protein	+	+	+	+	+	+	+	+
3	pencycuron	Fungicide	phenylurea	Cytoskeleton and motor protein	+	+	+	+	+	+	+	–
3	fluopicolide	Fungicide	pyridinylmethyl-benzamides	Cytoskeleton and motor protein					+	+	+	+
3	thiophanate-methyl	Fungicide	thiophanates	Cytoskeleton and motor protein	+	+	+	+	+	+	+	–
3	zoxamide	Fungicide	toluamides	Cytoskeleton and motor protein					+	+	+	+
3	diquat	Herbicide	bipyridylium	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem I)					+			–
3	diquat dibromide	Herbicide	bipyridylium	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem I)	+	+	+	+				–
3	glyphosate-trimesium	Herbicide	glycine derivative	Aromatic Amino Acid Synthesis Inhibitors	+	+	+	+				+
3	fipronil	Insecticide	phenylpyrazoles (fiproles)	GABA-gated chloride channel blockers			+	+	+			–
3	guazatine	Fungicide	bis-guanidines	Chemicals with multi-site activity	+	+	+					–
3	paraquat-dichloride	Herbicide	quarternary ammonium compound	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem I)	+	+	+	+				–
3	chlorothalonil	Fungicide	chloronitriles (phthalonitriles)	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	–

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
3	copper hydroxide	Fungicide	inorganic compound	Chemicals with multi-site activity			+					+
3	copper oxychloride	Fungicide	inorganic compound	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+			+
3	fosetyl	Fungicide	ethyl phosphonates	Chemicals with multi-site activity					+	+	+	+
3	captan	Fungicide	phthalimides	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	+
3	folpet	Fungicide	phthalimides	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	+
3	dithianon	Fungicide	quinones (anthra-quinones)	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	+
3	dichlofluanid	Fungicide	sulfamides	Chemicals with multi-site activity	+	+	+					–
3	tolylfluanid	Fungicide	sulfamides	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+			–
3	anilazine	Fungicide	triazine	Chemicals with multi-site activity	+							–
3	sulphur	Fungicide	sulphur	Chemicals with multi-site activity	+	+	+	+	+	+	+	–
4	1,3-dichloropropene	fumigant	Halogenated hydrocarbon	Soil fumigant that penetrates into the nematodes via mouth and cuticle								?
4	chlormequat	Plant growth regulator	Quarternary ammonium compound	Inhibits cell elongation	+	+	+	+	+	+	+	+
4	chlorotoluron	Herbicide	urea	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem II)	+							+
4	cymoxanil	Fungicide	cyanoacetamide-oxime	Unknown mode of action	+	+	+	+	+	+	+	+
4	dinoterb	Herbicide	dinitrophenol	Uncoupling (Membrane disruption)	+	+						–
4	fenpropimorph	Fungicide	morpholines	sterol biosynthesis in membranes	+	+	+	+	+	+	+	–
4	fluazifop	Metabolite	Unclassified	Selective, systemic, absorbed by leaves								–
4	fluroxypyr	Herbicide	pyridine	Growth Regulators	+	+	+	+	+	+	+	+

Prioriteit[1]	Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland							
					1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	nu
			carboxylic acid									
4	isoproturon	Herbicide	urea	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem II)	+	+	+	+	+	+	+	–
4	mcpa	Herbicide	phenoxy-carboxylic-acid	Growth Regulators	+	+	+	+	+			+
4	mecoprop	Herbicide	Aryloxyalkanoic acid	Selective, systemic, absorbed by leaves with translocation. Synthetic auxin.								–
4	metam-sodium	Herbicide Fungicide Nematicide Insecticide	carbamates	Soil fumigant, binds to oxygen carrying molecules and prevents tissues from using oxygen.								+
4	metobromuron	Herbicide	urea	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem II)	+	+	+					+
4	metribuzin	Herbicide	triazinone	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem II)	+	+	+	+	+	+	+	+
4	monolinuron	Herbicide	urea	Photosynthesis Inhibitors (Photosystem II)	+	+	+	+				–
4	prochloraz	Fungicide	imidazoles	sterol biosynthesis in membranes	+	+	+	+	+	+	+	+
4	triadimenol	Fungicide	triazoles	sterol biosynthesis in membranes	+	+	+	+	+	+	+	–
5	dieldrin	Insecticide	organochlorine	GABA-gated chloride channel blockers								–
5	rotenone	Insecticide	plant derived	Mitochondrial complex I electron transport inhibitor.								–
5	DDT	Insecticide	Organochlorine	Sodium channel modulator								–

[1] Prioriteiten:

1. Werkzame bestanddelen die in verschillende studies in verband worden gebracht met parkinson
2. Werkzame bestanddelen die behoren tot de groepen organofosfaten, carbamaten of gechloreerde koolwaterstoffen, die in verband worden gebracht met parkinson
3. Werkzame bestanddelen die dezelfde werking hebben als de werkzame bestanddelen met prioriteit 1
4. Werkzame bestanddelen die in een eerdere Nederlandse studie door Brouwer et al. (2017) in verband werden gebracht met parkinson en nog niet in de eerdere prioriteitscategorieën waren opgenomen
5. Werkzame bestanddelen die in verband worden gebracht met parkinson maar waarvan het gebruik niet wordt gemeld in de enquêtes onder boeren uit de periode 1995-2016

Bijlage 2 Actieve bestanddelen die mogelijk verband houden met problemen wat betreft de cognitieve functie bij kinderen

*Bestrijdingsmiddelen die in de periode 2008-2020 in Nederland werden gebruikt volgens de enquêtes onder boeren van 1995 tot 2020 (Bron: CBS). * 2020: voorlopige gegevens.*

Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland								Huidig gebruik in EU
				1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	2020*	
endosulfan	Insecticide	cyclodiene organochlorines	GABA-gated chloride channel blockers	+								–
lindane	Insecticide	cyclodiene organochlorines	GABA-gated chloride channel blockers	+	+	+						–
dienochlor	Insecticide	organochlorine	GABA-gated chloride channel blockers	+	+	+						–
acephate	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+					–
azinphos-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+							–
chlorfenvinphos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+					–
chlorpyrifos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+					–
demeton-s-methyl sulphone	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
diazinon	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
dichlofenthion	Fungicide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AchE) inhibitors	+	+							–
dichlorvos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase	+	+							–

Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland								Huidig gebruik in EU
				1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	2020*	
			(AChE) inhibitors									
dimethoate	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		–
ethoprophos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		–
etrimfos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
fonofos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
formothion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
heptenophos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
malathion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+				+
methamidophos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
methidathion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
mevinphos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
omethoate	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
oxydemeton-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
parathion-ethyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–

Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland								Huidig gebruik in EU
				1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	2020*	
parathion-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+					–
phosalone	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+							–
phosphamidon	Insecticide	organophosphates	GABA-gated chloride channel blockers	+	+							–
phoxim	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+		+						–
pirimiphos-methyl	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		+
sulfotep	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+							–
temephos	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
thiometon	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
triazophos	Fungicide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AchE) inhibitors	+	+	+						–
trichlorfon	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
vamidothion	Insecticide	organophosphates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+							–
pyrethrins	Insecticide	pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+		+	+	+	+	+		+
bifenthrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve	+	+	+						–

Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland								Huidig gebruik in EU
				1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	2020*	
			action									
cyfluthrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+							–
cypermethrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+								+
deltamethrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+	+	+	+		+
esfenvalerate	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+	+	+	+		+
fenpropathrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+								–
fenvalerate	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+					–
lambda-cyhalothrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+	+	+	+	+		+
permethrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve action	+	+	+						–
transfluthrin	Insecticide	pyrethroids pyrethrins	Sodium channel modulators Nerve	+	+							–

Actieve bestanddeel (ENG)	Type	Chemische groep (ENG)	Werking (ENG)	Gebruik in Nederland								Huidig gebruik in EU
				1995	1998	2000	2004	2008	2012	2016	2020*	
			action									
aldicarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+					–
benfuracarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+							–
butocarboxim	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
carbaryl	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+					–
carbofuran	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+				–
ethiofencarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+								–
methiocarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		–
methomyl	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+				–
oxamyl	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		+
pirimicarb	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		+
propoxur	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+						–
thiram	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+	+	+	+	+	+		–
triazamate	Insecticide	carbamates	Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors	+	+							–

Bijlage 3 Steekproefgrootteberekeningen voor een patiënt-controleonderzoek voor verschillende OR's en verschillende percentages blootgestelde woningen

(Totale aantallen benodigde patiënten plus controles, uitgaande van een verhouding van 1:1)

% blootgestelde niet-stedelijke inwoners	OR=1,40	OR=1,45	OR=1,50	OR=1,55	OR=1,60	OR=1,65	OR=1,70	OR=1,75	OR=1,80	OR=1,85
5	5048	4080	3378	2854	2450	2130	1876	1668	1494	1350
10	2712	2196	1822	1542	1326	1156	1020	908	814	738
15	1948	1580	1314	1114	960	838	740	660	594	538
20	1580	1284	1070	908	784	686	608	542	488	444
25	1372	1118	932	794	686	602	532	476	430	392
30	1246	1018	850	724	628	552	490	438	396	360
35	1170	958	802	684	594	522	464	416	378	344
40	1128	924	776	664	576	508	452	406	368	336
45	1114	914	768	658	572	504	450	406	368	336
50	1122	922	776	666	580	512	458	412	376	344
55	1152	948	800	688	600	530	474	428	390	358
60	1208	996	842	724	634	562	502	454	414	380



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport