



Rapport 320017001/2008

S. Dekkers | J. van Benthem | A.H. Piersma | P.E.D. Eysink | A.J. Baars

Ziektelast van effecten op de voortplanting ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek

Best professional judgement

RIVM Rapport 320017001/2008

Ziektelast van effecten op de voortplanting ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek

Best professional judgement

S. Dekkers
J. van Benthem
A.H. Piersma
P.E.D Eysink
A.J. Baars

Contact:
Susan Dekkers
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting
susan.dekkers@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, in het kader van project E320017

© RIVM 2008

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'.

Rapport in het kort

Ziektelast van effecten op de voortplanting ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek

Best professional judgement

Contact met chemicaliën op de werkvloer kan gevolgen hebben voor de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen of voor de ontwikkeling van het nageslacht. Er zijn echter te weinig gegevens beschikbaar om alle gevolgen van dergelijke arbeidsgerelateerde blootstellingen te kwantificeren.

Om daar toch een indicatie van te krijgen, heeft het RIVM de ziektelast van vijf gevolgen (waaronder miskramen en aangeboren afwijkingen) en vier stofgroepen (zoals bestrijdings- en oplosmiddelen) geschat. Bij elkaar opgeteld bedraagt dit ongeveer 400 Disability Adjusted Life Years (DALY's). Dat is 1 procent van het totaal aantal DALY's voor effecten op de voortplanting onder de werkende bevolking (ongeacht de oorzaak). De onzekerheidsmarge van deze schatting is groot doordat beschikbare gegevens beperkt zijn en aannames in de berekeningen onzeker zijn.

Het begrip ziektelast is een maatstaf om de gevolgen van ziekten en aandoeningen te kwantificeren, en wordt uitgedrukt in DALY's. Het combineert gezondheidsverlies door verminderde kwaliteit van leven en door vroegtijdig overlijden.

Bij het onderzoek waren veel deskundigen betrokken. Zij zijn geraadpleegd over de afbakening, uitgangspunten, aannames en berekeningsmethode. Hun meningen liepen sterk uiteen. Bijvoorbeeld of de ziektelast van een miskraam alleen geldt voor de vrouw, of ook voor het ongeboren kind of de man.

Slechts een klein aantal deskundigen deed een uitspraak over de verwachte totale jaarlijkse ziektelast voor effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan stoffen. Hun schattingen liepen uiteen van 100 tot 10.000 DALY's.

Deze ziektelast neemt daarmee een middenpositie in ten opzichte van de totale ziektelasten van negen andere aandoeningen door beroepsmatige blootstelling aan stoffen, waarover het RIVM eerder heeft gerapporteerd.

Trefwoorden: chemicaliën, werkplek, voortplanting, ziektelast, DALY.

Abstract

The burden of disease of the effects of chemical exposure in the workplace on human reproduction

Best professional judgement

Paternal and maternal occupational exposure to chemicals may adversely affect human fertility and/or the development of the offspring of exposed individuals. To date, however, the data available are insufficient to enable all of the consequences of such work-related exposures to be quantified.

In order to obtain an indication of the significance of these consequences, the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has estimated the burden of disease of five clinical outcomes (such as spontaneous abortion and congenital abnormalities) and four groups of substances (such as pesticides and solvents). Taken together, these factors account for approximately 400 disability-adjusted life years (DALYs), which is 1% of the total amount of DALYs associated with reproductive effects among the working population (regardless of cause). Due to a lack of data and the uncertainty in various assumptions, the uncertainty margin of this estimate is quite large.

The burden of disease is a concept used to quantify the consequences of illnesses relative to a disease-free situation. It is expressed in DALYs, a health gap measure which combines the time lived with disability (decreased quality of life) and the time lost due to untimely death.

Many experts actively participated in this project as consultants on the delineations, points of departure, assumptions and the methods of calculation. Opinions varied greatly on a number of topics, such as whether the burden of disease of a spontaneous abortion only applies to the woman or also to her partner and/or unborn child.

Only a few experts gave their opinion on the magnitude of total burden of disease of reproductive effects caused by chemical exposure in the workplace. These estimates varied between 100 and 10,000 DALYs. This range falls approximately in the middle of the range of the burdens of disease of nine other disorders caused by chemical exposure in the workplace that have previously been reported by RIVM.

Key words: chemicals, workplace, human reproduction, burden of disease, DALY.

Inhoud

Samenvatting	9
1 Inleiding	11
1.1 Achtergrond	11
1.2 Vraagstelling	12
1.3 Probleemstelling	12
1.3.1 Keuze in uitgangspunten	12
1.3.2 Beschikbare gegevens over het vóórkomen van effecten op de voortplanting	12
1.3.3 Aandeel van stoffen op de werkplek in het ontstaan van de effecten	13
1.3.4 Wegingsfactoren voor effecten op de voortplanting	13
2 Projectuitvoering en methoden	15
2.1 Inventarisaties	15
2.1.1 Het vóórkomen van effecten op de voortplanting	15
2.1.2 Stoffen op de werkplek en effecten op de voortplanting	15
2.2 ‘Best professional judgement’	16
2.3 Ziektelastberekeningen	16
3 Het vóórkomen van effecten op de voortplanting	17
3.1 Voortplanting	17
3.2 Enkele cijfers betreffende de voortplanting in Nederland	18
3.3 Effecten op de voortplanting	19
3.4 Effecten op de voortplanting bij de man	21
3.4.1 Verminderde kwantiteit, kwaliteit en/of motiliteit van zaadcellen	21
3.5 Effecten op de voortplanting bij de vrouw	21
3.5.1 Verstoring menstruele cyclus	21
3.5.2 Spontane abortus en doodgeboren kind	21
3.6 Effecten op de voortplanting bij de vrouw en/of man	22
3.6.1 Ongewenste kinderloosheid	22
3.6.2 Verlengde tijd-tot-zwangerschap (TTZ)	23
3.7 Effecten op het nageslacht	24
3.7.1 Vroege kindersterfte	24
3.7.2 Vroeggeboorte	24
3.7.3 Verlaagd geboortegewicht	25
3.7.4 Aangeboren afwijkingen	26
3.8 Conclusie	32
4 Aandeel van stoffen op de werkplek in het ontstaan van schadelijke effecten op de voortplanting	35
4.1 Inleiding	35
4.2 Wetenschappelijke literatuur	35
4.2.1 Globaal overzicht	36
4.2.2 Effecten op de voortplanting bij de vrouw	37
4.2.3 Effecten op de voortplanting bij de man	38
4.2.4 Effecten op het nageslacht	40
4.3 Interviews deskundigen	44
4.4 Conclusie	44
5 Wegingsfactoren	45

6	Best professional judgment	49
6.1	Inleiding	49
6.2	Opzet vragenlijst en workshop	49
6.3	Resultaten van de vragenlijst en workshop	50
6.4	Conclusies	58
7	Case studies	61
7.1	Selectie cases	61
7.2	Berekeningsmethode	61
7.2.1	Inleiding	61
7.2.2	Ziektelast berekend door VTV	61
7.2.3	Incidentie in plaats van prevalentie	62
7.2.4	De PAR-benadering	62
7.2.5	Ziektelast voor man, vrouw en/of kind?	63
7.2.6	De berekeningsmethode voor het schatten van de ziektelast	63
7.3	Aannames en uitgangspunten	64
7.4	Blootstelling aan cytostatica	66
7.4.1	Inleiding	66
7.4.2	Relatieve Risico's of Odds Ratio's	66
7.4.3	De omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking	67
7.4.4	Het Populatie Attributief Risico voor cytostatica	70
7.5	Blootstelling aan anesthesiegassen	70
7.5.1	Inleiding	70
7.5.2	Relatieve Risico's of Odds Ratio's	71
7.5.3	De omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking	71
7.5.4	Het Populatie Attributief Risico voor anesthesiegassen	74
7.6	Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen	75
7.6.1	Inleiding	75
7.6.2	Relatieve Risico's of Odds Ratio's voor bestrijdingsmiddelen	75
7.6.3	Omvang van de blootgestelde werkzame bevolking	76
7.6.4	Het Populatie Attributief Risico voor bestrijdingsmiddelen	76
7.7	Blootstelling aan oplosmiddelen	76
7.7.1	Relatieve Risico's of Odds Ratio's voor oplosmiddelen	76
7.7.2	Omvang van de blootgestelde werkzame bevolking	77
7.7.3	Het Populatie Attributief Risico voor oplosmiddelen	77
7.8	Ziektelast voor de geselecteerde effecten en blootstellingen	78
8	Conclusies en discussie	81
8.1	Algemeen	81
8.2	Ziektelast van de geselecteerde casussen	81
8.3	Beperkingen van incidentie cijfers	82
8.4	Beperkingen van risicogetallen	82
8.5	Beperkingen van wegingsfactoren	82
8.5.1	Algemeen	83
8.5.2	Aannames	83
8.5.3	Cijfers over de incidentie van effecten op de voortplanting	83
8.5.4	Wegingsfactoren	83
8.5.5	Betrouwbaarheidsintervallen van risicogetallen	83
8.5.6	Andere getallen	84
8.5.7	Totaal	84
8.6	Conclusie	84

Referenties	87
Dankwoord	97
Bijlage 1: Aangeboren afwijkingen	99
Bijlage 2: Vragenlijst	103
Bijlage 3: Epidemiologische case studies	111

Samenvatting

In Nederland wordt in circa 30% van de bedrijven regelmatig gewerkt met stoffen (chemicaliën). Voor veel stoffen zijn de gezondheidsrisico's die hiermee gepaard gaan goed bekend. Wanneer echter primair gekeken wordt naar het optreden van daadwerkelijke ziekten en aandoeningen is het buitengewoon moeilijk om vast te stellen welke effecten nu exact het gevolg zijn van blootstelling aan welke stoffen. In 2005 heeft het RIVM in opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid een verkenning uitgevoerd naar de situatie in Nederland waarbij tien belangrijke ziekten en aandoeningen werden onderzocht. Voor negen ziekten/aandoeningen was het mogelijk om een schatting te maken van de ziektelast als gevolg van werkgerelateerde blootstelling aan stoffen, zij het vaak met een aanzienlijke onzekerheidsmarge. Voor effecten op de voortplanting bleek het echter niet mogelijk te zijn om binnen de randvoorwaarden van het onderzoek te komen tot enigszins betrouwbare schattingen van de ziektelast (Baars et al., 2005). De drie belangrijkste redenen daarvoor waren: 1) het ontbreken van betrouwbare kwantitatieve gegevens over het vóórkomen van aandoeningen voor nagenoeg alle effecten op de voortplanting, 2) het niet kunnen vaststellen van de bijdrage van stoffen, en 3) het ontbreken van wegingsfactoren voor de verschillende effecten op de voortplanting.

Op verzoek van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid wordt in dit onderzoek met behulp van a) een meer diepgaande analyse van beschikbare data en literatuur en b) het raadplegen van deskundigen, onderzocht of het toch mogelijk is om tot een schatting van die ziektelast te komen. Omdat er onvoldoende betrouwbare kwantitatieve gegevens beschikbaar zijn om tot een integraal beeld van de ziektelast van alle mogelijke effecten op de voortplanting te komen, is er voor gekozen om voor een aantal afgebakende effecten en (groepen van) stoffen de ziektelast ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek te schatten.

Het onderzoek bestaat uit drie fasen. In de eerste fase, de inventarisatie, is een afbakening gemaakt van effecten en (groepen van) stoffen waarvoor vermoedelijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om een (semi)-kwantitatieve inschatting van de ziektelast in Nederland mogelijk te kunnen maken. De tweede fase bestaat uit het raadplegen van verschillende deskundigen over de uitgangspunten, aannames, berekeningsmethode en uitkomsten van deze ziektelastberekeningen. In de derde fase zijn met behulp van de gevonden gegevens ziektelastberekeningen voor de geselecteerde effecten en stof(groepen) uitgevoerd.

Op basis van een aantal internet- en literatuursearces en gesprekken met verschillende deskundigen op het gebied van beroepsziekten en de reproductietoxicologie en -epidemiologie is gekozen voor een afbakening tot een vijftal effecten (te weten verminderde spermakwaliteit, spontane abortus, verlengde tijd tot zwangerschap, verlaagd geboortegewicht, en aangeboren afwijkingen) en een vier-tal stofgroepen (namelijk bestrijdingsmiddelen, oplosmiddelen, anesthesiegassen, en cytostatica).

Om de bijdrage van beroepsmatige blootstelling aan een specifieke (groep van) stoffen in de ziektelast voor een specifieke ziekte/aandoening te schatten moet een aantal uitgangspunten en aannames worden gedaan. Om te beginnen is het nodig om duidelijk te definiëren wat onder ziekte wordt verstaan, wat de ernst hiervan is en op welke persoon de berekende ziektelast betrekking heeft. Daarnaast moet worden bepaald hoe de ziektelast berekend moet worden. Vervolgens moet worden bepaald op welke manier de hiervoor benodigde gegevens het beste kunnen worden verkregen, waarbij het bij gebrek aan voldoende gegevens noodzakelijk kan zijn om een aantal aannames te doen en/of enkele simplificaties toe te passen.

Aan de hand van een uitgewerkt voorbeeld van de ziektelastberekening van spontane abortus door beroepsmatige blootstelling aan cytostatica, zijn de keuzes met betrekking tot de uitgangspunten, aannames, en berekeningsmethode van dit type ziektelastberekeningen tijdens een workshop aan

verschillende deskundigen voorgelegd. Hierbij bleek de mening van de deskundigen op een aantal punten redelijk overeen te komen, doch op een aantal andere punten sterk uiteen te lopen. Slechts een klein aantal deskundigen achtte zich in staat om een uitspraak te doen ten aanzien van de door hen verwachte jaarlijkse ziektelast voor effecten op de voortplanting door arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling. Anderen vinden het berekenen van DALY's op populatieniveau niet zinvol en zijn van mening dat het de voorkeur verdient om specifieke situaties te onderzoeken en te verbeteren. Op basis van de uitkomsten van de workshop wordt geconcludeerd dat het schatten van de totale ziektelast voor effecten op de voortplanting door arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling in het algemeen niet mogelijk is. Slechts voor een klein aantal combinaties van effecten en stofgroepen kan, op basis van zeer beperkte onderzoeksgegevens en een groot aantal veronderstellingen waarvoor geen 'harde' gegevens aanwezig zijn, een ruwe schatting gemaakt worden.

Naar aanleiding van de door de deskundigen gemaakte opmerkingen op de voorbeeldberekening en de in de workshop gepresenteerde getallen, is een aantal keuzes met betrekking tot de uitgangspunten, aannames, en berekeningsmethode voor het schatten van de ziektelast aangepast. Vervolgens zijn deze keuzes toegepast in de berekening van ziektelast voor de vijf geselecteerde effecten door beroepsmatige blootstelling aan de vier geselecteerde stofgroepen. De uitkomsten van deze berekeningen leverden bij elkaar opgeteld een geschatte jaarlijkse ziektelast van ongeveer 400 DALY's op. Dit is naar schatting 1% van de totale jaarlijkse ziektelast van de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting (ongeacht de oorzaak) van ongeveer 40.000 DALY's. Zevenentachtig procent van deze 400 DALY's komt voor rekening van het eindpunt 'verlengde tijd tot zwangerschap', grotendeels veroorzaakt door blootstellingen aan bestrijdingsmiddelen en oplosmiddelen.

Deze schatting heeft een grote onzekerheidsmarge door de beperktheid van de beschikbare gegevens en door een aantal onzekere aannames in de berekeningen. Vanwege de toegepaste selecties in blootstellingen en effecten is dit slechts een deel van de totale ziektelast van schadelijke effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling aan stoffen onder arbeidsomstandigheden.

Een minderheid van de deskundigen was bereid om een schatting van deze totale jaarlijkse ziektelast te geven: deze schattingen liepen uiteen van 100 tot 10.000 DALY's. Daarmee zou de jaarlijkse ziektelast van schadelijke effecten op de voortplanting door (recente) arbeidsgerelateerde blootstelling aan stoffen een middenpositie innemen in het totaal van de jaarlijkse ziektelasten van tien ziekten en aandoeningen als gevolg van blootstelling aan stoffen onder arbeidsomstandigheden zoals voor 2000 geschat door Baars et al. (2005).

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

In Nederland wordt in circa 30% van de bedrijven regelmatig gewerkt met stoffen (chemicaliën). Voor veel stoffen zijn de gezondheidsrisico's die hiermee gepaard gaan goed bekend. Wanneer echter primair gekeken wordt naar het optreden van daadwerkelijke ziekten en aandoeningen is het buitengewoon moeilijk om vast te stellen welke effecten nu exact het gevolg zijn van blootstelling aan welke stoffen.

Het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) heeft in 2005 aangegeven behoefte te hebben aan (meer) inzicht in de gezondheidseffecten van blootstelling aan stoffen op de werkplek. In dat kader heeft het RIVM een verkenning uitgevoerd naar de situatie in Nederland; het betreffende rapport werd eind 2005 uitgebracht (Baars et al., 2005). Er werden tien belangrijke ziekten en aandoeningen onderzocht: astma en COPD (chronische obstructieve longziekten), cardiovasculaire aandoeningen, contacteczeem, chronische toxische encefalopathie (organisch psychosyndroom, schildersziekte), huidkanker, longkanker, mesotheliom / asbestose / longkanker ten gevolge van asbest, rhinitis en rhinosinusitis, toxische inhalatiekoorts, en effecten op de voortplanting. Voor negen ziekten/aandoeningen was het mogelijk om een schatting te maken van de ziektelast als gevolg van werkgerelateerde blootstelling aan stoffen, zij het vaak met een aanzienlijke onzekerheidsmarge. Voor effecten op de voortplanting ten gevolge van blootstelling aan stoffen op werkplek bleek het echter niet mogelijk.

De ziektelast van een specifieke ziekte/aandoening in een populatie wordt uitgedrukt in DALY's ('disability adjusted life years'), een concept gepresenteerd door Murray en Lopez (1996) in opdracht van de World Health Organization (zie voor gebruik van het concept ook WHO, 2005). Deze ziektelast, oftewel het gezondheidsverlies (gemeten in tijdseenheden) is samengesteld uit twee componenten: [1] het verlies aan kwantiteit van leven (verlies aan levensverwachting in jaren door vroegtijdige sterfte), en [2] het verlies aan kwaliteit van leven (verlies door jaren in ziekte doorgebracht). Deze laatste component wordt vermenigvuldigd met een factor tussen 0 en 1 die maatgevend is voor de ernst van de ziekte. Vervolgens worden beide componenten bij elkaar opgeteld. Het aantal DALY's is daarmee een kwantitatieve maat voor het aantal gezonde levensjaren dat een populatie verliest door ziekten. In de berekening van DALY's worden namelijk vier belangrijke aspecten van ziekten meegenomen: het aantal mensen dat aan de ziekte lijdt, de ernst van de ziekte, de sterfte eraan, en de leeftijd waarop de ziekte optreedt.

Zoals hierboven al aangegeven bleek het in 2005 voor het brede scala van effecten op de voortplanting (reproductie-effecten) niet mogelijk te zijn om binnen de randvoorwaarden van het onderzoek te komen tot enigszins betrouwbare schattingen van de ziektelast (Baars et al., 2005). De drie belangrijkste redenen daarvoor waren:

1. het ontbreken van betrouwbare kwantitatieve gegevens over het vóórkomen van aandoeningen voor nagenoeg alle effecten op de voortplanting;
2. het niet kunnen vaststellen van de bijdrage van stoffen;
3. het ontbreken van wegingsfactoren voor de verschillende effecten op de voortplanting.

Toch heeft het ministerie van SZW de behoefte om voor effecten op de voortplanting de bijdrage van blootstelling aan stoffen op de werkplek verder te onderzoeken; ook in politieke zin is hierover een toezegging gedaan. Het verzoek is nu dan ook om met behulp van a) een meer diepgaande analyse van beschikbare data en literatuur en b) het raadplegen van deskundigen te onderzoeken of het mogelijk is om tot een schatting van die ziektelast te komen.

1.2 Vraagstelling

Het ministerie van SZW vraagt in concreto het volgende:

1. Maak op basis van aanvullende gegevens en/of peer reviewed beoordelingen alsnog een schatting van de DALY's en sterftegegevens, en van het aandeel daarvan dat gerelateerd is aan beroepsmatige blootstelling aan gevaarlijke stoffen.
2. Maak daarbij onderscheid tussen (1) de effecten op de ongeboren vrucht (ontwikkelingstoxiciteit en teratogeniteit) en (2) de effecten op de fertiliteit (verminderde vruchtbaarheid of andere reproductiestoornissen).
3. Differentieer zoveel mogelijk naar branches, beroepsgroepen en categorieën van stoffen.

In deze vraagstelling ligt besloten dat er mogelijk door middel van een andere benadering wél een kwantitatieve inschatting van de ziektelast ten gevolge van effecten op de voortplanting kan worden gemaakt, én dat deze op branche- of beroepsgroepenniveau gedetailleerd kan worden. De verwachting is echter dat er niet voor alle onderdelen voldoende gegevens en/of kennis beschikbaar zijn om tot een integraal beeld te komen dat voldoet aan bovenstaand verwachtingspatroon. Het lijkt echter wel mogelijk om voor een aantal afgebakende effecten en/of arbeidssituaties tot een verdergaand inzicht te komen van de ziektelast ten gevolge van effecten op de voortplanting veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling aan stoffen. Daarnaast kan door raadpleging van deskundigen getracht worden om tot een bredere kwantitatieve of semi-kwantitatieve inschatting te komen van de bijdrage van arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling in het ontstaan van diverse effecten op de voortplanting.

1.3 Probleemstelling

In het voorgaande RIVM-onderzoek (Baars et al., 2005) is een aantal problemen geïdentificeerd, die hieronder met enige toelichting worden weergegeven.

1.3.1 Keuze in uitgangspunten

Blootstelling aan stoffen kan leiden tot zowel effecten op de ongeboren vrucht als effecten op de voortplanting. Beide type effecten worden in de toxicologie samengevat onder de noemer 'reproductie-effecten'. Het uitgangspunt bij DALY-berekeningen is de ziekte. Voor effecten op de voortplanting is het niet altijd duidelijk of deze als 'ziekte' kunnen worden aangemerkt. Een verminderde spermakwaliteit bijvoorbeeld, zal voor de betrokken persoon meestal niet tot een duidelijk ziektebeeld leiden. De ziektelast van de man zou in dit opzicht als verwaarloosbaar kunnen worden beschouwd. Wanneer er echter een kindwens is en het door een verminderde spermakwaliteit voor de man niet mogelijk is om kinderen te krijgen, kan dit aanzienlijke psychische en sociale gevolgen hebben. In dit opzicht is er wel degelijk een ziektelast van de man en diens partner. Het is dus nodig om binnen dit project duidelijk te definiëren op welke persoon de berekende ziektelast betrekking heeft. Om tot een schatting van de ziektelast te komen dienen naast fundamentele vragen ten aanzien van de definitie ook vragen met betrekking tot de ernst van de verschillende effecten op de voortplanting te worden beantwoord. Hierbij is vooral belangrijk hoe dergelijke effecten gewogen dienen te worden.

1.3.2 Beschikbare gegevens over het vóórkomen van effecten op de voortplanting

In het voorgaande RIVM-onderzoek (Baars et al., 2005) werd structureel uitgegaan van de beschikbare gegevens die verzameld zijn door het Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen (VTV) van het RIVM. Voor effecten op de voortplanting waren echter alleen cijfers van het CBS

beschikbaar in de vorm van het aantal kinderen dat per jaar geboren wordt met (structurele) aangeboren afwijkingen. Blootstelling aan stoffen zou echter ook kunnen leiden tot afstoting van de vrucht (miskraam – spontane abortus). Gegevens over het aantal miskramen in Nederland zijn schaars en onderhevig aan onderrapportage omdat er ten eerste een deel niet gerapporteerd wordt en ten tweede een deel in het geheel niet opgemerkt wordt, namelijk in die gevallen waarin de miskraam zeer vroeg in de ontwikkeling optreedt. Data betreffende het aantal mensen dat in Nederland een verminderde vruchtbaarheid kent, zijn eveneens niet direct beschikbaar.

1.3.3 Aandeel van stoffen op de werkplek in het ontstaan van de effecten

Door het grote scala van effecten op de voortplanting en het belang van het tijdstip van blootstelling van de vader en/of de moeder, is het veelal moeilijk om een duidelijk verband tussen blootstelling en effect te leggen. De studies hierover zijn niet eenduidig in hun bevindingen (Copius Peereboom-Stegeman, 1997; Lawson et al., 2006). Vele stoffen worden in verband gebracht met effecten op de voortplanting; voor sommige daarvan is voldoende bewijs, voor andere betreft het vooral een verdenking. De totale bijdrage van stoffen op het ontstaan van effecten op de voortplanting is niet structureel in kaart gebracht. Voor sommige stofgroepen en/of beroepen zijn epidemiologische gegevens gerapporteerd. Deze individuele studies konden binnen het kader van het voorgaande RIVM-onderzoek niet worden geëvalueerd.

1.3.4 Wegingsfactoren voor effecten op de voortplanting

Om de DALY-systematiek te kunnen toepassen moet voor iedere onderzochte ziekte/aandoening een wegingsfactor worden afgeleid. Voor effecten op de voortplanting is er echter sprake van een zeer divers aantal effecten dat als ‘ziekte’ of ‘aandoening’ zou kunnen worden aangemerkt. De wegingsfactoren zullen daarom ook verschillend zijn. Voor een aantal aangeboren afwijkingen zijn wegingsfactoren afgeleid, onder andere door de WHO; voor de meeste echter tot dusverre nog niet.

2 Projectuitvoering en methoden

Het onderzoek bestaat uit drie fasen. In de eerste fase, de inventarisatiefase, is een afbakening gemaakt van effecten en (groepen van) stoffen waarvoor vermoedelijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om een (semi)-kwantitatieve inschatting van de ziektelast in Nederland mogelijk te kunnen maken. De tweede fase bestaat uit het raadplegen van verschillende deskundigen over de uitgangspunten, aannames en berekeningsmethode voor het berekenen van deze ziektelast. In de derde fase, zijn met behulp van de gevonden gegevens ziektelastberekeningen voor de geselecteerde effecten en stof(groepen) uitgevoerd.

2.1 Inventarisaties

Het onderzoek is opgestart met een afbakening. Deze richtte zich primair op de eerste twee redenen waarom het in voorgaand onderzoek niet mogelijk was om tot enigszins betrouwbare DALY-schattingen te komen, namelijk het ontbreken van gegevens over a) het vóórkomen van de verschillende effecten en b) de bijdrage van stofblootstelling. Hiertoe werd geïnventariseerd:

- voor welke effecten op de voortplanting er voldoende gegevens beschikbaar zijn om een schatting van de ziektelast in Nederland te kunnen maken, en
- voor welke situaties (welke stoffen en/of beroepen) er waarschijnlijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om tot een zo kwantitatief mogelijke inschatting van de bijdrage van stofblootstelling op de werkplek in het ontstaan van bepaalde effecten op de voortplanting te komen.

Op basis van deze inventarisaties is een afbakening gemaakt, die in het beginstadium van het onderzoek besproken en afgestemd is met de opdrachtgever.

2.1.1 Het vóórkomen van effecten op de voortplanting

Als eerste is geïnventariseerd voor welke typen effecten er waarschijnlijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om een schatting van de ziektelast in Nederland te kunnen maken. Hiertoe is onderzocht of er binnen Nederland of West-Europa nog andere gegevens beschikbaar zijn dan de CBS-gegevens die gebruikt zijn door Baars et al. (2005). Naast een internet- en literatuursearch is daartoe ook gesproken met twee deskundigen op het gebied van beroepsziekten en drie deskundigen op het gebied van de reproductie-epidemiologie. De resultaten van deze inventarisatie zijn beschreven in hoofdstuk 3.

2.1.2 Stoffen op de werkplek en effecten op de voortplanting

Vervolgens is geïnventariseerd voor welke situaties (welke stoffen, stofgroepen en/of beroepen) er waarschijnlijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om tot een schatting van de bijdrage van arbeidsgelateerde stofblootstelling voor effecten op de voortplanting te komen. Hoewel van veel stoffen bekend is dat zij schadelijke effecten op de voortplanting zouden kunnen veroorzaken (SZW, 2007; Pieters et al., 2006), is het tot nog toe niet mogelijk gebleken om op hoofdlijnen het aandeel van stofblootstelling op de werkplek in het ontstaan van deze effecten te kunnen bepalen (Baars et al., 2005). Van diverse situaties (stoffen, stofgroepen en/of beroepen) zijn echter wel epidemiologische studies beschikbaar waarin onderzoek is gedaan naar de relatie tussen blootstelling aan bepaalde stoffen en effecten op de voortplanting. In de afbakening werd een viertal stofgroepen geselecteerd waarvoor een verdere inschatting kon worden gemaakt. De selectie van deze stofgroepen is gemaakt op basis van de uitkomsten van een literatuursearch en gesprekken met representanten van de verschillende onderzoeksprojecten (zie paragraaf 2.1.1). De resultaten van deze inventarisatie zijn beschreven in hoofdstuk 4.

2.2 ‘Best professional judgement’

Aangezien met de aanpak zoals hierboven geschetst onder ‘Inventarisaties’ geen volledig beeld mocht en kon worden verwacht van de bijdrage (al dan niet arbeidsgerelateerd) van stoffen aan effecten op de voortplanting, is door middel van raadpleging van deskundigen getracht om een breder beeld van de totale problematiek te schetsen. Aangenomen werd namelijk dat toonaangevende deskundigen verdergaande inzichten hebben dan in gevalideerde wetenschappelijke publicaties opgetekend is. Uiteraard zijn dit deels subjectieve inzichten. Dit subjectieve gehalte kon verminderd worden door de deskundigen op elkaars inzichten te laten reflecteren.

Hiertoe werd om te beginnen aan een aantal deskundigen een vragenlijst voorgelegd, die bestond uit verschillende vragen met betrekking tot een uitgewerkt voorbeeld. In de vragenlijst werden de berekeningsmethode en de gebruikte, achterliggende informatie voor het voorbeeld toegelicht. Naast vragen over het voorbeeld, werd de deskundigen ook naar hun mening over de verschillende aannames, uitgangspunten en de uitkomst van de voorbeeldberekening gevraagd.

De antwoorden op deze vragen zijn als startpunt voor een workshop gebruikt, waarin de verschillende aspecten van de onderzoeksvraagstelling met dezelfde deskundigen is besproken. Bij de berekening van de ziektelast van effecten op de voortplanting door blootstelling aan stoffen op de werkplek is kennis over ten minste de volgende aspecten van belang: a) schattingen van de ziektelast van effecten op de voortplanting in Nederland, b) de bijdrage van chemische blootstelling (op de werkplek) aan deze ziektelast, en c) het afleiden van wegingsfactoren voor effecten op de voortplanting. Dit betekende dat er deskundigen nodig waren vanuit verschillende domeinen: ‘reproductie effecten en stoffen’, ‘blootstelling aan stoffen op de arbeidsplek’, en ‘weging van gezondheidseffecten’. Het doel van deze workshop was om tot een gezamenlijk ‘best professional judgement’ te komen, waarmee de vraagstelling, zoals in paragraaf 1.2 is beschreven, mogelijk kon worden beantwoord. Hiertoe werd aan de hand van de voorbeeldberekening (eventueel aangevuld door andere voorbeeldberekeningen) getracht de deskundigen een breder oordeel te laten vormen van de totale ziektelast van effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan stoffen. Het was echter niet op voorhand te voorspellen of consensus onder de verschillende deskundigen zou worden bereikt. De resultaten van de workshop, die op 15 november 2007 gehouden werd, zijn beschreven in hoofdstuk 6.

2.3 Ziektelastberekeningen

Een belangrijk onderdeel van ziektelastberekeningen is de wegingsfactor voor de ernst van de ziekte of aandoening. Voor de effecten, die naar aanleiding van de inventarisatie zijn geselecteerd, is gekeken of hiervoor wegingsfactoren door bijvoorbeeld de WHO zijn afgeleid. De resultaten hiervan zijn omschreven in hoofdstuk 5. In hoofdstuk 7 is geprobeerd de ziektelast ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek te schatten voor effecten en stofgroepen die op basis van de inventarisatie zijn geselecteerd. Omdat er tijdens de workshop geen algemene consensus over de verschillende aspecten van deze berekeningen bestond, zijn keuzes met betrekking tot de gebruikte berekeningsmethode, aannames en uitgangspunten van deze berekeningen door het projectteam gemaakt. De onzekerheden en interpretatie van de uitkomsten van deze berekeningen worden in de discussie en conclusies (hoofdstuk 8) omschreven.

3 Het vóórkomen van effecten op de voortplanting

Dit hoofdstuk beschrijft voor welke effecten op de voortplanting voldoende gegevens beschikbaar zijn om een schatting van de ziektelast in Nederland te kunnen maken. Hiertoe wordt eerst de voortplanting en enkele cijfers met betrekking tot de voortplanting beschreven. Vervolgens wordt verder ingegaan op effecten op de voortplanting bij de man, bij de vrouw en bij de man en/of vrouw. Ten slotte worden de resultaten van de inventarisatie van effecten op het nageslacht beschreven.

3.1 Voortplanting

Voortplanting (in biologische termen ‘reproductie’) is het biologische proces dat dient voor de instandhouding van de soort. Door middel van dit proces wordt genetische informatie in een telkens unieke samenstelling overgedragen naar de volgende generatie. De reproductiecyclus begint voor ieder individu al bij de vorming van de primordiale kiemcellen in het embryonale stadium, en eindigt na de voortplanting van dat individu. De ontwikkeling van de kiemcellen resulteert in de productie van eicellen bij de vrouw (oögenese) en spermacellen (spermatogenese) bij de man. In de ontwikkeling van een bevruchte eicel tot een nieuw individu (ontogenese) kunnen twee stadia worden onderscheiden: prenatale ontogenese en postnatale ontogenese. In de prenatale ontogenese wordt de bevruchte eicel (zygote) eerst getransporteerd naar de baarmoeder om zich daar in te nestelen (implantatie). In deze fase, de blastogenese (dag 0 tot dag 6 na bevruchting), ondergaat de zygote al een aantal celdelingen. Kort na de innesteling begint de embryogenese, het stadium waarin orgaanvorming plaatsvindt (organogenese; dag 6 tot dag 56 na bevruchting). Gedurende het daaropvolgende stadium van foetale ontwikkeling, de foetogenese, differentiëren de cellen van de pas gevormde organen zich verder, met grotendeels volgroeide en functionele organen als resultaat. Gemiddeld vindt de geboorte plaats 40 weken (280 dagen) na de eerste dag van de laatste menstruatie, ofwel 38 weken (266 dagen) na de bevruchting. Een en ander is samengevat in Tabel 3.1. Tijdens de postnatale ontogenese ontwikkelt een aantal organen zich verder tot het uiteindelijke volwassen stadium. Voorbeelden daarvan zijn, de geslachtsorganen, het immuunsysteem en het centrale zenuwstelsel.

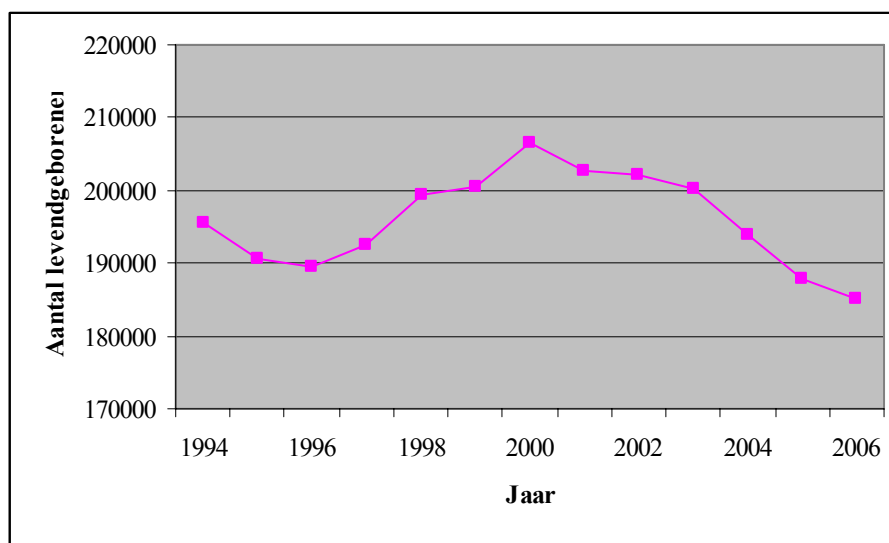
Een normaal voldragen kind komt dus 38 weken na de bevruchting ofwel 40 weken na de laatste menstruatie ter wereld; een zwangerschap van 37 tot 42 weken (na laatste menstruatie) wordt als normaal beschouwd (à terme). Men spreekt van een premature geboorte (vroeggeboorte) als deze plaatsvindt na een zwangerschap van minder dan 37 weken (vanaf laatste menstruatie). Bij een geboorte na 32 weken of minder is sprake van een extreme prematuriteit. In Nederland wordt een kind geboren vóór de 24^{ste} -25^{ste} week van de zwangerschap als niet-levensvatbaar beschouwd. Wanneer de zwangerschap door een natuurlijke oorzaak afgebroken wordt vóór de 20^{ste} week (vanaf laatste menstruatie) is sprake van een miskraam, daarna wordt van een ‘doodgeboren kind’ gesproken (zie paragraaf 3.5.2).

Tabel 3.1. De ontwikkeling van het organisme van bevruchting tot geboorte

dag 0	dag 0 - 6	dag 6 - 56	dag 56 - 266	dag 266
bevruchting	innesteling	embryogenese	foetogenese	geboorte

3.2 Enkele cijfers betreffende de voortplanting in Nederland

Het aantal vrouwen dat jaarlijks een kind ter wereld brengt, bewoog zich de afgelopen tien jaar tussen ongeveer 187.000 en 204.000 (NKV, 2007). In de jaren zestig van de vorige eeuw werden meer dan 240.000 kinderen per jaar geboren, terwijl toen veel minder vrouwen in de vruchtbare levensfase waren. Het kindertal lag toen dus duidelijk hoger. In 2004 brachten in Nederland ruim 191.000 vrouwen iets meer dan 194.000 kinderen ter wereld. Dit is minder dan in voorgaande jaren. In 2005 zette deze trend zich voort: in dat jaar werden bijna 188.000 kinderen geboren. De verhouding tussen het aantal levendgeboren jongetjes en meisjes is stabiel: in de afgelopen twaalf jaren was die 1.051 jongetjes (schommelend tussen 1.043 en 1.061) per 1.000 meisjes. Ook de leeftijd van de moeder bij geboorte van het eerste kind is toegenomen: van 24,3 jaar in 1970 naar 29,4 jaar in 2004 (NKV, 2007). De geboortecijfers van de laatste dertien jaar zijn weergegeven in Figuur 3.1.

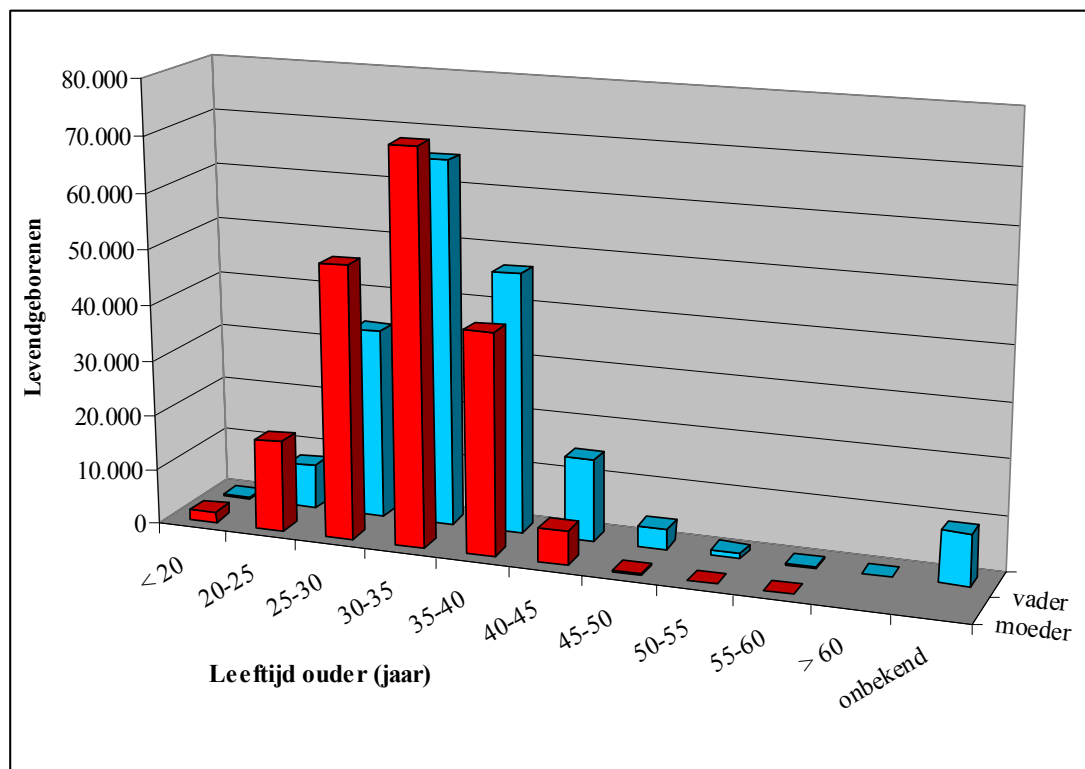


Figuur 3.1. Het aantal in Nederland (levend)geboren kinderen van 1994 tot 2006 (CBS, 2007)

Op basis van de bovenstaande gegevens wordt het aantal levendgeborenen per jaar in Nederland geschat op ongeveer 190.000.

De reproductieve fase voor vrouwen wordt geacht te vallen in de leeftijd van 20 tot 45 jaar: die leeftijdscategorie krijgt namelijk 99% van alle kinderen; zie Figuur 3.2. Het aantal vrouwen tussen 20 en 45 jaar in Nederland bedroeg in 2000 naar schatting 2.900.000. Hiervan werkten 1.900.000 vrouwen (≥ 12 uur per week) (CBS, 2007). Als wordt aangenomen dat de werkzame beroepsbevolking gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen krijgt als de algemene bevolking, kan het jaarlijkse aantal levendgeborenen in de werkzame beroepsbevolking worden berekend door het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking (190.000) te vermenigvuldigen met de omvang van de werkzame vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd (1.900.000) en de uitkomst hiervan te delen door het aantal vrouwen in de vruchtbare leeftijd in de algemene bevolking (2.900.000). Dit levert naar schatting $(190.000 \times 1.900.000) / 2.900.000 \approx 124.000$ levendgeborenen per jaar in de werkzame beroepsbevolking op.

Gegevens over de leeftijden van vaders bij de geboorte leiden tot de leeftijdscategorie van 20 tot 60 jaar als een goede schatting van de reproductieve fase voor mannen. Het aantal vaders jonger dan 20 jaar is namelijk ongeveer 1/3 van het aantal moeders jonger dan 20, terwijl het aantal mannen dat nog vader wordt op een leeftijd van 60 jaar of ouder ook zeer beperkt is: minder dan 0,1% van het totaal aantal jaarlijks levendgeborenen; zie Figuur 3.2 (Van Agtmaal-Wobma en Latten, 2008). Het aantal mannen in die vruchtbare leeftijd van 20 – 60 jaar in Nederland in 2000 bedroeg naar schatting 4.600.000. Hiervan waren 3.900.000 mannen voor 12 uur of meer per week werkzaam (CBS, 2007). Een en ander is samengevat in Tabel 3.2.



Figuur 3.2. Aantal in 2006 levend geboren kinderen per leeftijdscategorie van de ouder (CBS, 2007; Van Agtmaal-Wobma en Latten, 2008)

Tabel 3.2. Omvang van de (vruchtbare) bevolking en de beroepsbevolking in 2000, en het geschatte aantal levendgeborenen per jaar binnen deze populaties*

Uitgangspunt	Leeftijd (jaar)	Mannen	Vrouwen	mannen en vrouwen
Totale (beroeps)bevolking	15-65 jr	5.500.000	5.300.000	10.800.000
Bevolking in de vruchtbare leeftijd	20-60 jr	4.600.000	-	7.500.000
	20-45 jr	-	2.900.000	
Aantal levendgeborenen in totale bevolking	-	-	-	190.000
Werkende beroepsbevolking	15-65 jr	4.200.000	2.800.000	6.900.000
Werkende beroepsbevolking in de vruchtbare leeftijd	20-60 jr	3.900.000	-	5.800.000
	20-45 jr	-	1.900.000	
Aantal levendgeborenen in werkende beroepsbevolking	-	-	-	124.000

* De vetgedrukte getallen worden in het vervolg van dit rapport als basis voor berekeningen gebruikt.

3.3 Effecten op de voortplanting

Effecten op de voortplantingscyclus kunnen onderscheiden worden in effecten op de fertiliteit (vruchtbaarheid) van man en vrouw, en effecten op de ontwikkeling van het nageslacht (prenataal en postnataal). Effecten op de prenatale ontwikkeling worden doorgaans samengevat onder ‘ontwikkelingstoxiciteit’ en kunnen worden onderverdeeld in sterfte (bijvoorbeeld spontane abortus), groei-vertraging (bijvoorbeeld verlaagd geboortegewicht), structurele misvormingen (bijvoorbeeld gespleten gehemelte), en functionele afwijkingen (bijvoorbeeld gedragsstoornissen). Structurele misvormingen worden wel samengevat onder de klassieke term ‘teratogeniteit’. Postnatale ontwikkelings-

effecten kunnen onder meer betrekking hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem, de hersenen, de geslachtsorganen, en de ontwikkeling van puberteit en adolescentie. Schadelijke effecten op de voortplanting kunnen zich voordoen gedurende de gehele vruchtbare leeftijd van man en vrouw. Een samenvatting van deze schadelijke effecten is weergegeven in Tabel 3.3.

Tabel 3.3. Effecten op de voortplanting

<p>1. Effecten bij de man</p> <ul style="list-style-type: none"> • onvruchtbaarheid • verminderde vruchtbaarheid • verminderde zaadkwaliteit <ul style="list-style-type: none"> - verminderd aantal zaadcellen - afwijkende morfologie zaadcellen - verminderde motiliteit zaadcellen • verminderde libido
<p>2. Effecten bij de vrouw</p> <ul style="list-style-type: none"> • onvruchtbaarheid • verminderde vruchtbaarheid <ul style="list-style-type: none"> - verlengde tijd tot zwangerschap (TTZ) • abnormale menstruele cyclus • afwijkende zwangerschap <ul style="list-style-type: none"> - spontane abortus (miskraam) • verminderd libido
<p>3. Effecten op het nageslacht</p> <ul style="list-style-type: none"> • vroege kindersterfte • vroeggeboorte (prematuur) • verlaagd geboortegewicht (niet prematuur) • aangeboren afwijkingen (congenitale misvormingen) <ul style="list-style-type: none"> - neuraalbuisdefecten - hart- en vaatafwijkingen - urinogenitaalafwijkingen - ledemaatafwijkingen - aangezichtsspleten • afwijkingen in de ontwikkeling • metabole en immunologische afwijkingen

Niet alle effecten uit Tabel 3.3 staan los van elkaar. Sommige effecten vormen het voorstadium of de oorzaak van andere effecten. Spontane abortus en een verstoorde menstruatie kunnen bijvoorbeeld allebei tot een verlengde TTZ leiden, wat weer tot een verminderde vruchtbaarheid kan leiden, wat weer tot ongewenste kinderloosheid kan leiden.

In de volgende paragrafen van dit rapport wordt nader ingegaan op een aantal van deze effecten, maar voor een goed begrip van het uiteenlopende scala aan aangeboren afwijkingen wordt in Bijlage 1 enige specifieke achtergrondinformatie daarover gepresenteerd.

3.4 Effecten op de voortplanting bij de man

3.4.1 Verminderde kwantiteit, kwaliteit en/of motiliteit van zaadcellen

De publicatie van Carlsen et al. (1992) heeft de aandacht gericht op mogelijke negatieve trends in zaadkwaliteit, waarvan verondersteld wordt dat er een relatie zou zijn met blootstelling aan milieuverontreinigende stoffen. Deze analyses laten in de periode van 1940 -1990 een afname in de spermaconcentratie zien. De publicatie van Carlsen et al. is gevolgd door een groot aantal analyses in diverse gebieden in de wereld, die, samengevat, wezen op een grote variatie in metingen, seizoensinvloeden en meetmethoden. Daardoor is het moeilijk om veranderingen in de tijd onomstotelijk vast te stellen. Verschillen tussen landen, mogelijk mede veroorzaakt door ethnische verschillen, zijn wel reproduceerbaar, waarbij Deense mannen de laagste en Finse mannen de hoogste spermataantallen per ejaculaat vertonen. In het algemeen kan gesteld worden dat de menselijke zaadkwaliteit, gemeten aan morfologie, motiliteit en aantallen, minder goed is dan die van andere zoogdiersoorten. Gegevens uit Nederlandse studies zijn in de studie van Carlsen niet opgenomen. Op basis van gegevens uit andere landen heeft naar schatting 6-18% van de mannen een spermaconcentratie van minder dan 20×10^6 per ml (Carlsen et al., 1992; Muligner et al., 2007). De studie van Tielemans et al. (1999) onder Nederlandse mannen komt tot een vergelijkbaar percentage. Voor een schatting van de prevalentie van een spermaconcentratie $< 20 \times 10^6$ per ml bij Nederlandse mannen gaan we daarom uit van 18%.

Omdat gegevens over het vóórkomen van een verlaagde spermamotiliteit en een veranderde spermamorfologie in Nederland en andere landen ontbreken (slechts Multigner et al., 2007, rapporteren enkele gegevens van inwoners van Parijs) kan voor Nederland geen schatting worden gemaakt van de prevalentie van verminderde spermamotiliteit en -morfologie.

Het is onduidelijk of de door Carlsen et al. (1992) waargenomen afname in spermakwaliteit een genetische oorsprong heeft dan wel aan exogene factoren moet worden toegeschreven. Aantoonbare gevolgen voor de vruchtbaarheid op populatieniveau lijkt deze afname niet te hebben, hoewel het niet is uitgesloten dat de subfertiliteit in de populatie toeneemt. Het toenemende beroep op IVF en ICSI is mede een gevolg van de trend tot verlaat ouderschap en kan niet zonder meer als een consequentie van verminderde vruchtbaarheid op populatieniveau worden gezien. Chemische stoffen kunnen zowel omkeerbare als irreversibele effecten op spermatogenese hebben (Wempe et al., 2003). De kwaliteit van het semen kan ook door een verhoogde temperatuur zoals een koortsende ziekte aanzienlijk verminderd zijn. Omdat de spermatogenese ongeveer 75 dagen duurt, zullen eventuele gevolgen van omkeerbare effecten op de spermatogenese enkele maanden kunnen duren.

3.5 Effecten op de voortplanting bij de vrouw

3.5.1 Verstoring menstruele cyclus

In een Amerikaanse studie naar het effect van cytostatica op de menstruele cyclus van verpleegkundigen, bleek ongeveer 23% van de niet-blootgestelde verpleegkundigen last te hebben van een verstoring in de menstruele cyclus. In deze studie werd de cyclus als verstoord beschouwd als: a) er voor een periode van 3 of meer maanden geen menstruatie was opgetreden, b) de cyclus korter dan 25 dagen of langer dan 31 dagen was, of c) menstruele bloedingen minder dan 2 of meer dan 7 dagen bedroegen (Shortridge et al., 1995). Op populatieniveau zijn de gevolgen van een verstoorde menstruele cyclus voor de vruchtbaarheid niet bekend.

3.5.2 Spontane abortus en doodgeboren kind

De WHO-definitie van 'spontane abortus' (miskraam) luidt: expulsie van een embryo (inclusief lege vruchtzak en mola) of foetus met een gewicht van 500 gram of minder (overeenkomend met het gewicht van een foetus na ongeveer de 20^{ste} tot de 22^{ste} week van de zwangerschap). In Nederland

wordt veelal een grens van 16 weken gehanteerd (NVOG, 1999). In dit rapport wordt een meer internationaal geaccepteerde definitie gehanteerd: de beëindiging van de zwangerschap doordat de vrucht vóór de 20^{ste} zwangerschapsweek (gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie) op natuurlijke wijze wordt afgedreven. Miskramen die vroeg in de zwangerschap optreden worden niet altijd opgemerkt, vaak omdat de vrouw dan nog niet weet dat ze zwanger is. Een miskraam na de 20^e zwangerschapsweek wordt een 'dodgeboren kind' genoemd. Deze verschillende definities maken het moeilijk en vaak onmogelijk om verschillende studies met elkaar te vergelijken.

In een Nederlandse studie werden effecten op de voortplanting door blootstelling aan cytostatica bij verpleegkundigen onderzocht door ondervraging van wel- en niet-blootgestelden die tussen 1990 en 1997 werkzaam waren en een leeftijd hadden tussen 22 tot 37 jaar. In dit onderzoek bleek bij 5,5% van de 663 niet-blootgestelde verpleegkundigen de laatste zwangerschap in een spontane abortus te zijn geëindigd (Fransman et al., 2007a). In studies in andere beroepsgroepen en andere landen bleken 2 tot 20% van de zwangerschappen in een spontane abortus te eindigen (Arbuckle et al., 2001; Hemminki et al., 1980; Hemminki et al., 1985; Jurewicz en Hanke, 2005; Toft et al., 2004; Schaumburg en Olsen, 1990a; Sheiner et al., 2003; Shia et al., 2004; Savitz et al., 1997; Skov et al., 1992). Op basis van de bovenstaande gegevens wordt de jaarlijkse incidentie van spontane abortus in Nederland geschat op 10% van het aantal zwangerschappen. Dit is een hoger percentage dan in de studie van Fransman et al. (2007a), omdat de onderzochte verpleegkundigen waarschijnlijk een gezondere leefstijl, en een jongere leeftijd hebben ten opzichte van Nederlandse vrouwen in de vruchtbare leeftijd (20-45 jaar). Bovendien werd alleen naar de laatste zwangerschap gevraagd.

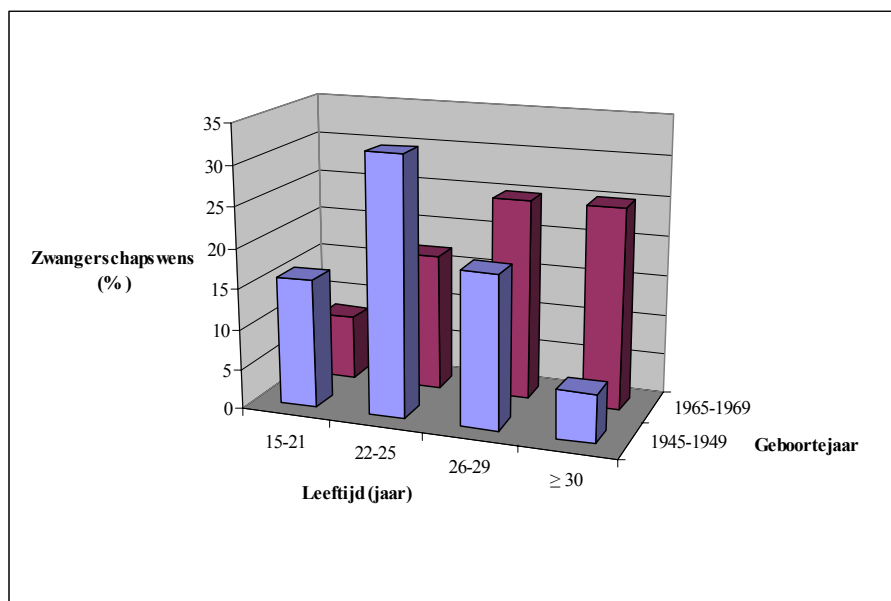
In dezelfde studie bleek 0,4% van de 663 niet-blootgestelde verpleegkundigen een doodgeboren kind te hebben gehad (Fransman et al., 2007a). In studies in andere beroepsgroepen en landen bleken tussen de 7% en 8% van de zwangerschappen in een doodgeboorte te eindigen (Kristensen et al., 1997; Shia et al., 2004). In 2004 werden in Nederland 1.013 kinderen dood geboren na een zwangerschap van meer dan 24 weken, de wettelijke ondergrens voor aangifte van een doodgeboren kind bij de burgerlijke stand (5,2 per 1.000 levend- en doodgeborenen, ofwel 0,52%) (NKV, 2007). Na een zwangerschapsduur van meer dan 28 weken, de minimaal vereiste ondergrens voor internationale vergelijkingen (WHO, 1997), kwamen 795 kinderen dood ter wereld (4,1 per 1.000 levend- en doodgeborenen, ofwel 0,41%) (NKV, 2007).

3.6 Effecten op de voortplanting bij de vrouw en/of man

3.6.1 Ongewenste kinderloosheid

Op basis van bevolkingsgegevens uit 1998 heeft het CBS een analyse uitgevoerd naar de onvruchtbaarheid onder vrouwen met een kinderwens (Steenhof en De Jong, 2000). Van de geboortegeneratie 1945-1949 (leeftijd in 1998 49-53 jaar) probeerde 16% op de leeftijd van 15-21 jaar zwanger te worden, 32% op de leeftijd van 22-25 jaar, 19% op de leeftijd van 26-29 jaar en 6% op de leeftijd van 30 jaar en ouder. Bij de geboortegeneratie van 1965-1969 (leeftijd in 1998 34-38 jaar) waren deze percentages respectievelijk 8, 17, 25 en 25%, wat duidelijk de trend tot het verschuiven naar hogere leeftijd van het krijgen van een kind laat zien. Een en ander is weergegeven in Figuur 3.3.

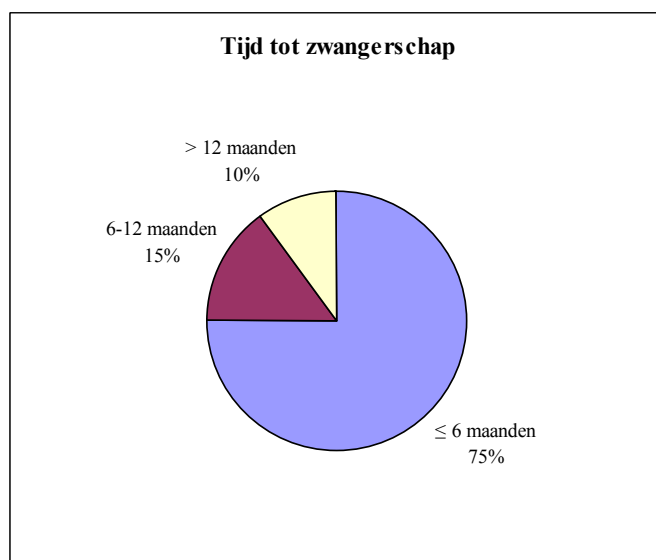
Bij de vrouwen die in 1998 49-53 jaar waren, was 3,0% ongewenst kinderloos, terwijl nog eens 2,9% na het eerste kind er niet meer in slaagde om zwanger te worden hoewel een tweede kind gewenst was. Ook deze percentages laten een duidelijk stijgende trend zien: bij de vrouwen die in 1998 34-38 jaar oud waren, bleef 4,4% ongewenst kinderloos en bleef bij 4,9% het gewenste tweede kind achterwege.



Figuur 3.3. Zwangerschapswens van vrouwen geboren tussen 1945 en 1949, vergeleken met vrouwen geboren tussen 1965 en 1969 (Steenhof en De Jong, 2000)

3.6.2 Verlengde tijd-tot-zwangerschap (TTZ)

De tijd-tot-zwangerschap (TTZ) is het aantal maanden dat nodig is om zwanger te raken. Deze tijd wordt gebruikt om een verminderde vruchtbaarheid uit te drukken. Wanneer deze tijd langer is dan zes maanden wordt veelal gesproken over een lichte subfertiliteit, vanaf twaalf maanden van een gematigde of serieuze subfertiliteit (Gnoth et al., 2005). In een recente Nederlandse studie onder 8880 Rotterdamse zwangeren bleek een kwart van de 3719 vrouwen met een geplande zwangerschap waarvan informatie over de TTZ beschikbaar was, een TTZ van meer dan zes maanden te hebben, zie Figuur 3.4 (A. Burdorf, persoonlijke mededeling).



Figuur 3.4. Tijd tot zwangerschap bij 3719 Rotterdamse zwangeren (A. Burdorf, persoonlijke mededeling)

In een andere Nederlandse studie werd onder 663 niet-blootgestelde verpleegkundigen een prevalentie voor verlengde TTZ (> 6 maanden) gevonden van 13% (Fransman et al., 2007b). Uit studies in andere beroepsgroepen en landen bleken tussen de 4% en 20% van de niet-blootgestelde vrouwen of

mannen een verlengde TTZ (> 6 maanden) te hebben (Petrelli et al., 2001; Hooiveld et al., 2006; Lauria et al., 2006; Multigner et al., 2007; Shia et al., 2004). Op basis van de bovenstaande Nederlandse en internationale onderzoeken wordt de prevalentie van een verlengde TTZ (> 6 maanden) in de Nederlandse werkende bevolking geschat op 13% van de werkzame vrouwen. Incidentiegegevens zijn niet bekend of af te leiden uit de beschikbare studies, omdat in de meeste studies niet duidelijk is gedurende welke periode de vrouwen probeerden zwanger te raken.

3.7 Effecten op het nageslacht

3.7.1 Vroege kindersterfte

Van de 194.007 in 2004 in Nederland levendgeboren kinderen stierven er 500 in de eerste levensweek (2,6 per 1.000 levend- en doodgeborenen, ofwel 0,26%) (NKV, 2007). In 2004 overleden 852 kinderen vóór hun eerste verjaardag. Dit bracht de zuigelingensterfte op 4,4 per 1.000 levendgeborenen; ofwel 0,44% (490 jongens en 362 meisjes). Driekwart van hen overleed in de eerste vier weken na geboorte. Een en ander is samengevat in Tabel 3.4.

Tabel 3.4. Sterfte in het eerste levensjaar in 2004 (NKV, 2007)

Vroege kindersterfte	Absolute aantal	Aantal per duizend
Levendgeborenen	194.007	-
Vroeg-neonatale sterfte ^{a)}	500	2,6
Neonatale sterfte ^{b)}	651	3,4
Wiegendood ^{c)}	17	0,09
Zuigelingensterfte ^{d)}	852	4,4

^{a)} Aantal overledenen in de eerste levensweek (per 1.000 levendgeborenen).

^{b)} Aantal overledenen in de eerste vier levensweken (per 1.000 levendgeborenen).

^{c)} Plotseling, onverwacht tijdens een slaaperiode overlijden van een kind jonger dan 1 jaar bij wie geen lichamelijke aandoening wordt vastgesteld die het overlijden verklaart (per 1.000 levendgeborenen).

^{d)} Aantal overledenen in het eerste levensjaar (per 1.000 levendgeborenen).

3.7.2 Vroeggeboorte

De WHO definieert vroeggeboorte als een geboorte (inclusief doodgeboorte) vóór de 37^{ste} complete zwangerschapsweek (259 dagen zwangerschapsduur), gemeten vanaf de eerste dag van de laatste normale menstruatie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen vroeggeboorte met een bekende oorzaak, bijvoorbeeld een groeistoornis van de foetus (ICD-10 code P05) en een vroeggeboorte zonder bekende oorzaak (ICD-10 code P07).

Hoe korter de zwangerschap heeft geduurd, hoe onrijper alle organen van het kind zijn. Dit leidt bij de geboorte tot (ernstige) problemen met de ademhaling, de bloedsomloop, de zuurstofvoorziening in de hersenen en andere vitale organen, infecties door onvoldoende weerstand, voedingsproblemen door een onrijp maag-darmstelsel en onderkoeling doordat de lichaamstemperatuur niet op peil kan worden gehouden. De groep zeer vroeg geboren kinderen veroorzaakt een groot deel van de sterfte onder pasgeborenen in Nederland. In 1999 was 54% van de pasgeborenen die overleden, geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken (NKV, 2007).

Het aantal te vroeg geboren kinderen (inclusief zeer vroeg geboren < 32 weken) bedroeg 68 per 1.000 levendgeborenen in 1988/1989, 76 per 1.000 in 1995, en 79 per 1.000 in 1999. Zeer vroeggeboorte kwam voor bij 6,3 per 1.000 levendgeborenen in 1983; bij 7,1 per 1.000 in 1988/1989, en bij 10,8 per 1.000 in 1999. In 2001 waren er in Nederland naar schatting 16.000 levend vroeggeborenen (13.800 vroeg en 2.200 zeer vroeg). Dit is 8% van alle levendgeborenen (NKV, 2007).

Met name bij zeer vroeg geboren en is de sterfte hoog: in 1983 was de neonatale sterfte (sterfte in de eerste levensweek) 24,5%, de ‘in hospital’-sterfte (sterfte na de eerste week, tijdens de eerste ziekenhuisopname) 30,7%, en de totale sterfte tot 10 jaar 33%. In 1993 was de neonatale sterfte voor zeer vroeg geboren en 12,5% en de ‘in hospital’-sterfte 17,5%. Over latere jaren zijn alleen gegevens over “in hospital”-sterfte bekend. In 1998 was de ‘in hospital’-sterfte onder zeer vroeg geboren en 10,8%, een afname dus ten opzichte van 1983 en 1993 (NKV, 2007).

CBS-sterftecijfers voor vroeggeboorte zijn niet bruikbaar. Bij diverse doodsoorzaken kan namelijk sprake zijn van vroeggeboorte, terwijl dit maar zelden als zodanig wordt geregistreerd. Bij voorkeur wordt een specifieke oorzaak als primaire doodsoorzaak gecodeerd en niet de ICD-10-code P07 van vroeggeboorte. Deze wordt alleen gebruikt als geen andere oorzaak van de vroeggeboorte bekend is. De sterfte ten gevolge van de code voor vroeggeboorte geeft daarom een aanzienlijke onderschatting (NKV, 2007).

Het aantal zeer vroeg levendgeborenen (zwangerschapsduur < 32 weken) is tussen 1983 en 1999 toegenomen van 1.068 tot 2.170. Deels komt dit door een toename van het totale aantal geboorten, maar er is ook sprake van een relatieve toename van 6,8 per 1.000 tot 10,8 per 1.000 levendgeborenen (NKV, 2007).

Uit gegevens blijkt dat tussen 1993 en 1998 het percentage pasgeborenen dat intensieve zorg nodig heeft, is gestegen van 1,9% in 1993 tot 2,2% in 1998. Voor een groot deel betreft dit te vroeg geboren kinderen. Daarentegen is de neonatale sterfte onder zeer vroeg geboren en in de periode 1983-1993 bijna gehalveerd: van 24,5% tot 12,5% (NKV, 2007).

Vroeggeboorte treedt in ruim driekwart van de gevallen spontaan op. Bij ongeveer twintig procent wordt de vroege geboorte geïnduceerd door de gynaecoloog in verband met complicaties in de zwangerschap zoals zwangerschapsvergiftiging of ernstige groeivertraging van de foetus (NKV, 2007).

3.7.3 Verlaagd geboortegewicht

Het geboortegewicht is te laag als het hoort tot de laagste tien procent van de geboren en met de betreffende zwangerschapsduur. Tevens wordt bij een geboortegewicht van minder dan 2.500 gram altijd, ongeacht de zwangerschapsduur, gesproken van een laag geboortegewicht.

Een te laag geboortegewicht leidt bij op tijd geboren en zelden onmiddellijk tot de dood. Wel overlijden er te lichte baby’s door problemen die geassocieerd zijn met een laag geboortegewicht. Kinderen met een normale zwangerschapsduur maar een te laag geboortegewicht kunnen typische verschijnselen hebben zoals zuurstoftekort, te laag suikergehalte van het bloed en onderkoeling. Het verloop is afhankelijk van de ernst en het tijdstip waarop de groeiachterstand tijdens de zwangerschap is ontstaan. Overigens lijken kinderen met een laag geboortegewicht later in het leven vaker gedragsproblemen en neurologische aandoeningen te hebben.

Uit de CBS-gezondheidsenquête van 1997/1999 blijkt dat minstens 43 per 1.000 pasgeborenen een te laag geboortegewicht heeft. Deze cijfers zijn gebaseerd op gegevens van kinderen die tijdens het interview in leven waren. De kinderen met een laag geboortegewicht die voor of kort na de geboorte overleden zijn, zijn hier niet in opgenomen. Uit gegevens van de LVR/ LNR (Landelijke Verloskundige en Neonatale Registraties) uit 1999 blijkt dat 56 per 1.000 dood- en levendgeborenen een geboortegewicht heeft van minder dan 2.500 gram. Van alle op tijd geboren kinderen (zwangerschapsduur \geq 37 weken) hadden er in dezelfde registratie 19 per 1.000 een te laag geboortegewicht (NKV, 2007). In een Nederlandse studie naar effecten op de voortplanting door blootstelling aan cytostatica bij verpleegkundigen, bleek 4% van de levendgeborenen kinderen van de 663 niet-blootgestelden een laag geboortegewicht (< 2.500 gram) te hebben (Fransman et al., 2007a). In ver-

schillende andere niet-blootgestelde beroepsgroepen en landen varieert de prevalentie van een laag geboortegewicht tussen de 2 en 7% (A. Burdorf, persoonlijke mededeling; Hooiveld et al., 2006; Jurewicz et al., 2005; Kristensen et al., 1997; Sheiner et al., 2003). Op basis van de bovendaande gegevens wordt de geboorteprevalentie (gelet op de normale zwangerschapsduur is de prevalentie ongeveer gelijk aan de jaarincidentie) van een verlaagd geboortegewicht (< 2.500 gram) geschat op 43 per 1000 levendgeborenen, ofwel 4,3%.

3.7.4 Aangeboren afwijkingen

3.7.4.1 Neuraalbuisdefecten

Neuraalbuisdefecten zijn aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel waarbij de aanleg en/of sluiting van de neurale lijst is verstoord. De meest bekende vormen van neuraalbuisdefecten zijn: spina bifida (open rug), encefalokele (uitstulping van hersenen en hersenvliezen), hydrocephalie (waterhoofd) en anencefalie (afwezigheid van [een deel van] de hersenen). De levensverwachting van kinderen met aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (waaronder neuraalbuisdefecten) is in het algemeen slecht. In de registratie van het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde zijn gegevens over vroege sterfte en prognose verzameld. Hieruit bleek allereerst dat driekwart van de kinderen met een neuraalbuisdefect in de eerste maand na de geboorte al een waterhoofd ontwikkelde. Verder waren alle kinderen waarbij (een deel van) de hersenen niet aanwezig was bij melding (meestal binnen een maand na de geboorte) al overleden. Van de kinderen met een uitstulping van hersenen en/of hersenvliezen was 20% bij melding al overleden en van de kinderen met een open rug 30% (NKV, 2007).

De meeste kinderen met een open rug worden levend geboren, doch naar schatting overlijdt 85% binnen een jaar na de geboorte. Ook na operatief ingrijpen is de sterfte in het eerste levensjaar hoog. Belangrijke oorzaken van overlijden zijn hersenvliesontsteking en (complicaties) van een waterhoofd of urineweginfecties.

Het ziekteverloop van een open rug wordt gekenmerkt door het optreden van infecties na de geboorte. Die zijn een gevolg van het huiddefect en van verlamingsverschijnselen van de benen. Afhankelijk van de aard en de ernst van de verlamming kunnen dwangstanden van gewrichten ontstaan in rug, heup, knie en voet. Twintig procent van de patiënten heeft een aangeboren ontwrichting van de heup ('heup uit de kom'), 40% heeft onderontwikkelde beenspieren. Een ander probleem is urine-incontinentie door blaasstoornissen. Dat kan gepaard gaan met ernstige urineweginfecties, nierontstekingen of een verminderde tast-, pijn- en/of temperatuurzin (NKV, 2007).

De totale geboorteprevalentie van de voor het Nationaal Kompas Volksgezondheid geselecteerde aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel bedraagt 2,82 per 1.000 (levend- plus doodgeborenen). De geboorteprevalentie onder levendgeborenen is 2,08 per 1.000; ofwel 0,2% (zie Tabel 3.5). Deze geboorteprevalenties zijn gebaseerd op gegevens uit de LVR/ LNR (Anthony et al., 2001, geciteerd in NKV, 2007). Voor neuraalbuisdefecten werd over de geboortejaren 1995-1998 bij de LVR/ LNR een gemiddelde prevalentie onder levendgeborenen van 0,76 per 1.000; ofwel 0,08%, berekend. Omgerekend naar het aantal levendgeborenen kinderen in Nederland in 1998, komt dat neer op 415 pasgeborenen met deze aangeboren afwijkingen (NKV, 2007).

De geboorteprevalentie van neuraalbuisdefecten varieert in de tijd en tussen verschillende landen. In de periode van 1980 tot 1986 lag de geboorteprevalentie van neuraalbuisdefecten in Europa rond de 1 per 1.000 geboorten (Thulstrup en Bonde, 2006). In de periode van 1994 tot 2004 varieerde deze prevalentie in verschillende Europese landen tussen de 0,4 en 0,8 per 1.000 levendgeborenen (EUROCAT, 2006; Van der Pal et al., 2000; Clementi et al., 2007). In Nederland varieerde de totale geboorteprevalentie tussen 1981 en 1998 sterk. Tot 1998 lijkt er een daling te zijn, maar deze is niet significant. In 1999 was de prevalentie weer hoger. De prevalentie van de afwezigheid van (een deel

van) de hersenen was in het begin van de jaren tachtig relatief hoog, daarna is ze lager. Er is echter geen lineaire trend.

Tabel 3.5. Geboorteprevalentie van aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel over de periode 1995-1998 (Anthony et al., 2001, geciteerd in NKV, 2007)

Afwijkingen van het centraal zenuwstelsel	Geboorteprevalentie per 1000 levend- en doodgeborenen ^{a)}	Geboorteprevalentie per 1000 levend-geborenen
Neuraalbuisdefecten	1,19	0,76
open rug (spina bifida) ^{b)}	0,71	0,56
uitstulping van hersenen en hersenvliezen (encefalokele)	0,08	0,05
afwezigheid van (een deel van) de hersenen (anencefalie)	0,40	0,15
Waterhoofd (hydrocefalus) ^{c)}	0,34	0,24
Kleine schedelomvang (microcefalie)	0,34	0,32
Totaal	2,82	2,08

^{a)} Inclusief aangeboren afwijkingen bij doodgeborenen (vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken) en geïnduceerde abortussen.

^{b)} Exclusief gevallen met alleen spina bifida occulta.

^{c)} Exclusief hydrocefalus in combinatie met spina bifida; dat wordt alleen onder spina bifida meegeteld; bron voor prevalentie van hydrocefalus: EUROCAT.

Op basis van huisartsenregistraties wordt het aantal mensen met aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 2000) geschat op 2,0 per 1.000 mannen en 1,6 per 1.000 vrouwen (absoluut 15.600 mannen en 13.200 vrouwen). De prevalentie neemt af met de leeftijd, van ongeveer 3,3 per 1.000 onder 0-14-jarigen tot 0,8 per 1.000 onder personen ouder dan 75 jaar. Overigens verblijft een deel van de mensen met een aangeboren afwijking van het centrale zenuwstelsel als gevolg van een verstandelijke handicap in een instelling. Zij staan dus niet ingeschreven in een huisartspraktijk. De schattingen op basis van de huisartsenregistraties vormen dus een onderschatting (NKV, 2007).

In 2000 stierven volgens de CBS-doodsoorzakenstatistiek in Nederland ten gevolge van aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel 0,43 per 100.000 mannen en 0,56 per 100.000 vrouwen (absoluut: 34 mannen en 45 vrouwen). Onder de nuljarigen stierven 25 jongens en 32 meisjes (dat komt neer op 24 en 32 per 100.000 jongens respectievelijk meisjes). Dat betekent dat 72% van de sterfgevallen (inclusief doodgeboorte) in 2000 in het eerste levensjaar plaatsvond; 80% vond plaats voor het vijftiende jaar (NKV, 2007).

3.7.4.2 Aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel

Aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel zijn afwijkingen in de normale ontwikkeling van het hart of de bloedvaten. Deze gaan gepaard met afwijkingen in de grote bloedsomloop die op hun beurt weer gevolgen hebben voor de zuurstof- en energievoorziening van weefsels. Een ernstige aangeboren afwijking uit zich vaak al kort na de geboorte, doordat het kind blauw ziet (cyanose) en zwaar en moeilijk ademt (dyspnoe). Op latere leeftijd kunnen lichte vormen van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel aan het licht komen door gebrek aan uithoudingsvermogen en flauwvallen (vooral bij inspanning). Een aangeboren afwijking van het hartvaatstelsel gaat vaak gepaard met structurele afwijkingen van het lichaam. Voorbeelden daarvan zijn lange dunne vingers, ontbreken van de duim en vormafwijkingen van de borstkas. De meeste patiënten met een aangeboren aandoening van het hartvaatstelsel die met een chromosomale afwijking is geassocieerd, hebben ook andere structurele aangeboren afwijkingen (NKV, 2007).

De geboorteprevalentie van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel onder levendgeborenen wordt op basis van EUROCAT-gegevens uit 1981-1998 in Noord-Nederland geschat op 6,2 per 1.000, ofwel 0,6% (NKV, 2007). De gemiddelde prevalentie van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel bedraagt op basis van de huisartsenregistraties (gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 2000) 2,3 per 1.000 mannen en 2,6 per 1.000 vrouwen (absoluut 17.900 mannen en 20.600 vrouwen). Op basis van onderzoek uit Engeland is voor Nederland geschat dat er tussen de 20.000 en 25.000 volwassenen zijn met een aangeboren hartafwijking (NKV, 2007).

De totale geboorteprevalentie van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel is tussen 1981 en 1999 in het noorden van Nederland gedaald; deze daling is virtueel en komt volledig voor rekening van een daling in de geboorteprevalentie van het harttussenwanddefect (ventrikel septum defect). De diagnose daarvan werd vroeger sneller toegekend. Tegenwoordig wordt bij kinderen met een hart-ruis eerst nog afgewacht of het defect zich spontaan sluit. Pas als dat niet gebeurt, wordt de diagnose toegekend. Voor de toekomst wordt een verdere daling van geboorteprevalentie bij aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel verwacht door toenemend foliumzuurgebruik. Sinds men begonnen is met het adviseren van foliumzuurgebruik rond de conceptie in verband met neuraalbuisdefecten, verschenen buitenlandse studies die ook een beschermend effect op aangeboren hart- en vaat-aandoeningen lieten zien. In Noord-Nederland werd een significant beschermend effect van 48% van foliumzuur op aangeboren hartafwijkingen aangetoond (NKV, 2007).

In 2000 stierven in Nederland 1,3 per 1.000 mannen en 1,0 per 1.000 vrouwen (absoluut 100 mannen en 79 vrouwen) aan aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel. In dat jaar stierven 59 per 100.000 jongens en 47 per 100.000 meisjes van 0 jaar aan aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel (absoluut: 62 jongens en 47 meisjes). Uit de CBS-gegevens kan afgeleid worden dat in 2000 61% van alle sterfte (inclusief doodgeboorte) tengevolge van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel plaatsvond in het eerste levensjaar en 69% voor het vijftiende levensjaar. Een aandoening met een grote kans op sterfte is het onvolledig aangelegd hart met 80% sterfte in het eerste levensjaar. Een aandoening met een relatief kleine kans op sterfte is het ventrikel septum defect met 6% sterfte in het eerste levensjaar. De geregistreerde sterfte aan aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel is in de periode 1979-2000 met circa 50% gedaald (NKV, 2007).

3.7.4.3 Urogenitaalafwijkingen

Urogenitaalafwijkingen zijn aangeboren afwijkingen aan de nier, ureter, blaas, testis, urethra, penis, ovaria, uterus, vagina, clitoris en labia. Nierafwijkingen kunnen in vele vormen en ernst voorkomen, variërend van de afwezigheid van de aanleg van de nier tot een lichte verwijding van het nierbekken. Kinderen met een vóór de geboorte vastgestelde nierafwijking hebben 25% kans om voor of na de geboorte te overlijden (Damen et al., 2007).

Urogenitaalafwijkingen kwamen in Nederland in de periode van 1981-2004 met een geboorteprevalentie van ongeveer 36 op de 10.000 levendgeborenen, ofwel 0,36%, voor. Binnen deze groep bedraagt de prevalentie van afwijkingen aan de urinewegen ongeveer 19 op de 10.000 levendgeborenen (EUROCAT, 2006). Afwezigheid van één of beide nieren heeft een prevalentie van 4,3 op de 10.000 levendgeborenen, terwijl voor cystic kidney (versteende nier) in verschillende vormen een prevalentie van 4,1 op de 10.000 levendgeborenen is vastgesteld. Hydronephrosis (een verwijde nierbekken) heeft een prevalentie van 4,4 op de 10.000 levendgeborenen. Aangeboren afwijkingen van de blaas worden gevonden in ongeveer 3 op 10.000 levendgeborenen. Deze afwijkingen worden soms gevonden in een specifieke combinatie met andere afwijkingen, en zijn deels erfelijk. Een ander deel wordt mogelijk veroorzaakt door exogene blootstelling aan chemische stoffen, maar specifieke aanwijzingen voor causale blootstellingssituaties ontbreken.

De geboorteprevalentie van genitale afwijkingen bedroeg in Nederland in de periode van 1981-2004 naar schatting 17 op de 10.000 levendgeborenen (EUROCAT, 2006). Afwijkingen aan het vrouwe-

lijke geslachtsapparaat zijn relatief zeldzaam. Genitale afwijkingen bij de man worden gedomineerd door hypospadiëën. Hypospadië is een onschuldige aandoening waarbij de plasbuis niet uitmondt aan de top van de penis. Bijna altijd is de voorhuid ook gespleten (UMC, 2007). Naast hypospadië komt bij de man ook cryptorchisme voor, een afwijking waarbij één of beide testikels niet in het scrotum is afgedaald.

Tabel 3.6. Geboorteprevalentie van urogenitaalafwijkingen (EUROCAT, 2006, periode 1981-2004)

Urogenitaalafwijkingen	Geboorteprevalentie per 1000 levend- en doodgeborenen	Geboorteprevalentie per 1000 levendgeborenen
Afwijkingen van urinewegen	2,19	1,87
afwezigheid nier(en)	0,43	0,31
versteende nier	0,41	0,34
verwijd nierbekken	0,44	0,41
overige afwijkingen	0,91	0,81
Genitale afwijkingen	1,84	1,74
vrouwelijke afwijkingen	0,24	0,19
mannelijke afwijkingen	1,60	1,55
niet ingedaalde zaadbal	0,16	0,15
hypospadië	12,5	12,5
Totaal urogenitaal afwijkingen	4,03	3,61

Op basis van EUROCAT-gegevens in de periode van 1981 tot 2004 wordt de geboorteprevalentie van hypospadië in Nederland geschat op 12,5 per 10.000 geboren jongetjes (EUROCAT, 2006). In een Nederlandse studie naar de prevalentie van hypospadië, waarbij alle pasgeboren jongetjes in Rotterdam gedurende twee jaar (1998-2000) op hypospadië werden onderzocht, werd echter een prevalentie van 0,73% onder de jongetjes (38 per 10.000 geboortes) gevonden (Pierik et al., 2002). In een vervolgstudie waarbij in 1999-2001 geboren jongetjes op hypospadië werden onderzocht, werd een vergelijkbare prevalentie (0,6%) gevonden (Pierik et al., 2004). De geboorteprevalentie voor het niet afdalen van één of beide testikels wordt op basis van EUROCAT-gegevens in de periode van 1981 tot 2004 in Nederland geschat op 1,5 per 10.000 geboren jongetjes (EUROCAT, 2006). In de Nederlandse vervolgstudie werd voor cryptorchisme echter een prevalentie van 0,9% onder Rotterdamse jongetjes (46 per 10.000 geboortes) gevonden (Pierik et al., 2004). Een mogelijke verklaring voor dit verschil is dat bij een deel van de jongetjes met cryptorchisme de zaadballen alsnog spontaan indalen. De EUROCAT-registratie zal waarschijnlijk vooral de wat latere gevallen bevatten.

Voor zowel hypospadiëën als voor cryptorchisme zijn de oorzaken onduidelijk en mogelijk multifactorieel. Beide aandoeningen laten trends zien in de tijd, die mogelijk beïnvloed zijn door veranderingen in de diagnostiek gedurende recente decennia. Het onderwerp van de hormoonverstoring heeft aanleiding gegeven te veronderstellen dat milieuverontreinigende stoffen met androgene of oestrogene eigenschappen deze afwijkingen kunnen veroorzaken. Hoewel dit vanuit mechanistisch oogpunt mogelijk moet worden geacht, is het twijfelachtig of de actuele blootstellingsniveaus zodanig hoog zijn dat effecten te verwachten zijn.

3.7.4.4 Ledemaatafwijkingen

Ledemaatafwijkingen zijn afwijkingen aan de armen, benen, vingers en tenen, waarbij ledematen kunnen ontbreken (reductiedefecten), extra vingers kunnen voorkomen (polydactylie) of vingers kunnen zijn samengegroeide (syndactylie). De meest prevalentie ledemaatafwijkingen in Nederland zijn volgens EUROCAT (2006) polydactylie (8,1 op 10.000 levendgeborenen), syndactylie (6,6 op 10.000 levendgeborenen) en reductiedefecten van armen en benen (5,7 op 10.000 levendgeborenen). De geboorteprevalentie van alle ledemaatafwijkingen bij elkaar bedraagt in Nederland naar schatting 26 per 10.000, ofwel 0,26% (zie Tabel 3.7).

Tabel 3.7. Geboorteprevalentie ledemaatafwijkingen (EUROCAT, 2006, periode 1981-2004)

Ledemaatafwijkingen	Geboorteprevalentie per 1000 levend- en doodgeborenen	Geboorteprevalentie per 1000 levendgeborenen
Ledematen	2,80	2,62
polydactylie	0,85	0,81
syndactylie	0,70	0,66
reductiedefecten	0,62	0,57
overige defecten	0,63	0,58

3.7.4.5 Aangezichtsspleten

Aangezichtsspleten (schisis) zijn aangeboren afwijkingen van het gezicht, waarbij een spleet in de lip (gespleten lip of hazenlip - cheiloschisis) en/of gehemelte (gespleten gehemelte - palatoschisis) is gevormd. Cheilopalatoschisi is de medische benaming voor de eveneens voorkomende combinatie van beide afwijkingen. Gespleten gehemelte (6,6 op 10.000 levendgeborenen in Nederland) en hazenlip (5,1 op 10.000 levendgeborenen) komen tegelijk voor bij 9,1 van de 10.000 levendgeborenen (EUROCAT, 2006). De geboorteprevalentie van alle aangezichtsspleten bij elkaar opgeteld bedraagt in Nederland naar schatting 0,2%.

Tabel 3.8. Geboorteprevalentie aangezichtsspleten (EUROCAT, 2006, periode 1981-2004)

Aangezichtsspleten	Geboorteprevalentie per 1000 levend- en doodgeborenen	Geboorteprevalentie per 1000 levendgeborenen
Aangezichtsspleten	2,19	2,08
gespleten gehemelte	0,71	0,66
hazenlip	0,53	0,51
gespleten gehemelte en hazenlip	0,94	0,91

3.7.4.6 Chromosomale afwijkingen

Een chromosomale afwijking is een afwijking in de structuur van chromosomen (structurele afwijkingen) of in het aantal chromosomen (numerieke afwijkingen). Bij een structurele afwijking is de structuur van een chromosoom veranderd, meestal ten gevolge van een chromosomale mutatie. Voorbeelden van structurele afwijkingen zijn: Wolf-Hirschhorn syndroom (deletie in chromosoom 4), syndroom van Jacobsen (deletie in chromosoom 11) en HMSN-type 1A (duplicatie van het PMP22-gen op chromosoom 17). Bij numerieke afwijkingen zijn een of meerdere chromosomen in plaats van in tweevoud in enkelvoud (monosomie) of drievoud (trisomie) aanwezig. Voorbeelden van numerieke afwijkingen zijn: het syndroom van Down (trisomie van chromosoom 21) en het syndroom van Turner (monosomie bij geslachtschromosomen).

De geboorteprevalentie van verschillende aangeboren chromosomale afwijkingen op basis van de EUROCAT registratie in de periode 1981-2004 in Noord-Nederland is weergegeven in Tabel 3.9. De prevalentie van chromosomale afwijkingen bij elkaar bedraagt in Nederland naar schatting 44 per 10.000, ofwel 0,44% (zie Tabel 3.9).

In het totaal van de geboorteprevalentie van chromosomale afwijkingen komt 25% voor rekening van het syndroom van Down. De totale geboorteprevalentie van het downsyndroom bedroeg op basis van de EUROCAT registratie in de periode 1981-1999 in Noord-Nederland 1,42 per 1.000 geboorenen. In de negentiger jaren was deze hoger dan in de tachtiger jaren. In Noord-Nederland is de maternale leeftijd lager dan het Nederlandse gemiddelde en de impact van prenatale diagnostiek en selectieve abortus (het afbreken van een zwangerschap vanwege een genetische indicatie) hoger.

Daarom zou een schatting van het aantal levendgeborenen op grond van deze cijfers tot onderschatting leiden.

Tabel 3.9. Geboorteprevalentie chromosomale afwijkingen (EUROTOCAT, 2006, periode 1981-2004)

Chromosomale afwijkingen	Geboorteprevalentie per 1000 levend- en doodgeborenen	Geboorteprevalentie per 1000 levendgeborenen
Chromosomale afwijkingen	5,39	4,38
Structurele afwijkingen		
afwijkingen in 1 gen	2,69	2,53
Numerieke afwijkingen	2,70	1,85
trisomie 21, Down	1,46	1,06
trisomie 18, Edwards	0,29	0,12
trisomie 13, Patau	0,11	0,07
Turner 45, X0	0,18	0,10
Klinefelter 47, XXY	0,05	0,04
Triploidie	0,05	0,01

Nederland heeft geen landelijk dekkende registratie van het downsyndroom. Op grond van de bevolkingsopbouw, de leeftijdspecifieke fertiliteitscijfers en het risico op het downsyndroom moet worden verwacht dat in 2000 406 kinderen met dit syndroom geboren zouden zijn wanneer er geen prenatale diagnostiek zou zijn geweest. In 1999 en 2000 werden jaarlijks zo'n 150 zwangerschappen afgebroken vanwege het downsyndroom. Na correctie voor spontane intra-uteriene sterfte zouden in 2000 zo'n 300 levendgeborenen met het syndroom te verwachten zijn. Deze schatting wordt ondersteund door cijfers uit de landelijke verloskunde en neonatologie registraties, en door een jaarlijks stijgend aantal nieuwe leden van de Stichting Down's Syndroom. De landelijke verloskunde- en neonatologieregistraties laten in 1997/1998 hogere prevalenties zien dan in eerdere jaren.

Het risico op het krijgen van een kind met het syndroom van Down is gerelateerd aan de leeftijd van de moeder. Bij zwangerschap op latere leeftijd stijgt het risico op het krijgen van een kind met dit syndroom. Bij vrouwen van 20 jaar is de kans 1: 1.529, bij vrouwen van 35 jaar 1: 385 en bij vrouwen van 45 jaar is het zelfs 1: 29. Deze risico's gelden voor levendgeborenen, zonder prenatale diagnostiek en abortus.

De door het CBS geregistreerde absolute sterfte (primaire doodsoorzaak) door het downsyndroom is van 1981 tot 2000 met circa 15% gestegen. Dit heeft mogelijk te maken met de toename van het aantal levendgeboren kinderen met dit syndroom en een verbeterde registratie van downsyndroom bij overlijden. Daarbij is de sterfte onder mensen met het downsyndroom (lethaliteit) gedaald. Internationale cijfers lieten ook al zien dat de levensverwachting bij het syndroom van Down sterk toeneemt. Alles bijeen genomen wijzen de beschikbare gegevens op een stijgend aantal levendgeborenen met downsyndroom.

3.7.4.7 Afwijkingen in de ontwikkeling van het kind

Postnatale ontwikkelingseffecten vormen een uiterst diverse groep van condities. Ze kunnen onder meer betrekking hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem, hersenen en gedrag, de geslachtsorganen, en de ontwikkeling van puberteit en adolescentie. Exacte cijfers voor deze aandoeningen zijn niet voorhanden. Daarnaast is het onduidelijk of in individuele gevallen prenatale dan wel postnatale oorzaken (of een combinatie daarvan) in het spel zijn.

Op het niveau van de regelgeving is er een duidelijke trend om meer aandacht te schenken aan dit soort aandoeningen. Testrichtlijnen in gebruik voor de veiligheidsevaluatie van chemische stoffen worden op OECD-niveau thans aangepast om ook mogelijke perinatale immuuntoxiciteit, neurotoxiciteit, en endocriene toxiciteit vast te kunnen stellen. Dit sluit aan bij toenemende zorg over aan-

doeningen als astma en overgevoeligheid, gedragsafwijkingen zoals ADHD, en mogelijke hormoonverstorende effecten.

3.7.4.8 Totaal aan aangeboren afwijkingen

Door de geboorteprevalentie uit de voorgaande paragrafen van geselecteerde aangeboren afwijkingen bij elkaar op te tellen kan een schatting van de geboorteprevalentie van alle aangeboren afwijkingen worden gemaakt (zie Tabel 3.10). Dit aantal komt redelijk in de buurt van de schattingen van de prevalentie van aangeboren afwijkingen in het algemeen uit een aantal Nederlandse publicaties (Bretveld et al., 2006; Fransman et al., 2007a).

Tabel 3.10. Geboorteprevalentie aangeboren afwijkingen

Aangeboren afwijkingen, totaal	Geboorteprevalentie per 1000 levendgeborenen	Bron
Neuraalbudefecten	0,8	NKV, 2007
Afwijkingen hart/bloedvaten	6,2	NKV, 2007
Urogenitaalafwijkingen	3,6	EUROCAT, 2006
Afwijkingen ledematen	2,6	EUROCAT, 2006
Aangezichtsspleten	2,1	EUROCAT, 2006
Chromosomale afwijkingen	4,4	EUROCAT, 2006
Totaal	19,7	-

3.8 Conclusie

Op basis van een aantal internet- en literatuursearces en gesprekken met verschillende deskundigen op het gebied van beroepsziekten en de reproductie-epidemiologie blijkt dat er in de beschikbare literatuur en/of databases voldoende gegevens beschikbaar zijn om een schatting van de incidentie of prevalentie voor een verlaagd geboortegewicht en verschillende aangeboren afwijkingen te maken. Voor deze aandoeningen zijn kwantitatieve data voor Nederland aanwezig (databases van RIVM/VTM en EUROCAT en gegevens van de Perinatale Registratie Nederland). De selectie van de te kwantificeren effecten binnen het grote geheel van de aangeboren afwijkingen is in belangrijke mate gestuurd door enerzijds de incidentie van specifieke effecten en anderzijds de mogelijkheid van een relatie met stofblootstelling.

Daarnaast is onderzocht of cijfers beschikbaar zijn over vóórkomen van een aantal specifieke effecten die mogelijk in verband kunnen worden gebracht met blootstelling aan stoffen op de werkplek (waaronder verminderde spermakwaliteit, spontane abortus en een verlengde TTZ). Naast enkele epidemiologische gegevens zijn er op landelijk niveau echter geen of hoogstens heel weinig (betrouwbare) cijfers beschikbaar over het vóórkomen van deze effecten. Op specifieke onderdelen (regio's, projecten met specifieke aandacht voor determinanten, of internationale onderzoeken) zijn er echter wel additionele data die een schatting van de Nederlandse incidentie of prevalentie mogelijk maken. Op voorhand kan echter niet worden voorspeld of het met behulp van deze cijfers mogelijk is een schatting van de ziektelast voor deze aandoeningen te maken.

Op basis van de bovenstaande verkenning is gekozen tot de afbakening van de volgende effecten:

1. verminderde spermakwaliteit
2. spontane abortussen
3. verlengde TTZ
4. verlaagd geboortegewicht
5. aangeboren afwijkingen

Tabel 3.11. Prevalenties / incidenties van effecten op de voortplanting in Nederland

Effect	Prevalentie/ incidentie	Schatting	Eenheid	Bron
Spermakwaliteit spermaconcentratie (< 20 x 10 ⁶ per ml)	prevalentie	18	% van de vruchtbare mannen	Carlsen et al., 1992
Spontane abortus	prevalentie	5,5	% van de zwanger- schappen	Fransman et al., 2007a
Verlengde TTZ (> 6 maanden)	prevalentie	13	% van de vruchtbare vrouwen	Fransman et al., 2007a
Verlaagd geboortegewicht (< 2500 g)	geboorte- prevalentie	43	per 1000 levend- geborenen	NKV, 2007
Aangeboren afwijkingen ^{a)}	geboorte- prevalentie	19,7	per 1000 levend- geborenen	NKV, 2007
Chromosomale afwijkingen ^{b)}		4,4		
Afwijkingen aan de ledematen ^{b)}		2,6		
Overige afwijkingen ^{c)}		12,7		

^{a)} Beperkt tot een selectie uit het brede scala van aangeboren afwijkingen.

^{b)} Aangenomen wordt dat deze afwijkingen niet met behulp van een operatie herstelbaar zijn.

^{c)} Aangenomen wordt dat het merendeel van deze afwijkingen met behulp van een operatie geheel of grotendeels herstelbaar is.

Tabel 3.11 geeft een overzicht van de geschatte incidentie of prevalentie van deze effecten in Nederland.

Opgemerkt moet worden dat met het kwantificeren van de ziektelast ten gevolge van de hier genoemde voortplantingsgerelateerde aandoeningen nog geen verband is gelegd met een blootstelling aan stoffen (al dan niet op de werkplek)!

4 Aandeel van stoffen op de werkplek in het ontstaan van schadelijke effecten op de voortplanting

4.1 Inleiding

In voorgaand onderzoek bleek het niet mogelijk om op hoofdlijnen het aandeel van stofblootstelling op de werkplek in het ontstaan van schadelijke effecten op de voortplanting te bepalen (Baars et al., 2005). Daarom is met behulp van de wetenschappelijke literatuur en interviews met deskundigen op het gebied van beroepsziekten en reproductie-epidemiologie onderzocht voor welke stoffen, stofgroepen en/of beroepen er voldoende epidemiologische studies beschikbaar zijn om tot een schatting van de bijdrage van arbeidsgerelateerde stofblootstelling voor effecten op de voortplanting te komen.

4.2 Wetenschappelijke literatuur

In de wetenschappelijke literatuur zijn veel publicaties te vinden over de schadelijke effecten op de voortplanting door blootstelling aan stoffen op de werkplek. In publicaties van Burdorf et al. (2006) en Winker en Rudiger (2006) worden verschillende redenen genoemd die de interpretatie van gevonden associaties tussen blootstelling op de werkplek en effecten op de voortplanting belemmeren. Om te beginnen kunnen effecten op de voortplanting worden veroorzaakt door verschillende werkgerelateerde factoren (zoals fysiek zwaar werk, stress, warmte, straling en stoffen) (Burdorf et al., 2006), maar ook door niet-werkgerelateerde factoren (zoals medicatie, alcohol, roken, leeftijd en aandoeningen aan de geslachtsorganen) (Winker en Rudiger, 2006). In de meeste epidemiologische studies wordt voor een aantal van deze factoren (ook wel confounders genoemd) gecorrigeerd. Ondanks deze correcties is het vaak niet mogelijk om een bepaald effect toe te schrijven aan een specifieke werkgerelateerde blootstelling. Een andere belangrijke belemmering is dat het vaak lastig is om effecten op de voortplanting (zoals verminderde vruchtbaarheid of spontane abortus) accuraat te meten. Daarnaast kan de oorzaak van een effect zowel bij de vrouw als bij de man liggen. Vaak is het niet mogelijk te bepalen of een effect is veroorzaakt door blootstelling van de vrouw, de man, of allebei. Een vierde belangrijke factor is dat voor het veroorzaken van effecten op de voortplanting het tijdstip van blootstelling (bijvoorbeeld vlak voor de conceptie of vroeg in de zwangerschap) van groot belang is. Voor veel stoffen is echter niet bekend in welke periode deze de meeste schade kunnen aanrichten. De vijfde factor die de interpretatie van epidemiologische studies lastig maakt is dat voor veel stoffen de blootstelling op de werkplek de afgelopen jaren is afgenomen en dat sommige schadelijke stoffen zijn vervangen door minder schadelijke stoffen. Hierdoor vormen effecten op de voortplanting die in het verleden in bepaalde industrietakken werden waargenomen, mogelijk geen risico meer onder de huidige arbeidsomstandigheden. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat sommige productieprocessen mogelijk zijn verplaatst naar minder ontwikkelde landen of minder goed beschermde ondernemingen waar de blootstelling aan deze stoffen mogelijk niet is afgenomen (Burdorf et al., 2006).

Ondanks deze belemmerde factoren in de interpretatie van relaties tussen blootstelling aan stoffen op de werkplek en schadelijke effecten op de voortplanting, is er voor een aantal stoffen wel voldoende bewijs dat deze effecten op de voortplanting kunnen veroorzaken. Er zijn verschillende publicaties waarin het epidemiologische bewijs voor blootstelling aan stoffen op de werkplek en effecten op de voortplanting wordt besproken. Hieronder worden de bevindingen van zes recente reviews beschreven (Kumar, 2004; Winker en Rüdiger, 2006; Burdorf et al., 2006; Figa-Talaman-

ca, 2006; Tulstrup en Bonde, 2006; Jensen et al., 2006). De eerste drie reviews geven een globaal overzicht van de belangrijkste bevindingen in de epidemiologische literatuur met betrekking tot de effecten van beroepsmatige blootstelling op de voortplanting. De overige drie gaan uitgebreider in op a) effecten op de voortplanting bij de vrouw, b) effecten op het nageslacht en c) de voortplanting bij de man, en beschrijven de wetenschappelijke literatuur van de laatste 15 jaar (tot en met 2004 of 2005). De bevindingen uit deze reviews zijn aangevuld met bevindingen uit de twee meer algemene reviews en recente epidemiologische studies die nog niet in een van deze reviews waren opgenomen. Deze recente studies zijn geïdentificeerd door de geraadpleegde deskundigen en/of een korte literatuursearch in Medline.

4.2.1 Globaal overzicht

De reviews van Kumar (2004), Winker en Rudiger (2006) en Burdorf et al. (2006) geven een globaal overzicht van de belangrijkste bevindingen in de epidemiologische literatuur met betrekking tot de effecten van beroepsmatige blootstelling op de voortplanting. Een overzicht van de belangrijkste conclusies met betrekking tot beroepsmatige blootstelling aan stoffen is te vinden in Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Overzicht van potentieel schadelijke effecten van beroepsmatige blootstelling op de voortplanting bij vrouwen en mannen (bron: Burdorf et al., 2006)

Stof	Schadelijke effecten op de voortplanting		Schadelijke effecten op het nageslacht
	bij vrouwen	bij mannen	
Lood	Laag geboortegewicht	Verminderde spermakwantiteit	Neuraalbuisdefecten
Kwik	Spontane abortus		
Organische oplosmiddelen	Spontane abortus		Hazenlip en gespleten gehemelte
Tetrachloorethyleen	Spontane abortus		
Glycolethers	Spontane abortus	Verminderde spermakwaliteit	Neuraalbuisdefecten en hazenlip
Dibroompropaan	Menstruatiestoornissen, spontane abortus	Verminderde spermakwaliteit	
Ethyleenoxide	Vroeggeboorte, spontane abortus		
Anesthesiegassen	Spontane abortus		
Antineoplastische medicatie (cytostatica)	Spontane abortus		
Bestrijdingsmiddelen		Verminderde spermakwantiteit en -kwaliteit	Neuraalbuisdefecten, hazenlip en gespleten gehemelte
Ethyleendibromide		Verminderde spermakwantiteit en -kwaliteit	
Zwavelkoolstof		Verminderde spermakwantiteit en -kwaliteit	
Lasrook (specifieke vormen)		Verminderde spermakwantiteit en -kwaliteit	

4.2.2 Effecten op de voortplanting bij de vrouw

Epidemiologisch onderzoek naar effecten van beroepsmatige blootstelling en effecten op de voortplanting bij de vrouw heeft zich voornamelijk gericht op metalen, oplosmiddelen, bestrijdingsmiddelen, en blootstelling aan stoffen in de gezondheidszorg (waaronder anesthesiegassen en antineoplastische medicatie). De meeste studies onderzochten het risico op spontane abortus en verminderde vruchtbaarheid. Sommige onderzoeken keken ook naar vroeggeboorte en verlaagd geboortegewicht (zie Tabel 4.2).

Van lood, kwik, en nikkel is al jaren bekend dat ze schadelijke effecten op de voortplanting kunnen veroorzaken. Epidemiologische studies van de afgelopen decennia hebben laten zien dat deze metalen al bij lage blootstelling spontane abortus en doodgeboorte kunnen veroorzaken en de bevruchting kunnen belemmeren.

Naast onderzoek naar metalen is er ook veel onderzoek gedaan naar de effecten van beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen. In de meer recente studies is daarbij ook aandacht voor de individuele stoffen. Statistisch significant verhoogde risico's op spontane abortus zijn hierbij in verband gebracht met blootstelling aan tetrachloorethyleen (stomerij), toluen en alifatische koolwaterstoffen. Andere oplosmiddelen die met spontane abortus of een verminderde vruchtbaarheid in verband zijn gebracht zijn glycoethers, trichloorethyleen, 2-broompropan, en petrochemicaliën.

Een andere groep chemicaliën waar veel onderzoek naar is gedaan is bestrijdingsmiddelen. Blootstelling van vrouwen aan bestrijdingsmiddelen is geassocieerd met spontane abortus, aangeboren afwijkingen, vroeggeboorte, onvruchtbaarheid, en een vertraagde bevruchting. Echter niet in alle studies werden significante verschillen in het risico op deze effecten gevonden.

Ook vrouwen die werkzaam zijn in de gezondheidszorg worden aan verschillende (potentieel gevaarlijke) stoffen blootgesteld, waaronder desinfectantia, anesthesiegassen en medicatie. Blootstelling van tandartsassistenten aan ethyleenoxide is bijvoorbeeld in verband gebracht met spontane abortus en vroeggeboorte. Bijna alle anesthesiegassen (stikstofdioxide, cyclopropan, methoxyfluraan, halothaan en ether) veroorzaken spontane abortus en aangeboren afwijkingen in proefdieren. Epidemiologische studies naar vrouwen werkzaam in de gezondheidszorg uitgevoerd tussen 1989 en 1990 vonden veelal een verhoogd risico. Recente studies in westerse landen, waar preventieve maatregelen zijn genomen, vonden veelal geen verhoogd risico. Vanuit klinische studies is bekend dat antineoplastische medicatie (cytostatica) schadelijke effecten op de voortplanting kan hebben. Er bestaat weinig twijfel dat beroepsmatige blootstelling aan deze stoffen, zoals deze in het verleden plaatsvond, het risico op spontane abortus en mogelijk ook op onvruchtbaarheid verhogen. Voor veel andere chemicaliën (waaronder formaldehyde) is er eveneens bewijs dat ze schadelijke effecten op de voortplanting kunnen veroorzaken.

Tabel 4.2. Overzicht van beroepsmatige blootstelling aan stoffen en schadelijke effecten op de voortplanting bij de vrouw (epidemiologische studies na 1990; bronnen: Figatalamanaca, 2006; Kumar, 2004)*

Stof (type werk)	Waargenomen effecten	Referenties
Metalen		
Lood, kwik, cadmium, nikkel (industrieel)	Spontane abortus, vroegtijdige geboorte	Anttila en Sallmen, 1994; McMichael et al., 1986; Laudanski et al., 1991; Fagher et al., 1993
Lood (beroepsmatige blootstelling)	Verminderde vruchtbaarheid, laag geboortegewicht	Sallmen et al., 1995; Irgens et al., 1998
Kwik (tandartsassistenten)	Spontane abortus, verminderde vruchtbaarheid	Rowland et al., 1994; Lindbohm et al., 2007
Oplosmiddelen		
Organische oplosmiddelen (laboratorium, industrie, stomerij, etc.)	Spontane abortus	Lindbohm, 1995; Lindbohm et al., 2007

Stof (type werk)	Waargenomen effecten	Referenties
Specifieke oplosmiddelen (tolueen, aromatische en alifatische koolwaterstoffen, trichloorethyleen, tetrachloorethyleen)	Verminderde vruchtbaarheid	Sallmen et al., 1995; Pleng-Bonig en Karmaus, 1999
Tetrachloorethyleen (stomerij)	Spontane abortus	Olsen et al., 1990; Doyle et al., 1997
Glycolethers (halfgeleider industrie)	Spontane abortus, verminderde vruchtbaarheid	Figá-Talamanca et al., 1997; Elliot et al., 1999; Chen et al., 2002
2-Broompropan (elektronische industrie)	Hematologische effecten, verstoring van de menstruatie, spontane abortus	Takeuchi et al., 1997; Kim et al., 1996
Petrochemicaliën (petrochemische industrie)	Spontane abortus, laag geboortegewicht	Xu et al., 1998; Ha et al., 2002
Bestrijdingsmiddelen		
Mengsel van bestrijdingsmiddelen	Spontane abortus, onvruchtbaarheid, verlengde TTZ, verminderde vruchtbaarheid, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, verstoorde menstruatie	Restrepo et al., 1990; Taskinen et al., 1995; Fuortes et al., 1997; Curtis et al., 1999; Abell et al., 2000; Greenlee et al., 2003; Rita et al., 1987; Zhang et al., 1992; Heidam, 1984; Korrick et al., 2001; Longnecker et al., 2001; Lauria et al., 2006; Jurewicz et al., 2005; Farr et al., 2004; Windham, 2002; Chase et al., 1973; Smith et al., 1997; te Velde et al., 2000; Baird et al., 1986; Idrovo et al., 2005; Arbuckle et al., 1998, 1999, 2001; Nurminen, 1995; Hemminiki et al., 1980; Savitz et al., 1989; Goulet et al., 1991a, b; Postore et al., 1997; Rupa et al., 1991; Hanke en Jurewicz, 2004
Chemische blootstelling in de gezondheidszorg		
Ethyleenoxide (tandartsassistent)	Spontane abortus, vroeggeboorte	Rowland et al., 1996
Anesthesiegassen (staf operatiekamer)	Spontane abortus, verminderde vruchtbaarheid	Figá-Talamanca, 2000
Antineoplastische medicatie (ziekenhuisstaf oncologieafdeling)	Spontane abortus	Figá-Talamanca, 2000
Andere chemicaliën		
Formaldehyde (houtbewerking)	Verminderde vruchtbaarheid	Taskinen et al., 1999
Oplosmiddelen gebruikt in biochemische onderzoekslaboratoria	Vroeggeboorte	Wennborg et al., 2002
Zwavelkoolstof	Vroegtijdige menopauze, hormoonverstoring, spontane abortus	Pieleszek, 1997; Heinrich, 1983; Wang en Zhao, 1987 (Hemminki en Niemi, 1982, vonden geen associatie met spontane abortus)

* Met uitzondering van de genoemde reviews zijn de in deze tabel geciteerde referenties niet opgenomen in de literatuurlijst; ze zijn geciteerd op basis van hun vermelding in die reviews.

4.2.3 Effecten op de voortplanting bij de man

Er is voldoende epidemiologisch bewijs voor het ontstaan van schadelijke effecten op de voortplanting bij de man door blootstelling aan anorganisch lood, dibroomchloorpropan, ethyleen dibromide, sommige ethyleenesters, zwavelkoolstof en lasrook. Voor andere stoffen moet de relatie met effecten op de voortplanting nog verder worden onderzocht voordat hierover conclusies kunnen worden getrokken. Tabel 4.3 geeft een overzicht van epidemiologische studies met betrekking tot werkplekblootstelling en effecten op de voortplanting bij de man. In deze tabel zijn zowel de

positieve studies (waarin effecten na blootstelling op de werkplek zijn waargenomen) als de negatieve studies (waarin geen effecten zijn waargenomen) uit de belangrijkste reviews (Kumar, 2004; Jensen et al., 2006) opgenomen.

Tabel 4.3. Overzicht van beroepsmatige blootstelling en effecten op de voortplanting bij de man (bronnen: Jensen et al., 2006; Kumar, 2004)*

Stof (type werk)	Effecten	Referenties	
		effecten waargenomen	effecten niet waargenomen
Lasrook en metalen			
Lasrook	Verlengde tijd-tot-bevruchting Afname spermakwantiteit Afname spermakwaliteit Verminderde vruchtbaarheid Onvruchtbaarheid	Rachootin en Olsen, 1983; Mortensen, 1988; Bonde, 1990a; Bonde, 1990b; Bonde et al., 1990; Kumar et al., 2003	Jelnes en Knudsen, 1988; Hjollund et al., 1998a; Hjollund et al., 1998; Bonde en Ernst, 1992
Lood (anorganisch)	Afname spermakwantiteit Afname spermakwaliteit Afname spermamotiliteit Verlengde TTZ Verminderde vruchtbaarheid	Bonde et al., 2002; Alexander et al., 1996; Wildt et al., 1983; Assen-nato et al., 1986; Lancran-jan et al., 1975; Viskum et al., 1999; Joffe et al., 2003; Shiau et al., 2004; Roy Chowdhury et al., 1986; Matthies et al., 1989; Apostoll et al., 1998; Teisman et al., 2000	Robbins et al., 1997; Bonde et al., 1996
Kwik	Afname spermakwantiteit Afname spermakwaliteit Verminderde vruchtbaarheid	Popshu et al., 1978; Mat-thies et al., 1989	
Chroom	Afname spermakwaliteit	Li et al., 1999	
Lood, cadmium en aluminium	Afname spermamotiliteit	Dawson et al., 1998	
Oplosmiddelen			
Oplosmiddelen (schilders, chemische industrie, metaal-gieterijen, halfgeleiderindu-strie)	Afname spermakwaliteit Toename concentratie follikelstimule-rend hormoon	Ratcliffe et al., 1989; Welch et al., 1988; Figa-Talmamanca et al., 1997; Mattison et al., 1999; Tielemans et al., 1999 Luderer et al., 2004	
Glycolethers (2-ethoxy-ethanol, 2-methoxyethanol)	Afname spermakwaliteit Afname spermakwantiteit	Veulemans et al., 1993; Welch et al., 1988, 1991	
Zwavelkoolstof (viscose-industrie, productie van tetra-chloorkoolstof en analytische chemie)	Afname libido en potentie Afname spermakwaliteit	Lancranjan et al., 1969; Lancranjan, 1972; Cirla et al., 1978; Meyer, 1981; Vanhoorne et al., 1993, 1994	Mayer et al., 1981
Aceton en styreen (plasticproductie)	Afname spermakwaliteit	Jelnes, 1988	Kolstad et al., 1999a, b
Trichloorethyleen en tetra-chloorethyleen (stomerij)	Afname spermakwaliteit Verlengde TTZ	Eskenazi et al., 1991a, b	Tola et al., 1980; Rasmussen et al., 1988; Chia et al., 1996
2-broompropaan (elektroni-sche industrie)	Afname spermakwaliteit	Kim et al., 1996	
Trinitrotolueen (productie explosieven)	Afname spermakwaliteit	Liu et al., 1995	

Stof (type werk)	Effecten	Referenties	
		effecten waargenomen	effecten niet waargenomen
Bestrijdingsmiddelen			
Mengsel van bestrijdingsmiddelen	Afname spermakwantiteit Afname spermakwaliteit Verlengde TTZ Verminderde vruchtbaarheid	Swan et al., 2003; Abell et al., 2000a, b; Abell et al., 1994; Jensen et al., 1996; de Cock et al., 1994; Rupa et al., 1991	Larsen et al., 1998a, b; Larsen et al., 1999a, b
Dibroomchloropropaan (agrarische sector)	Afname spermakwaliteit Afname spermakwantiteit Verminderde vruchtbaarheid Onvruchtbaarheid	Whorton et al., 1977, 1979, 1987; Goldsmith et al., 1984; Potashnik et al., 1978; Potashnik en Yanai-Inbar, 1987; Sandifer et al., 1979; Mattisin et al., 1990	
Ethyleendibromide (agrarische sector en productie ethyleendibromide)	Afname spermakwantiteit Afname spermakwaliteit Afname sperma motiliteit Verminderde vruchtbaarheid	Ratcliffe et al., 1987; Wong et al., 1979; Schrader et al., 1988	
Carbaryl	Afname spermakwaliteit	Wyrobek et al., 1981	Whorton et al., 1979
Chlordecone	Afname spermamotiliteit Vruchtbaarheid	Taylor, 1985, 1982; Guzelian, 1982; Cannon et al., 1978	Taylor, 1982, 1985
2,4-dichloorfenoxazyijnzuur	Afname spermakwaliteit	Lerda en Rizzi, 1991	

* Met uitzondering van de genoemde reviews zijn de in deze tabel geciteerde referenties niet opgenomen in de literatuurlijst; ze zijn geciteerd op basis van hun vermelding in die reviews.

4.2.4 Effecten op het nageslacht

In 1994 concludeerde Sever dat de beschikbare epidemiologische studies geen overtuigend bewijs hadden opgeleverd voor een associatie tussen beroepsmatige blootstelling en aangeboren afwijkingen in de mens. Sinds 1994 zijn er veel publicaties verschenen met betrekking tot organische oplosmiddelen, bestrijdingsmiddelen en zware metalen als mogelijke oorzaak voor aangeboren afwijkingen in de mens. Een analyse van deze meer recente literatuur (Thulstrup en Bonde, 2006) leidde tot bevestiging van de eerdere conclusie van Sever (1994). Ondanks dat de potentiële teratogene werking van glycolethers, bestrijdingsmiddelen en zware metalen steeds meer aandacht krijgt, concludeerden Thulstrup en Bonde (2006) dat er nog steeds geen overtuigend bewijs is voor een relatie tussen beroepsmatige blootstelling tijdens zwangerschap en aangeboren afwijkingen. In een aantal studies zijn aanwijzingen gevonden dat beroepsmatige blootstelling van vrouwen werkzaam in de gezondheidszorg, agrarische sector, of schoonmaakbranche mogelijk een verhoogd risico heeft op baby's met neuraalbuisdefecten (zie Tabel 4.4). Dit risico lijkt geassocieerd te zijn met blootstelling aan glycolethers of lood, maar er is onvoldoende bewijs om een causaal verband vast te stellen. Beroepsmatige blootstelling in de leerindustrie en in de kappersbranche wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op een hazenlip en/of gespleten gehemelte. Blootstelling aan organische oplosmiddelen, glycolethers en bestrijdingsmiddelen speelt hier mogelijk een rol, maar ook hiervoor is weinig bewijs voor een causaal verband. Studies met betrekking tot beroepsmatige blootstelling als risicofactor voor aangeboren hartafwijkingen geven tegenstrijdige resultaten. Er is geen duidelijk bewijs voor beroepsmatige blootstelling van vrouwen als risico voor hypospadie of cryptorchidisme bij jongens. Pierik et al. (2004) vonden echter wel aanwijzingen voor een verhoogd risico op deze urogenitaalafwijkingen door beroepsmatige blootstelling van mannen aan bestrijdingsmiddelen op de werkplek. Er zijn te weinig studies om een uitspraak te doen over het risico van blootstelling op de werkplek en effecten aan de ledematen.

Tabel 4.4. Studies met betrekking tot beroepsmatige blootstelling van de vrouw en het risico op aangeboren afwijkingen bij het nageslacht (bron: Thulstrup en Bonde, 2006)*

Referentie	Studie ^{a)}	Land of regio	Studie-grootte ^{b)}	Bloot-stelling ^{c)}	Risicofactoren	Risico	Opmerkingen
Neuraalbuisdefecten							
Holmberg en Hernberg, 1979	CC	Finland	120/120	Interview	9 beroepsgroepen en sociale klasse	Geen associatie	Er was geen risico berekend, waarschijnlijk productiewerkers
Ericson et al., 1987	CC	Zweden	358/696	Interview	17 vrouwelijke beroepsgroepen	Geen associatie	
Matte et al., 1993	CC	Atlanta, USA	356/2.829	Interview	Verplegend personeel	1,68 (1,05–2,67)	Exploratieve analyse
Bianchi et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	1/141	Interview	Gezondheidszorg	0,2 (0,0–2,5)	Zenuwstelsel, interviews zijn niet blind uitgevoerd.
			2/52		Kappers	1,2 (0,2–8,1)	
			2/84		Textielwerkers	0,8 (0,1–5,0)	
			3/120		Leer- en schoenbewerkers	0,9 (0,2–4,0)	
Cordier et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	94/1.134	Interview	Glycolethers	1,94 (1,16–3,24)	
Blatter et al., 1996	CC	Nederland	210/671	Interview	Werkzaam in de landbouw en zes andere beroepen	14,3 (2,9–77,7)	
Lin et al., 1998	CC	New York, USA	218/1.154	Interview	Zittende beroep (>75% van de werktijd)	1,20 (0,67–2,17)	Onderzoek opgezet met ander doel
Irgens et al., 2002	F	Noorwegen	1.886/1.200.000	Registratie	Lood	2,87 (1,05–6,38)	Geen cases in hoge blootstellingsgroep
Blaasaas et al., 2002	F	Noorwegen	402/836.475	Registratie	Elektromagnetische velden	2,33 (1,10–4,94)	Geen associatie met andere effecten op het CZS
Brender et al., 2002	CC	Rondom de Texaans-Mexicaanse grens	184/225	Interview	Schoonmakers	9,5 (1,1–82,2)	Klein aantal cases in de blootgestelde groep, risico op recall bias
					Gezondheidszorg	3,0 (1,0–9,0)	
					Glycerolethers	Geen associatie	
Hazenlip/gespleten gehemelte							
Holmberg et al., 1982	CC	Finland		Interview	Organische oplosmiddelen	p < 0,05	
Matte et al., 1993	CC	Atlanta, USA	75/3.033	Interview	Verplegend personeel	1,55 (0,77–3,12)	Exploratieve analyse en recall bias
Nurminen, 1995	CC	Finland	581/581	Interview	Werkzaam in de landbouw	1,9 (1,1–3,5)	

Referentie	Studie ^{a)}	Land of regio	Studiegrootte ^{b)}	Blootstelling ^{c)}	Risicofactoren	Risico	Opmerkingen
Bianchi et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	1/141	Interview	Gezondheidszorg	0,3 (0,0–3,6)	Alleen hazenlip, interviews zijn niet blind uitgevoerd
			3/52		Kappers	2,2 (0,4–10,7)	
			4/84		Textiel werkers	1,9 (0,5–7,4)	
			10/120		Leer en schoenbewerkers	3,9 (1,5–9,8)	
Cordier et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	100/1.134	Interview	Glycoethers	1,97 (1,20–3,25)	
Lin et al., 1998	CC	New York, USA	310/1.154	Interview	Zittend beroep (> 75% van de werktijd)	1,76 (1,2–3,21)	
Lorente et al., 2000	CC	Europa, EUROCAT	2/9	Interview	Kappers	1,86 (0,36–9,65)	Hazenlip en gespleten gehemelte zijn apart geanalyseerd, beperkt aantal cases in blootgestelde groepen
			2/9		Schoonmakers	5,10 (1,01–25,9)	
			6/52		Glycerol ethers	1,16 (0,45–2,95)	
			7/52			2,80 (1,08–7,24)	
			23/137			2,10 (1,14–3,88)	
Blaasaas et al., 2002	F	Noorwegen	1.042/836.475	Registratie	Elektromagnetische velden	1,73 (1,00–2,99)	Geen associatie met gespleten gehemelte
Shaw et al., 2003	CC	Californië, USA	662/992	Interview	74 chemicaliën	Geen associatie	
Carmichael et al., 2003	CC	Californië, USA	77/251	Interview	Beroep	1,2 (0,8–1,9)	Sociaal-economische studie
Chia et al., 2004	F	Singapore	Data niet gegeven	Registratie	11 beroepsgroepen	Geen associatie	
Aangeboren hartafwijkingen							
Tikkanen en Heinonen, 1991	CC	Finland	573/1.055	Interview	Organische oplosmiddelen	1,02 (0,36–2,92)	Vijf blootgestelde cases
					Kleurstoffen, lakken en verf		
					Bestrijdingsmiddelen		
Matte et al., 1993	CC	Atlanta, USA	94/3.965	Interview	Verpleging	1,22 (0,77–1,93)	Exploratieve analyse en recall bias
Bianchi et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	8/141	Interview	Gezondheidszorg	0,6 (0,2–1,5)	Cardiovasculaire aandoeningen, interviews zijn niet blind uitgevoerd
			7/52		Kappers	1,6 (0,5–4,6)	
			7/84		Textiel werkers	1,0 (0,3–2,8)	
			11/120		Leer en schoenbewerkers	1,1 (0,5–2,6)	
Cordier et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	249/1.134	Interview	Glycerol ethers	1,45 (0,99–2,13)	
Cedergren et al., 2002	F	Zweden	2.208/175.768	Registratie	–	Geen associatie	

Referentie	Studie ^{a)}	Land of regio	Studiegrootte ^{b)}	Blootstelling ^{c)}	Risicofactoren	Risico	Opmerkingen
Carmichael et al., 2003	CC	Californië, USA	19/251	Interview	Werkers	2,0 (0,9–4,6)	Sociaal-economische studie, risico voor conotruncale hartafwijkingen
Chia et al., 2004	F	Singapore	745/ 237.763	Registratie	Visserij	79,7 (6,2–1018)	1 casus in de blootgestelde groep
Urinewegafwijkingen							
Bianchi et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	9/141	Interview	Gezondheidszorg	1,8 (0,7–4,4)	Externe genitale afwijkingen, interviews zijn niet blind uitgevoerd
			1/52		Kappers	0,4 (0,0–6,0)	
			3/84		Textielwerkers	0,9 (0,2–4,0)	
			4/120		Leer- en schoenbewerkers	0,8 (0,2–3,1)	
Cordier et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	76/1.134	Interview	Glycolethers	1,0	
Garcia, 1998	CC	Spanje	18/261	Interview	Leerindustrie	4,1 (0,8–21,4)	Blootstelling aan organische oplosmiddelen die mogelijk van belang zijn
Matte et al., 1993	CC	Atlanta, USA	91/3.527	Interview	Verpleging	1,62 (0,99–2,65)	Exploratieve analyse en recall bias
Weidner et al., 1998	CC	Dene-marken	1.345/ 23.273	Registratie	Tuinders en boeren	1,3 (0,8–2,8)	Misclassificatie (bestrijdingsmiddelen) is een belangrijke beperking
Vrijheid et al., 2003	CC	Groot-Brittannië	3.471/ 35.962	Registratie	348 beroepen	Weinig bewijs voor hypospadie en blootstelling van de vrouw	Kappers moeten verder worden onderzocht. Controle groep zijn baby's met andere aangeboeren afwijkingen
					Endocrine-disrupting chemicals	0,87 (0,7–1,1)	
Pierik et al., 2004	CC	Rotterdam, Nederland	56/313	Interview en registratie	Endocrine-disrupting chemicals	0,7 (0,2–2,0)	
					Bestrijdingsmiddelen	1,6 (0,2–6,9)	
Afwijkingen in/aan de ledematen							
Matte et al., 1993	CC	Atlanta, USA	109/4.181	Interview	Verpleging	1,45 (0,97–2,16)	Exploratoratieve analyse
Lin et al., 1994	CC	New York, USA	165/734	Arbeidshygiënische analyse	Bestrijdingsmiddelen	0,9 (0,6–1,4)	
					Boeren	1,1 (0,5–2,7)	

Referentie	Studie ^{a)}	Land of regio	Studie-grootte ^{b)}	Blootstelling ^{c)}	Risicofactoren	Risico	Opmerkingen
Bianchi et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	7/141	Interview	Gezondheidszorg	0,6 (0,2–1,7)	Interviews zijn niet blind uitgevoerd
			8/52		Kappers	2,2 (0,8–6,1)	
			8/84		Textiel werkers	1,4 (0,5–3,8)	
			12/120		Leer en schoenbewerkers	1,4 (0,6–3,3)	
Cordier et al., 1997	CC	Europa, EUROCAT	50/1.134	Interview	Glycoethers	0,75 (0,32–1,77)	
Schwartz en LoGerfo, 1988	CC	Californië, USA	237/475	Interview	Bestrijdingsmiddelen	3,1 (1,5–6,5)	Blootstelling geschat
Engel et al., 2000	CS	Washing-ton, USA	4.466/23.512	Registratie	Boeren	2,6 (1,1–5,8)	

* Met uitzondering van de genoemde reviews zijn de in deze tabel geciteerde referenties niet opgenomen in de literatuurlijst; ze zijn geciteerd op basis van hun vermelding in die reviews.

^{a)} CC = case–controle studie, F = follow-up of cohort studie, CS = dwarsdoorsnede studie.

^{b)} Voor case–controle studies: het aantal cases en controles, voor cohort studies: het aantal blootgestelde en het aantal niet-blootgestelde personen.

^{c)} Interview = zelfgerapporteerde blootstelling, Registratie = beroepstitel of taak, Arbeidshygiënische analyse = inschatting van blootstelling door een of meerdere arbeidshygiënist(en) op basis van beroepstitels en taken.

4.3 Interviews deskundigen

Uit de interviews met verschillende deskundigen op het gebied van beroepsziekten en reproductie-epidemiologie bleek het bij hun bekende nog niet gepubliceerd onderzoek (grijze literatuur) geen additionele stoffen, stofgroepen en/of beroepsgroepen op te leveren. Van de volgende stof- en beroepsgroepen verwachtte één of meerdere deskundigen, dat het mogelijk zou zijn de bijdrage hiervan voor een of meerdere specifieke effecten op de voortplanting te schatten: bestrijdingsmiddelen (tuinbouw), oplosmiddelen (schilders), anesthesiegassen (verpleging), chemotherapeutica (verpleging), geneesmiddelen (verpleging), haarkleurstoffen (kapsters), metalen (kwik en lood), lasrook, dioxine, laboratorium medewerkers en werknemers in de rubberindustrie.

4.4 Conclusie

Op basis van de uitkomsten van een korte literatuursearch en gesprekken met verschillende deskundigen op het gebied van beroepsziekten en de reproductie-epidemiologie wordt voor de volgende stoffen, stofgroepen en/of beroepen verwacht dat er voldoende gegevens beschikbaar zijn om tot een kwalitatieve - en indien mogelijk - kwantitatieve inschatting van de bijdrage van stofblootstelling voor bepaalde effecten op de voortplanting te komen:

1. bestrijdingsmiddelen (agrarijse sector)
2. oplosmiddelen (bijvoorbeeld schilders)
3. anesthesiegassen (personeel operatiekamers, veterinaire praktijk)
4. chemotherapeutica, met name cytostatica (verplegend en verzorgend personeel)

Voor de uitwerking van een aantal van deze case studies zijn gegevens uit een onderdeel van de “Generation R”-studie waarin naar werkplekblootstelling is gekeken, gebruikt. Omdat dit onderzoek nog niet gepubliceerd is, zijn deze gegevens opgenomen als persoonlijke mededelingen van A. Burdorf. Voor de uitwerking van de case studie over blootstelling aan oplosmiddelen (schilders) is gebruikgemaakt van gegevens verzameld door de Gezondheidsraadcommissie “Oplosmiddelen en reproductie”. Omdat het rapport hierover nog niet gepubliceerd is, wordt bij gebruik van gegevens hieruit verwezen naar het openbare concept rapport (GR, 2008).

5 Wegingsfactoren

Een wegingsfactor is een maat voor de ernst van de gevolgen van het effect voor het fysieke, psychische en sociale functioneren van patiënten (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2007). In de DALY-systematiek worden deze gebruikt om de ziektelast te berekenen door de wegingsfactor te vermenigvuldigen met de duur van de ziekte/aandoening. Wegingsfactoren kunnen variëren van 0 ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot 1 ('zeer ernstige nadelige gevolgen'). Hoe hoger het getal des te meer gezondheidsverlies, dus des te ernstiger (de gevolgen) van de aandoening. Gehoorstoornissen bijvoorbeeld hebben een wegingsfactor van 0,1. Dit betekent dat 10 jaar met een gehoorstoornis equivalent is met 1 verloren levensjaar door vroegtijdige sterfte. Voor de meeste effecten op de voortplanting (waaronder bijvoorbeeld aangeboren afwijkingen zoals hypospadië en cryptorchisme) zijn tot dusverre nog geen wegingsfactoren afgeleid. Hieronder is een overzicht gegeven van wegingsfactoren van een aantal effecten (voornamelijk aangeboren afwijkingen) waarvoor wel wegingsfactoren zijn afgeleid (Tabel 5.1). De wegingsfactoren van de in hoofdstuk 3 geselecteerde effecten zijn vetgedrukt.

Tabel 5.1. Wegingsfactoren voor verschillende effecten op de voortplanting

Effect	Wegingsfactor	Referentie
Abortus		
onveilige abortus provocatus	0,000	Mathers et al., 2003a, b
infecties reproductieve organen door onveilige abortus provocatus	0,067	Mathers et al., 2003a, b
onvruchtbaarheid door onveilige abortus provocatus	0,180	Mathers et al., 2003a, b
spontane abortus	0,014	Dolan et al., 2005 ^{a)}
Onvruchtbaarheid		
onvruchtbaarheid	0,12-0,24	Stouthard et al., 2000
onvruchtbaarheid door onveilige abortus provocatus	0,180	Mathers et al., 2003a, b
onvruchtbaarheid door SOA's	0,11	Stouthard et al., 2000
Laag geboortegewicht		
laag geboortegewicht (< 2500 g)	0,106	Mathers et al., 2003a, b
Aangeboren afwijkingen		
Neuraalbuisdefecten		
centraal zenuwstelsel	0,50	NKV, 2007 ^{b)}
spina bifida aperta (alle niveaus)	0,593	Mathers et al., 2003a, b
spina bifida (laag niveau: sacraal)	0,15-0,20	Stouthard et al., 2000
anencefalie	0,85	Mathers et al., 2003a, b
Afwijkingen aan hartvaatstelsel		
hartvaatstelsel	0,13	NKV, 2007 ^{b)}
hartafwijkingen	0,323	Mathers et al., 2003a, b
Urogenitaalafwijkingen		
renal agenesis	0,85	Mathers et al., 2003a, b
Ledemaatafwijkingen		
geen gegevens	-	-

Effect	Wegingsfactor	Referentie
Aangezichtsspleten		
gespleten gehemelte behandeld	0,101 (0,036-0,187)	Mathers et al., 2003a, b
onbehandeld	0,231	
hazenlip behandeld	0,049 (0,002-0,082)	Mathers et al., 2003a, b
onbehandeld	0,098	
Chromosomale afwijkingen		
downsyndroom	0,35-0,50	Stouthard et al., 2000
downsyndroom (zonder ande- re aangeboren afwijkingen)	0,51	Stouthard et al., 2000

^{a)} Op basis van een wegingsfactor van 0,710 en een duur van één week voor de gezondheidstoestand van de moeder ($0,71/52 = 0,014$).

^{b)} Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2007.

Op basis van de hierboven genoemde wegingsfactoren is een ruwe schatting van wegingsfactoren van alle voor de onderhavige studie geselecteerde effecten gemaakt; zie Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Geschatte wegingsfactoren en gemiddeld aantal jaren dat de aandoening de patiënt tot last is

Effect	Wegingsfactor	Gemiddelde duur
Spontane abortus	0,014	1 jaar
Verlengde TTZ ^{a)}	0,03	10 jaar
Verminderde spermakwaliteit ^{a)}	0,01	10 jaar
Laag geboortegewicht (< 2500 gram) ^{a)}	0,01	2 jaar
Aangeboren afwijkingen ^{a,b)}	0,24	2,5 jaar
neuraalbuisdefecten	0,55	25 jaar
afwijkingen hart-vaatstelsel	0,23	1 jaar
urogenitaalafwijkingen	0,3	1 jaar
aangezichtsspleten	0,07	1 jaar
ledemaatafwijkingen	0,2	75 jaar
chromosomale afwijkingen	0,5	75 jaar

^{a)} Zie tekst hierna.

^{b)} Exclusief ledemaatafwijkingen en chromosomale afwijkingen.

De wegingsfactoren voor verlengde TTZ (0,03) en verminderde spermakwaliteit (0,01) zijn afgeleid van de wegingsfactor van onvruchtbaarheid (0,12-0,24), waarbij tevens in aanmerking is genomen dat de wegingsfactor voor spontane abortus 0,014 is. De overwegingen daarbij zijn de volgende: verlengde TTZ is een indicatie voor (mogelijke) onvruchtbaarheid, waarvan de oorzaken velerlei kunnen zijn. Verminderde spermakwaliteit is één van de (mogelijke) oorzaken van onvruchtbaarheid, maar niet noodzakelijkerwijs (dat hangt af van de aard en mate van die kwaliteitsvermindering). Een deel van de paren met verlengde TTZ wordt na verloop van enige tijd toch zwanger, waardoor de ziektelast beperkt wordt. Bij een ander deel is de verlengde TTZ blijvend, en resulteert dan in onvruchtbaarheid. Sommigen zullen daarin berusten (dan is de aandoening blijvend), anderen zullen medische behandeling zoeken. Dergelijke onvruchtbaarheidsbehandelingen zijn slechts voor een deel van de paren succesvol. Alles afwegende wordt als wegingsfactor voor verlengde TTZ gekozen voor 0,03 (ongeveer éénvijfde deel van de factor voor onvruchtbaarheid), en voor verminderde spermakwaliteit een factor van 0,01. De gemiddelde duur van deze aandoeningen, 10 jaar, is een schatting van de periode gedurende welke het effect zich duidelijk manifesteert én tot last is.

Voor laag geboortegewicht is een wegingsfactor van 0,106 afgeleid (Mathers et al., 2003a, b). In 2001 is door Australische onderzoekers een meer gedetailleerde weging gegeven: voor laag geboor-

tegewicht gevolgd door milde permanente invaliditeit hanteren zij een wegingsfactor van 0,11 (Health Status Victoria, 2001). Een laag geboortegewicht kan zowel tot permanente als tot tijdelijke problemen leiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over a) het percentage kinderen met een laag geboortegewicht dat problemen ontwikkelt, b) hoeveel van deze problemen tijdelijk zijn, en c) binnen welke periode de tijdelijke problemen verdwijnen. Aangezien 'laag geboortegewicht' alle geboortegewichten < 2500 g omvat, wordt aangenomen dat niet meer dan 10% van de kinderen met een laag geboortegewicht daarvan daadwerkelijk problemen ondervindt. Vervolgens wordt verondersteld dat deze problemen gemiddeld niet langer dan 2 jaar duren. Daarom wordt de gemiddelde wegingsfactor op 0,01, en de gemiddelde duur op 2 jaar geschat.

De wegingsfactoren van neuraalbuisdefecten, afwijkingen aan hartvaatstelsel en aangezichtsspleten zijn gemiddelden van de onder deze afwijkingen vallende specifieke afwijkingen zoals samengevat in Tabel 5.1. Indien er onvoldoende wegingsfactoren van deze specifieke afwijkingen beschikbaar waren (zoals bij urogenitaalafwijkingen en chromosomale afwijkingen), is de wegingsfactor geschat op basis van andere aangeboren afwijkingen. In het algemeen is de gemiddelde tijdsduur van deze effecten op één jaar gesteld, behalve voor neuraalbuisdefecten, omdat die in een aantal gevallen ernstig invaliderend zijn.

Afwijkingen aan de ledematen (althans de afwijkingen die niet herstelbaar zijn) zijn aangeboren afwijkingen die in principe levenslang (75 jaar) duren. De wegingsfactor van 0,2 is gebaseerd op de wegingsfactoren die gelden bij amputaties (die variëren van 0,1 voor een vinger of teen tot 0,3 voor een voet of been; Health Status Victoria, 2001).

De wegingsfactor van chromosomale afwijkingen is gebaseerd op de wegingfactor van het down-syndroom. Chromosomale afwijkingen zijn afwijkingen die evenals ledemaatafwijkingen in principe levenslang (75 jaar) duren.

De wegingsfactor van 'aangeboren afwijkingen algemeen' is een gewogen gemiddelde van alle in Tabel 5.2 genoemde herstelbare aangeboren afwijkingen ¹⁾ (met de kanttekening dat niet alle neuraalbuisdefecten volledig herstelbaar zijn). Vervolgens is ook voor de tijdsduur van de aandoening een 'gewogen gemiddelde' geschat, op dezelfde manier als dat voor de wegingsfactor is gedaan. Dat leidt voor het totaal van aangeboren afwijkingen tot een tijdsduur van 2,5 jaar.

¹⁾ Weging op basis van de incidentie per 1000 geboorten: voor aangezichtsspleten 2,1, voor neuraalbuisdefecten 0,8, voor afwijkingen hart-vaatstelsel 6,2, voor urogenitaalafwijkingen 3,6. De gemiddelde wegingsfactor wordt dan:

$$\frac{(2,1 \times 0,07) + (0,8 \times 0,55) + (6,2 \times 0,23) + (3,6 \times 0,3)}{(2,1 + 0,8 + 6,2 + 3,6)} = 0,24$$

6 Best professional judgment

6.1 Inleiding

Uit voorgaande hoofdstukken is gebleken dat er onvoldoende betrouwbare kwantitatieve gegevens beschikbaar zijn om tot een integraal beeld van de ziektelast van alle mogelijke effecten op de voortplanting te komen. Daarom is voor een aantal afgebakende effecten en stofgroepen de ziektelast ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek geschat met behulp van de beschikbare statistische gegevens en epidemiologische literatuur. De manier waarop deze schattingen zijn gemaakt is met behulp van een vragenlijst en een workshop voorgelegd aan een aantal deskundigen. In dit hoofdstuk bespreken we de opzet van de vragenlijst en de workshop (paragraaf 6.2), en de antwoorden van de deskundigen (paragraaf 6.3). Tot slot zetten we de conclusies op een rij (paragraaf 6.4).

6.2 Opzet vragenlijst en workshop

Deskundigen op het gebied van: a) reproductietoxicologie, b) epidemiologie en blootstelling aan stoffen op de werkplek, en c) inschatten/wegen van gezondheidseffecten zijn benaderd voor deelname aan een workshop. Deze workshop werd op 15 november 2007 gehouden.

Voorafgaand aan deze workshop is de deskundigen gevraagd een schriftelijke vragenlijst te beantwoorden. Deze vragenlijst bestond uit verschillende vragen met betrekking tot een uitgewerkt voorbeeld. Als voorbeeld is de berekening van de ziektelast voor spontane abortus door beroepsmatige blootstelling aan cytostatica gekozen. Voor de beschrijving van deze casus, de achterliggende informatie, de omschrijving van de berekeningsmethode en de vragenlijst zelf wordt verwezen naar Bijlage 2.

In de vragenlijst werd naar de mening van de deskundigen over de verschillende aannames, uitgangspunten en de uitkomst van deze voorbeeldberekening gevraagd. De antwoorden op deze vragen zijn in de workshop als startpunt van de discussie over de verschillende onderdelen van de berekening van ziektelast gebruikt. Daartoe waren de meningen van de deskundigen over de aannames, uitgangspunten en uitkomst van de voorbeeldberekening samengevat.

Tijdens de workshop is, voorafgaand aan de bespreking van de verschillende onderdelen van de voorbeeldberekening, eerst een aantal vragen met betrekking tot de algemene uitgangspunten en het kader van berekeningen van ziektelast van effecten op de voortplanting door blootstelling aan stoffen op de werkplek gesteld. Vervolgens is per onderdeel van de voorbeeldberekening een korte samenvatting van de verschillende meningen uit de vragenlijst gepresenteerd, waarna de deskundigen is gevraagd of hierover nog vragen of additionele opmerkingen waren. Na de bespreking van elk onderdeel van de voorbeeldberekening, is met behulp van een of meer additionele vragen ingegaan op de betekenis voor andere situaties (andere effecten, blootstellingen, of voor de berekening van de totale ziektelast). Het uiteindelijke doel van de workshop was om te bezien of de deskundigen aan de hand van deze voorbeeldberekening (eventueel aangevuld door andere voorbeeldberekeningen) tot een breder oordeel konden komen van de totale ziektelast van effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan stoffen.

6.3 Resultaten van de vragenlijst en workshop

In deze paragraaf worden de antwoorden van de deskundigen samengevat op (a) de vragen uit de vragenlijst en (b) de vragen die tijdens de workshop aan de deskundigen zijn voorgelegd. De onderstaande vragen zijn letterlijk uit de vragenlijst en de workshop overgenomen. Per vraag worden niet alle individuele meningen weergegeven, maar wordt wel een algemeen beeld van de verschillende antwoorden van de verschillende experts gegeven.

Welke effecten op de voortplanting moeten in de berekening van de ziektelast worden meegenomen?

Alle deskundigen waren het erover eens dat de in paragraaf 3.8 geselecteerde schadelijke effecten (verlaagd geboortegewicht, aangeboren afwijkingen, spontane abortussen, spermakwaliteit en een verlengde TTZ) moeten worden meegenomen. De meeste deskundigen (87,5%) vonden ook dat een verminderde spermakwaliteit moet worden meegenomen. Een reden die werd genoemd om zaadkwaliteit niet mee te nemen is dat dit eigenlijk geen effect is, maar een voorloper/marker/indicator van onvruchtbaarheid. Daarom is een omschrijving van de gehanteerde definities van de gezondheidseffecten en de verschillende stadia/ontstaansgeschiedenis belangrijk om dubbel telling te voorkomen.

Welke beroepsmatige blootstellingen vindt u relevant voor de berekening van de ziektelast?

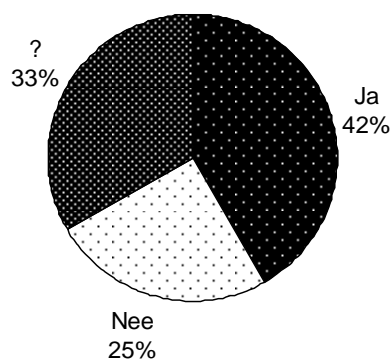
De in paragraaf 4.5 geselecteerde (groepen van) stoffen (bestrijdingsmiddelen, oplosmiddelen, anesthesiegassen en chemotherapeutica) moeten volgens de meeste deskundigen in ieder geval worden meegenomen. Daarnaast scoren ook glycoethers en (zware) metalen hoog. Er wordt door de deskundigen opgemerkt dat het lijstje niet compleet is en dat wellicht de hele niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen van het ministerie van SZW (SZW, 2007) zou moeten worden meegenomen. Daarnaast wordt opgemerkt dat er naar de genoemde voorbeelden welliswaar veel onderzoek is verricht, maar dat dit niet hoeft te betekenen dat dit de belangrijkste beroepsmatige blootstellingen zijn. Een ander probleem vormen de mengsels en groepen van stoffen, omdat deze vaak te gevarieerd zijn. Misschien kan in sommige gevallen beter een bedrijfstak of beroepsgroep in plaats van (groepen van) stoffen als uitgangspunt dienen.

Gezien de onzekerheden rondom de Relatieve Risico's kunnen bij gebrek aan gedetailleerde gegevens ruwe schattingen of *worst case* aannames voor de andere uitgangspunten worden gebruikt?

Een aantal deskundigen geeft aan dat dit sterk afhankelijk is van het doel waarvoor de berekeningen worden uitgevoerd. Er moet worden voorkomen dat er met de getallen 'aan de haal' wordt gegaan. Voor een grove inschatting van de orde van grootte vindt een aantal deskundigen dat er geen exacte cijfers nodig zijn. De meeste deskundigen pleiten er echter wel voor om de onzekerheid van de gebruikte schattingen mee te nemen. Hierbij moet wel worden opgepast dat er geen stapeling van onzekerheden plaats vindt, wat kan worden voorkomen door bijvoorbeeld probabilistische technieken te gebruiken. Een andere mogelijkheid die werd genoemd is om van te voren met een onzekerheids- of sensitiviteitsanalyse de belangrijkste parameter(s) te bepalen.

Klopt de berekeningsmethode van de voorbeeldberekening (spontane abortus als gevolg van blootstelling aan cytostatica; zie Bijlage 2)?

De meningen van de deskundigen hierover lopen sterk uiteen, 42% van de deskundigen was het hier mee eens, 25% was het er niet mee eens (zie figuur rechts). De duur van de aandoening is niet meegenomen. In de bereke-



ning is de jaarlijkse ziektelast aan de hand van de incidentie van spontane abortus berekend. Hierbij is impliciet de keuze voor een duur van 1 jaar gemaakt. Daarnaast moet rekening worden gehouden met de voorwaarden die gelden ten aanzien van het gebruik van Populatie Attributieve Risico's (PAR's) (zie paragraaf 7.2.4), waaronder causaliteit als voorwaarde. Net als in de vorige vraag werd ook hier opgemerkt dat het doel van de berekening bekend moet zijn, waarbij moet worden voorkomen dat er te gemakkelijk met de cijfers wordt omgegaan. Daarnaast is het van belang verdelingen in plaats van puntschattingen te gebruiken en de onzekerheid rondom te schatting weer te geven. Dit is voor de blootstelling waarschijnlijk lastig, omdat er in veel epidemiologische studies alleen naar wel/geen blootstelling is gekeken en niet naar de hoogte en verdeling van deze blootstelling. Tot slot zijn er door een aantal deskundigen nog wat opmerkingen gemaakt over de keuze van een aantal uitgangspunten, maar deze komen later aan bod.

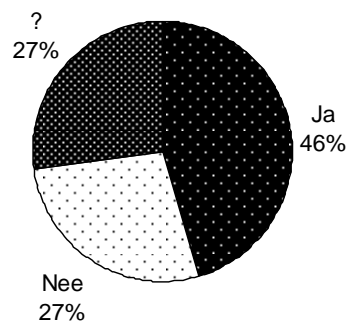
Kan deze berekeningsmethode voor de berekening van de ziektelast op andere situaties (andere effecten, blootstellingen, of voor de berekening van de totale ziektelast) worden toegepast?

De meest deskundigen lijken deze methode over het algemeen geschikt te vinden voor de berekening van de ziektelast, maar maken daarbij wel een aantal opmerkingen. In de eerste plaats is een duidelijke definitie van gezondheid en/of ziekte hierbij van belang. Gaat het alleen om de aan- of afwezigheid van een ziekte en de 'disability' die daarbij hoort (de DALY-benadering), of wordt uitgegaan van een bredere definitie van gezondheid zoals de WHO die hanteert, waarbij ook de ervaren gezondheid, de kwaliteit van leven, en het welzijn en geluk van mensen wordt meegenomen (de Well-being Adjusted Life Year, ofwel WALY-benadering). TTZ is in dit opzicht bijvoorbeeld een lastig effect. Andere belangrijke punten zijn het variëren van de wegingsfactor in de tijd, de latentietijd, trends in de tijd bij chronische blootstelling, multi-causaliteit, comorbiditeit, counterfactual exposure (waar zet je de blootstelling tegen af) en interrelaties tussen eindpunten.

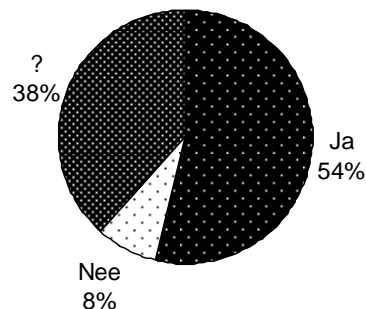
Kloppen de aannames en uitgangspunten?

Het aantal levendgeborenen

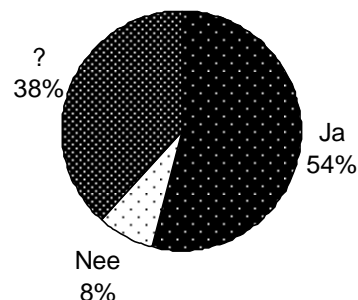
a: De werkzame beroepsbevolking krijgt gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen als de algemene bevolking.



b: Het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking bedraagt jaarlijk 190.000.



c: Het aantal levendgeborenen in de werkzame beroepsbevolking bedraagt jaarlijks 124.000.

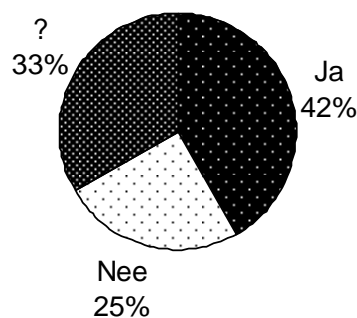


Er is een aantal redenen waardoor men zou kunnen verwachten dat er in de algemene bevolking proportioneel meer kinderen worden geboren dan in de werkende bevolking: werkende vrouwen krijgen op oudere leeftijd kinderen, onvruchtbare vrouwen zonder kinderen blijven vaker werken dan vrouwen met kinderen en werkende vrouwen zijn vaker bewust kinderloos. Daarnaast is er ook een aantal redenen waardoor men zou kunnen verwachten dat er in de algemene bevolking proportioneel juist minder kinderen worden geboren dan in de werkende bevolking: op vruchtbare leeftijd zijn er proportioneel meer werkende vrouwen en werkende vrouwen zijn in veel opzichten gezonder dan niet-werkende vrouwen. De vraag is hoe deze redenen tegen elkaar opwegen. De meningen van de verschillende deskundigen verschillen hierbij. Daarnaast maakt de werkzame bevolking ook deel uit van de algemene bevolking. Door een toenemende arbeidsparticipatie zouden beide populaties steeds meer met elkaar overeenkomen.

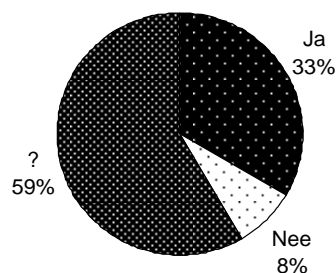
Veel deskundigen spreken zich niet uit over de in de voorbeeldberekening gebruikte aantallen levendgeborenen in de algemene en de werkende bevolking. Slechts een enkeling is het oneens met deze keuze, omdat ze uitgaat van een dalende in plaats van een stijgende trend ³⁾. Daarnaast ontbreekt een onzekerheidsinterval. Afhankelijk van de peildatum van de andere gegevens, zal daarom voor een getal of range tussen de 180.000 en 200.000 worden gekozen voor de algemene bevolking. Voor de werkzame bevolking zal er vanuit worden gegaan dat deze aantallen proportioneel gezien gelijk zijn.

Het vóórkomen van spontane abortus

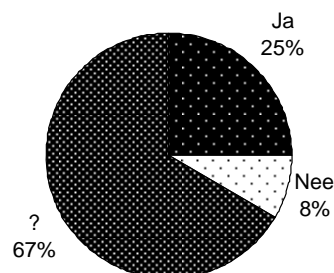
a: Spontane abortus komt in de werkzame bevolking even vaak voor als in de algemene bevolking



b: Het vóórkomen van spontane abortus in de algemene bevolking is 100 per 1000 zwangere vrouwen per jaar



c: Het vóórkomen van spontane abortus in de werkzame bevolking is 100 per 1000 zwangere vrouwen per jaar



³⁾ Zie echter Figuur 3.1, waaruit blijkt dat sinds 2000 een dalende trend wordt waargenomen.

Er is een aantal redenen waardoor men zou kunnen verwachten dat spontane abortus in de algemene bevolking proportioneel minder vaak voorkomt dan in de werkende bevolking: werkende vrouwen krijgen op oudere leeftijd kinderen (waardoor de kans op spontane abortus toeneemt), verschillende werkgerelateerde risico's (zoals fysiek zwaar werk, stress, etc.), en vrouwen die een spontane abortus hebben gehad blijven vaak werken, terwijl vrouwen die een gezond kind krijgen vaker stoppen met werken. Echter omdat werkende vrouwen in veel opzichten gezonder zijn dan niet-werkende vrouwen, zou men ook kunnen verwachten dat spontane abortus in de algemene bevolking proportioneel vaker voorkomt dan in de werkende bevolking. De vraag is hoe deze verschillende redenen tegen elkaar opwegen. De meningen van de verschillende deskundigen verschillen hierbij van elkaar. Daarnaast maakt de werkzame bevolking ook deel uit van de algemene bevolking. Door een toenemende arbeidsparticipatie zouden beide populaties steeds meer met elkaar overeen komen. Veel deskundigen zijn het niet expliciet eens of oneens met de in de voorbeeldberekening gebruikte incidentiecijfers voor spontane abortus in de algemene en de werkende bevolking. Wel wordt opgemerkt dat de incidentie sterk afhankelijk is vanaf welk tijdstip gesproken wordt van een 'spontane abortus'. In de voorbeeldberekening is als uitgangspunt hiervoor vanaf 17 weken na de conceptie genomen, terwijl doorgaans 20 weken wordt gehanteerd. Daarnaast wordt opgemerkt dat de schatting gebaseerd is op retrospectief onderzoek, waarvan bekend is dat dit tot een onderschatting leidt. Verschillende deskundigen dragen andere schattingen aan, waaronder 10-15% (leerboek verloskunde), 50% (prospectief onderzoek, inclusief vroege vaststelling), 15-30% (detecteerbare spontane abortus). Omdat spontane abortus alleen tot een directe ziektelast leidt als deze detecteerbaar is, wordt er in dit rapport gekozen voor een incidentie range van 15 tot 30%. De indirecte ziektelast van niet-detecteerbare spontane abortus komt tot uiting in een verminderde vruchtbaarheid, waarvoor de ziektelast apart zal worden berekend.

Kan worden aangenomen dat de verschillende effecten in de werkzame bevolking even vaak voorkomen als in de algemene bevolking?

Net als bij de vraag over het voorkomen van spontane abortus in de algemene en werkzame bevolking, is er ook hier een aantal (vergelijkbare) redenen te noemen waardoor verwacht zou kunnen worden dat effecten op de voortplanting in de algemene bevolking proportioneel minder vaak voorkomen dan in de werkende bevolking en omgekeerd. Daarnaast zijn de twee populaties ook wat andere karakteristieken betreft van elkaar verschillend (bijvoorbeeld wat betreft opleiding, etniciteit, leeftijd, fysieke belasting, stress, etc.). De vraag is dan ook waarom niet wordt gekeken naar het vóórkomen van effecten in de niet-blootgestelde werkzame bevolking (ten opzichte van de blootgestelde werkzame populatie). Hier wordt met een volgende vraag (welke gegevens kunnen het beste voor het vóórkomen van effecten worden gebruikt?) verder op ingegaan.

Zijn er nog andere aannames nodig voor de berekening van de ziektelast (van andere effecten, blootstellingen, of voor de berekening van de totale ziektelast)?

De deskundigen vinden dat twee additionele aannames nodig zijn:

- Het vóórkomen van de effecten in de beroepsbevolking is vergelijkbaar met het vóórkomen van de effecten onder de (niet-blootgestelde) werkenden in de branche of sector waar met de betreffende stoffen wordt gewerkt.
- De aandoeningen zoals veroorzaakt door stoffen zijn qua duur en ernst vergelijkbaar met diezelfde aandoeningen veroorzaakt door een andere factor.

Daarnaast moet er rekening worden gehouden met verschillen in de blootstellingsniveaus en de onderzoekspopulaties van de epidemiologische studies en de doelpopulatie (de huidige situatie in Nederland). Ook eerder genoemde zaken zoals discounting, comorbiditeit, multicausaliteit, het variëren van de ernst van de aandoening in de tijd, etc. moeten worden meegenomen. Bovendien blijkt dat wegingsfactoren die dicht bij 0 of 1 liggen lastig zijn vast te stellen. In expertpanels wordt voor deze wegingsfactoren erg veel variatie tussen de deskundigen waargenomen.

Welke gegevens kunnen het beste voor het vóórkomen van de verschillende effecten worden gebruikt?

De deskundigen geven aan dat voor het voorkomen van effecten kunnen de volgende bronnen kunnen worden gebruikt:

Algemene bevolking

- CBS
- Cohort studies
- EUROCAT
- Controle groepen in patiënt-controle onderzoek
- Perinatale Registratie Nederland
- Prismant (ziekenhuisontslagregistratie)
- Kankerregistratie (kindertumoren)
- IVF-registratie

Werkzame bevolking

- Het vóórkomen in de algemene bevolking
- Cohort studies
- Controle groepen in patiënt-controle onderzoek

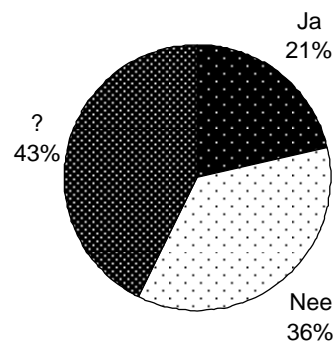
Omdat de verschillende registraties hun eigen beperkingen hebben, is de keuze afhankelijk van het specifieke effect.

De wegingsfactor (ernst) van spontane abortus

De wegingsfactor (ernst) van spontane abortus is 0,1.

De verschillende deskundigen vragen zich af hoe deze wegingsfactor is vastgesteld. Door specialisten op dit gebied wordt een aantal gangbare methoden beschreven, waarbij gebruik wordt gemaakt van onder andere patiëntenpanels, EuroQOL, en de wegingsfactoren zoals deze door de WHO zijn vastgesteld. De wegingsfactor is afhankelijk van de fase van zwangerschap (hoe later in de zwangerschap hoe hoger de wegingsfactor zal zijn).

Daarnaast spelen het al hebben of op korte termijn na de spontane abortus krijgen van kinderen en cultuurverschillen (in sommige culturen tel je niet meer mee als je kinderloos bent) een rol in de ernst. Er is geen consensus over op wie de ziektelast betrekking zou moeten hebben, de daaraan gerelateerde duur van de ziektelast en de hoogte van de ziektelast. Sommige deskundigen zien spontane abortus als een 'fact of life' terwijl anderen het zien als een 'life event'. Het lijkt hier verstandig een bestaande wegingsfactor te gebruiken, zoals de door Dolan et al. (2005) afgeleide wegingsfactor van 0,014 (gebaseerd op een 'disability weight' van de vrouw van 0,71 gedurende 1 week). Misschien moet hieruit ook geconcludeerd worden dat er geen consensus over de wegingsfactoren voor effecten op de voortplanting is en er bij gebrek aan goed afgeleide, solide wegingsfactoren (zoals bijvoorbeeld die van de WHO) beter geen berekening kan worden gemaakt (vooral omdat de wegingsfactor van grote invloed is op de uitkomst van de DALY-berekening).



Moet bij de bepaling van de wegingsfactor van de volgende effecten de ziektelast van de moeder, vader en/of kind worden meegenomen?

Voor enkele effecten zijn de deskundigen het grotendeels met elkaar eens over op wie de ziektelast betrekking zou moeten hebben, maar voor de meeste effecten lopen de meningen hierover uiteen. Voor onvruchtbaarheid van een stel en TTZ vinden alle deskundigen die zich hierover hebben uitgesproken dat zowel de ziektelast van de vrouw als die van de man moet worden meegenomen. Over onvruchtbaarheid van alleen de vrouw of alleen de man, vindt ongeveer de helft van de deskundigen dat naast de ziektelast van de betreffende persoon, ook de ziektelast van de partner moet worden meegenomen. Voor de ziektelast van abnormale menstruele cyclus en verminderde zaadkwaliteit vindt ongeveer 10% van de deskundigen dat naast de ziektelast van de betreffende persoon, ook de ziektelast van de partner moet worden meegenomen.

Voor spontane abortus en doodgeboorte vinden alle deskundigen dat de ziektelast van de moeder moet worden meegenomen, maar vindt slechts een deel van hen dat ook de ziektelast van de vader en/of het kind moet worden meegenomen. Voor vroeggeboorte en verlaagd geboortegewicht (bij zowel prematuren als bij niet-prematuren), vroege kindersterfte, aangeboren afwijkingen, kindertumoren en functionele ontwikkelingsstoornissen vinden alle deskundigen dat de ziektelast van het kind moet worden meegenomen, maar vindt ongeveer de helft dat ook de ziektelast van de ouders moet worden meegenomen.

Misschien moet hieruit ook geconcludeerd worden dat er voor de meeste effecten geen consensus is over op wie de ziektelast betrekking zou moeten hebben, waardoor er beter geen berekening kan worden gemaakt (vooral omdat dit van grote invloed is op de uitkomst van de DALY berekening).

Kan een wegingsfactor worden afgeleid uit wegingsfactoren van vergelijkbare aandoeningen?

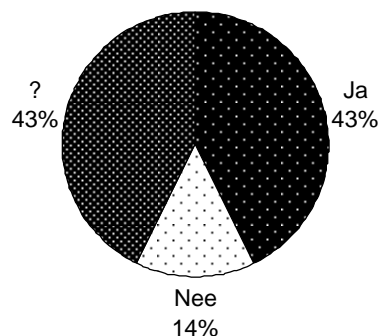
De meeste deskundigen zijn van mening dat dit mogelijk is, mits de effecten echt vergelijkbaar zijn. Daarbij wordt opgemerkt dat het lastig is om vast te stellen wanneer effecten vergelijkbaar zijn. Effecten op de voortplanting zijn moeilijk te vergelijken met andere effecten, onder andere vanwege het gebrek aan consensus over hoe om te gaan met psychische en sociale last en op wie de ziektelast betrekking heeft. Het gebruik van de EuroQol-benadering, expertpanels van patiënten, deskundigen (artsen) of de algemene bevolking, de door de WHO afgeleide wegingsfactoren en de Dutch Disability Weight study worden hierbij als mogelijke opties genoemd. Er moet volgens een aantal deskundigen ook rekening worden gehouden met variatie in de tijd, de relatie tot andere factoren en oorzaak- en gevolgrelaties (bijvoorbeeld verminderde zaadkwaliteit en verminderde vruchtbaarheid bij de man of depressiviteit als gevolg van spontane abortus, waarbij tevens moet worden gekeken hoe vaak dit voorkomt). Maar er kan ook naar de medische consumptie of de kosten van de volksgezondheid worden gekeken, of naar arbeidsongeschiktheid of de duur van de belasting. Tot slot wordt opgemerkt dat bestaande wegingsfactoren (zoals die van de WHO) ook niet ‘zaligmakend’ zijn.

Het Relatieve Risico op spontane abortus door blootstelling aan cytostatica

Het Relatieve Risico (RR) op spontane abortus door blootstelling aan cytostatica is 1,5.

Een aantal deskundigen merkt op dat de studies uit de geselecteerde meta-analyse relatief oud zijn en zouden de voorkeur geven (of meer gewicht toe kennen) aan meer recentere studies. Dit omdat de huidige blootstelling waarschijnlijk beduidend lager is dan de blootstelling in de meeste oude studies. Bovendien wordt er in de meeste studies alleen onderscheid gemaakt tussen wel en niet blootgesteld (ongeacht de hoogte van deze blootstelling). Daarnaast zijn een aantal studies (waaronder een aantal meer recente studies) niet in de meta-analyse opgenomen en heeft er geen duidelijke kwaliteitsanalyse van de afzonderlijke studies plaatsgevonden. Tevens wordt door een aantal deskundigen de voorkeur gegeven aan het gebruik van verdelingen in plaats van puntschattingen, waarbij ook de onzekerheid moet worden meegenomen.

Omdat het gebruik van oude studies met relatief hoge blootstelling hoogstens tot een overschatting leidt, lijkt het gebruik van dit Relatieve Risico geen grote problemen op te leveren. Het betrouwbaarheidsinterval zou in de berekening mee genomen kunnen worden.



Indien er wel een causaal verband tussen blootstelling en effect is aangetoond, maar er geen meta-analyse bestaat (en er uit verschillende epidemiologische studies verschillende Relatieve Risico's worden berekend), kan men het beste uitgaan van ... ?

Beste gegevens voor uitgangspunt	aantal deskundigen dat deze optie op de 1 ^{ste} , 2 ^{de} , etc. plaats zet								aantal deskundigen
	1 ^{ste}	2 ^{de}	3 ^{de}	4 ^{de}	5 ^{de}	6 ^{de}	7 ^{de}	8 ^{ste}	
1. Meta-analyse met betrouwbaarheidsinterval	4	2	2	1	0	1	0	0	10
2. Een verdeling van RR's op basis van de beste studies (exposure assessment, design, power)	2	3	1	3	0	0	1	0	10
3. Goede meta-analyse	3	1	0	2	1	1	2	0	10
4. Laagste en hoogste hebben zelf ook onzekerheid, dus range moet breder; ipv range, functie, want ook verdeling binnen range telt	1	2	2	1	2	0	1	1	10
5. Relatieve Risico's uit studies met enigszins vergelijkbare blootstellings-niveaus (meest recente studies?)	0	0	3	1	5	1	0	0	10
6. Studie die het beste aansluit bij de specifieke situatie - blootgestelde populatie, blootstelling aan andere factoren, werkomstandigheden, specifieke definitie exposure en gezondheidseffecten, etc.	0	2	1	2	1	2	1	1	10
7. Een range van het laagste en het hoogste Relatieve Risico	0	0	1	0	1	3	3	2	10
8. Het hoogste Relatieve Risico (uit een kwalitatief goede studie)	0	0	0	0	0	2	2	6	10

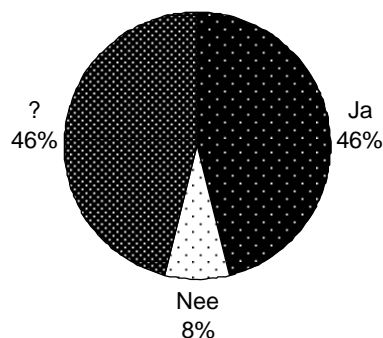
De meeste deskundigen vinden een verdeling/functie van RR's (of een RR inclusief een 95% betrouwbaarheidsinterval) uit een goede meta-analyse of op basis van de beste studies het beste uitgangspunt. Een iets minder gewaardeerd uitgangspunt is het RR (of de RR's) uit de studie(s) die het beste aansluit(en) bij de huidige, specifieke situatie. De meeste deskundigen vinden het gebruik van een range van het laagste en het hoogste RR of alleen het hoogste RR het slechtste uitgangspunt.

Indien er een verband is, maar er uit epidemiologische studies geen statistisch significante risicogetallen (RR/OR) beschikbaar zijn, kan de ziektelast niet worden geschat

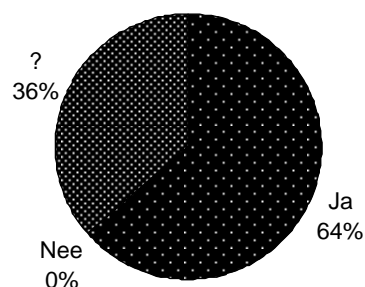
Hierover zijn de meningen nogal verdeeld. Ongeveer de helft van de deskundigen die op deze vraag reageerde, vindt dat er niet met niet-significante getallen mag worden gerekend. De andere helft staat hier wat minder negatief tegenover, maar er wordt wel een aantal voorwaarden gesteld. Ook hier is weer van belang waar de uitkomsten voor gebruikt gaan worden. Een aantal deskundigen voelt wel wat voor een soort 'what if' benadering, waarbij duidelijk naar voren moet worden gebracht dat het hier niet gaat om een aangetoond effect, maar om een 'stel dat' situatie. Deze benadering maakt het mogelijk om het nut van vervolgonderzoek te onderzoeken. Daarnaast vindt een aantal deskundigen dat er naar de mogelijkheid tot het poolen van studies, de p-waarde functies en/of het aantal studies dat in dezelfde richting wijst moet worden gekeken.

Overige uitgangspunten

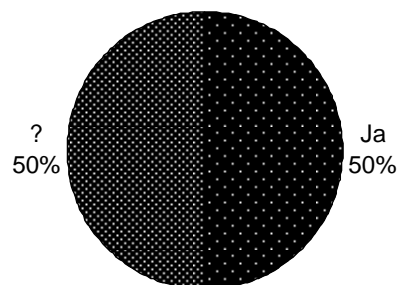
a: Het aantal (potentieel) aan cytostatica blootgestelde vrouwen is naar schatting 12.900.



b: De werkzame vrouwelijke beroepsbevolking in de vruchtbare leeftijd (20-45 jaar) in Nederland is 1.900.000.



c: Het aandeel (risico) van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in het ontstaan van spontane abortus (PAR) is 0,003.

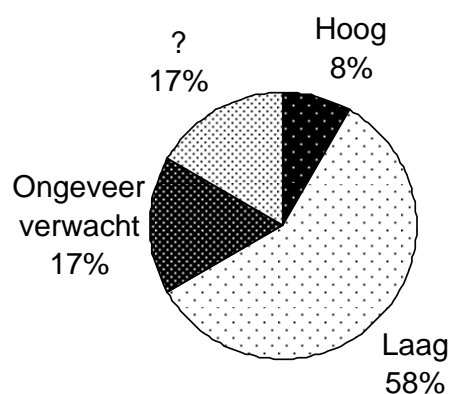


Wat betreft het aantal potentieel blootgestelden, het PAR en de omvang van de werkende vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd, zijn de meeste deskundigen het eens met de in de voorbeeldberekening gebruikte gegevens of hebben hierover geen mening. Een aantal vindt dat er beter kan worden uitgegaan van een blootstellingsverdeling in plaats van puntschatting. Hierbij zou rekening moeten worden gehouden met veranderingen in de hoogte van de blootstelling en veranderingen in het aantal blootgestelden in de tijd. Daarnaast vraagt één van de deskundigen zich af of er hier impliciet vanuit wordt gegaan dat er in de betreffende beroepsgroepen alleen vrouwen op de vruchtbare leeftijd werken. Het PAR hangt sterk samen met een aantal andere aannames en uitgangspunten (waaronder het RR), waardoor deze lastig te beoordelen is. Eén van de deskundigen vraagt zich af of er wel goed naar de voorwaarden voor het uitvoeren van een PAR-berekening is gekeken. Het is een relatief laag PAR, doordat er relatief weinig mensen worden blootgesteld.

Hoe beoordeelt u de uitkomsten van de berekening?

Hoe beoordeelt u de uitkomst van de berekening (4,2 DALY's per jaar): hoog, laag, of ongeveer wat u had verwacht?

De meeste deskundigen vinden het aantal DALY's laag, maar merken daarbij op dat dit niet verwonderlijk is, omdat hier slechts de ziektelast van één effect ten gevolge van één specifieke (chemische) blootstelling betreft, waaraan relatief weinig mensen worden blootgesteld. Daarnaast is alleen de ziektelast voor de vrouw meegenomen en is de onzekerheid niet meegenomen.



Waarom kunt u geen goed oordeel geven over de berekende ziektelast?

- Duur is niet meegenomen.
- Er is sprake van vroegtijdige sterfte.
- Duur, ernst en de inputfactoren apart.
- Afname, toename, ernst in de tijd speelt een rol.
- Kind, moeder, vader.
- Verschillende wegingsfactoren voor verschillende fasen.

Na de presentatie van een aantal tabellen met de ziektelast voor een aantal verschillende effecten en blootstellingen, kwamen er veel opmerkingen vanuit de deskundigen waaruit duidelijk werd dat velen op basis van deze gegevens geen goed oordeel konden geven over de ziektelast. Het belangrijkste argument hierbij was dat de duur van de aandoening niet was meegenomen. Daarnaast is ook de vroegtijdige sterfte buiten beschouwing gelaten en is er geen rekening gehouden met het feit dat de ernst van het effect gedurende het verloop van de aandoening kan veranderen. Een ander punt is de keuze om voor de verschillende aandoeningen alleen de ziektelast van de vrouw dan wel het kind mee te nemen.

Hoe hoog schat u in dat de totale ziektelast voor effecten op de voortplanting door arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling is?

Slechts een drietal deskundigen gaf op deze vraag een kwantitatief antwoord; hun schattingen van de totale ziektelast lopen van 100 tot 10.000 DALY's. De meeste deskundigen laten zich er niet over uit, maar geven aan dat de hoogte van de DALY-schatting sterk afhankelijk is van wie er in deze berekening worden meegenomen (vader, moeder en/of kind), maar dat ook de duur van deze ziektelast een grote rol speelt (waarbij effecten zoals aangeboren afwijkingen en een laag geboortegewicht een grote bijdrage aan de totale ziektelast zullen geven). Tot slot wordt nog opgemerkt dat kan worden overwogen om een soort leeftijdscorrectie ('age-weighting') toe te passen, waarbij het belang van leven toe- en weer afneemt naarmate de leeftijd toeneemt (de top ligt op 25-30 jaar). Een nadeel hiervan is dat hiermee ouderen worden gediscrimineerd.

Twee deskundigen vinden het berekenen van DALY's op populatieniveau niet zinvol en geven aan dat het verstandiger is om specifieke situaties te bekijken en te verbeteren.

6.4 Conclusies

In het algemeen worden de volgende conclusies door de deskundigen onderschreven:

- De geselecteerde effecten vormen een goede selectie.
- De geselecteerde stofgroepen vormen na toevoeging van twee stofgroepen (glycoethers en zware metalen) een goede selectie.

- De gebruikte ruwe schattingen en/of *worst case* aannames zijn aanvaardbaar.
- Voor de ziektelastberekeningen is het van groot belang dat het doel van de berekeningen en de onzekerheden duidelijk zijn.
- Het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking is ongeveer 190.000.
- Wegingsfactoren kunnen worden afgeleid uit wegingsfactoren van vergelijkbare aandoeningen (mits de effecten echt vergelijkbaar zijn).

De meeste deskundigen vinden Relatieve Risico's uit een goede meta-analyse of op basis van de beste studies het meest geschikte uitgangspunt voor schattingen van de ziektelast.

De meningen van de deskundigen lopen uiteen over de volgende punten:

- De definitie van ziektelast (gaat het alleen om de 'disability' (de DALY-benadering) of ook om de ervaren gezondheid of 'well being' (de WALY-benadering)).
- De individuen waarop de berekening van ziektelasten van effecten op de voortplanting betrekking moet hebben (kind, vader/moeder).
- De aanname dat de werkzame beroepsbevolking (per duizend) gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen krijgt als de algemene bevolking (per duizend).
- Schattingen van ziektelasten gebruikmakend van niet-significante Relatieve Risico's.
- De incidentie van spontane abortus.
- De aanname dat spontane abortus in de werkzame bevolking even vaak voorkomt als in de algemene bevolking.
- De wegingsfactor die voor spontane abortus moet worden toegepast om de ziektelast te berekenen.
- Het Relatieve Risico op spontane abortus door blootstelling aan cytostatica.
- De voorbeeldberekening van spontane abortus na blootstelling aan cytostatica.

Slechts een klein aantal deskundigen acht zich in staat om een uitspraak te doen ten aanzien van de door hen verwachte jaarlijkse ziektelast voor effecten op de voortplanting door arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling: hun schattingen lopen uiteen van 100 tot 10.000 DALY's. Enkele anderen vinden echter het berekenen van DALY's op populatieniveau niet zinvol en zijn van mening dat het voorkeur verdient om specifieke situaties te onderzoeken en te verbeteren.

Op basis van dit 'best professional judgement' wordt door het RIVM geconcludeerd dat het schatten van de ziektelast voor effecten op de voortplanting door arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling in het algemeen niet mogelijk is.

Slechts voor een uiterst beperkt aantal effecten op de voortplanting in combinatie met slechts enkele stofgroepen kan, op basis van zeer beperkte onderzoeksgegevens en een groot aantal veronderstellingen waarvoor geen 'harde' gegevens aanwezig zijn, een ruwe schatting gemaakt worden. Deze schattingen zullen echter zó beperkt zijn dat daaruit geen extrapolatie naar een meer algemeen beeld mogelijk is.

7 Case studies

7.1 Selectie cases

Er zijn onvoldoende betrouwbare kwantitatieve gegevens beschikbaar om tot een integraal beeld van de ziektelast van alle denkbare effecten op de voortplanting te komen. Daarom is er voor gekozen om voor een aantal afgebakende effecten en stofgroepen de ziektelast ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek te schatten met behulp van de beschikbare statistische gegevens en epidemiologische literatuur.

In hoofdstuk 3 en 4 is een aantal effecten en blootstellingssituaties geselecteerd waarvoor in dit hoofdstuk een verdere inschatting van de ziektelast wordt gemaakt. De selectie van deze case studies is gemaakt op basis van de uitkomsten van een aantal internet- en literatuursearches en gesprekken met representanten van de verschillende onderzoeksprojecten.

Voor de volgende effecten werd verwacht dat er mogelijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om tot een inschatting van ziektelast ten gevolge van een aantal specifieke blootstellingssituaties op de werkplek te komen:

1. verminderde spermakwaliteit
2. spontane abortus
3. verlengde TTZ
4. verlaagd geboortegewicht
5. aangeboren afwijkingen

Voor de volgende stoffen, stofgroepen en/of beroepen werd verwacht dat er mogelijk voldoende gegevens beschikbaar zijn om tot een inschatting van de ziektelast ten gevolge van stofblootstelling op de werkplek voor een aantal specifieke effecten op de voortplanting te komen:

1. bestrijdingsmiddelen (agrarische sector)
2. oplosmiddelen (bijvoorbeeld schilders)
3. anesthesiegassen (personeel operatiekamers, veterinaire praktijk)
4. chemotherapeutica, met name cytostatica (verplegend en verzorgend personeel)

7.2 Berekeningsmethode

7.2.1 Inleiding

Naar aanleiding van de door de deskundigen gemaakte opmerkingen op de in de vragenlijst gepresenteerde voorbeeldberekening en de in de workshop gepresenteerde getallen, is de berekeningsmethode voor het schatten van de ziektelast aangepast. In de onderstaande paragrafen wordt de voor de case studies gehanteerde berekeningsmethode nader toegelicht.

7.2.2 Ziektelast berekend door VTV

De ziektelast van een specifieke ziekte/aandoening in een populatie kan worden berekend indien er voldoende gegevens beschikbaar zijn. Deze ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's ('disability adjusted life years'). De DALY is de som van (1) de verloren levensjaren door voortijdige sterfte en (2) de jaren geleefd met ziekte, waarin de laatste gecorrigeerd is voor de ernst van de ziekte. Daarmee is de DALY een kwantitatieve maat voor de ziektelast in deze populatie.

Het Centrum voor Volksgezondheid Toekomst Verkenningen (VTV) van het RIVM heeft in de afgelopen jaren met behulp van deze benadering een beeld geschetst van de ziektelast van verschillende ziekten en aandoeningen in Nederland (De Hollander et al., 2006; Eysink et al., 2007). Hierbij

zijn de verloren levensjaren in een bepaald jaar berekend door het aantal ziektespecifieke sterfgevallen in dat jaar te vermenigvuldigen met de resterende levensverwachting op de betreffende leeftijd (de verloren levensjaren door voortijdige sterfte). Vervolgens zijn voor de mensen die in dat jaar aan de ziekte lijden de 'ziektejaarequivalenten' (de jaren naar verwachting te leven met ziekte) berekend door de prevalentie van de ziekte te vermenigvuldigen met de wegingsfactor voor de ernst van de ziekte. Door de verloren levensjaren en de ziektejaarequivalenten van een bepaald jaar bij elkaar op te tellen, komt men tot een totale ziektelast in dat jaar.

7.2.3 Incidentie in plaats van prevalentie

In de bovenstaande benadering worden in principe prevalentiecijfers gebruikt, waardoor alle mensen die in het betreffende jaar ziek waren (dus ook de mensen die daarvoor al ziek waren, en dat nog steeds zijn) in de berekening worden meegenomen. Wanneer vervolgens de bijdrage van blootstelling aan stoffen op de werkplek in deze ziektelast wordt berekend, kan deze bijdrage aan de ziektelast zowel door blootstelling in het verleden als door recente blootstelling zijn veroorzaakt, afhankelijk van de aandoening (Dekkers et al., 2006a). In dit rapport is het beter om voor een schatting van de ziektelast uit te gaan van de incidentie (het aantal nieuwe gevallen in een bepaald jaar) omdat deze wordt veroorzaakt door recente blootstelling, terwijl de prevalentie wordt veroorzaakt door blootstelling in het verleden. Daarom wordt er voor de berekening van de ziektelast voor effecten op de voortplanting door blootstelling aan stoffen op de werkplek gekozen voor het gebruik van incidentiegegevens in plaats van prevalentiegegevens. Dit betekent wel dat in deze schatting de ziektelast van de mensen die in dat jaar al ziek waren niet wordt meegenomen. Om de duur van het effect in de ziektelast mee te kunnen nemen, wordt de incidentie zowel met de wegingsfactor als met het gemiddeld aantal jaren dat met de ziekte wordt geleefd, vermenigvuldigd. Door daar het aantal verloren levensjaren (als de aandoening tenminste leidt tot vroegtijdige sterfte) bij op te tellen, geeft deze berekening een beeld van de ziektelast die in het betreffende jaar is ontstaan (en eventueel in de toekomstige jaren zal blijven bestaan). De in het betreffende jaar ontstane ziektelast wordt als het ware helemaal toegeschreven aan het betreffende jaar. Hierbij wordt er geen rekening gehouden met toekomstige ontwikkelingen, waardoor bepaalde aandoeningen in de toekomst wellicht beter genezen of behandeld kunnen worden. De berekende jaarlijkse ziektelast kan dan ook alleen maar in termen van orde van grootte vergeleken worden met de door de VTV berekende ziektelast of de door Baars et al. (2005) berekende ziektelast.

In de specifieke situatie van effecten op de voortplanting is er slechts zelden sprake van voortijdige sterfte. Om die reden is er in dit rapport van afgezien om die eventuele verloren jaren door voortijdige sterfte mee te nemen in de ziektelast-berekeningen.

7.2.4 De PAR-benadering

Het attributieve risico voor een populatie (PAR) geeft aan in welke mate het vóórkomen van een ziekte of aandoening zou worden gereduceerd als de blootstelling aan een bepaalde risicofactor geheel zou worden geëlimineerd. Het is dus het deel van een ziekte in de populatie dat te wijten is aan de betreffende risicofactor.

Het PAR wordt berekend door de incidentie van de ziekte in de totale populatie te verminderen met de incidentie in de groep die niet aan de risicofactor is blootgesteld, en dat vervolgens te delen door de incidentie in de totale populatie.

Met behulp van epidemiologisch cohortonderzoek kan het Relatieve Risico (RR) van een bepaalde blootstelling worden bepaald door de incidentie in een blootgestelde groep te delen door de incidentie in een niet-blootgestelde groep. In een case-control onderzoek geeft de Odds Ratio (OR) een inschatting van het Relatieve Risico. De op die wijze verkregen RR's (of OR's) kunnen vervolgens worden gebruikt voor de berekening van het PAR van een bepaalde blootstelling.

Daartoe wordt de volgende formule toegepast:

$$PAR = \frac{Pe(RR - 1)}{Pe(RR - 1) + 1}$$

waarin *RR* het Relatieve Risico is, en *Pe* de fractie van de populatie is waarin de risicofactor aanwezig is (deze *Pe* kan worden berekend door de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame bevolking te delen door de omvang van de totale werkzame beroepsbevolking).

7.2.5 Ziektelast voor man, vrouw en/of kind?

Uit de workshop bleek dat de deskundigen sterk van mening verschillen over of in de berekening de ziektelast van de man, de vrouw en/of het kind moeten worden meegenomen. Als uitgangspunt in de onderstaande berekeningen is gekozen voor een benadering die in lijn is met de definitie van de wegingsfactor uit het Nationaal Kompas Volksgezondheid (NKV, 2007). In het Nationaal Kompas Volksgezondheid wordt aangegeven dat een wegingsfactor voor een ziekte een maat is voor de ernst van de gevolgen van ziekte voor het fysieke, psychische en sociale functioneren van de patiënt. In lijn hiermee wordt alleen de ziektelast van de patiënt meegenomen en de ziektelast voor de directe omgeving van de patiënt (ouders/partners) buiten beschouwing gelaten. Voor effecten op de voortplanting is echter niet altijd duidelijk wie de patiënt is. In de onderstaande berekeningen, wordt de patiënt voor effecten op de vruchtbaarheid (verlengde TTZ, verminderde zaadkwaliteit en spontane abortus) gedefinieerd als de blootgestelde ouder (of man of vrouw). Voor effecten op het nageslacht (laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen) wordt de patiënt gedefinieerd als het kind.

7.2.6 De berekeningsmethode voor het schatten van de ziektelast

De bijdrage van een specifieke beroepsmatige blootstelling aan de ziektelast voor de verschillende effecten op de voortplanting kan worden berekend en worden uitgedrukt in DALY's, indien er voldoende gegevens beschikbaar zijn.

Voor een kwantitatieve berekening van de ziektelast van een bepaald effect op de voortplanting (bijvoorbeeld verlaagd geboortegewicht, open rug of spontane abortus) door een specifieke beroepsmatige blootstelling (bijvoorbeeld beroepsmatige blootstelling aan cytostatica of bestrijdingsmiddelen) zijn gegevens nodig over:

- a) de incidentie van het effect in de werkzame bevolking;
- b) het aantal levendgeborenen of vruchtbare vrouwen/mannen in de werkzame bevolking
- c) de wegingsfactoren (ernst) van het effect;
- d) het gemiddeld aantal jaren geleefd met de ziekte;
- e) het aandeel (risico) van de beroepsmatige blootstelling in het ontstaan van het effect.

Het aandeel (risico) van de beroepsmatige blootstelling in het ontstaan van het effect (e) kan met behulp van de onderstaande gegevens worden berekend:

- f) het Relatieve Risico (RR) of de Odds Ratio (OR);
- g) de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking;
- h) de omvang van de werkzame beroepsbevolking in Nederland.

Met behulp van de bovenstaande gegevens (a tot en met h), kan de ziektelast van een bepaald effect op de voortplanting door een specifieke beroepsmatige blootstelling worden berekend. De incidentie van het effect in de werkzame bevolking (a) wordt in combinatie met het aantal levendgeborenen of vruchtbare vrouwen/mannen in de werkzame bevolking (b), de wegingsfactor (ernst) van het effect (c) en het gemiddeld aantal jaren geleefd met de ziekte (d) gebruikt om de ziektelast voor het effect in de werkzame bevolking te berekenen. Voor de berekening van het PAR (e) is het Relatieve Risico (f), de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame bevolking (h) en de totale omvang van de werkzame beroepsbevolking (i) nodig. Door ten slotte de ziektelast voor het effect in de werkzame bevolking te vermenigvuldigen met het PAR, kan de ziektelast van het effect door de specifieke beroepsmatige blootstelling worden geschat.

7.3 Aannames en uitgangspunten

Om een schatting te kunnen maken van de ziektelast als gevolg van schadelijke effecten op de voortplanting door enkele specifieke stofblootstellingen ondanks de schaarse en vaak onvolledige gegevens, is het noodzakelijk om een aantal aannames te doen en enkele (soms grove) simplificaties toe te passen. Deze kunnen als volgt worden samengevat:

- Effecten op de voortplanting komen in de algemene bevolking even vaak voor als in de werkzame bevolking.
- De werkzame beroepsbevolking krijgt gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen als de algemene bevolking.
- De incidentie van de effecten in de beroepsbevolking is vergelijkbaar met de incidentie van de effecten onder de (niet-blootgestelde) werkenden in de branche of sector waar met de betreffende stoffen wordt gewerkt.
- De aandoeningen zoals veroorzaakt door stoffen zijn qua duur en ernst vergelijkbaar met diezelfde aandoeningen veroorzaakt door een andere factor.

Naast de hierboven genoemde aannames moeten er voor de hierna te berekenen casussen enkele uitgangspunten worden gehanteerd (die voor alle casussen gelijk zijn):

- De incidentie van het effect in de werkzame bevolking (zie Tabel 3.11, paragraaf 3.8).
- Het aantal zwangerschappen, levendgeborenen of vruchtbare vrouwen/mannen in de werkzame bevolking (zie Tabel 3.2, paragraaf 3.2).
- De wegingsfactoren (ernst) van het effect (zie Tabel 5.2, hoofdstuk 5).
- Het gemiddeld aantal jaren geleefd met de ziekte (zie Tabel 5.2, hoofdstuk 5).

Met behulp van deze cijfers kan de ziektelast voor de verschillende effecten in de werkzame bevolking worden berekend (zie Tabel 7.1). Het betreft hier de statische ziektelast, dat wil zeggen de ziektelast die in een gegeven jaar in de Nederlandse bevolking vóórkomt. Voor de (jaar)incidenties van de verschillende schadelijke effecten op de voortplanting wordt verwezen naar Tabel 3.11 in paragraaf 3.8. Voor de effecten waarvoor geen incidentiecijfers, maar alleen prevalentiecijfers beschikbaar zijn wordt de incidentie op basis van de prevalentie als volgt geschat. Voor spermakwaliteit en verlengde TTZ wordt de prevalentie gedeeld door het gemiddeld aantal jaren dat het effect zich naar schatting manifesteert én tot last is (zie Tabel 5.2, hoofdstuk 5). Voor een verminderde spermaconcentratie ($< 20 \times 10^6$ per ml) is dit 1,8%, of 18 per 1.000 mannen. Voor verlengde TTZ is dit 1,3%, of 13 per 1.000 vrouwen. De geboorteprevalenties van een laag geboortegewicht en de verschillende aangeboren afwijkingen zijn in feite (jaar)incidentiecijfers, aangezien ze zijn uitgedrukt per 1000 levendgeborenen per jaar.

Voor het aantal levendgeborenen, vruchtbare mannen en vruchtbare vrouwen in de werkzame bevolking wordt verwezen naar Tabel 3.2 in paragraaf 3.2. Op basis van het aantal vruchtbare vrouwen in de werkzame bevolking (1.900.000) en het percentage vrouwen in de vruchtbare leeftijd dat in Nederland per jaar zwanger is (ongeveer 7%)³⁾ wordt geschat dat het aantal zwangere vrouwen in de werkzame bevolking ongeveer 139.000 per jaar bedraagt.

Voor de wegingsfactoren van de verschillende effecten op de voortplanting wordt verwezen naar Tabel 5.2 in hoofdstuk 5. Deze wegingsfactoren hebben alleen betrekking op de patiënt, welke voor effecten op de vruchtbaarheid is gedefinieerd als de blootgestelde ouder (man of vrouw) en voor

³⁾ Op basis van 190.000 levendgeborenen per jaar, 1.013 doodgeborenen (na een zwangerschap van meer dan 24 weken) per jaar, een jaarlijkse incidentie van spontane abortus van 10% van de zwangerschappen en 2.900.000 vrouwen op vruchtbare leeftijd (zie paragraaf 3.2), wordt geschat dat in Nederland per jaar ongeveer 7,3% van de vrouwen op vruchtbare leeftijd zwanger is en dat ongeveer 6,6% vrouwen in de vruchtbare leeftijd een levend- of doodgeboren kind ter wereld brengt.

effecten op het nageslacht (laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen). De beschikbare gegevens zijn samengevat in Tabel 7.1.

Tabel 7.1. Geschatte jaarlijkse ziektelast voor de geselecteerde effecten in de werkzame bevolking

Effect op de voortplanting	Jaarincidentie per 1000 ^{a)}	Aantal patiënten in werkzame bevolking ^{b)}	Wegingsfactor	Gemiddeld aantal jaren geleefd met de ziekte	Ziektelast werkzame bevolking (DALY's)
Verminderde spermakwaliteit (concentratie < 20 x 10 ⁶ per ml)	18/1000♂	70.200	0,01	10	7.020
Verlengde TTZ (> 6 maanden)	13/1000♀	24.700	0,03	10	7.410
Spontane abortus	100/1000z	13.900	0,014	1	195
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	43/1000l	5.332	0,01	2	107
Aangeboren afwijkingen					
Chromosomale afwijkingen	4,4/1000l	546	0,5	75	20.460
Ledemaatafwijkingen	2,6/1000l	322	0,2	75	4.836
Overige afwijkingen	12,7/1000l	1.575	0,24	1	378
Totaal	-	-	-	-	40.406

^{a)} Per 1000 vruchtbare mannen (/1000♂), per 1000 vruchtbare vrouwen (/1000♀), per 1000 zwangerschappen (/1000z), of per 1000 levendgeborenen (/1000l).

^{b)} Berekend door de incidentie te vermenigvuldigen met het aantal zwangerschappen (139.000), het aantal levendgeborenen (124.000), het aantal vruchtbare mannen (3.900.000), of het aantal vruchtbare vrouwen (1.900.000) in de werkzame bevolking per jaar.

Vervolgens kan, ter vergelijking, op dezelfde manier de ziektelast voor de verschillende effecten in de algemene bevolking worden berekend (zie Tabel 7.2). Voor het aantal levendgeborenen, vruchtbare mannen en vruchtbare vrouwen in de totale bevolking wordt verwezen naar Tabel 3.2 in paragraaf 3.2. Op basis van het aantal vruchtbare vrouwen in de totale bevolking (2.900.000) en het percentage vrouwen in de vruchtbare leeftijd dat in Nederland per jaar zwanger is (ongeveer 7%) wordt geschat dat het aantal zwangere vrouwen in de werkzame bevolking ongeveer 212.000 bedraagt.

Voor elke blootstelling kan het aandeel (risico) van de beroepsmatige blootstelling in het ontstaan van deze ziektelast worden bepaald met behulp van de volgende gegevens:

- Het Relatieve Risico (RR) of de Odds Ratio (OR).
- De omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking.
- De omvang van de werkzame beroepsbevolking in Nederland (zie Tabel 3.2 en paragraaf 3.2).

De geselecteerde RR's/OR's en de omvang van de (potentieel) blootgestelde populatie zullen in de onderstaande paragrafen worden besproken. Van de (potentieel) blootgestelde populatie wordt aangenomen dat zij allemaal in de vruchtbare leeftijd zijn. Voor de omvang van de werkzame beroepsbevolking in Nederland zijn gegevens uit de Tabel 3.2 in paragraaf 3.2 gebruikt.

Tabel 7.2. Geschatte jaarlijkse ziektelast voor de geselecteerde effecten in de algemene bevolking

Effect op de voortplanting	Jaarincidentie per 1000 ^{a)}	Aantal patiënten in algemene bevolking ^{b)}	Wegingsfactor	Gemiddeld aantal jaren geleefd met de ziekte	Ziektelast algemene bevolking (DALY's)
Verminderde spermakwaliteit (concentratie < 20 x 10 ⁶ per ml)	18/1000♂	82.800	0,01	10	8.280
Verlengde TTZ (> 6 maanden)	13/1000♀	37.700	0,03	10	11.310
Spontane abortus	100/1000z	21.200	0,014	1	297
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	43/1000l	8.170	0,01	2	163
Aangeboren afwijkingen					
Chromosomale afwijkingen	4,4/1000l	836	0,5	75	31.350
Ledemaatafwijkingen	2,6/1000l	494	0,2	75	7.410
Overige afwijkingen	12,7/1000l	2.413	0,24	1	579
Totaal	-	-	-	-	59.389

^{a)} Per 1000 vruchtbare mannen (/1000♂), per 1000 vruchtbare vrouwen (/1000♀), per 1000 zwangerschappen (/1000z), of per 1000 levendgeborenen (/1000l).

^{b)} Berekend door de incidentie te vermenigvuldigen met het aantal zwangerschappen (212.000), het aantal levendgeborenen (190.000), het aantal vruchtbare mannen (4.600.000), of het aantal vruchtbare vrouwen (2.900.000) in de algemene bevolking per jaar.

7.4 Blootstelling aan cytostatica

7.4.1 Inleiding

Welhaast per definitie zijn cytostatica (middelen die worden ingezet bij kankertherapieën; in Nederland worden daartoe cyclofosfamide, ifosfamide, methotrexaat, 5-fluorouracil, etoposide, cytarabine, gemcitabine, en chlorambucil veel gebruikt) zelf kankerverwekkend en/of teratogeen. Veel aanwijzingen dat deze middelen in potentie schadelijk kunnen zijn voor de voortplanting zijn dan ook ontleend aan de gevolgen van therapeutische behandeling van al dan niet zwangere vrouwen met deze middelen. Met name in de eerste drie maanden van de zwangerschap leidt toediening frequent tot teratogene effecten en kunnen ze leiden tot chromosomale afwijkingen in de foetus. Aanwijzingen voor deze effecten werden voor het eerst gerapporteerd in de jaren zeventig en tachtig van de 20^{ste} eeuw (samengevat door Hoffman in 1986), terwijl reeds in 1970 door Ng de mogelijke risico's van het hanteren van deze middelen werd gesignaleerd. Ook werd al in 1979 een verhoogde mutageniteit van urine gerapporteerd van verpleegkundigen met blootstelling aan cytostatica ten opzichte van een controle groep zonder een dergelijke blootstelling (Falck et al., 1979).

7.4.2 Relatieve Risico's of Odds Ratio's

In Tabel 7.3 zijn de Odds Ratio's voor de relevante effecten op de voortplanting samengevat tot schattingen die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast. Voor een uitgebreide bespreking van de onderliggende epidemiologische studies wordt verwezen naar Bijlage 3. De in de tabel weergegeven Odds Ratio's en onzekerheden zijn tot stand gekomen door de gegevens van de geciteerde studies tegen elkaar af te wegen en er waar nodig enige middeling toe te passen. Daarom wordt ook de aanduiding 'onzekerheid' gebruikt in plaats van 'betrouwbaarheidsinterval'. Merk op dat uitsluitend de Odds Ratio voor spontane abortus als significant kan worden aangemerkt.

Tabel 7.3. Schatting van de risico's voor Nederland op effecten op de voortplanting als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

Effect op de voortplanting	Odds Ratio (onzekerheid)	Bron
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	2,0 (0,9-4,5)	Peelen et al., 1999; Fransman et al., 2007a
Aangeboren afwijkingen	1,6 (0,9-2,9)	Dranitsaris et al., 2005
Spontane abortus	1,5 (1,1-1,9)	Dranitsaris et al., 2005
Verlengde TTZ (> 6 maanden)	1,0 (0,7-1,2)	Peelen et al., 1999; Fransman et al., 2007a

De Odds Ratio's zijn afgerond tot op 1 decimaal. Voor definities van de verschillende effecten op de voortplanting en van 'onzekerheid': zie de voorgaande tekst.

7.4.3 De omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking

7.4.3.1 Beroepsgroepen met mogelijke blootstelling aan cytostatica

De beroepsgroepen die het meest in aanraking komen met cytostatica zijn verplegend personeel en ziekenhuisapothekmedewerkers. Andere beroepsgroepen en sectoren die potentieel aan (relatief hoge concentraties) van cytostatica worden blootgesteld zijn door Meijster et al. (2006a) geïdentificeerd: veterinaire praktijken, verpleeg- en verzorgingstehuizen, thuiszorginstellingen en grootschalige wasserijen. Daarnaast noemden zij nog enkele sectoren met minder hoge blootstellingen: farmaceutische bedrijven, apotheken, universiteiten en afvalverwerking.

Metingen in veterinaire praktijken toonden blootstelling aan cytostatica aan, soms (op handschoenen na toediening van deze middelen) tot 15 maal hogere niveaus dan bij toedieningen aan patiënten in ziekenhuizen. In de verpleeg- en verzorgingstehuizen en bij medewerkers van thuiszorginstellingen werden de hoogste blootstellingen gevonden na het wassen van patiënten en het reinigen van toiletten. Bij deze laatste beroepsgroep zijn de risico's min of meer gelijk aan de risico's voor oncologieverpleegkundigen. Weliswaar is de frequentie van de blootstellingen waarschijnlijk wat lager, maar is de actuele blootstelling hoger. Voor medewerkers van verpleeg- en verzorgingstehuizen is de situatie vergelijkbaar of iets beter. Bij wasserijen bleek uit persoonlijke monitoring dat er inhalatoire blootstelling optreedt bij het sorteren van het wasgoed; in de overige werkomgeving werden geen meetbare concentraties van cytostatica gevonden. Dermale blootstelling werd evenmin gevonden, maar werd niet uitgesloten, omdat dergelijke blootstellingen bij het hanteren van vervuild beddengoed in ziekenhuizen wel worden gevonden. Aangezien wasserijpersoneel meer/vaker met vervuild wasgoed in aanraking komt dan ziekenhuispersoneel, moet gevreesd worden dat hun blootstelling ook hoger zal zijn. In veterinaire praktijken vertonen de handelingen veel overeenkomst met ziekenhuizen, behalve dat behandelde dieren de praktijk doorgaans direct na toediening verlaten. Cytostatica worden slechts in enkele dierenklinieken in Nederland toegepast; het aantal behandelingen bedraagt jaarlijks naar schatting 500 à 1.000. De blootstellingsfrequentie kan daarom hoog zijn, terwijl er ook minder beschermende middelen worden gebruikt. Een relatief klein aantal dierenartsen en assistenten zal derhalve een blootstelling hebben die hoger is dan die van oncologieverpleegkundigen. Aangezien het aantal chemotherapeutische behandelingen van huisdieren een stijgende trend vertoont moet gevreesd worden dat ook het aantal blootgestelde dierenartsen en assistenten zal stijgen (Meijster et al., 2006a).

In het enige farmaceutische bedrijf in Nederland dat cytostatica fabriceert, worden geen blootstellingen van enige betekenis verwacht, vanwege de strenge veiligheidsmaatregelen en routinematig controlemetingen. Ook voor sommige universiteitsafdelingen waar wel met cytostatica gewerkt wordt, gelden strenge voorzorgsmaatregelen. Er is in Nederland één bedrijf dat (biologisch en/of chemisch besmet) ziekenhuisafval verwerkt, jaarlijks circa 6.500 ton. Er zijn 16 medewerkers bij betrokken, en er gelden strenge veiligheidsmaatregelen. Vrijwel alle apotheken (uitgezonderd ziekenhuisapotheken) streven in hun beleid ten aanzien van cytostatica naar het aanschaffen van kant-

en-klare producten. Magistrale receptuur komt slechts weinig voor, maar daar waar het voorkomt kunnen blootstellingen niet worden uitgesloten (Meijster et al., 2006a).

Tabel 7.4. Beroepsgroepen met potentiële blootstelling aan cytostatica

Sector	Aantal werkzame personen	Potentieel blootgestelde personen
Thuiszorginstellingen ^{a)}	123.900	5.000-10.000
Verplegings- en verzorgingsinstellingen ^{a)}	200.000	> 1.000
Apotheekmedewerkers (excl. ziekenhuisapotheken) ^{a)}	17.500	100-200
Wasserijen ^{a)}	12.200	100-200
Veterinaire praktijken ^{a)}	4.100	20-100
Verpleegkundigen oncologie ^{b)}	3.000	3.000
Medewerkers ziekenhuisapotheken ^{b)}	1.000	1.000

^{a)} Ontleend aan Meijster et al., 2006a.

^{b)} Dit rapport.

Voor de vier belangrijkste beroepsgroepen, waarvoor Meijster et al. (2006a) de blootstellingsfrequentie en/of de blootstellingsdosis groter achtten dan die van oncologieverpleegkundigen en medewerkers van ziekenhuisapotheken zijn de kerngegevens samengevat in Tabel 7.4. Volledigheidshalve zijn ook de apothekmedewerkers opgenomen. Ten aanzien van deze beroepsgroep stellen Meijster et al. dat de blootstellingsfrequentie lager zal zijn dan die bij ziekenhuisapothekmedewerkers, maar dat de dosis vergelijkbaar mag worden verondersteld. Daarnaast zijn hier de in de voorgaande paragrafen besproken beroepsgroepen opgenomen.

7.4.3.2 Blootstellingsonderzoek

Trends in de blootstelling aan cytostatica in Nederland zijn onderzocht door Fransman et al. (2007b). Zij hebben daartoe drie cross-sectional blootstellingsstudies, uitgevoerd in 1997, 2000 en 2002, geanalyseerd. In deze studies is de blootstelling aan cyclofosfamide, een in Nederland veel gebruikt cytostaticum, gemeten. Deze metingen werden verricht in urine van (vrouwelijke) verpleegkundigen belast met de toediening van cytostatica en de verzorging van met cytostatica behandelde patiënten, in veegmonsters van potentieel besmette oppervlakten (infausstatieven, bedden, nachtkastjes, vloeren bij bedden, urinalen en dergelijke) en op handschoenen die gedragen werden bij de bereiding van cytostatica en bij de behandeling/verzorging van patiënten. De doseringen cyclofosfamide toegediend aan patiënten verschilden gedurende deze jaren niet.

Het percentage positieve urinemonsters (cyclofosfamide boven de detectielimiet) was in 2000 viermaal lager dan in 1997, terwijl de mediane concentraties in de positieve monsters uit 2000 een factor drie lager was dan in de monsters uit 1997. Ook in de veegmonsters waren de gemiddelde concentraties in 2000 bijna viermaal lager dan in 1997. De mediane concentraties van besmettingen op de handschoenen waren in 2002 twintigmaal lager dan in 1997.

De auteurs concludeerden dat de gemeten blootstellingen in Nederland, zoals afgeleid uit urinemonsters, veegmonsters en gebruikte handschoenen, sinds 1997 drastisch zijn gedaald. Zij schrijven deze forse daling toe aan de introductie van verbeterde en verscherpte richtlijnen en reglementen voor het werken met cytostatica in Nederland, aan de daarop volgende implementatie van controlemaatregelen en de toegenomen alertheid van de betreffende personen met betrekking tot de risico's van het omgaan met cytostatica (Arbo-convenanten 2001 en 2004: respectievelijk Hilhorst et al., 2001, en Meijster et al., 2004).

Meijster et al. (2006b) concludeerden op basis van een probabilistische beoordeling dat de verdeling van blootstelling vóór en na het treffen van beschermende maatregelen (respectievelijk, Peelen et al., 1999 en Fransman et al., 2005) veranderd was in die zin dat de beschermende maatregelen geresulteerd hadden in minder relatief hoge en minder relatief lage blootstellingen. Hierbij is gebruikgemaakt van Monte Carlo-simulaties om uit de beschikbare gegevens van blootstelling van oncologieverpleegkundigen aan cytostatica de frequentieverdeling van deze blootstellingen te extrapoleren naar de totale populatie oncologieverpleegkundigen in Nederland. De vermindering van de hoge blootstellingen schrijven zij toe aan het verdwijnen uit het takenpakket van bereiding van cytostatica door verpleegkundigen, de vermindering van lage blootstellingen aan de centralisatie van kankerpatiënten en -behandelingen op gespecialiseerde oncologie-afdelingen. Uit het onderzoek bleek tevens enige afname in het gebruik van handschoenen bij veel patiëntgerelateerde taken. Ondanks de afname in taakgerelateerde blootstellingsniveaus zoals gerapporteerd door Fransman et al. (2007b) tonen de resultaten van Meijster et al. (2006b) aan dat de mediane wekelijkse blootstelling van de totale populatie oncologieverpleegkundigen in Nederland tussen 1997 en 2002 niet is veranderd. Dit wordt toegeschreven aan een toename in de frequentie van cytostaticagerelateerde taken, in overeenstemming met het in het laatste decennium gegroeide aantal met chemotherapie behandelde patiënten. Vooral nog blijft er dus enige onduidelijkheid bestaan over de hoogte van de actuele beroepsmatige blootstelling aan cytostatica.

7.4.3.3 Conclusie aantal beroepsmatig aan cytostatica blootgestelde vrouwen

In Tabel 7.5 zijn de kerngegevens met betrekking tot de aantallen potentieel beroepsmatig aan cytostatica blootgestelde mensen samengevat tot schattingen die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast. Voor medewerkers van thuiszorginstellingen, apotheekmedewerkers en medewerkers van wasserijen is het gemiddelde genomen van de schattingen van Meijster et al. (2006a), voor medewerkers van verplegings- en verzorgingsinstellingen is een aantal van 1000 aangehouden (Meijster et al., 2006a), voor medewerkers van veterinaire praktijken is de bovengrens van het door Meijster et al. (2006a) geschatte aantal blootgestelden aangehouden (gelet op de toename van chemotherapeutische behandelingen van huisdieren), en voor de oncologieverpleegkundigen en medewerkers van ziekenhuisapotheken worden de eerder in dit rapport geschatte aantallen gebruikt.

Tabel 7.5. Schatting van het aantal beroepsmatig aan cytostatica blootgestelde personen *) in Nederland

Sector	Blootgestelde personen
Thuiszorginstellingen	7.500
Oncologieverpleegkundigen	3.000
Medewerkers ziekenhuisapotheken	1.000
Verplegings- en verzorgingsinstellingen	1.000
Apotheekmedewerkers (excl. ziekenhuisapotheken)	150
Wasserijen	150
Veterinaire praktijken	100
<i>Totaal</i>	<i>12.900</i>

*) Het betreft uitsluitend vrouwen, waarvan wordt aangenomen dat zij allemaal in de vruchtbare leeftijd van 20 – 45 jaar zijn.

7.4.4 Het Populatie Attributief Risico voor cytostatica

Het PAR (populatie attributief risico), en daarmee de ziektelast als gevolg van een specifieke blootstelling kan worden berekend op basis van van de fractie (Pe) van de beroepsbevolking met die specifieke beroepsmatige blootstelling en het Relatieve Risico (RR) (zie ook paragraaf 7.2.4):

$$PAR = \frac{Pe(RR-1)}{Pe(RR-1)+1}$$

De Odds Ratio's (OR's) uit Tabel 7.3 worden gebruikt als schatting voor de Relatieve Risico's (RR's). De fractie van de populatie waarin de risicofactor aanwezig is (Pe), worden berekend door de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame bevolking (12.900 uit Tabel 7.5) te delen door de omvang van de werkzame beroepsbevolking (1.900.000 uit Tabel 3.2).

Voor bijvoorbeeld spontane abortus als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica, waarvan het RR op 1,5 wordt geschat (Tabel 7.6) wordt dit dus:

$$PAR = \frac{12.900 / 1.900.000 \times (1,5 - 1)}{12.900 / 1.900.000 \times (1,5 - 1) + 1} = 0,0034$$

Tabel 7.6. Schatting van de Populatie Attributief Risico's (PARs) voor beroepsmatige blootstelling aan cystostatica

Effect op de voortplanting	RR ^{a)} (95% BI)	Aantal potentieel blootgestelde vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Aantal werkzame vrouwen in de vruchtbare leeftijd	PAR ^{a)} (%)
Verlengde TTZ	1,0 (0,7-1,2)	12.900	1.900.000	0
Spontane abortus	1,5 (1,1-1,9)	12.900	1.900.000	0,34
Laag geboortegewicht	2,0 (0,9-4,5)	12.900	1.900.000	0,67
Aangeboren afwijkingen	1,6 (0,9-2,9)	12.900	1.900.000	0,41
Verminderde spermakwaliteit	onbekend	-	-	-

^{a)} Significante risicogedaten en de daaruit afgeleide PAR's zijn vetgedrukt.

7.5 Blootstelling aan anesthesiegassen

7.5.1 Inleiding

Anesthesiegassen worden al heel lang geassocieerd met effecten op de voortplanting. Ondanks dat diethylether al in 1840 werd geïntroduceerd stamt de eerste studie die effecten op de voortplanting na blootstelling aan anesthesiegassen laat zien uit 1967. In deze Russische publicatie rapporteerde Vaisman dat 18 van de 31 zwangerschappen van aan anesthesiegasafval blootgestelde anesthesisten eindigden met een spontane abortus. Op basis van dit onderzoek is er een groot aantal dier- en epidemiologische studies uitgevoerd. Oude dierstudies toonden aan dat (bijna) alle anesthesiegassen in proefdieren embryotoxische en teratogene effecten induceerden. Blootstelling van dieren aan concentraties die lager waren dan gebruikelijk bij anesthesie van patiënten leverden echter geen bewijs voor fetotoxiciteit noch voor carcinogeniteit van anesthesiegassen.

Sinds de beginjaren zeventig is er een groot aantal epidemiologische studies uitgevoerd onder personeel van operatiekamers. De oudere (bijna uitsluitend) retrospectieve studies, gebaseerd op vragenlijsten, lieten veelal een toegenomen risico zien voor spontane abortus en aangeboren afwijkingen. Meestal gaat het hier om effecten na blootstelling aan lachgas; over de effecten van blootstelling aan andere anesthesiegassen (halothaan, enfluraan, isofluraan, sevofluraan) is veel minder be-

kend. De meer recentere case-control studies lieten deze effecten niet zien. De reden is dat de blootstelling aan anesthesiegassen in operatiekamers sinds de eerste epidemiologische studies enorm zijn afgenomen door allerlei maatregelen zoals ventilatiesystemen. Ook worden intraveneuze anesthesie en plaatselijke verdoving steeds meer toegepast en is de afvoer van afval van anesthesiegassen sterk verbeterd en gereguleerd.

Specifieke risicogroepen ten aanzien van blootstelling aan anesthesiegassen zijn van oudsher anesthesisten, anesthesiemedewerkers, operatiekamerverpleegkundigen in ziekenhuizen en particuliere klinieken (bijvoorbeeld ten behoeve van cosmetische ingrepen) en ambulancepersoneel. Anesthesiegassen worden ook gebruikt in proefdierlaboratoria, veterinaire klinieken en dierenartspraktijken en in tandartspraktijken. In abortusklinieken worden geen anesthesiegassen gebruikt

7.5.2 Relatieve Risico's of Odds Ratio's

De Odds Ratio's voor de relevante effecten op de voortplanting die worden gerapporteerd door Peelen et al. (1999) worden gebruikt voor de schattingen die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast in dit rapport (Tabel 7.7). Na een omvangrijke literatuursearch zijn dit de enige gegevens die voor de Nederlandse situatie gevonden zijn. Betere data uit omliggende landen met ongeveer dezelfde arbeidsomstandigheden als in Nederland zijn niet voorhanden. Voor een uitgebreide bespreking van de onderliggende epidemiologische studies wordt verwezen naar Bijlage 3.

7.5.3 De omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking

7.5.3.1 Blootstellingsonderzoek

De meest gebruikte gassen in operatiekamers zijn lachgas (N₂O) en halothaan, naast enfluraan, iso-fluraan en sevofluraan. Vaak worden mengsels gebruikt, zoals lachgas met halothaan.

De blootstelling aan anesthesiegassen is de laatste decennia enorm afgenomen door beschermende maatregelen als goede ventilatie en verantwoorde afvoer van restanten van anesthesiegassen. Werden er aanvankelijk nog blootstellingen gevonden aan anesthesiegassen boven de 1000 mg/m³, heden ten dage liggen die waarden meestal (ruim) beneden de 100 mg/m³. Regelmatig komen nog wel veel hogere piekblootstelling voor bijvoorbeeld bij sluderoperaties (tonsillectomie), in tandartspraktijken en in ambulances (Peelen et al., 1999; Van Raalte et al., 2003).

Tabel 7.7. Odds Ratio (95% BI) voor effecten op de voortplanting bij operatiekamerpersoneel

Eindpunten	Referentie-groep	OK personeel algemeen		OK personeel aanwezig bij inleiden		OK personeel aanwezig bij sluderoperaties	
		N (%)	OR (95% BI)	N (%)	OR (95% BI)	N (%)	OR (95% BI)
Aantal zwangerschappen	938	401		307		134	
Verlengde TTZ (> 12 mnd)	81 (9)	31 (8)	0,7 (0,4-1,0) ^{a)}	28 (9)	1,1 (0,7-1,7)	14 (10)	1,2 (0,7-2,2)
Aantal zwangerschappen	1010	427		323		147	
Spontane abortus	52 (5)	28 (7)	1,0 (0,6-1,8) ^{b)}	25 (8)	1,6 (0,9-2,5)	14 (10)	1,9 (1,1-3,6)
Aantal levendgeborenen	894	373		280		125	
Laag geboortegewicht	36 (4)	23 (6)	1,3 (0,6-2,9) ^{c)}	18 (6)	1,1 (0,6-2,3)	8 (6)	1,4 (0,5-3,6)
Aantal levendgeborenen	952	397		296		133	
Aangeboren afwijkingen ^{d)}	28 (3)	18 (5)	1,8 (1,0-4,1)^{e)}	11 (4)	1,3 (0,6-2,6)	5 (4)	1,3 (0,5-3,4)

Ontleend aan Peelen et al. (1999); statistisch significantie associaties zijn vet gedrukt.

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval.

^{a)} Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, en steriliserende/desinfecterende middelen.

^{b)} Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en soort dienst

^{c)} Gecorrigeerd voor prematuriteit, sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en antibiotica.

^{d)} Aangeboren afwijkingen gedefinieerd conform criteria EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies).

^{e)} Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en soort dienst.

De waarde van beschermende maatregelen blijkt uit metingen in Leiden (Burm, 2003). In 1970 werden lachgasconcentraties gemeten van 1000-3000 ppm in operatiekamers zonder, en van 200-500 ppm met een ventilatiesysteem. Voor halothaan was dat 10-35 ppm ten opzichte van 2-5 ppm. Met een afvalafvoersysteem werden deze getallen verder gereduceerd tot 100-300 ppm zonder en 15-35 ppm met ventilatiesysteem voor lachgas; voor halothaan van 1-4 ppm zonder tot 0,2-0,5 ppm met ventilatie.

Op basis van reproductie-effecten werd in Nederland een wettelijke grenswaarde van lachgas van 152 mg/m³ in de lucht als 8-uurs TGG MAC waarde (Tijd Gewogen Gemiddelde Maximale Aanvaarde Concentratie berekend voor 8 uur) afgeleid (WGD, 1992). Ook voor isofluraan en enfluraan werd de grenswaarde van 152 mg/m³ vastgesteld, met reproductie als kritisch effect. De grenswaarde voor halothaan werd vastgesteld op 40 mg/m³ (SZW, 1997).

Tabel 7.8. Gemiddelde lachgasconcentratie tijdens een operatie per functie in mg/m³

Functie	Aantal operaties	Geometrisch gemiddelde concentratie per ziekenhuis (range)	Minimale gemiddelde lachgasconcentratie	Maximale gemiddelde lachgasconcentratie	Gemiddelde tijdsduur per operatie (min)
Anesthesiemedewerker	121	15-78	3,5	318	51
Omlopende OK-assistent	63	3-27	0,8	200	48
Sluderspersoneel	7	19-128	19	171	64

Ontleend aan Peelen et al. (1999).

In 1997 zijn in operatiekamers van zeven Nederlandse ziekenhuizen metingen verricht naar lachgas, halothaan, isofluraan en sevofluraan omdat deze het meest gebruikt worden (Peelen et al., 1999). De metingen zijn uitgevoerd in de directe omgeving van de anesthesist of de omlopende operatiekamer-assistenten; achtergrondmetingen werden gedaan in verkoeverkamers en koffiekamers. De concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan zijn gemeten in de ademzone van anesthesisten, anesthesiemedewerkers, operatiekamerassistenten en verkoeverkamerassistenten. De metingen werden uitgevoerd vanaf het moment dat de patiënt binnenkwam tot de tijd dat deze weer naar de verkoeverkamer werd gebracht. De metingen werden vooral verricht tijdens gynaecologische of KNO operaties. De resultaten staan in Tabel 7.8 en 7.9.

Tabel 7.9. Gemiddelde halothaan, isofluraan en sevofluraan concentraties tijdens een operatie- of sludersessie in mg/m³ (bron: Peelen et al. 1999)

Ingreep	Anesthesiegas	N	n	Mediaan (N)	Mediaan (n)	Minimale concentratie (n)	Maximale concentratie (n)
Operatie	halothaan	69	23	0,3	1,7	0,008	36
	isofluraan	107	72	2,6	7,1	0,06	120
	sevofluraan	91	30	0,3	5,1	0,4	81
Sludersessie	halothaan	21	15	6,1	10,4	0,5	135
	isofluraan	25	4	1,3	9,4	0,8	29
	sevofluraan	14	10	7,6	26,6	3,5	140

N= totaal aantal metingen, n = aantal metingen boven de detectielimiet, (N) = waarde berekend voor alle concentraties, (n) = waarde berekend voor alle concentraties boven de detectiegrens.

Bij operaties met halothaan, isofluraan of sevofluraan waren ongeveer de helft (46%) van de metingen boven de detectiegrens. De grenswaarden van halothaan en isofluraan werden niet overschreden. De metingen voor sevofluraan tijdens operaties overschreden in 7% van de gevallen de door het NIOSH vastgestelde 8-uurs TGG-advieswaarde van 17 mg/m³. Deze studie bevestigt eerdere resultaten van buitenlandse en Nederlandse studies.

De blootstelling aan anesthesiegassen in operatiekamers overschreed in de geteste ziekenhuizen over het algemeen de 8-uurs TGG MAC-waarden niet. De geconstateerde effecten op de voortplanting bij ziekenhuispersoneel kunnen dus niet verklaard worden met deze 8-uurs TGG-concentraties maar mogelijk wel door de piekblootstellingen. Met het oog op deze meestal kortdurende piekblootstellingen hanteerde de Arbeidsinspectie naast de 8-uurs TGG MAC, de regel dat de gemiddelde blootstelling gedurende 15 minuten ten hoogste tweemaal de 8-uurs TGG MAC mocht bedragen.

7.5.3.2 Beroepsgroepen met mogelijke blootstelling aan anesthesiegassen

Van Raalte et al. (2003) beschreven de blootstelling in Nederland bij de andere beroepsgroepen dan personeel van operatiekamers. Bij tandartsen en dierenartsen lijken beschermende maatregelen hun vruchten af te werpen. Personeel van ambulances wordt duidelijk aan de hoogste concentraties blootgesteld.

De veiligheidsmaatregelen in tandartspraktijken hebben tot een grote reductie in blootstellingen aan anesthesiegassen geleid. Bij gebruik van een dubbel neusmasker vond Schuyt in 1998 blootstellingsniveaus aan lachgas van $< 50 \text{ mg/m}^3$. Bij piekblootstellingen worden echter nog steeds hoge concentraties gevonden, bijvoorbeeld als de tandarts zich over de patiënt heenbuigt (238 mg/m^3). Indien alle mogelijke maatregelen getroffen worden, vinden er bijvoorbeeld bij de behandeling van geestelijk gehandicapten nog steeds grote overschrijdingen plaats in de vorm van piekblootstellingen tot 1368 mg/m^3 .

In dierenartspraktijken wordt lachgas vooral gebruikt bij honden, katten en konijnen maar nooit bij paarden omdat de concentratie te hoog zou worden. Voor dierenartspraktijken geldt hetzelfde als voor tandartspraktijken, de veiligheidsmaatregelen hebben tot een reductie geleid maar hoge piekblootstellingen komen nog steeds voor. In studies van Van der Waal (2002) komen forse overschrijdingen voor van de 8-uurs TGG-MAC waarde: de auteur berekent een 8-uurs gemiddelde blootstelling van $100\text{-}300 \text{ mg/m}^3$.

In ambulances is geen constante flow van anesthesiegassen. Het volume wordt bepaald door het ademvolume van de patiënt. De patiënt moet bovendien het kapje zelf vasthouden. Piekoncentraties lachgas in de ademzone kwamen tot boven de 7.600 mg/m^3 als de ramen dicht waren en tot 3.800 mg/m^3 bij open ramen (Van Raalte et al., 2003). Er zijn piekblootstellingen gemeten van 100.000 mg/m^3 voor de verpleegkundige en 60.000 mg/m^3 voor de chauffeur.

Voor proefdierlaboratoria zijn weinig gegevens bekend. Slechts in 30% van de experimenten wordt met anesthesiegassen gewerkt (Van Raalte et al., 2003). Hoge blootstellingen komen voor bij gebruik van open systemen. Smit et al. (1995) vonden 15-min TGG-waarden tot 255 mg/m^3 . In een onderzoek van de Arbo Unie op het RIVM werd gevonden dat de 8-uurs TGG blootstelling lager was dan de toegestane waarde (Huisman, 2002).

7.5.3.3 Conclusie aantal beroepsmatig aan anesthesiegassen blootgestelde mensen

In Tabel 7.10 zijn de kerngegevens met betrekking tot de aantallen potentieel beroepsmatig aan anesthesiegassen blootgestelde mensen samengevat tot schattingen die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast. Deze gegevens zijn afkomstig uit de rapporten van Peelen et al. (1999) en Van Raalte et al. (2003). Deze getallen kunnen dus enigszins afwijken van de huidige situatie. Behalve voor anesthesieassistenten en operatiekamerverpleegkundigen werd er voor de andere beroepen geen onderscheid gemaakt tussen het aantal mannen en vrouwen. Voor bijvoorbeeld tandarts- als dierenartspraktijken mag worden aangenomen dat het percentage mannen onder de tandartsen en dierenartsen groter zal zijn dan het percentage vrouwen en dat voor assistenten dit andersom zal liggen. Daarom worden de in Peelen et al. (1999) en Van Raalte et al. (2003) genoemde aantallen waarvoor het percentage blootgestelde vrouwen niet genoemd wordt, gehalveerd als zijnde het vrouwelijke deel.

Tabel 7.10. Schatting van het aantal beroepsmatig aan anesthesiegassen blootgestelde personen in Nederland

Sector	Blootgestelde medewerkers	Blootgestelde vrouwen
Operatiekamerpersoneel	7.500	5.150 ^{a)}
Overige privé klinieken	120	60
Tandartspraktijken	200-300	150
Dierenartspraktijken	5.580-6.120	3.000 ^{b)}
Ambulancepersoneel	3.500	1.750
Dierproeflaboratoria	6.500 ^{c)}	500
<i>Totaal</i>	<i>23.220- 24.040</i>	<i>10.310 ^{d)}</i>

^{a)} Anesthesisten 1500; anesthesieassistenten 2000 (waarvan 40% vrouw); operatiekamerverpleegkundigen 4000 (waarvan 90% vrouw) (Peelen et al., 1999).

^{b)} Dierenartsen 2500-3000; dierenartsassistenten 3000; dierenartsen en dierenartsassistenten paardenklinieken 80-120 (Van Raalte et al., 2003).

^{c)} Dit is een schatting uit 2003. Het aantal experimenten met proefdieren is afgenomen. Daarnaast wordt slechts in 30% van de experimenten lachgas gebruikt. De schatting van 500 potentieel blootgestelde vrouwen is derhalve waarschijnlijk aan de hoge kant.

^{d)} Het betreft vrouwen, waarvan wordt aangenomen dat zij allemaal in de vruchtbare leeftijd van 20 – 45 jaar zijn.

7.5.4 Het Populatie Attributief Risico voor anesthesiegassen

Het PAR (populatie attributief risico), en daarmee de ziektelast als gevolg van een specifieke blootstelling wordt berekend op basis van van de fractie (Pe) van de beroepsbevolking met die specifieke beroepsmatige blootstelling en het Relatieve Risico (RR), zie paragraaf 7.4.2.

De Odds Ratio's (OR's) uit Tabel 7.7 worden gebruikt als schatting voor de Relatieve Risico's (RR's). De fractie van de populatie waarin de risicofactor aanwezig is (Pe), wordt berekend door de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame bevolking (10.310, uit Tabel 7.10) te delen door de omvang van de werkzame beroepsbevolking (1.900.000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd uit Tabel 3.2).

Tabel 7.11. Schatting van de Populatie Attributief Risico's (PAR's) voor beroepsmatige blootstelling aan anesthesiegassen

Effect op de voortplanting	RR ^{a)} (95% BI)	Aantal potentieel blootgestelde vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Aantal werkzame vrouwen in de vruchtbare leeftijd	PAR ^{a)} (%)
Verlengde TTZ	0,7 (0,4-1,0)	10.310	1.900.000	- ^{b)}
Spontane abortus	1,0 (0,6-1,8)	10.310	1.900.000	0
Laag geboortegewicht	1,3 (0,6-2,9)	10.310	1.900.000	0,16
Aangeboren afwijkingen	1,8 (1,0-4,1)	10.310	1.900.000	0,43
Verminderde spermakwaliteit	onbekend	-	-	-

^{a)} Significante risicogedaten en de daaruit afgeleide PAR's zijn vetgedrukt.

^{b)} Voor effecten waarbij de RR kleiner is dan 1 wordt geen PAR berekend (zie paragraaf 8.4).

7.6 Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

7.6.1 Inleiding

Bestrijdingsmiddelen worden over de hele wereld toegepast, voornamelijk als gewasbescherming in de landbouw. Vóór de uitvinding van synthetische bestrijdingsmiddelen gedurende de Tweede Wereldoorlog, werden relatief eenvoudige componenten gebruikt die van nature in het milieu voorkwamen. Vanaf eind jaren veertig werden ook synthetische organochloorverbindingen zoals DDT, lindaan (HCH), aldrin en dieldrin gebruikt. In de zestiger jaren bleek het gebruik van deze bestrijdingsmiddelen een grote vogelsterfte onder buizerds en grote sterns te veroorzaken. Daarnaast kwamen er steeds meer aanwijzingen dat deze bestrijdingsmiddelen een oestrogene werking hadden (Copius Peereboom-Stegeman, 1997). Ondanks dat het gebruik van veel reproductietoxische bestrijdingsmiddelen, waaronder DDT, carbaryl en chloordecon, in Nederland en andere West-Europese landen is verboden, zal het probleem vanwege de persistentie van deze stoffen en het gebruik in ontwikkelingslanden waarschijnlijk nog voor een lange tijd blijven bestaan (Hanke en Jurewicz, 2004).

De stof dibroomchloorpropan was de eerste stof waarvan werd aangetoond dat deze bij blootstelling op de werkplek onvruchtbaarheid bij mannen kon veroorzaken. Dibroomchloorpropan werd vanaf midden vijftiger jaren tot eind jaren zeventig toegepast. Naar aanleiding hiervan werden verschillende andere bestrijdingsmiddelen onderzocht, waarbij voor carbaryl, chloordecon, en ethyleendibromide effecten op de voortplanting bij mannen werden aangetoond. Tegenwoordig wordt vooral veel gebruikgemaakt van chloortriazine-herbiciden, zoals atrazine. De laatste jaren is er veel aandacht voor bestrijdingsmiddelen die (mogelijk) het endocriene systeem verstoren, ook wel ‘endocrine disruptors’ genoemd (Hanke en Jurewicz, 2004).

7.6.2 Relatieve Risico’s of Odds Ratio’s voor bestrijdingsmiddelen

7.6.2.1 Epidemiologisch onderzoek

Er zijn veel epidemiologische studies naar de effecten van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op de voortplanting gepubliceerd. Omdat het binnen dit project niet mogelijk is om alle individuele studies te beoordelen, is voornamelijk gebruikgemaakt van bestaande reviews. In Tabel 7.12 zijn de Odds Ratio’s die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast samengevat. Voor de keuze van de risicogetallen is zoveel mogelijk gebruikgemaakt van de meest recente gegevens uit Nederland of landen met vergelijkbare levens- en arbeidsomstandigheden. Voor een uitgebreide bespreking van de onderliggende epidemiologische studies wordt verwezen naar Bijlage 3.

Tabel 7.12. Schatting van de risico’s voor Nederland op effecten op de voortplanting als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

Effect op de voortplanting	Geslacht	OR (95% BI) ^{a)}	Bron
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	vrouwen	2,5 (1,1-5,4) (PAR: 0,07%)	A. Burdorf, persoonlijke mededeling
Aangeboren afwijkingen	vrouwen	1,1 (0,1-9,9)	Bretveld et al., 2008
Spontane abortus	vrouwen	4,0 (1,1-14,0)	Bretveld et al., 2008
	mannen	1,2 (0,4-3,8)	Bretveld et al., 2008
Verlengde TTZ (> 6 maanden)	vrouwen	1,9 (0,8-4,4)	Bretveld et al., 2008; A. Burdorf, persoonlijke mededeling
	mannen	1,5 (0,8-3,1)	Bretveld et al., 2008
Verminderde spermakwaliteit	mannen	1,2 (0,3-4,2)	Tielemans et al., 1999

^{a)} Odds Ratio’s (95% betrouwbaarheidsinterval), afgerond tot op 1 decimaal.

7.6.3 Omvang van de blootgestelde werkzame bevolking

De potentieel aan bestrijdingsmiddelen blootgestelde werkzame beroepsbevolking bestaat uit naar schatting 114.000 personen, waaronder 40.000 vrouwen en 74.000 mannen. Deze is geschat door het aantal personen dat in 2006 werkzaam was in de akkerbouw, tuinbouw, gewassencombinatie- en gewassen/veeteelt combinatiebedrijven bij elkaar op te tellen (LEI, 2006). Hierbij is uitgegaan van een *worst case* situatie waarin alle mensen werkzaam in deze sectoren worden blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen.

Tabel 7.13. Schatting van de Populatie Attributief Risico's (PARs) voor beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen

Effect op de voortplanting	Geslacht	RR ^{a)} (95% BI)	Omvang potentieel blootgestelde populatie in de vruchtbare leeftijd	Omvang werkzame beroepsbevolking in de vruchtbare leeftijd	PAR ^{a)} (%)
Verlengde TTZ	mannen	1,5 (0,8-3,1)	73.000	3.900.000	0,93
	vrouwen	1,9 (0,8-4,4)	40.000	1.900.000	1,86
Spontane abortus	mannen	1,2 (0,4-3,8)	73.000	3.900.000	0,37
	vrouwen	4,0 (1,1-14,0)	40.000	1.900.000	5,94
Laag geboortegewicht	vrouwen	2,5 (1,1-5,4)	uit studie	uit studie	0,70
Aangeboren afwijkingen	vrouwen	1,1 (0,1-9,9)	40.000	1.900.000	0,21
Verminderde spermakwaliteit	mannen	1,2 (0,3-4,2)	73.000	3.900.000	0,37

^{a)} Significante risicogetallen en de daaruit afgeleide PAR's zijn vetgedrukt.

7.6.4 Het Populatie Attributief Risico voor bestrijdingsmiddelen

Het PAR (populatie attributief risico) en daarmee de ziektelast als gevolg van een specifieke blootstelling wordt berekend op basis van de fractie (*Pe*) van de beroepsbevolking met die specifieke beroepsmatige blootstelling en het Relatieve Risico (RR), zie paragraaf 7.4.2.

De Odds Ratio's (OR's) uit Tabel 7.12 worden gebruikt als schatting voor de Relatieve Risico's (RR's). De fractie van de populatie waarin de risicofactor aanwezig is (*Pe*), wordt berekend door de omvang van de (potentieel) blootgestelde vrouwelijke werkzame bevolking (40.000 vrouwen uit paragraaf 7.7.3) te delen door de omvang van de werkzame vrouwelijke beroepsbevolking (1.900.000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd uit Tabel 3.2). Voor de mannen wordt de (potentieel) blootgestelde mannelijke werkzame bevolking (73.000 mannen uit paragraaf 7.7.3) gedeeld door de omvang van de werkzame mannelijke beroepsbevolking (4.600.000 mannen in de vruchtbare leeftijd, uit Tabel 3.2). De resulterende PAR's zijn weergegeven in Tabel 7.13.

7.7 Blootstelling aan oplosmiddelen

7.7.1 Relatieve Risico's of Odds Ratio's voor oplosmiddelen

7.7.1.1 Epidemiologisch onderzoek

Er zijn veel epidemiologische studies naar de effecten van blootstelling aan oplosmiddelen op de voortplanting gepubliceerd. Omdat het binnen dit project niet mogelijk is om alle individuele studies

te beoordelen, is voor de keuze van de risicogetallen gebruikgemaakt van een recent verschenen rapport over organische oplosmiddelen en effecten op de voortplanting (GR, 2008). In Tabel 7.14 zijn de Odds Ratio's voor de relevante effecten op de voortplanting die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast samengevat. Voor de keuze van de risicogetallen is zoveel mogelijk gebruikgemaakt van de meest recente gegevens uit Nederland of landen met vergelijkbare levens- en arbeidsomstandigheden. Daarnaast is de voorkeur gegeven aan studies waarin de gevolgen van blootstelling binnen bepaalde industriële branches of organische oplosmiddelen als groep is onderzocht in plaats van onderzoek naar de gevolgen van blootstelling aan één specifieke stof. Voor een uitgebreide bespreking van de onderliggende epidemiologische studies wordt verwezen naar het openbare concept rapport van de Gezondheidsraad (GR, 2008).

Tabel 7.14. Schatting van de risico's op effecten op de voortplanting als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen

Land	Blootstelling		OR (95% BI)	Referentie ^{a)}
	oplosmiddel/industrie	geslacht		
Spontane abortus				
Finland	Schilders (inclusief het onderhoud van huizen)	man	3,3 (1,6-6,8)	Taskinen et al., 1989
USA	Organische oplosmiddelen	vrouw	2,2 (1,2-4,1)	Lindbohm et al., 1990
Verlengde TTZ				
België	Ethyleenglycoethers (schilders)	man	3,11 (p=0,004)	Veulemans et al., 1993
Zweden	Organische oplosmiddelen (schilders)	vrouw	1,2 (1,1-1,3)	Wennborg et al., 2001
Verminderde spermakwaliteit				
Frankrijk	Ethyleenglycoethers (schilders)	man	4,5 (1,3-15,0) (spermamotiliteit) 3,6 (1,3-9,7) (spermamorfolgie)	Multigner et al., 2007
Aangeboren afwijkingen				
Europa	Glycoethers	vrouw	1,4 (1,1-1,9) (alle afwijkingen)	Cordier et al., 1997

^{a)} De in deze tabel geciteerde referenties zijn niet opgenomen in de literatuurlijst; ze zijn geciteerd op basis van hun vermelding in het rapport van de Gezondheidsraad (GR, 2008).

7.7.2 Omvang van de blootgestelde werkzame bevolking

Blootstelling aan oplosmiddelen vindt onder andere plaats onder schilders, autospuiters, werknemers in de chemische of grafische industrie, verf- en drukinktindustrie, betonreparateurs, schoonmakers van machines in de rubber- en kunststofverwerkende industrie, stoffeerdere, parketleggers, bedrijven betrokken bij textielreiniging, laboratoria, en de meubel-, leder- en polyesterindustrie (NCvB, 2004). Naar schatting komen in Nederland 50.000 mensen tijdens hun werk intensief in contact met oplosmiddelen (Van der Hoek et al., 2001; SZW, 2002). Omdat in deze referenties geen onderscheid tussen mannen en vrouwen wordt gemaakt, wordt in dit rapport aangenomen dat blootgestelde groep uit iets meer mannen (30.000) dan vrouwen (20.000) bestaat.

7.7.3 Het Populatie Attributief Risico voor oplosmiddelen

Het PAR (populatie attributief risico) en daarmee de ziektelast als gevolg van een specifieke blootstelling wordt berekend op basis van de fractie (*Pe*) van de beroepsbevolking met die specifieke beroepsmatige blootstelling en het Relatieve Risico (RR), zie paragraaf 7.4.2.

De Odds Ratio's (OR's) uit Tabel 7.14 worden gebruikt als schatting voor de Relatieve Risico's (RR's). De fractie van de populatie waarin de risicofactor aanwezig is (*Pe*), wordt berekend door de

omvang van de (potentieel) blootgestelde vrouwelijke werkzame bevolking (20.000 vrouwen uit paragraaf 7.7.3) te delen door de omvang van de werkzame vrouwelijke beroepsbevolking (1.900.000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd uit Tabel 3.2). Of door de (potentieel) blootgestelde mannelijke werkzame bevolking (30.000 mannen uit paragraaf 7.7.3) te delen door de omvang van de werkzame mannelijke beroepsbevolking (3.900.000 mannen tussen in de vruchtbare leeftijd, uit Tabel 3.2).

Tabel 7.15. Schatting van de Populatie Attributief Risico's (PAR's) voor beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen

Effect op de voortplanting	Geslacht	RR ^{a)} (95% BI)	Omvang potentieel blootgestelde populatie in de vruchtbare leeftijd	Omvang werkzame beroepsbevolking in de vruchtbare leeftijd	PAR ^{a)} (%)
Verlengde TTZ	vrouw	1,2 (1,1-1,3)	1.900.000	20.000	0,21
	man	3,1	3.900.000	30.000	1,59
Spontane abortus	vrouw	2,2 (1,2-4,1)	1.900.000	20.000	1,25
	man	3,3 (1,6-6,8)	3.900.000	30.000	1,74
Laag geboortegewicht	-	onbekend	-	-	-
Aangeboren afwijkingen	vrouw	1,4 (1,1-1,9)	1.900.000	20.000	0,42
Verminderde spermakwaliteit ^{b)}	onbekend	onbekend	onbekend	onbekend	-

^{a)} Significante risicogetallen en de daaruit afgeleide PAR's zijn vetgedrukt.

^{b)} De beschikbare OR's/RR's hebben betrekking op spermamotiliteit en spermamorfolgie. Omdat er te weinig gegevens beschikbaar zijn over het voorkomen van deze parameters in Nederland, kan hiervoor geen inschatting worden gemaakt voor de ziektelast.

7.8 Ziektelast voor de geselecteerde effecten en blootstellingen

Met behulp van de berekende ziektelast van de geselecteerde effecten in de werkzame bevolking (zie Tabel 7.1 paragraaf 7.3) en de PAR's van de verschillende case studies, kan een schatting van de ziektelast van de geselecteerde effecten door de specifieke beroepsmatige blootstellingen worden gemaakt (zie Tabel 7.16).

De geselecteerde effecten staan niet geheel los van elkaar. Een verminderde spermakwaliteit en spontane abortus kunnen beide tot een verlengde TTZ leiden. Door de ziektelast van deze effecten bij elkaar op te tellen, wordt een deel van de ziektelast mogelijk dubbel geteld. Dit deel is echter naar verwachting erg klein, omdat een verlengde TTZ vele oorzaken kan hebben en omdat een verminderde spermakwaliteit of spontane abortus niet altijd tot een verlengde TTZ (> 6 maanden) leidt.

De som van de geschatte jaarlijkse ziektelast van de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan cytostatica, anesthesiegassen, bestrijdingsmiddelen en oplosmiddelen, waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren, is ongeveer 400 DALY's. Dit is de totaalsom waarbij de ziektelastberekeningen op basis van zowel significante als niet-significante risicogetallen zijn meegenomen. Wanneer de ziektelast uitsluitend op basis van significante risicogetallen wordt berekend, resulteert dat in ongeveer 150 DALY's.

De totale jaarlijkse ziektelast van de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting (ongeacht de oorzaak) bedraagt ongeveer 40.000 DALY's. Hiervan wordt naar schatting 1%

(± 400 DALY's) veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling aan de geselecteerde stofgroepen.

Tabel 7.16. Schatting van ziektelast voor de geselecteerde effecten door beroepsmatige blootstelling aan de geselecteerde stoffen of stofgroepen

Effect op de voortplanting	geslacht blootgestelde groep	PAR ^{a)} (%)				Ziektelast ^{a)} (DALY's)				
		cytostatica	anesthesiegassen	pesticiden	oplosmiddelen	werkzame populatie	blootgestelde werkzame populatie			
							cytostatica	anesthesiegassen	pesticiden	oplosmiddelen
Verminderde spermakwaliteit	m	-	-	0,37	-	7.020	-	-	26	-
Verlengde TTZ	v	-	-	1,86	0,21	7.410	-	-	138	16
Verlengde TTZ	m	-	-	0,93	1,59		-	-	69	118
Spontane abortus	v	0,34	-	5,94	1,25	195	0,7	-	12	2,4
Spontane abortus	m	-	-	0,37	1,74		-	-	0,7	3,4
Laag geboortegewicht	v	0,67	0,16	0,70	-	107	0,7	0,2	0,7	-
Chromosomale afwijkingen	v	-	-	-	-	20.460	-	-	-	-
Ledemaatafwijkingen	v	-	-	-	-	4.836	-	-	-	-
Overige aangeboren afwijkingen	v	0,41	0,43	0,21	0,42	378	1,5	1,6	0,8	1,6
Som van ziektelast (gebaseerd op zowel significante als niet-significante risicogetallen)						40.406	2,9	1,8	247	141
							393			
Som van ziektelast (gebaseerd op alleen significante risicogetallen)						40.406	0,7	1,6	13	141
							156			

^{a)} De PAR's en ziektelast die op basis van significante OR's of RR's zijn berekend zijn vetgedrukt.

^{b)} Van de beschikbare OR's en RR's voor aangeboren afwijkingen was niet altijd duidelijk: a) welke aangeboren afwijkingen hierin waren meegenomen, en b) welk deel hiervan bestond uit chromosomale- en ledemaatafwijkingen. Daarom worden de betreffende PAR's vermeningvuldigd met de ziektelast in de werkende bevolking van de 'overige aangeboren afwijkingen' (exclusief chromosomale- en ledemaatafwijkingen).

Blootstelling aan bestrijdingsmiddelen is in deze schatting van 400 DALY's verantwoordelijk voor 63% (247 DALY's) van die ziektelast, 36% (141 DALY's) komt voor rekening van oplosmiddelen, terwijl 1% (5 DALY's) toe te schrijven is aan cytostatica plus anesthesiegassen. Zevenentachtig procent (341 DALY's) van de totale ziektelast wordt veroorzaakt door het eindpunt 'verlengde TTZ', terwijl 'verminderde spermakwaliteit' verantwoordelijk is voor 7% (26 DALY's) van het totaal. Bij de casussen bestrijdingsmiddelen en oplosmiddelen is TTZ kwantitatief veruit het belangrijkste effect (respectievelijk 84 en 95%); in de casussen cytostatica en anesthesiegassen is dat (de som van) aangeboren afwijkingen (respectievelijk 52 en 89%).

Met nadruk moet worden opgemerkt dat deze cijfers uiteraard slechts een deel van de totale ziektelast voor effecten op de voortplanting door blootstelling aan stoffen op de werkplek betreffen, omdat deze schatting beperkt is tot een aantal geselecteerde effecten en stofgroepen.

8 Conclusies en discussie

8.1 Algemeen

Het schatten van de totale, algemene jaarlijkse ziektelast voor effecten op de voortplanting door arbeidsgelateerde stoffenblootstelling is op basis van thans beschikbare informatie niet mogelijk is. Dit moet mede op grond van de ‘best professional judgement’ worden geconcludeerd. Slechts voor een gering aantal effecten op de voortplanting in combinatie met slechts enkele stofgroepen kon, op basis van zeer beperkte onderzoeksgegevens en een groot aantal veronderstellingen waarvoor geen ‘harde’ gegevens aanwezig zijn, een ruwe schatting gemaakt worden. Deze schattingen zijn echter zó beperkt dat daaruit geen extrapolatie naar een meer algemeen beeld mogelijk is. Dit bevestigt de eerdere, voorlopige conclusie van Baars et al. (2005).

8.2 Ziektelast van de geselecteerde casussen

De som van de geschatte jaarlijkse ziektelast van de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan de geselecteerde stofgroepen waarvoor voldoende gegevens beschikbaar waren, is ongeveer 400 DALY's. Dit is slechts een deel van de totale ziektelast voor effecten op de voortplanting door blootstelling aan stoffen op de werkplek, omdat deze schatting beperkt is tot een aantal geselecteerde effecten en stofgroepen. Voor een aantal van deze effecten was het overigens niet mogelijk de ziektelast door beroepsmatige blootstelling aan de geselecteerde stoffen te berekenen. Dit was onder andere het geval voor chromosomale afwijkingen, een groep aandoeningen die de grootste bijdrage (ongeveer 20.500 DALY's) levert in de totale jaarlijkse ziektelast van de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting (40.000 DALY's).

De afbakening tot deze vier blootstellingen is gemaakt op basis van de uitkomsten van een korte literatuursearch en gesprekken met representanten van de verschillende onderzoeksprojecten. De keuze is in belangrijke mate gebaseerd op de stoffen die hoog op de onderzoeksagenda staan, en geeft daarmee mogelijk, maar zeker niet noodzakelijkerwijs, de in termen van ziektelast belangrijkste stoffen/stofgroepen weer.

Hetzelfde geldt voor de afbakening tot de vijf gekozen effecten op de voortplanting. Zo werd bijvoorbeeld aanvankelijk verwacht dat er voldoende epidemiologische gegevens over de spermakwaliteit en blootstelling aan bestrijdingsmiddelen zouden zijn. Bij nadere bestudering van de epidemiologische literatuur bleek er echter voor de meeste stofgroepen onvoldoende bewijs voor een kwantificering van een potentieel risico op een verminderde spermakwaliteit. Daar staat tegenover dat er voor verschillende stofgroepen naast de geselecteerde eindpunten ook epidemiologische gegevens over andere effecten op de voortplanting aanwezig zijn, zoals het risico op een verstoring van de menstruele cyclus. Deze zijn echter niet in de berekeningen opgenomen, om de ziektelasten van de verschillende stof(groepen) zoveel mogelijk met elkaar te kunnen vergelijken.

Omdat de ziektelast in dit rapport op een enigszins andere wijze is berekend (namelijk beperkt tot de jaarlijkse ziektelast van de in dat jaar ontstane effecten op de voortplanting) dan de ziektelasten uit de VTV of uit het rapport van Baars et al. (2005), kunnen de resultaten van dit rapport alleen in termen van orde van grootte worden vergeleken met de resultaten uit de andere rapportages.

8.3 Beperkingen van incidentie cijfers

De keuze voor incidentie in plaats van prevalentie heeft zowel voor- als nadelen. Het belangrijkste voordeel is dat er voor dit type effecten meer incidentiegegevens beschikbaar zijn. Een ander voordeel is dat het gebruik van incidenties een beter beeld geeft van de ziektelast veroorzaakt door recente blootstelling (in plaats van de ziektelast door blootstelling in het verleden en heden). Nadeel is dat in deze schattingen de ziektelast van de mensen die al ziek waren niet worden meegenomen. Daarnaast wordt er geen rekening gehouden met toekomstige ontwikkelingen waardoor bepaalde aandoeningen in de toekomst wellicht beter genezen of behandeld kunnen worden. In berekeningen op basis van prevalentie wordt overigens ook geen rekening gehouden met toekomstige ontwikkelingen (wel met historische ontwikkelingen).

Gegevens over de incidentie van effecten op de voortplanting zijn schaars. Daarom is vaak gebruikgemaakt van incidentiegegevens uit controle groepen van (Nederlandse) epidemiologische studies. Daarnaast wordt aangenomen dat de verschillende effecten op de voortplanting in de werkzame bevolking even vaak voorkomen als in de algemene bevolking. Tijdens de workshop zijn zowel argumenten aangedragen die pleiten voor een hogere incidentie in de algemene bevolking als argumenten die pleiten voor een lagere incidentie in de algemene bevolking ten opzichte van de incidentie in de werkzame bevolking. Uiteindelijk is niet duidelijk welke argumenten het zwaarst zouden moeten wegen en kan deze aanname hiermee dus niet worden bevestigd of verworpen.

8.4 Beperkingen van risicogetallen

Het gebruik van OR's als schatting voor de RR's in de berekening van het PAR is strikt gesproken alleen toegestaan als aan bepaalde onderzoekstechnische voorwaarden is voldaan. In een aantal situaties is het de vraag of dit het geval is. Gezien de onzekerheden in zowel RR's als OR's zal een eventuele fout echter relatief klein zijn.

De keuze van de risicogetallen zoals omschreven in Bijlage 3 is grotendeels gebaseerd op bestaande meta-analyses en reviews van epidemiologische literatuur. Voor cytostatica en anesthesiegassen is gebruikgemaakt van een meta-analyse, waarbij de keuze en waardering van de individuele studies uit deze meta-analyse niet door ons geëvalueerd zijn. Voor bestrijdingsmiddelen en oplosmiddelen zijn, ondanks dat er een grote hoeveelheid aan epidemiologische studies bestaat, geen meta-analyses beschikbaar. Daarom is voor deze stofgroepen gebruikgemaakt van een aantal reviews om de bewijslast van eventuele associaties tussen blootstelling aan deze stofgroepen en effecten op de voortplanting te verifiëren. De in de verschillende reviews beschreven individuele epidemiologische studies zijn daarbij niet door ons geëvalueerd. De keuze van de risicogetallen is gemaakt door die studies te kiezen die de huidige Nederlandse situatie het beste benaderen (de meest recente gegevens uit Nederland of landen met vergelijkbare levens- en arbeidsomstandigheden).

Wanneer OR's en RR's kleiner waren dan 1, zijn er voor deze situaties geen PAR's of DALY's berekend. In het kader van het brede scala aan schadelijke effecten op de voortplanting is de theoretische mogelijkheid dat de blootstelling aan een specifieke stof(groep) een gunstig effect zou kunnen hebben op een specifieke voortplantingsparameter namelijk niet relevant.

8.5 Beperkingen van wegingsfactoren

Voor het vaststellen van wegingsfactoren zijn in de literatuur verschillende procedures beschreven (zie Stouthard et al., 2000; Mathers et al., 2003a, b). In dit rapport wordt op basis van een aantal in nationaal en internationaal verband vastgestelde wegingsfactoren een schatting gemaakt voor we-

gingsfactoren van andere aandoeningen. Deze benadering werd maar door een deel van de in de workshop aanwezige deskundigen gesteund. Echter, het vaststellen van wegingsfactoren conform wetenschappelijk verantwoorde procedures is zeer tijdrovend en valt buiten het kader van het onderhavige project. Om toch een inschatting van de ziektelast te kunnen geven is daarom gekozen voor een ruwe schatting van de ontbrekende factoren.

In de berekeningen van de ziektelast is uitsluitend de ziektelast van de patiënt meegenomen, en is de ziektelast voor de directe omgeving van de patiënt (ouders/partners) buiten beschouwing gelaten. Voor effecten op de vruchtbaarheid (verlengde TTZ, verminderde zaadkwaliteit en spontane abortus) is de patiënt gedefinieerd als de blootgestelde ouder (man of vrouw). Voor effecten op het nageslacht (laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen) wordt de patiënt gedefinieerd als het kind. De meningen van de verschillende experts in de workshop hierover liepen nogal uiteen. Een andere keuze zou grofweg tot een driemaal zo hoge ziektelast kunnen leiden.

De duur van de aandoeningen zijn grotendeels geschat op basis van de omschrijvingen over het verloop van de effecten (en de mogelijke behandelingen) zoals deze in hoofdstuk 3 zijn omschreven. Het aantal verloren levensjaren door voortijdige sterfte is niet in de berekening van de ziektelast meegenomen, omdat er bij effecten op de voortplanting slechts zelden sprake van voortijdige sterfte.

8.5.1 Algemeen

Schattingen van ziektelasten zijn omgeven met onzekerheden. De factoren die daarbij een rol spelen zijn uitvoerig beschreven in Baars et al. (2005) en Dekkers et al. (2006a, b); korthedshalve wordt daarnaar verwezen.

8.5.2 Aannames

De verschillende aannames die noodzakelijkerwijs - veelal pragmatisch - moesten worden gedaan om schattingen van de ziektelasten mogelijk te maken, impliceren een groot aantal onzekerheden. Dat kan worden geïllustreerd aan de hand van enkele essentiële aannames:

- Effecten op de voortplanting komen in de algemene bevolking even vaak voor als in de werkzame bevolking.
- De werkzame beroepsbevolking krijgt gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen als de algemene bevolking.
- De incidentie van de effecten in de beroepsbevolking is vergelijkbaar met de incidentie van de effecten onder de (niet-blootgestelde) werkenden in de branche of sector waar met de betreffende stoffen wordt gewerkt.
- De aandoeningen zoals veroorzaakt door stoffen zijn qua duur en ernst vergelijkbaar met diezelfde aandoening indien veroorzaakt door een andere factor.

Het is denkbaar dat deze en soortgelijke aannames een onzekerheid van ongeveer een factor 2 introduceren.

8.5.3 Cijfers over de incidentie van effecten op de voortplanting

De onzekerheden in de incidentiecijfers zijn groot. De schattingen uit verschillende databronnen lopen tot een factor 2 uiteen.

8.5.4 Wegingsfactoren

Voor een aantal wegingsfactoren zijn door de WHO ranges aangegeven. Ook worden er voor een aantal effecten verschillende wegingsfactoren voor verschillende fases in een bepaalde aandoening gegeven (Stouthard et al., 2000; Mathers et al., 2003a, b). Afhankelijk van de variatie in de ernst van de verschillende effecten kunnen de wegingsfactoren naar schatting een factor 10 verschillen.

8.5.5 Betrouwbaarheidsintervallen van risicogetallen

In de onderhavige studie kan enig inzicht worden verkregen in de omvang van de onzekerheden door allereerst de (95%) betrouwbaarheidsintervallen van de gebruikte OR's te beschouwen. Over

het algemeen liggen de boven- en ondergrens van de betrouwbaarheidsintervallen ongeveer een factor 2 à 3 boven of onder de puntschatting.

8.5.6 Andere getallen

De getallen van het aantal levendgeborenen en de omvang van de algemene en de werkzame bevolking zullen de werkelijkheid waarschijnlijk vrij nauwkeurig benaderen. Deze getallen zullen naar verwachting niet meer dan 20% van de werkelijkheid afwijken. In de schattingen van de verschillende blootgestelde populaties zit een grotere onzekerheid. Deze getallen kunnen naar schatting gemakkelijk een factor 2 of 3 verschillen.

8.5.7 Totaal

De berekeningen zijn gemaakt op basis van puntschattingen. Het gebruik van (onzekerheids)-verdelingen voor de verschillende uitgangspunten zou een betere kwantificering van de variatie en onzekerheid rondom de schatting mogelijk maken. Voor de meeste uitgangspunten was het echter niet mogelijk om een verdeling hiervan te bepalen of te schatten, omdat de gebrekkige onderliggende data voor veel van de uitgangspunten zich daar niet voor lenen.

De onzekerheid in het gebruikte gegevensmateriaal is niet voor alle gebruikte cijfers te kwantificeren. Hierdoor is het niet mogelijk om de totale onzekerheid rondom de ziektelastschattingen te bepalen. Aangezien de onzekerheid van een deel van de gebruikte getallen aanzienlijk is, kan wel geconcludeerd worden dat de schattingen uit Tabel 7.16 een grote mate van onzekerheid in zich dragen.

8.6 Conclusie

Uitgaande van de vier geselecteerde groepen van chemische stoffen en de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting bedraagt de geschatte jaarlijkse ziektelast in totaal 400 DALY's. Dit is naar schatting 1% van de totale jaarlijkse ziektelast van de geselecteerde schadelijke effecten op de voortplanting (ongeacht de oorzaak) van ongeveer 40.000 DALY's. Zevenentachtig procent van deze 400 DALY's komt voor rekening van het eindpunt 'verlengde tijd tot zwangerschap', grotendeels veroorzaakt door blootstellingen aan bestrijdingsmiddelen en oplosmiddelen. Deze schatting heeft een grote onzekerheidsmarge vanwege de beperktheid van de beschikbare gegevens en vanwege een aantal onzekere aannames in de berekeningen. Vanwege de toegepaste selecties in blootstellingen en effecten is dit slechts een deel van de totale ziektelast van schadelijke effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling aan stoffen onder arbeidsomstandigheden.

Het is niet duidelijk of de geselecteerde stoffen/stofgroepen een belangrijk (of zelfs het belangrijkste) deel vertegenwoordigen van het totaal van arbeidsgerelateerde stofblootstellingen die potentieel tot schadelijke effecten op de voortplanting leiden (zie daartoe ook hoofdstuk 6). Ook de keuze van de effecten was noodzakelijkerwijs beperkt tot een aantal van de belangrijkste aandoeningen.

Een kleine minderheid van de geraadpleegde deskundigen was bereid om een persoonlijke schatting van deze totale jaarlijkse ziektelast te geven: deze schattingen liepen uiteen van 100 tot 10.000 DALY's⁴⁾. Afgezien van de wat verschillende wijzen van berekening van ziektelasten in de voorgaande rapporten (Baars et al., 2005; Dekkers et al., 2006 a, b) zou daarmee de jaarlijkse ziektelast van schadelijke effecten op de voortplanting door (recente) arbeidsgerelateerde blootstelling aan stoffen een middenpositie innemen in het totaal van de jaarlijkse ziektelasten van tien

⁴⁾ Als echter een bredere definitie van 'patiënt' zou worden gehanteerd (wat overigens in de voorgaande rapporten [Baars et al., 2005, Dekkers et al., 2006a, 2006b] ook niet is gedaan) en de ziektelast op een 'bredere' wijze zou worden berekend (door bijvoorbeeld het verlies van een foetus door spontane abortus als één volledig verloren leven à 75 DALY's mee te tellen), dan zou de jaarlijkse ziektelast hoger dan 10.000 DALY's kunnen uitvallen.

ziekten en aandoeningen als gevolg van blootstelling aan stoffen onder arbeidsomstandigheden zoals voor 2000 geschat door Baars et al. (2005).

Uiteraard vertegenwoordigen de hier weergegeven ziektelasten van schadelijke effecten op de voortplanting uitsluitend het deel wat veroorzaakt wordt door arbeidsgerelateerde blootstelling aan stoffen. Het is bekend dat ook vele andere arbeidsomstandigheden (zoals bijvoorbeeld stress, lichamelijk zwaar werk, wisselende diensten) negatieve invloeden op de voortplanting kunnen hebben.

Referenties

- Ahlborg G Jr, Axelsson G, Bodin L (1996). Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int J Epidemiol* 25: 783-790.
- American Society of Anesthesiologists (1974). Occupational disease among operating room personnel: a national study. Report of an Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel. *Anesthesiology* 41: 321-340.
- Anthony S, Dorrepaal CA, Zijlstra AG, de Walle HEK, Verheij JBG, den Ouden AL (2001). Aangeboren afwijkingen in Nederland - gebaseerd op de landelijke verloskunde en registraties. TNO-PG/JGD, Leiden; 2001.063.
- Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS (2001). An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environ Health Perspect* 109: 851-857.
- Axelsson G, Ahlborg G Jr, Bodin L (1996). Shift work, nitrous oxide exposure, and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occup Environ Med* 53: 374-378.
- Axelsson G, Rylander R (1982). Exposure to anaesthetic gases and spontaneous abortion: response bias in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol* 11: 250-256.
- Baars AJ, Pelgrom SMGJ, Hoeymans N, Van Raaij MTM (2005). Gezondheidseffecten en ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek - een verkennend onderzoek. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM-rapport 320100001.
- Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC (1994). Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet* 49: 175-188.
- Beek FJA, van Seumeren EGC (2007). Beeldvorming bij aangeboren afwijkingen van het vrouwelijke genitale stelsel. NVOG file. URL: http://www.nvog.nl/files/01_beekabstract.pdf (mei 2007).
- Bilban M, Jakopin CB, Ogrinc D (2005). Cytogenetic tests performed on operating room personnel (the use of anaesthetic gases). *Int Arch Occup Environ Health* 78: 60-64.
- Bodin L, Axelsson G, Ahlborg Jr G (1999). The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 10: 429-436.
- Boivin JF (1997). Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 54: 541-548.
- Bouyer J, Saurel-Cubizolles M-J, Grenier C, Aussel L, Job-Spira N (1998). Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Health* 24: 98-103.
- Bretveld RW, Brouwers M, Ebisch I, Roeleveld N (2007). Influence of pesticides on male fertility. *Scand J Work Environ Health* 33: 13-28.
- Bretveld RW, Hooiveld M, Zielhuis GA, Pellegrino A, van Rooij IALM, Roeleveld N (2008). Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 25:107-114.
- Bretveld RW, Thomas CMG, Scheepers PTJ, Zielhuis GA, Roeleveld N (2006). Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? *Reprod Biol Endocrinol* 4: 30-43.

- Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, Thulstrup AM (2006). Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occup Med (Lond)* 56: 516-520.
- Buring JE, Hennekens CH, Mayrent SL, Rosner B, Greenberg ER, Colton T (1985). Health experiences of operating room personnel. *Anesthesiol* 62: 325-330.
- Burm AG (2003). Occupational hazards of inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17: 147-161.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek N (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit Med J* 305: 609-613.
- CBS (2007). Centraal Bureau voor de Statistiek, Heerlen. URL: <http://statline.cbs.nl> (mei 2007 tot maart 2008).
- Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy JP, Mahboob M, Cohen EN, Bellville JW, Brown Jr BW (1971). Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiol* 35: 343-347.
- Clementi M, Causin R, Marzocchi C, Mantovani A, Tenconi R (2007). A study of the impact of agricultural pesticide use on the prevalence of birth defects in northeast Italy. *Reprod Toxicol* 24: 1-8.
- Cohen EN, Brown Jr. BW (1980). Occupational hazards of anaesthesia. *Br Med J* 281: 1568-1569.
- Copius Peereboom-Stegeman JHJ (1997). Bestrijdingsmiddelen en reproductie - bestrijdt de mens zichzelf? *Milieu* 2: 80-86.
- Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K (1974). Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiol* 41: 341-344.
- Damen HAM, Vissera GHA Stoutenbeek P, de Jong TPVM (2007). Afwijkingen aan de foetale urinewegen: de echoscopische diagnose, de behandeling en de uitkomst. NVOG file. URL: <http://www.nvog.nl/files/damen.pdf> (mei 2007).
- De Hollander AEM, Hoeymans N, Melse JM, Van Oers JAM, Polder JJ (2006). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2006: Zorg voor gezondheid. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM-rapport nr 270061003.
- Dekkers S, Baars AJ, Preller EA, Peters SM, Van Raaij MTM (2006a). Historische versus recente blootstelling aan stoffen op de werkplek als oorzaak van gezondheidseffecten en ziektelast. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM-rapport 320506001.
- Dekkers S, Preller EA, Baars AJ, Marquardt J, Van Raaij MTM (2006b). Belangrijke beroepsgroepen en stoffen bij het ontstaan van ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM-rapport 320506002.
- Dolan P, Loomes G, Peasgood T, Tsuchiya A (2005). Estimating the intangible victim costs of violent crime. *Brit J Criminol* 45: 958-976.
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, Zanke B (2005). Are health care providers who work with anticancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Practice* 11: 69-78.
- Ericson HA, Kallen AJ (1985). Hospitalization for miscarriage and delivery outcome among Swedish nurses working in operating rooms 1973-1978. *Anesth Analg* 64: 981-988.

EUROCAT (2006). European Registration of Congenital Anomalies Northern Netherlands. Prevalence of Congenital Malformations in the Northern Netherlands, 1981-2004. URL: <http://www.rug.nl/umcg/faculteit/disciplinegroepen/MedischeGenetica/Eurocat/professionals/Tabellen> (september 2007).

Eysink PED, Blatter BM, Van Gool CH, Gommer AM, Van der Bossche SNJ, Hoeymans N (2007). Ziekte-last van ongunstige arbeidsomstandigheden in Nederland. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM-rapport nr 270012001.

Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR (1979). Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979/1: 1250-1251.

Figà-Talamanca I (2006). Occupational risk factors and reproductive health of women. *Occup Med* 56: 521-531.

Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H (2007b). A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. *Ann Occup Hyg* 51: 231-239.

Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, De Kort W, Kromhout H, Heederik D (2007a). Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs - reproductive outcomes. *Epidemiol* 18: 112-119.

Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H (2005). Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health* 78: 403-412.

Fuchs J, Hengstler JG, Jung D, Hiltl G, Konietzko J, Oesch F (1995). DNA damage in nurses handling antineoplastic agents. *Mutat Res* 342: 17-23.

Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 20: 1144-1147.

GR (2008). Occupational exposure to organic solvents: effects on human reproduction. Openbaar concept rapport. Gezondheidsraad, Den Haag.

Gresie-Brunsin DF, Kielkowski D, Baker A, Channa K, Rees D (2006). Occupational exposure to ethylene oxide during pregnancy and association with adverse reproductive outcomes. *Int Arch Occup Environ Health* 80:559-565.

Grover P (2006). Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis* 21: 249-254.

Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L (1990). Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 47: 490-497.

Health Status Victoria [Australië] (2001). Victorian Burden of Disease Study - Mortality and Morbidity. Appendix table 1 - Disease categories and disability weights. URL: www.health.vic.gov.au/healthstatus/downloads/bod_2001d.pdf (januari 2008).

Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm M-L (1985). Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 39: 141-147.

Hemminki K, Niemi ML, Saloniemi I, Vainio H, Hemminki E (1980). Spontaneous abortion by occupation and social class in Finland. *Int J Epidemiol* 9: 149-153.

Hilhorst SKM, Miedema EP, Tijssen SCHA, Kromhout H (2001). Blootstelling aan cytostatica in ziekenhuizen - stand der techniek op het gebied van beheersmaatregelen. Arbo-convenant, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag. Elsevier Bedrijfsinformatie BV.

Hoerauf K, Lierz M, Wiesner G, Schroegendorfer K, Lierz P, Spacek A, Brunnberg L, Nusse M (1999). Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide. *Occup Environ Med* 56: 433-437.

Hoffman DM (1986). Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents - a review of the literature. *Hosp Pharm* 21: 930-940.

Hooiveld M, Haveman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roeleveld N (2006). Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 63: 538-544.

Huisman JWR (2002). Blootstelling aan lachgas bij een dierproefbedrijf. Arbo Unie, Utrecht.

Jensen TK, Bonde JP, Joffe M (2006). The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med* 56: 544-553.

Johnson JA, Buchan RM, Reif JS (1987). Effect of waste anesthetic gas and vapor exposure on reproductive outcome in veterinary personnel. *Am Ind Hyg Assoc J* 48: 62-66.

Jurewicz J, Hanke W, Makowicz-Dabrowska T, Sobala W (2005). Exposure to pesticides and heavy work in greenhouses during pregnancy: does it effect birth weight? *Int Arch Occup Environ Health* 78: 418-426.

Knill-Jones RP, Newman BJ, Spence AA (1975). Anesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1975/2: 807-809.

Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L (1997). Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991. *Am J Epidemiol* 146: 329-338.

Korrick SA, Chen C, Damonkos AI, Ni J, Liu X, Cho S, Altshul L, Ryan L, Xu X (2001). Association of DDT with spontaneous abortion: A case-control study. *Ann Epidemiol* 11: 491-496.

Kumar S (2004). Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. *J Occup Health* 46: 1-19.

Lauria L, Settini L, Spinelli A, Figà-Talamanca I (2006). Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers. *Reprod Toxicol* 22: 425-430.

Lauwerys R, Siddons M, Misson CB, Borlee I, Bouckaert A, Lechat MF, De Temmerman P (1981). Anesthetic health hazards among Belgian nurses and physicians. *Int Arch Occup Environ Health* 48: 195-203.

Lawson CC, Grajewski B, Daston GP, Frazier LM, Lynch D, McDiarmid M, Muroso E, Perreault SD, Robbins WA, Ryan MAK, Shelby M, Whelan E (2006). Workgroup report: implementing a National Occupational Reproductive Research Agenda - decade on and beyond. *Environ Health Perspect* 114: 435-441.

LEI (2006). Land- en tuinbouwcijfers 2006. Landbouw Economisch Instituut, Wageningen Universiteit en Researchcentrum, Wageningen.

Leids Universitair Medisch Centrum (2007). Patiëntenfolders Gynaecologie. Een miskraam of bloedverlies in de eerste maanden van de zwangerschap. URL: <http://www.lumc.nl/patfolders/patientenfolders/gynaecologie/miskraam.html> (juni 2007).

Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle HEK, Goujard J, Aymé S, Knill-Jones R, Calzolari E, Bianchi F (2000). Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Health* 26: 137-145.

Mathers CD, Bernard C, Moesgaard Iburg K, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya K, Stein C, Tomijima N, Xu H (2003a). Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. World Health Organization, Genève, Zwitserland.

Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL (2003b). Global Burden of Disease and Risk Factors: data, methods and results for 2001. World Health Organization, Genève, Zwitserland.

Matte TD, Mulinare J, Erickson JD (1993). Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Ind Med* 24: 11-23.

McAbee RR, Gallucci BJ, Checkoway H (1993). Adverse reproductive outcomes and occupational exposures among nurses - an investigation of multiple hazardous exposures. *Am Assoc Occup Health Nurses Journal* 41: 110-119.

McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D (1988a). Fetal death and work in pregnancy. *Brit J Ind Med* 45: 148-157.

McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D (1988b). Congenital defects and work in pregnancy. *Brit J Ind Med* 45: 581-588.

Meijster T, Fransman W, Van Hemmen J, Kromhout H, Heederik D, Tielemans E (2006b). A probabilistic assessment of the impact of interventions on oncology nurses' exposure to antineoplastic agents. *Occup Environ Med* 63: 530-537.

Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H (2006a). Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann Occup Hyg* 50: 657-664.

Meijster T, Veldhof R, Kromhout H (2004). Inventariserend onderzoek naar gebruik van en blootstelling aan cytostatica buiten het ziekenhuis. Arbo-convenant, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag. Elsevier Bedrijfsinformatie BV.

Multigner L, Ben Brik B, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, Eustache F (2007). Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris municipality. *Occup Environ Med* 64: 467-473.

Murray CJL, Lopez AD, eds (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press, Boston (MA), USA.

NCvB (2004). Signaleringsrapport beroepsziekten 2004. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam.

Ng LM (1970). Possible hazards of handling antineoplastic drugs. *Pediatrics* 46: 648-649.

NKV (2007). Nationaal Kompas Volksgezondheid. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven. URL: <http://www.nationaalkompas.nl> (mei 2007 tot januari 2008).

NVOG (1999). Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. NVOG-richtlijn nr. 20 januari 1999 - Habituele abortus. URL: http://www.nvog.nl/files/20_habi_abortus.pdf (juni 2007).

NVOG (2005). Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Bloedverlies in de eerste helft van de zwangerschap. URL: [http://www.nvog.nl/files/bloedverliesindeeerstehelftvandezwangerschap\[1\].pdf](http://www.nvog.nl/files/bloedverliesindeeerstehelftvandezwangerschap[1].pdf) (juni 2007).

Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H, De Kort W (1999). Reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag. Elsevier Bedrijfsinformatie BV.

Petrelli G, Figà-Talamanca I (2001). Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. *Eur J Epidemiol* 17: 675-677.

Pharoah PO, Alberman E, Doyle P, Chamberlain G (1977). Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1977/1: 34-36.

Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RF (2004). Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 112: 1570-1576.

Pieters MN, Janssen P, Piersma A, Klaus M (2006). Overzicht van voor de voortplanting giftige stoffen en werkplekken - een eerste aanzet. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven; RIVM-rapport 329999001.

Pohl HG, Joyce GF, Wise M, Cilento BG (2007). Cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 177: 646-61.

Pronk JC, Beemer FA, Geraedts JPM, Leschot NJ (1994). *Medische Genetica*, vijfde geheel herziene druk. Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, Utrecht.

Rejger VS (1980). Een studie naar de betekenis van luchtverontreiniging met anesthesiegassen in het operatiekamercomplex. Drukkerij De Kempenaar, Oestgeest.

Roeleveld N (2002). Pregnant operating room personnel: risks and prevention. *Acta Anaesthesiol Belg* 53: 327-329.

Rosenberg P, Kirves A (1973). Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 53: 37-42.

Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ (1995). Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 141: 531-538.

Rozgaj R, Kasuba V, Jazbec A (2001). Preliminary study of cytogenetic damage in personnel exposed to anesthetic gases. *Mutagenesis* 16: 139-143.

Saurel-Cubizolles M-J, Hays M, Estryn-Behar M (1994). Work in operating rooms and pregnancy outcome among nurses. *Int Arch Occup Environ Health* 66: 235-241.

Saurel-Cubizolles M-J, Job-Spira N, Estryn-Behar M (1993). Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 341: 1169-1171.

Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM (1997). Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 146: 1025-1036.

Savitz DA, Whelan EA, Rowland AS, Kleckner RC (1990). Maternal employment and reproductive risk factors. *Am J Epidemiol* 132: 933-945.

Schaumburg I, Olsen J (1989). Time to pregnancy among Danish pharmacy assistants. *Scand J Work Environ Health* 15: 222-226.

- Schaumburg I, Olsen J (1990a). Risk of spontaneous abortion among Danish pharmacy assistants. *Scand J Work Environ Health* 16: 169-174.
- Schaumburg I, Olsen J (1990b). Congenital malformations and death among the offspring of Danish pharmacy assistants. *Am J Ind Med* 18: 555-564.
- Schaumburg I, Olsen J (1991). Birth weight and gestational age among children of Danish pharmacy assistants. *J Epidemiol Commun Health* 45: 49-51.
- Schuyt HC (1998). Beroepsmatige blootstelling aan lachgas. In: Lachgas (Snel J, Schuyt HC, red). Koninklijke Van Gorcum Uitgeverij, Assen.
- Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, Hemminki K (1985). A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *New Engl J Med* 313: 1173-1178.
- Sever LE (1994). Congenital malformations related to occupational reproductive hazards. *Occup Med* 9: 471-494.
- Sheiner EK, Scheiner E, Hammel RD, Potashnik G, Carel R (2003). Effect of occupational exposure of male fertility: literature review. *Ind Health* 41: 55-62.
- Shia CY, Wang DJ, Chen PC (2004). Decreased fecundity among male lead workers. *Occup Environ Med* 61: 915-923.
- Shortridge LA, Kawas Lemasters G, Valanis B, Hertzberg V (1995). Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nursing* 18: 439-444.
- Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E (1992). Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Brit J Ind Med* 49: 855-861.
- Smit J, Horst MVD, Remie R (1995). Safe working with nitrous oxide and halothane. *Animal Technol* vol 46 nr 1.
- Steele LL, Wilkins JR (1996). Occupational exposures and risks of spontaneous abortion among female veterinarians. *Int J Occup Environ Health* 2: 26-36.
- Steenhof L (2000). Werkende moeders. *Maandstatistiek van de bevolking* 48/04: 17-23. Centraal Bureau voor de Statistiek, Heerlen.
- Steenhof L, de Jong AH (2000). Afstel door uitstel: (kinder)loos alarm? *Maandstatistiek van de bevolking* 48: 9-22. Centraal Bureau voor de Statistiek, Heerlen.
- Stijkel A (1995). On managing reproductive risks of occupational exposure to chemicals. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam.
- Stouthard MEA, Essink-Bot M-L, Bonsel GJ (2000). Disability weights for diseases: a modified protocol and results for a Western-European region. *Eur J Public Health* 10: 24-30.
- Stücker I, Caillard J-F, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D (1990). Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 16: 102-107.
- Stücker I, Mandereau L, Hémon D (1993). Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 19: 148-153.

- SZW (1997). Nationale MAC-lijst 1997-1998. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag.
- SZW (2002). Arboconvenanten nieuwe stijl - rapportage over de periode 1999-2002. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag.
- SZW (2007). Niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag; Staatscourant 15 januari 2007, nr. 10, pag. 17.
- Taskinen H, Kyyrönen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm M-L (1994). Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 36: 311-319.
- Taskinen H, Lindbohm M-L, Hemminki K (1986). Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Brit J Ind Med* 43: 199-205.
- Thulstrup AM, Bonde JP (2006). Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med* 56: 532-543.
- Tielemans E, Burdorf A, te Velde ER, Weber RFA, van Kooij RJ, Veulemans H, Heederik DJJ (1999). Occupationally related exposures and reduced semen quality - a case-control study. *Fertil Steril* 71: 690-696.
- Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP (2004). Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. *Reprod Toxicol* 19: 5-26.
- UMC (2007) Hypospadie - behandeling. Universitair Medisch Centrum Utrecht. URL: <http://www.umcutrecht.nl/zorg/ouderskind/onderzoek/H/hypospadie/behandeling.htm> (oktober 2007).
- Vaisman AI (1967). Working conditions in the operating room and their effect on the health of anesthesiologists. *Eksper Khir Anesth* 12: 44-49.
- Valanis B, Vollmer WM, Steele P (1999). Occupational exposure to antineoplastic agents - self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 41: 623-638.
- Van Agtmaal-Wobma E, Latten J (2008). Steeds meer vaders van boven de veertig. Webmagazine, 13 februari 2008, Centraal Bureau voor de Statistiek, Heerlen.
- Van der Hoek JAF, Verberk MM, Van der Laan G, Hageman G (2001). Chronische encefalopathie door oplosmiddelen: het 'solventteam'-project. *Ned Tijdschr Geneesk* 145: 256-260.
- Van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Hirasing RA, den Ouden AL (2000). Geboorteprevalentie van neuraalbuisdefecten voor en na campagne voor periconceptioneel foliumzuurgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 144: 1732-1736.
- Van der Waal E (2002). Narcosegasmetingen Dierenklinieken. Arbo Unie Friesland.
- Van Raalte AT, Porcelijn T, van Broekhuizen JC (2003). Blootstelling aan inhalatieanesthetica buiten ziekenhuizen. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag. Reed Business Information BV, Doetinchem.
- Wempe PA, Ponsioen BP, Hinloopen RJ, Flikweert S, Geijer RMM (2003). NHG-Standaard Subfertiliteit. URL: <http://npa.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M25/std.htm> (november 2007).
- WGD 1992. Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie. Rapport inzake grenswaarde lachgas (RA 2/92). Directoraat-Generaal van de Arbeid, Voorburg.

WHO (1997). Monitoring reproductive health - selecting a short list of national and global indicators. World Health Organization, Genève, Zwitserland.

WHO (2005). Global burden of disease. World Health Organization, Genève, Zwitserland.

Winker R, Rüdiger HW (2006). Reproductive toxicology in occupational settings: an update. Int Arch Occup Environ Health 79: 1-10.

Dankwoord

Wij willen dr. T. Brand (Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam), dr. R.W. Bretveld (Medisch Centrum Radboud Universiteit, Nijmegen), dr. A. Burdorf (Medisch Centrum Erasmus Universiteit, Rotterdam), drs. J.A. Haagsma (RIVM, Bilthoven), prof. D. Heederik (IRAS, Universiteit Utrecht), dr. A.E.M. de Hollander (RIVM, Bilthoven), dr. F. Jongeneelen (Industox BV, Nijmegen), mw. A.B. Knol (RIVM, Bilthoven), dr. E. Lebret (RIVM, Bilthoven), ir. J.M. Melse (RIVM, Bilthoven), dr. T.M. Pal (Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam), prof. N. Roeleveld (Medisch Centrum Radboud Universiteit, Nijmegen), dr. E.L.J.P. Tielemans (TNO Kwaliteit van Leven, Zeist) en ir. D.H. Waalkens-Berendsen (TNO Kwaliteit van Leven, Zeist) graag bedanken voor hun commentaar en opbouwende kritiek tijdens dit onderzoek.

Een groot aantal van hen hebben op 15 november 2007 met veel inzet deelgenomen aan de workshop 'Best professional judgement', terwijl een deel ons ook bij de voorbereidingen van dit rapport en de workshop met adviezen hebben bijgestaan, en sommigen op ons verzoek het concept-rapport van kritisch commentaar hebben voorzien.

Ondanks dat de meningen van deze deskundigen in hoge mate hebben bijgedragen aan de totstandkoming van dit rapport, geven de in het rapport gepubliceerde resultaten alleen de mening van de auteurs weer.

Bijlage 1: Aangeboren afwijkingen

Neuraalbuisdefecten

Het centrale zenuwstelsel ontwikkelt zich uit een gedeelte van het embryo dat de ‘neurale lijst’ wordt genoemd. Tussen de 16^{de} en 30^{ste} dag na de bevruchting sluit zich de neurale lijst tot de neuraalbuis: de aanleg van het centrale zenuwstelsel. Aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (ICD-10 codes Q00-Q07) treden op wanneer er iets misgaat met de aanleg en/of sluiting van de neurale lijst, en de verdere ontwikkeling daarvan tot het centrale zenuwstelsel. Neuraalbuisdefecten komen voor in verschillende vormen, waarvan de meest bekende zijn:

- spina bifida (open rug);
- encefalokele (uitstulping van hersenen en hersenvliezen);
- hydrocephalie (waterhoofd);
- anencefalie (afwezigheid van de hersenen).

Spina bifida

Spina bifida is een verzamelnaam voor een aantal afwijkingen in de ontwikkeling van het ruggenmerg en/of de ruggenwervels. Kenmerkend zijn de niet-gesloten ruggenwervels. Dit kan gepaard gaan met een ontbrekende huid of een uitstulping bedekt met huid (spina bifida aperta; 90% van alle spina bifida). Er kan ook sprake zijn van een normale huid of een door littekenweefsel vervangen huid over open wervels (spina bifida occulta). Bij de ernstigste vorm is het zenuwweefsel direct blootgesteld aan de omgeving (myeloschisis). Bij mildere vormen is sprake van een uitstulping van de ruggenmergvliezen, al of niet met zenuwweefsel. Naarmate de afwijking hoger in de rug gesitueerd is, zijn de symptomen (meestal verlamming) ernstiger.

Encefalokele

Een encefalokele is een defect in de aanleg van de schedel, waardoor hersenweefsel en hersenvliezen uitpuilen. De ernst van de afwijking en de locatie ervan kunnen verschillen. Encefalokele gaat vaak gepaard met andere aangeboren afwijkingen.

Hydrocephalie

Hydrocephalie of waterhoofd ontstaat door een abnormale ophoping van cerebrospinaal vocht in de ventriekels van de hersenen. Het hersenvocht staat in dat geval onder verhoogde druk en kan de hersenen samendrukken en beschadigen. Hydrocephalie kan vóór of na de geboorte ontstaan. Mogelijke oorzaken zijn veleerlei, zoals een aangeboren afwijking, inwendige bloeding, infectie, meningitis of trauma. De meeste vormen worden veroorzaakt door verstoorde afvoer van cerebrospinaal vocht in de hersenventriekels.

Anencefalie

Een anencefalie ontstaat door een onvolledige sluiting van het voorste gedeelte van de neuraalbuis (in de derde tot en met de vierde week van de embryonale ontwikkeling). Daardoor ontwikkelen (belangrijke delen van) de hersenen zich niet. Een anencefalie is niet verenigbaar met het leven en leidt vaak tot een spontane abortus. Wordt de zwangerschap wel uitgedragen, dan wordt het kind levenloos geboren of overlijdt het kort na de geboorte.

Aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel

Aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel zijn afwijkingen in de normale ontwikkeling van het hart of de bloedvaten, die leiden tot afwijkingen van de structuur. Dat kunnen onder meer de volgende afwijkingen zijn (ICD-10 codes Q20-Q28):

- openingen in de wand tussen de linker en rechter hartkamer (ventrikel septum defect);
- openingen in de wand tussen de linker en rechter hartboezem (atrium septum defect);
- afwijkende aansluiting van de grote vaten (transpositie van de grote vaten en tetralogie van Fallot);
- hartklepafwijkingen: pulmonaalklepstenose/atresie en tricuspidaalklepstenose/atresie;
- te klein aangelegde harthelft (hypoplastisch linker hart);
- het ontbreken van het tussenschot tussen aorta en arteria pulmonalis (persisterende truncus arteriosus);
- een vernauwing in het eerste deel van de aorta (coarctatie van de aorta).

De afwijkingen gaan gepaard met afwijkingen in de grote bloedsomloop resulterend in verstoorde zuurstof- en energievoorziening van weefsels.

De symptomen van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel hangen af van de aard en ernst van de afwijking. Een ernstige aangeboren afwijking uit zich vaak al kort na de geboorte, doordat het kind blauw ziet (cyanose). Dat wordt veroorzaakt door een te laag zuurstofgehalte in het bloed, vanwege een verminderde bloeddorstrooming in de longen. Daarbij haalt het kind vaak zwaar en moeilijk adem (dyspnoe). Op latere leeftijd kunnen lichte vormen van aangeboren afwijkingen van het hartvaatstelsel aan het licht komen door gebrek aan uithoudingsvermogen en flauwvallen, vooral bij inspanning. Deze symptomen zijn eveneens een gevolg van het tekortschieten van de bloedcirculatie.

Een aangeboren afwijking van het hartvaatstelsel gaat vaak gepaard met andere structurele afwijkingen van het lichaam, waarbij sprake is van een syndroom. Ongeveer 27% van de kinderen met een afwijking van het hartvaatstelsel heeft ook minstens één andere ernstige aangeboren afwijking. De meeste patiënten die een aangeboren aandoening van het hartvaatstelsel hebben die met een chromosomale afwijking is geassocieerd, hebben ook andere structurele aangeboren afwijkingen. Zo heeft 40% van de patiënten met het downsyndroom ook een afwijking van het hartvaatstelsel.

Een opening in de scheidingswand tussen de linker en rechter harthelft is de meest voorkomende afwijking van het hartvaatstelsel. Daardoor ontstaat na de geboorte hoge bloeddruk in de longen. Als gevolg daarvan kan het rechterdeel van het hart door de hoge druk gaan falen. Wordt een kind vervolgens niet snel genoeg geopereerd, dan kan er bij grote defecten een levensbedreigende situatie ontstaan. Bij minder ernstige defecten kan op latere leeftijd longfibrose ontstaan (toename van bindweefsel in de longen, waardoor ze minder elastisch worden).

Urogenitaalafwijkingen

Afwijkingen aan het urogenitaal systeem kunnen voorkomen in nier, ureter en blaas, bij mannen tevens aan testis, urethra en penis, en bij vrouwen tevens aan ovaria, uterus, vagina, clitoris en labia.

Nierafwijkingen kunnen in vele vormen en ernst voorkomen, variërend van de afwezigheid van de aanleg van de nier tot een lichte verwijding van het nierbekken, waarvan ernstiger vormen worden aangeduid als hydronephrosis. Bij een versteende nier (cystic kidney) is de nier wel aangelegd maar is vervolgens zijn functionaliteit verloren gegaan. Afwijkingen aan de ureter komen relatief regelmatig voor. Zowel afwezigheid van de ureter, als gedeeltelijke of totale duplicatie en obstructie worden gevonden, waarbij in geval de functionaliteit niet geheel verloren gegaan is, sprake is van een verhoogde infectiegevoeligheid. Bij de blaas is extrofie de bekendste afwijking, waarbij de voorste wand ontbreekt waardoor urine direct in de buikholte wordt afgevoerd.

Afwijkingen aan de testis zijn vaak het gevolg van niet indalen in het scrotum (cryptorchidisme), waardoor de spermatogenese verstoord wordt vanwege de te hoge temperatuur in de buikholte. Het indalen van de testis gebeurt niet altijd voor de geboorte, maar kan in de eerste weken of maanden na de geboorte alsnog spontaan plaatsvinden. Afwijkingen aan penis en urethra komen in vele vormen voor. Hypospadie is de meest bekende afwijking, waarbij de plasbuis niet uitmondt aan het uiteinde van de penis, maar op een andere plaats aan de onderzijde (hypospadie) of bovenzijde (epispadie) van de penis.

Afwijkingen aan het vrouwelijk geslachtsapparaat zijn relatief zeldzaam. Het meest bekend zijn wellicht de gepaarde uterus waarbij een geheel of gedeeltelijk tussenschot de baarmoeder in twee delen verdeelt, met consequenties voor het uitdragen van een eventuele zwangerschap, en de epitheelafwijkingen in de cervix die aanleiding geven tot verhoogd risico op maligniteiten op jongvolwassen leeftijd. Beide afwijkingen werden in een verhoogde incidentie gevonden bij de zogenaamde DES-dochters, waarvan de moeder tijdens de zwangerschap diethylstilbestrol als geneesmiddel had gebruikt.

Ledemaatafwijkingen

Afwijkingen aan de ledematen omvatten reductiedefecten van bovenarm, onderarm en vingers, alsmede het voorkomen van extra vingers (polydactylie) of samengegroeide vingers (syndactylie). De functionele beperkingen kunnen gering zijn tot zeer ernstig, afhankelijk van de exacte aard van de afwijking.

De meest bekende niet-erfelijke oorzaak van ledemaatdefecten is het geneesmiddel thalidomide (softenon), waarvan het gebruik in de zwangerschap rond 1960 leidde tot de geboorte van tienduizenden kinderen met ledemaatafwijkingen in diverse vormen. Nauwkeurige analyse van het geneesmiddelgebruik in de zwangerschap door moeders van slachtoffers leidde tot een nauwe afbakening van de gevoelige periode in de zwangerschap voor het ontstaan van elk van de verschillende afwijkingen. Zo werd vastgesteld dat afwezigheid van armen werd veroorzaakt door gebruik van het middel tussen de 38^{ste} en 44^{ste} dag na de laatste menstruatie. Toen het middel van de markt werd genomen verdween ook de verhoogde incidentie van ledemaatreducties waarmee de causaliteit van de associatie werd bewezen.

Aangezichtsspleten

Hazenlip en/of gespleten gehemelte is een relatief frequent voorkomende aangeboren afwijking die afhankelijk van de ernst een reeks van chirurgische ingrepen tijdens de groei en ontwikkeling van het kind noodzakelijk maakt. De hazenlip kan enkel- of dubbelzijdig lateraal optreden, het gehemelte kan centraal gespleten zijn (palatoschisis), en beide kunnen in combinatie voorkomen. Met name bij een gespleten gehemelte is de zuigfunctie van het kind verstoord, wat direct na de geboorte kunstgrepen bij de voeding noodzakelijk maakt.

Chromosomale afwijkingen / syndroom van Down

Chromosomale afwijkingen zijn afwijkingen in de rangschikking van chromosomaal materiaal. Chromosomale afwijkingen komen in drie vormen voor: 1) genmutaties, chromosomale rearrangements (na chromosoombreuken, bijvoorbeeld translocaties) en numerieke afwijkingen (winst of verlies van een of meer chromosomen, aneuploidie). De eerste twee afwijkingen kunnen leiden tot reproductiestoornissen maar een causaliteit hiermee is niet te leggen. Anders ligt dat met trisomie (een chromosoom komt drie keer voor in de cel) en monosomie (een chromosoom komt maar één keer voor in de cel). De incidentie van dit soort numerieke chromosoomafwijkingen in de mens is 3-4 per 1000 (Pronk et al., 1994). De meeste hiervan zullen leiden tot spontane abortus; er is slechts een zevental levensvatbaar.

De bekendste is trisomie 21 (downsyndroom; ICD-10 code Q90) dat in 13 op de 1000 geboortes voor komt. Het syndroom wordt gekenmerkt door een karakteristiek uiterlijk en het achterblijven van de verstandelijke ontwikkeling. Mensen met downsyndroom hebben relatief vaak bijkomende aandoeningen, zoals andere aangeboren afwijkingen, coeliakie (ziekte die berust op overgevoeligheid voor gluten), gezichts- en gehoorproblemen, hepatitis B, schildklierstoornissen, diabetes mellitus en leukemie. Daarentegen blijkt kanker (anders dan leukemie en testiscarcinoom) bij mensen met downsyndroom juist heel weinig voor te komen.

Trisomie 18 (Edwards syndroom) komt in 1 op de 10.000 geboortes voor; trisomie 13 (Patau syndroom) is nog zeldzamer, 5 op de 100.000 geboortes. Kinderen met deze aandoeningen hebben sterke afwijkingen en een zeer korte levensverwachting. De meeste babies sterven binnen een jaar (Baty et al., 1994). De sex-chromosoom trisomie, XXX, XXY (Klinefelter syndroom) en YYX, en monosomie X0 (Turner syndroom) zijn alle levensvatbaar. De ziektebeelden die hiermee gepaard gaan zijn veel minder ernstig en de levensduur is meestal normaal. Wel zijn deze mensen vaak minder vruchtbaar of zelfs steriel.

Bijlage 2: Vragenlijst

Vragen voor deskundigen voorafgaand aan de workshop

Inleiding

In een project in opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid proberen wij de ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek voor effecten op de voortplanting te schatten. Er zijn onvoldoende betrouwbare kwantitatieve gegevens beschikbaar om tot een integraal beeld van de ziektelast van alle mogelijke effecten op de voortplanting te komen. Daarom hebben we er voor gekozen om voor een aantal afgebakende effecten en arbeidssituaties de ziektelast ten gevolge van blootstelling aan stoffen op de werkplek te schatten met behulp van de beschikbare statistische gegevens en epidemiologische literatuur.

Deze schattingen zullen op de workshop van 15 november 2007 worden besproken. Vervolgens zal worden bediscussieerd of het mogelijk is om tot een breder oordeel over de bijdrage van arbeidsgerelateerde stoffenblootstelling in het ontstaan van diverse effecten op de voortplanting te komen.

Om de workshop zo efficiënt mogelijk te laten verlopen en de verschillende deskundigen van te voren al wat meer inzicht te geven in de gekozen benadering, wordt hieronder de berekeningsmethode beschreven. Deze methode is toegelicht aan de hand van een uitgewerkt voorbeeld, waarbij voor spontane abortus de ziektelast ten gevolge van blootstelling aan cytostatica op de werkplek is geschat. Wij willen u vragen om een aantal vragen met betrekking tot deze berekeningsmethode en het uitgewerkte voorbeeld te beantwoorden. Uw antwoorden op deze vragen zullen wij vervolgens anonimiseren en als startpunt voor de workshop gebruiken.

De berekeningsmethode voor het schatten van de ziektelast

Indien er voldoende gegevens beschikbaar zijn, kan de bijdrage van een specifieke beroepsmatige blootstelling aan de ziektelast voor de verschillende effecten op de voortplanting worden berekend. Deze ziektelast wordt uitgedrukt in DALY's (disability adjusted life years). De DALY is de som van (1) de verloren levensjaren door voortijdige sterfte en (2) de jaren geleefd met ziekte, waarin de laatste gecorrigeerd is voor de ernst van de ziekte. Daarmee is de DALY een kwantitatieve maat voor de ziektelast in (een deel van) de bevolking.

Voor een kwantitatieve berekening van de ziektelast van een bepaald effect op de voortplanting (bijvoorbeeld verlaagd geboortegewicht, spina bifida, of spontane abortus) door een specifieke beroepsmatige blootstelling (bijvoorbeeld beroepsmatige blootstelling aan cytostatica of pesticiden) zijn gegevens nodig over:

- a) het vóórkomen van het effect in de algemene bevolking;
- b) de wegingsfactoren (ernst) van het effect;
- c) het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking;
- d) het vóórkomen van het effect in de werkzame bevolking;
- e) het aantal levendgeborenen in de werkzame bevolking;
- f) het aandeel (risico) van de beroepsmatige blootstelling in het ontstaan van het effect.

Het aandeel (risico) van de beroepsmatige blootstelling in het ontstaan van het effect (f) kan met behulp van de onderstaande gegevens worden berekend:

- g) het Relatieve Risico (RR);
- h) de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame beroepsbevolking;
- i) de omvang van de werkzame beroepsbevolking in Nederland.

Het vóórkomen van een effect in de algemene bevolking, wordt meestal uitgedrukt als het aantal personen (per 1000 personen) dat het effect vertoont in een bepaalde periode (meestal een jaar).

Een wegingsfactor van een effect is een maat voor de ernst van de gevolgen van het effect voor het fysiek, psychisch en sociaal functioneren van patiënten. Deze wegingsfactoren kunnen variëren van 0 (helemaal geen nadelige gevolgen) tot 1 (zeer ernstige nadelige gevolgen). Voor een aantal aangeboren afwijkingen zijn wegingsfactoren afgeleid, onder andere door de WHO. Voor de meeste effecten op de voortplanting zijn tot dusverre echter nog geen wegingsfactoren afgeleid. In de workshop zal worden geprobeerd voor een aantal effecten consensus over de wegingsfactor te bereiken.

Met behulp van de bovenstaande gegevens (a tot en met i), kan de ziektelast van een bepaald effect op de voortplanting door een specifieke beroepsmatige blootstelling als volgt worden berekend:

Het vóórkomen van het effect in de algemene bevolking (a) wordt in combinatie met de wegingsfactor (ernst) van dit effect (b) en het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking (c) gebruikt om de ziektelast voor het effect in de algemene bevolking te berekenen.

Het vóórkomen van het effect in de werkzame bevolking (d) wordt in combinatie met de wegingsfactor (ernst) van het effect (b) en het aantal levendgeborenen in de werkzame bevolking (e) gebruikt om de ziektelast voor het effect in de werkzame bevolking te berekenen.

Het aandeel (risico) van de beroepsmatige blootstelling in het ontstaan van het effect (f), wordt ook wel het Populatie Attributief Risico (PAR) genoemd. Het PAR is een functie van het vóórkomen van een bepaalde risicofactor (zoals een specifieke beroepsmatige blootstelling) in een populatie en de mate waarin deze risicofactor de kans op een effect doet toenemen (het Relatieve Risico). Het PAR kan als volgt worden berekend:

$$PAR = \frac{Pe(RR - 1)}{Pe(RR - 1) + 1}$$

Waarin RR het Relatieve Risico is, en Pe de fractie van de populatie is waarin de risicofactor aanwezig is.

Het Relatieve Risico (RR) (g) is meestal afkomstig uit een cohortonderzoek en wordt berekend door de kans (risico) op het effect in de blootgestelde groep te delen door de kans op het effect in de niet blootgestelde groep. In een case-control onderzoek kan de Odds Ratio (OR) een inschatting geven van het Relatieve Risico.

De fractie van de populatie waarin de risicofactor aanwezig is (Pe), kan worden berekend door de omvang van de (potentieel) blootgestelde werkzame bevolking (h) te delen door de omvang van de werkzame beroepsbevolking (i).

Door de ziektelast voor het effect in de werkzame bevolking te vermenigvuldigen met het PAR, kan de ziektelast van het effect door de specifieke beroepsmatige blootstelling worden geschat.

Het uitgewerkte voorbeeld

Hieronder is een voorbeeld uitgewerkt van de berekening van de ziektelast voor spontane abortus ten gevolge van blootstelling aan cytostatica op de werkplek. Spontane abortus is de beëindiging van de zwangerschap doordat de vrucht vóór de 17^{de} zwangerschapsweek (gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie) op natuurlijke wijze wordt afgedreven. Cytostatica zijn middelen die worden ingezet bij kankertherapieën. Naast oncologieverpleegkundigen en ziekenhuisapothekers, kunnen ook medewerkers van veterinaire praktijken, verpleeg- en verzorgingstehuizen, thuiszorginstellingen, grootschalige wasserijen en apotheken aan deze stoffen worden blootgesteld.

Voor een kwantitatieve berekening van de ziektelast voor spontane abortus door beroepsmatige blootstelling aan cytostatica zijn de volgende gegevens gebruikt:

- a) het vóórkomen van spontane abortus in de algemene bevolking: 100 per 1000 levendgeborenen per jaar;
- b) de wegingsfactor (ernst) van spontane abortus: 0,1;
- c) het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking: 190.000;
- d) het vóórkomen van spontane abortus in de werkzame bevolking: 100 per 1000 levendgeborenen per jaar;
- e) het aantal levendgeborenen in de werkzame beroepsbevolking: 124.000;
- f) het aandeel (risico) van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in het ontstaan van spontane abortus (PAR);
- g) het Relatieve Risico (RR): 1,5;
- h) de (potentieel) aan cytostatica blootgestelde werkzame vrouwelijke beroepsbevolking: 12.900;
- i) de werkzame vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd (20-45 jaar) in Nederland: 1.900.000.

Voor een onderbouwing van de gebruikte gegevens wordt verwezen naar de paragraaf ‘Onderbouwing gebruikte gegevens’ hierna in deze vragenlijst.

De ziektelast van de totale bevolking kan worden berekend door het voorkomen van spontane abortus in de algemene bevolking (100/1000 levendgeborenen per jaar) te vermenigvuldigen met het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking (190.000) en de uitkomst hiervan (19.000) te vermenigvuldigen met de weegfactor van spontane abortus (0,1). De ziektelast van de totale bevolking voor spontane abortus wordt op deze manier geschat op: $19.000 \times 0,1 = 1.900$ DALY's per jaar.

Als wordt aangenomen dat spontane abortus in de werkzame bevolking evenveel voorkomt als in de algemene bevolking, kan de ziektelast van de werkzame bevolking worden berekend door het voorkomen van spontane abortus (100/1000 levendgeborenen per jaar) te vermenigvuldigen met het aantal levendgeborenen in de werkzame bevolking (124.000) en de uitkomst hiervan (12.400) te vermenigvuldigen met de weegfactor van spontane abortus (0,1). De ziektelast van de werkzame bevolking voor spontane abortus wordt op deze manier geschat op: $12.400 \times 0,1 = 1.240$ DALY's per jaar.

Het PAR kan op basis van de fractie van de populatie dat beroepsmatig aan cytostatica wordt blootgesteld (Pe) en het Relatieve Risico (RR) worden berekend. Het Relatieve Risico wordt geschat op 1,5. De fractie van de populatie dat aan cytostatica wordt blootgesteld, kan worden berekend door het aantal (potentieel) aan cytostatica blootgestelde personen (12.900) te delen door de omvang van de totale werkzame vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd (1.900.000). Het PAR van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in het ontstaan van spontane abortus, wordt op deze manier geschat op:

$$PAR = \frac{Pe(RR-1)}{Pe(RR-1)+1} = \frac{\frac{12900}{1900000} \times (1,5-1)}{\frac{12900}{1900000} \times (1,5-1)+1} = 0,003$$

Op basis van deze PAR van 0,3% en het aantal DALY's in de werkzame bevolking (1240), kan het aandeel van de blootstelling aan cytostatica in de ziektelast worden gerekend van ($0,003 \times 1240 \sim 4,2$ DALY's per jaar⁵⁾).

Aannames

Spontane abortus komt in de werkzame beroepsbevolking even vaak voor als in de algemene bevolking. De werkzame beroepsbevolking krijgt gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen als de algemene bevolking.

⁵⁾ De hier berekende getallen verschillen van die in de definitieve berekeningen: een aantal aannames is op grond van de meningen van de deskundigen namelijk aangepast.

Vragen

1) Klopt berekeningsmethoden voor de berekening van de ziektelast?

Ja / Nee / ?

Toelichting:

2) Kloppen de aannames die bij de berekening gemaakt zijn?

a) Spontane abortus komt in de werkzame beroepsbevolking even vaak voor als in de algemene bevolking.

Ja / Nee / ?

Toelichting:

b) De werkzame beroepsbevolking krijgt gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen als de algemene bevolking.

Ja / Nee / ?

Toelichting:

3) Kloppen de uitgangspunten van de berekening?

a) Het vóórkomen van spontane abortus in de algemene bevolking (100 per 1000 zwangere vrouwen per jaar)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

b) De wegingsfactor (ernst) van spontane abortus (0,1)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

c) het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking (190.000)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

d) Het vóórkomen van spontane abortus in de werkzame bevolking (100 per 1000 zwangere vrouwen per jaar)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

e) Het aantal levendgeborenen in de werkzame beroepsbevolking (124.000)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

f) Het aandeel (risico) van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica in het ontstaan van spontane abortus (PAR) (0,003)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

g) Het Relatieve Risico (RR) (1,5)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

h) Het aantal (potentieel) aan cytostatica blootgestelde vrouwen (12.900)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

i) De werkzame vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd (20-45 jaar) in Nederland (1.900.000)

Ja / Nee / ?

Toelichting:

4) Hoe beoordeelt u de uitkomst van de berekening (4,2 DALY's per jaar) hoog, laag of ongeveer wat u had verwacht? (Ter vergelijking volgt hieronder de berekende ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek van een aantal andere aandoeningen - Tabel B2.1).

Tabel B2.1. Jaarlijkse ziektelast (in DALY's - 'disability adjusted life years') in de Nederlandse bevolking en het aandeel van stofblootstelling onder arbeidsomstandigheden in die ziektelast, genormeerd naar het jaar 2000

Ziekte / aandoening	Ziektelast bevolking ouder dan 15 jaar, veroorzaakt door stofblootstelling onder arbeidsomstandigheden [percentage van ziektelast totale bevolking > 15 jaar]	
	DALY's [%]	Onzekerheidsmarge in DALY's ¹⁾
Astma en COPD	13.400 ³⁾ [7,7]	2.700 – 67.000 (middel)
Cardiovasculaire aandoeningen	1.500 ⁴⁾ [0,2]	300 – 15.000 (groot)
Contacteczeem	6.000 [25]	1.200 – 30.000 (middel)
Chronische toxische encefalopathie	500 [100]	250 – 1.000 (klein)
Huidkanker	290 [2,3]	30 – 2.900 (groot)
Longkanker (excl. asbestlongkanker)	9.200 [7,2]	900 – 92.000 (groot)
Mesothelioom, asbestlongkanker, asbestose	11.300 [100]	10.000 – 12.500 (heel klein)
Reproductiestoornissen	? ⁵⁾ [-]	heel groot
Rhinitis en sinusitis	4.200 [30]	800 – 21.000 (middel)
Toxische inhalatiekoorts ⁷⁾	250 – 600 [100]	100 – 3.000 (middel)
Totaal negen ziekten/aandoeningen	46.800 [4,8]	16.300 – 244.400

¹⁾ Klein: ± factor 2; middel: ± factor 5; groot: ± factor 10.

²⁾ Astma: 27.100 DALY's, COPD: 147.000 DALY's.

³⁾ Astma: 1.365 DALY's, COPD: 12.070 DALY's.

⁴⁾ DALY's voor de leeftijdscategorie 15 – 65 jaar.

⁵⁾ Berekening van de ziektelast niet mogelijk.

⁶⁾ DALY's voor rhinitis en sinusitis geëxtrapoleerd van DALY's voor infecties van de bovenste luchtwegen.

⁷⁾ DALY's ten gevolge van organisch stofkoorts (ODTS) en metaaldampkoorts, dus exclusief plasticokoorts.

Onderbouwing gebruikte gegevens

In deze paragraaf wordt een onderbouwing gegeven van de gebruikte gegevens voor de schatting van de ziektelast voor spontane abortus ten gevolge van blootstelling aan cytostatica op de werkplek.

A. Het vóórkomen van spontane abortus in de algemene bevolking: 100/1000

Naar schatting 100 per 1000 levendgeborenen. Dit getal is een *worst case* schatting gebaseerd op de gegevens in Tabel B2.2, waarbij de gegevens uit landen met vergelijkbare levens- en arbeidsomstandigheden als Nederland de voorkeur genoten.

B. De wegingsfactor (ernst) van spontane abortus: 0,1

Gebaseerd op weegfactoren van verschillende effecten op de voortplanting (zie Tabel B2.3) wordt de weegfactor voor spontane abortus geschat op 0,1. Nadrukkelijk wordt hier vastgesteld dat deze weegfactor uitsluitend betrekking heeft op de ziektelast voor de vrouw. De - al dan niet psychische - ziektelast van de partner is buiten beschouwing gelaten.

Tabel B2.2. Prevalentie van spontane abortus

Prevalentie (per 1000 levendgeborenen)	Opmerkingen	Referentie
100	onder boeren koppels 395 van de 3963 zwangerschappen	Arbuckle et al., 2001
55	onder 663 verpleegsters in Nederland 5,5%	Fransman et al., 2007
13	binnen de groep met een lage ethyleen oxide blootstelling (1 op de 79)	Gresie-Brunsin et al., 2006
74	7,43% van de zwangerschappen in Finland	Hemminki et al., 1980
107	10,7% van de geboorten in Finland	Hemminki et al., 1980
84	8,4% in Finland	Hemminki et al., 1985
83	8,3% onder Finse verpleegkundigen	
33	bij 10 van de 302 timmermannen was TTP langer dan 1 jaar	Hooiveld et al., 2006
19	1,9% of 1 van de 53 vrouwen met licht werk buiten kassen	Jurewicz en Hanke, 2005
500	50% van alle zwangerschappen inclusief 'pre-implantation loss'	Korrick et al., 2001
150	15% van alle klinisch vastgestelde zwangerschappen	Korrick et al., 2001
100	bij ten minste 1 op de 10 zwangerschappen treedt een miskraam op	Leids Universitair Medisch Centrum, 2007
100	voor vrouwen beneden de 35 jaar is de kans op een miskraam bij een zwangerschap ongeveer 1 op 10	NVOG, 2005
96	24 van de 251 vrouwen in de referentiegroep	Schaumburg en Olsen, 1990
100-200	10-20% van de klinisch vastgestelde zwangerschappen in de USA	Sheiner et al., 2003
29	4 van de 138 niet aan lood blootgestelde koppels	Shiau et al., 2004
115	395 van de 3427 levendgeborenen onder boerenfamilies	Savitz et al., 1997
108	65 van de 604 geboortes onder niet-blootgestelde verpleegkundigen	Skov et al., 1992

C. Het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking: 190.000

Aantal geboorten per jaar in Nederland: 190.000 (in 2004 was dat 194.000, de trend is dalende) (NKV, 2007).

D. Het vóórkomen van spontane abortus in de werkzame beroepsbevolking: 100/1000

Als wordt aangenomen dat spontane abortus in de werkzame bevolking evenveel voorkomt als in de algemene bevolking, komen naar schatting 100 spontane abortussen per 1000 levendgeborenen per jaar voor.

E. Het aantal levendgeborenen in de werkzame beroepsbevolking: 124.000

Aangenomen wordt dat de werkzame beroepsbevolking gemiddeld jaarlijks evenveel kinderen krijgt als van de algemene bevolking. Het jaarlijkse aantal levendgeborenen in de werkzame beroepsbevolking kan worden berekend door de het aantal levendgeborenen in de algemene bevolking (190.000) te vermenigvuldigen met de omvang van de werkzame vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd (1.900.000) en de uitkomst hiervan te delen door het aantal vrouwen op vruchtbare leeftijd in de algemene bevolking (2.900.000). Dit levert naar schatting $(190.000 \times 1.900.000) / 2.900.000 \approx 124.000$ levendgeborenen per jaar in de werkzame beroepsbevolking op.

Tabel B2.3. Weegfactoren voor verschillende effecten op de voortplanting

Aangeboren afwijking	Weegfactor
Hartafwijkingen	0,323 ¹⁾
Laag geboortegewicht	0,106 ¹⁾
Abortus 'episodes'	0 ¹⁾
Onvruchtbaarheid	0,18 ¹⁾
'Reproductive tract infection'	0,067 ¹⁾
Gespleten gehemelte behandeld	0,101 (0,036-0,187) ¹⁾
onbehandeld	0,015
Gespleten lip behandeld	0,049 (0,002-0,082) ¹⁾
onbehandeld	0,016
Afwijking van het centrale zenuwstelsel	0,50 ²⁾
Open ruggetje	0,593 ¹⁾

¹⁾ Mathers et al., 2003.

²⁾ NKV, 2007.

G. Het Relatieve Risico van spontane abortus door beroepsmatige blootstelling: 1,5

In 2005 publiceerden Dranitsaris et al. een overzichtsartikel en meta-analyse van de literatuur inzake de risico's op toxische effecten (onderscheiden in acute toxische effecten, kanker, en voortplantingsproblemen) van werkers in de gezondheidszorg die zijn blootgesteld aan cytostatica. Gebaseerd op de literatuur van 1966 tot en met december 2004 konden zij slechts 14 studies identificeren waarin onderzoek op de genoemde interessegebieden werd beschreven; zeven daarvan waren geschikt voor statistische analyse. De essentiële bevindingen met betrekking tot spontane abortus van de door hen geselecteerde studies zijn samengevat in Tabel B2.4.

Tabel B2.4. Resultaten meta-analyse van studies naar spontane abortus als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

Reference	Sample size in exposed group	Sample size in control group	OR (95% BI)
<i>Spontaneous abortion</i>			
Skov et al., 1992	281	809	0,74 (0,40-1,38)
Selevan et al., 1985	46	399	2,30 (1,21-4,39)
Peelen et al., 1999	249	1010	1,40 (0,75-2,60)
Stücker et al., 1990	139	357	1,70 (1,03-2,80)
Valanis et al., 1999	1448	5297	1,50 (1,25-1,80)
<i>Pooled OR</i>	<i>2163</i>	<i>7872</i>	<i>1,46 (1,11-1,92)</i>

Ontleend aan Dranitsaris et al. (2005).

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval.

Voor spontane abortus berekende Dranitsaris et al. (2005) een gepoolde OR van 1,46 (95% BI 1,11-1,92). Hierbij merkten de auteurs op dat er slechts één studie was met blootstelling na 1985 (Peelen et al., 1999). Echter in de meta-regressieanalyse was de periode van blootstelling (vóór dan wel na 1985) niet een significante voorspeller van spontane abortus. De statistische power van deze analyse was echter beperkt vanwege het geringe aantal studies.

De gepoolde Odds Ratio (afgerond 1,5) wordt gebruikt als schatting van het Relatieve Risico.

H. De (potentieel) blootgestelde werkzame vrouwelijke beroepsbevolking: 12.900.

Naast verplegend personeel en ziekenhuisapothekmedewerkers zijn er meer beroepsgroepen potentieel blootgesteld aan cytostatica. Meijster et al. (2006a) identificeerden vier belangrijke sectoren met de mogelijkheid van dergelijke (relatief hoge) blootstellingen: veterinaire praktijken, verpleeg- en verzorgingstehuizen, thuiszorginstellingen en grootschalige wasserijen. Voor de vier belangrijkste beroepsgroepen, waarvoor Meijster et al. (2006a) de frequentie en/of dosis van de blootstelling groter achten dan die van oncologie-verpleegkundigen en medewerkers van ziekenhuisapotheken zijn de kerngegevens met betrekking tot de aantallen potentieel beroepsmatig aan cytostatica blootgestelde mensen samengevat in Tabel B2.5.

Tabel B2.5. Schatting van het aantal beroepsmatig aan cytostatica blootgestelde vrouwen in Nederland

Sector	Blootgestelde personen
Thuiszorginstellingen	7.500
Oncologieverpleegkundigen	3.000
Medewerkers ziekenhuisapotheken	1.000
Verplegings- en verzorgingsinstellingen	1.000
Apotheekmedewerkers (excl. ziekenhuisapotheken)	150
Wasserijen	150
Veterinaire praktijken	100
<i>Totaal</i>	<i>12.900</i>

Ontleend aan Meijster et al. (2006a), Peelen et al. (1999) en ledenaantallen van de Nederlandse Vereniging voor Oncologie-Verpleegkundigen

I. De werkzame vrouwelijke beroepsbevolking op vruchtbare leeftijd: 1.900.000

Op basis van CBS-gegevens over de omvang van de vrouwelijke beroepsbevolking van 20-45 jaar, wordt het aantal werkzame vrouwen op vruchtbare leeftijd (20-45 jaar) geschat op 1.900.000.

Bijlage 3: Epidemiologische case studies

Cytostatica

Epidemiologisch onderzoek van verpleegkundigen en medewerkers van ziekenhuisapotheken

Er is een aantal epidemiologische studies uitgevoerd om de mogelijke effecten van cytostatica op de voortplanting te onderzoeken, met name bij verpleegsters die deze middelen hanteren en bij de werknemers in ziekenhuisapotheken waar de toedieningsvormen van deze middelen vaak handmatig worden gereedgemaakt. Het was namelijk gebleken dat verpleegsters die deze middelen zonder veiligheidsmaatregelen hanteerden meer chromosoombreuken in hun leucocyten hadden dan controles, terwijl dit verschil niet aanwezig was bij verpleegsters die wel veiligheidsmaatregelen hadden getroffen (Fuchs et al., 1995).

Voor de ziekenhuisapotheekmedewerkers gaat het veelal om dermale en inhalatoire blootstelling bij het bereiden van cytostatica. Bij verpleegkundigen van oncologie-afdelingen betreft het vooral dermale blootstellingen, met name tijdens het toedienen van deze middelen, het wassen en verschonen van patiënten, het verzamelen van urine, en het schoonmaken van bedden en kamers van patiënten (Fransman et al., 2005).

In Nederland is, naar aanleiding van het proefschrift van Stijkel (1995) en in opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid onderzoek uitgevoerd door een groep deskundigen van TNO (destijds TNO-voeding) en van de universiteiten van Nijmegen, Utrecht en Wageningen (Peelen et al., 1999). In dit onderzoek, dat de periode 1990 - 1997 omvatte, werd ziekenhuispersoneel onderzocht op effecten op de voortplanting.

De epidemiologische literatuur met betrekking tot verpleegkundigen en apothekemedewerkers betrokken bij de bereiding van cytostatica, laat volgens Peelen et al. (1999) soms tegenstrijdige resultaten zien: in een aantal studies worden verbanden gezien tussen blootstelling aan cytostatica en spontane abortus, aangeboren afwijkingen of verlaging van het geboortegewicht, terwijl in andere studies deze verbanden niet kunnen worden aangetoond. Zij wijzen er echter terecht op dat in de door hen geëvalueerde studies de blootstellingsniveau's niet daadwerkelijk zijn gemeten, maar zijn vastgesteld op basis van vragenlijsten, terwijl de meeste studies retrospectief waren (kans op recall bias), en er bovendien vaak sprake was van een klein aantal waarnemingen. Niettemin meenden zij uit de samengevatte literatuur voorzichtig te kunnen concluderen dat er associaties tussen blootstelling en effect zijn gevonden voor spontane abortus bij apotheken- en laboratoriummedewerkers (en bij hen niet voor aangeboren afwijkingen), en aangeboren afwijkingen bij verpleegkundigen oncologie (en bij hen niet voor spontane abortus). De literatuur zoals besproken door Peelen et al. (1999) is samengevat in Tabel B3.1.

In het onderzoek van Peelen et al. (1999) werd ziekenhuispersoneel onderzocht op schadelijke effecten op de voortplanting. Het omvatte de periode van 1990 tot 1997. Daarbij waren betrokken (1) operatiekamerpersoneel voor wat betreft de blootstelling aan anesthesiegassen, (2) oncologieverpleegkundigen voor wat betreft de blootstelling aan cytostatica, en (3) medewerkers sterilisatie, schoonmaakpersoneel en verpleegkundige algemeen voor wat betreft de blootstelling aan diverse agentia die verdacht werden/worden van reproductietoxische eigenschappen. Het onderzoek heeft zich beperkt tot vrouwen. Mannen werden uitgesloten, voornamelijk om twee redenen: (1) men verwachtte dat er relatief weinig mannen in de betreffende functies werkzaam zouden zijn, waardoor eventuele effecten toch niet of nauwelijks waarneembaar zouden zijn, en (2) de literatuur gaf geen aanwijzingen dat er sprake zou kunnen zijn van effecten op de zwangerschap als gevolg van beroepsmatige blootstelling van de vader. De onderzoekers bepaalden het aantal vrouwelijke medewerkers van ziekenhuisapotheken op 800 - 900, en het aantal vrouwelijke oncologieverpleegkundigen op > 1500 ⁶⁾.

⁶⁾ Bij de Nederlandse Vereniging voor Oncologie Verpleegkundigen (thans de beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland - Oncologie) waren op het moment van rapportage (1999) ongeveer 1500 verpleegkundige geregistreerd, maar de auteurs stellen terecht dat dit slechts een beperkt deel van het totaal aantal oncologieverpleegkundigen in Nederland is, en dat het werkelijke aantal ongetwijfeld - beduidend - groter is.

Tabel B3.1. Literatuur betreffende de beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

Blootgestelden aan cytostatica	Land	Type onderzoek	Aangeboren afwijkingen OR (95% BI)	Spontane abortus OR (95% BI)	Laag geboortegewicht OR (95% BI)	Referentie
Verpleegkundigen oncologieafdelingen	Canada	Retrospectief cohort	<u>RR 2,0 (p=0,05)</u>	RR 1,0	n.o.	McDonald et al., 1988a, b
	Dene-marken	Record linkage	1,0 (0,5-2,0)	0,8 (0,4-1,4)	1,1 (0,4-2,6)	Skov et al., 1992
	Finland	Case-control ¹⁾	<u>2,0 (0,7-5,3)</u>	1,1 (0,6-1,8)	n.o.	Hemminki et al., 1985
		Case-control ²⁾	<u>4,7 (1,2-18,1)</u>	0,8 (0,3-1,7)	n.o.	
	Finland	Case-referent	n.o.	<u>2,3 (1,2-4,4)</u>	n.o.	Selevan et al., 1985
	Frankrijk	Retrospectief cohort	n.o.	<u>1,7 (1,0-2,8)</u>	n.o.	Stücker et al., 1990
Frankrijk	Retrospectief cohort	n.o.	n.o.	geen effect	Stücker et al., 1993	
Apotheek-medewerkers	Dene-marken	Retrospectief cohort	n.o.	1,6 ³⁾	geen effect	Schaumburg et al., 1989, 1990, 1991
	Finland	Case-control	n.o.	<u>2,8 (0,6-14,0) ⁴⁾</u>	n.o.	Taskinen et al., 1986
Laboratorium-personeel	Finland	Case-referent	geen effect	<u>4,0 (0,8-19,3) ⁴⁾</u>	geen effect	Taskinen et al., 1994

Ontleend aan Peelen et al. (1999); statistisch significante associaties zijn onderstreept.

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval, tenzij specifiek RR (Relatieve Risico) wordt vermeld.

n.o.: niet onderzocht.

¹⁾ Blootstelling aan cytostatica minder dan éénmaal per week.

²⁾ Blootstelling aan cytostatica één maal per week of vaker.

³⁾ Volgens de auteurs niet significant, en nauwelijks informatief vanwege kleine aantallen (95% CI niet vermeldt).

⁴⁾ De significantie van deze positieve associatie is twijfelachtig.

Hier worden alleen de resultaten van het onderzoek naar effecten op de voortplanting als gevolg van blootstelling van oncologieverpleegkundigen aan cytostatica kort besproken. Voor het onderzoek werden alle 121 Nederlandse ziekenhuizen benaderd, 83 daarvan (69%) verleenden hun medewerking. De onderzoekspopulatie bestond uit vrouwen in de leeftijd van 22 tot 37 jaar die in de periode 1990 - 1997 minimaal twee maanden werkzaam waren geweest als oncologieverpleegkundige (verpleegafdelingen en poliklinieken: de onderzoeksgroep) of als verpleegkundige othopedie, verloskunde of heelkunde (de referentiegroep). In totaal behoorden 5546 vrouwen tot de doelpopulatie, van hen hebben er 4393 aan het onderzoek meegewerkt (79%) ⁷⁾. Het onderzoek werd uitgevoerd met behulp van uitvoerige vragenlijsten; op basis daarvan bleken 2188 vrouwen aan de criteria te voldoen (waarvan 560 OK-medewerksters), namelijk één of meer keren zwanger zijn geweest, zwanger tijdens het onderzoek, of tevergeefs geprobeerd zwanger te worden. De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in Tabel B3.2.

De verdeling van de risicofactoren (zoals leeftijd bij conceptie, leefgewoonten en andere dan de onderzochte beroepsblootstellingen) bleken in het algemeen slechts bij enkele van de effecten op de voortplanting een rol als confounder te spelen; deze zijn in Tabel B3.1 als zodanig weergegeven.

Peelen et al. concluderen dat oncologieverpleegkundigen een licht (maar niet significant) verhoogd risico blijken te hebben op spontane abortus en laag geboortegewicht, maar niet voor verlengde tijd tot zwangerschap, vroeggeboorte en aangeboren afwijkingen. Als de groep 'oncologieverpleegkundigen' verder wordt

⁷⁾ De genoemde doelpopulatie is inclusief vrouwelijk OK-personeel.

uitgesplitst blijken de verpleegkundigen die zich tevens met de bereiding van cytostatica bezig houden, een verhoogd risico te hebben voor laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen (zie Tabel B3.2). De aantallen zijn weliswaar klein, maar de Odds Ratio's zijn niettemin significant.

Tabel B3.2. Odds Ratio's voor effecten op de voortplanting bij verpleegkundigen oncologie

Eindpunten laatste zwangerschap	Referentie-groep	Oncologieverpleegkundigen algemeen		Oncologieverpleegkundigen betrokken bij de bereiding van cytostatica	
	N (%)	N (%)	OR (95% BI) ¹⁾	N (%)	OR (95% BI)
Aantal zwangerschappen	938	243		16	
Tijd tot zwangerschap (> 12 mnd)	81 (9)	19 (8)	0,9 (0,5-1,5)	0 (0)	0,7 (0,1-5,0)
Aantal zwangerschappen	1010	249		16	
Spontane abortus	52 (5)	18 (7)	1,4 (0,8-2,5)	0 (0)	1,2 (0,1-8,8)
Aantal levendgeborenen	918	221		15	
Vroeggeboorte (< 37 wkn)	47 (5)	13 (6)	1,2 (0,6-2,2)	1 (7)	1,5 (0,2-11,9) ³⁾
Aantal levendgeborenen	894	216		14	
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	36 (4)	14 (6)	1,5 (0,7-3,4) ²⁾	3 (21)	16,7 (3,4-81,6) ⁴⁾
Aantal levendgeborenen	952	229		15	
Aangeboren afwijkingen ⁵⁾	28 (3)	7 (3)	1,0 (0,4-2,4)	2 (13)	5,1 (1,1-23,6)

Ontleend aan Peelen et al. (1999); statistisch significante associaties zijn onderstreept.

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval.

- ¹⁾ Met uitzondering van laag geboortegewicht is er geen invloed van confounders of andere beroepsmatige blootstellingen geconstateerd.
- ²⁾ Gecorrigeerd voor prematuriteit en soort dienst.
- ³⁾ Gecorrigeerd voor alcoholgebruik.
- ⁴⁾ Gecorrigeerd voor prematuriteit, alcoholgebruik, roken en graviditeit.
- ⁵⁾ Aangeboren afwijkingen gedefinieerd conform criteria EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies).

De resultaten komen volgens de auteurs goed overeen met de literatuur, waarin met name het risico op spontane abortus vaak wordt gerapporteerd, evenals het risico op aangeboren afwijkingen. Het in het onderzoek gevonden verhoogde risico op laag geboortegewicht bij cytostaticablootstelling wordt echter niet in de literatuur beschreven.

De blootstelling aan cytostatica werd onderzocht door in 1997 verpleegkundigen oncologie van zeven ziekenhuizen gedurende 6 werkdagen urine te laten verzamelen en hun werkzaamheden te laten noteren. Tevens werden handschoenen verzameld die gedragen waren bij bereiden, toedienen en afkoppelen van cytostatica en het verzamelen van patiëntenurine. Ook werden op diverse plaatsen op verpleegafdelingen en poliklinieken veegmonsters genomen. De monsters werden geanalyseerd (afhankelijk van het gebruik) op cyclofosfamide, ifosfamide en 5-fluorouracil (dit alleen in een aantal veegmonsters). Geconcludeerd werd dat oncologieverpleegkundigen (verpleegafdelingen en poliklinieken) van Nederlandse ziekenhuizen aantoonbaar worden blootgesteld aan cytostatica, zowel op de dagen dat met deze middelen wordt gewerkt alsook op de dagen dat er niet mee wordt gewerkt.

De auteurs wijden vervolgens een beschouwing aan de mogelijke selectiebias, recall bias en/of confounding in dit - retrospectieve - onderzoek, waardoor voorzichtigheid betracht moet worden bij de extrapolatie van de resultaten. Zij concluderen dat dit epidemiologische onderzoek aanwijzingen geeft voor het bestaan van verhoogde risico's voor spontane abortus, een laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen bij kinderen van oncologieverpleegkundigen blootgesteld aan cytostatica in diverse werksituaties, maar met name tijdens het bereiden van cytostatica.

In 2007 werd een uitgebreidere versie van dit onderzoek gepubliceerd, waarin met name de blootstelling in meer detail in kaart was gebracht (Fransman et al., 2007a). Naast de blootstelling zoals reeds door Peelen et

al. in 1999 gerapporteerd werden in de periode 2001 - 2003 dermale blootstellingsmetingen aan cyclofosfamide uitgevoerd middels handschoenen en monsters genomen tijdens het handen wassen, tijdens en na verschillende aan cytostatica-gerelateerde taken (bereiding van cytostatica, afvoeren van urine van met cytostatica behandelde patiënten, het wassen en verschonen van bedden van deze patiënten, en het reinigen van toiletten; Fransman et al., 2005). Uit dit blootstellingsonderzoek bleek dat oncologieverpleegkundigen en apothekersmedewerkers aanwijsbaar dermaal zijn blootgesteld gedurende hun dagelijkse handelingen, voornamelijk via de handen, en in mindere mate via de onderarmen en het voorhoofd. Op basis van zelfgerapporteerde taken en taakfrequenties werden de ondervraagde vrouwen ingedeeld in blootstellingstertielen (laag, midden en hoog), waarna voor de onderzochte effecten op de voortplanting de Odds Ratio's (voor tijd tot zwangerschap de hazard ratio's) werden berekend. Deze zijn samengevat in Tabel B3.3.

Tabel B3.3. Associaties van blootstelling aan cytostatica en effecten op de voortplanting (Hazard Ratio's voor tijd tot zwangerschap, Odds Ratio's voor andere effecten, met 95% betrouwbaarheidsinterval)

Effecten op de voortplanting	Blootstelling aan cytostatica (µg/week)				
	Controle	Achtergrond 0,002	Laag ≤ 0,20	Midden 0,21-0,74	Hoog > 0,74
Aantal	663	324	178	177	177
Tijd tot zwangerschap	5,5 mnd	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,7-1,0)	1,0 (0,8-1,2)	0,8 (0,6-0,9)
Spontane abortus	5,5 %	1,0 (0,6-2,0)	1,2 (0,6-2,7)	0,8 (0,3-2,0)	1,2 (0,6-2,7)
Doodgeboorte	0,4 %	0,9 (0,1-10,0)	3,3 (0,5-24,5)	4,3 (0,6-32,1)	1,8 (0,2-21,0)
Vroeggeboorte (< 37 weken)	6,3 %	0,6 (0,3-1,2)	1,1 (0,5-2,4)	0,9 (0,4-2,1)	1,4 (0,7-2,9)
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	4,0 %	0,9 (0,4-2,0)	2,0 (0,9-4,5)	1,1 (0,4-2,9)	2,1 (0,9-4,7)
Geslacht (% jongens)	50,6 %	1,1 (0,8-1,4)	1,2 (0,8-1,7)	0,9 (0,6-1,3)	1,1 (0,7-1,7)
Aangeboren afwijkingen ¹⁾	3,0 %	1,9 (0,9-4,2)	1,5 (0,5-4,3)	1,2 (0,4-3,6)	0,9 (0,3-3,3)

Ontleend aan Fransman et al. (2007a).

¹⁾ Aangeboren afwijkingen gedefinieerd conform criteria EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies).

Er bleek een verhoogd risico op een verlengde tijd tot zwangerschap te zijn bij verpleegkundigen met een hoge blootstelling (gemiddeld 1 maand langer; zie Tabel B3.3). Tevens werden er positieve log-lineaire relaties gevonden tussen blootstelling aan cytostatica en vroeggeboorte en laag geboortegewicht. Voor vroeggeboorte was de Odds Ratio per eenheid verhoging van $\ln[\text{blootstelling}]$ 1,08 (95% BI 1,00-1,17) ⁸⁾, voor laag geboortegewicht was de Odds Ratio per eenheid verhoging van $\ln[\text{blootstelling}]$ 1,11 (95% BI 1,01-1,21). Spontane abortus, doodgeboorte, aangeboren afwijkingen en het geslacht van nakomelingen bleken niet geassocieerd te zijn aan de waargenomen niveaus van beroepsmatige cytostaticablootstelling.

Waar in 1999 Peelen et al. nog voorzichtig concludeerden dat oncologieverpleegkundigen, naast een licht verhoogd risico op laag geboortegewicht ook een licht verhoogd risico hebben op spontane abortus, werd dit laatste door Fransman et al. (2007a) dus niet bevestigd. Evenzo werd het door Peelen et al. gesignaleerde verhoogde risico op aangeboren afwijkingen voor verpleegkundigen die mede met de bereiding van cytostatica belast zijn door Fransman et al. niet bevestigd. Daartegenover werden de risico's op vroeggeboorte en verlengde tijd tot zwangerschap niet door Peelen et al., maar wel door Fransman et al. gevonden.

In 1999 schatten Peelen et al. het aantal vrouwelijke medewerkers van ziekenhuisapotheken op 800 - 900, en het aantal vrouwelijke oncologieverpleegkundigen op > 1500. Helaas laten Fransman et al. (2007a) een dergelijke schatting achterwege. Medio 2007 telde de beroepsvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland afd. Oncologie 2200 leden. Aangenomen mag worden dat dit slechts een deel is van de in

⁸⁾ BI: betrouwbaarheidsinterval.

Nederland werkzame oncologieverpleegkundigen. Het actuele aantal van deze verpleegkundigen wordt daarom (conservatief) op 3000 vrouwen geschat ⁹⁾. Het aantal vrouwelijke medewerkers van ziekenhuis-apotheken wordt thans op 1000 geschat ¹⁰⁾.

In 2005 publiceerden Dranitsaris et al. een overzichtsartikel en meta-analyse van de literatuur inzake de risico's op toxische effecten (onderscheiden in acute toxische effecten, kanker, en voortplantingsproblemen) van werkers in de gezondheidszorg die zijn blootgesteld aan cytostatica. Gebaseerd op de literatuur van 1966 tot en met december 2004 konden zij slechts 14 studies identificeren waarin onderzoek op de genoemde interessegebieden werd beschreven; zeven daarvan waren geschikt voor statistische analyse. De essentiële bevindingen van de door hen geselecteerde studies zijn samengevat in Tabel B3.4.

Dranitsaris et al. (2005) concludeerden het volgende:

1. Spontane abortus. De gepoolde OR bedroeg 1,46 (95% BI 1,11-1,92). Ook op basis van deze meta-analyse is er dus sprake van een significant verhoogd risico op spontane abortus na blootstelling aan cytostatica. De auteurs merkten op dat er slechts één studie was met blootstelling na 1985 (Peelen et al., 1999), maar in de meta-regressieanalyse was de periode van blootstelling (vóór dan wel na 1985) niet een significante voorspeller van spontane abortus. De statistische power van deze analyse was echter beperkt vanwege het geringe aantal studies.
2. Aangeboren afwijkingen. Van de zes studies met als onderwerp aangeboren afwijkingen waren er vier geschikt voor meta-analyse (waarin alleen die van Peelen et al., 1999, gericht was op blootstelling na 1985). Dat resulteerde in een gepoolde OR van 1,64 (95% BI 0,91-2,94). Weliswaar wijst dat op een associatie tussen blootstelling aan cytostatica en aangeboren afwijkingen, maar deze associatie is niet significant. Van de twee resterende studies resulteerde die van McDonald et al. (1988) waarin de blootstellingen plaatsvonden vóór 1985, in een tweemaal hoger risico op aangeboren afwijkingen bij artsen en verpleegsters die werkten met cytostatica vergeleken met een controle groep uit dezelfde gemeenschap. Lorente et al. (2000) ten slotte publiceerden op basis van EUROCAT-gegevens ¹¹⁾ een associatie tussen beroepsmatige blootstelling (artsen, dierenartsen, apothekers en hun personeel; blootstelling na 1985) aan cytostatica en aangeboren afwijkingen in de vorm van schisis ¹²⁾ tot een OR van 3,3 (95% BI 0,47-3,1) voor cheiloschisis + cheilopalatoschisis, en 11,2 (95% BI 2,0-63,7) voor palatoschisis. In deze studie is de associatie tussen palatoschisis en blootstelling aan cytostatica dus duidelijk aanwezig, maar gelet op de kleine aantallen is het twijfelachtig of hier veel betekenis aan moet worden gehecht.
3. Doodgeboorten. De auteurs vonden drie studies met dit onderwerp. Eén daarvan is de studie van Peelen et al. (1999), waarvan zij ten onrechte de door Peelen et al. gevonden vroeggeboorten (zie Tabel B3.2) scharen onder de noemer doodgeboorten. Niettemin, in de studies van Valanis et al. (1999) en McDonald et al. (1988) werd geen associaties gevonden tussen beroepsmatige blootstelling aan cytostatica en doodgeboorte.

Naast de in Tabel B3.4 samengevatte resultaten analyseerden Dranitsaris et al. (2005) ook buitenbaarmoederlijke zwangerschappen en blootstelling aan cytostatica. Zij vonden drie studies. De studie van Saurel-Cubizolles et al. (1993) rapporteerde dat bij 7% van de ziekenhuismedewerkers blootgesteld aan cytostatica een buitenbaarmoederlijke zwangerschap optrad terwijl dit slechts bij 1% van de medewerkers niet-blootgesteld aan cytostatica het geval was. Het aantal buitenbaarmoederlijke zwangerschappen in deze stu-

⁹⁾ Schatting gebaseerd op de persoonlijke mededeling van Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland - Oncologie dat bij hun jaarlijkse oncologiedagen circa 40% van de 1.000 bezoekers geen lid is, maar hoogstwaarschijnlijk wel werkzaam is als oncologie-verpleegkundige. Als van de niet-leden 75% werkzaam is als oncologie-verpleegkundige en de bezoekersverhouding wordt ge-extrapoleerd naar het totale ledenbestand, dan zouden er in totaal 3.300 oncologieverpleegkundigen zijn in Nederland. Geschat wordt dat daarvan 3.000 vrouwen zijn.

¹⁰⁾ Schatting gebaseerd op de schatting van Peelen et al. (1999), het inmiddels toegenomen aantal chemotherapeutische behandelingen van kankerpatiënten, en het sinds 1999 van 1.500 tot 2.200 gestegen aantal leden van de Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland - Oncologie.

¹¹⁾ EUROCAT: European Registration of Congenital Anomalies.

¹²⁾ Schisis: aangezichtspleet (spleet of groef in bovenlip, gehemelte of kaak). Cheiloschisis: lipspleet (hazenlip); palatoschisis: gehemeltespleet; cheilopalatoschisis: lip- + gehemeltespleet.

die was echter gering. In een tweede groter opgezette studie van dezelfde groep die diende om de resultaten van de eerste studie verder te onderbouwen konden Bouyer et al. (1998) de eerdere resultaten echter niet bevestigen (OR bij matige blootstelling 1,69 met 95% BI 0,60-4,71; OR bij hoge blootstelling 0,22 met 95% BI 0,04-1,28). Ook Skov et al. (1992) slaagden er niet in om een dergelijke associatie aan te tonen (risk ratio's van 1,8% in een blootgestelde versus 1,7% in een niet-blootgestelde groep).

Tabel B3.4. Meta-analyse van studies naar effecten op de voortplanting als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

Referentie	Grootte blootgestelde groep	Grootte controle groep	OR (95% BI)
Spontane abortus			
Skov et al., 1992	281	809	0,74 (0,40-1,38)
Selevan et al., 1985	46	399	2,30 (1,21-4,39)
Peelen et al., 1999	249	1010	1,40 (0,75-2,60)
Stücker et al., 1990	139	357	1,70 (1,03-2,80)
Valanis et al., 1999	1448	5297	1,50 (1,25-1,80)
<i>Gepoolde OR</i>	<i>2163</i>	<i>7872</i>	<i>1,46 (1,11-1,92)</i>
Aangeboren afwijkingen			
Skov et al., 1992	286	770	1,00 (0,55-1,81)
Hemminki et al., 1985	47	90	2,54 (1,17-5,49)
Peelen et al., 1999	229	956	1,05 (0,45-2,42)
McAbee et al., 1993	318	815	3,28 (1,29-8,38)
<i>Gepoolde OR</i>	<i>880</i>	<i>2631</i>	<i>1,64 (0,91-2,94)</i>
Doodgeboorten			
Peelen et al., 1999	249	1010	1,20 (0,65-2,20)
Valanis et al., 1999	1226	4716	1,10 (0,55-2,20)
<i>Gepoolde OR</i>	<i>1475</i>	<i>5726</i>	<i>1,16 (0,73-1,82)</i>

Ontleend aan Dranitsaris et al. (2005).

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval.

Dranitsaris et al. (2005) concluderen uit hun meta-analyse tot een klein maar significant toegenomen risico op spontane abortus bij vrouwelijk ziekenhuispersoneel blootgesteld aan cytostatica. Significante associaties tussen een dergelijke blootstelling en aangeboren afwijkingen of doodgeboorten konden niet worden vastgesteld.

Shortridge et al. rapporteerden in 1995 een associatie tussen blootstelling aan cytostatica door verplegend personeel en afwijkingen in de menstruele cyclus, met een Odds Ratio van 1,6 (95% BI 1,3-1,9). Verpleegkundigen in deze leeftijdsgroep die daadwerkelijk cytostatica toedienden hadden het hoogste risico (Odds Ratio 3,4, 95% BI 1,6-7,3). Menstruele afwijkingen werden gedefinieerd als [1] afwezigheid van menstruaties gedurende drie of meer maanden, of als [2] cyclus frequentie van < 25 of > 31 dagen, of [3] menstruatieduur van < 2 of > 7 dagen (Shortridge et al., 1995).

Samenvattend kan worden gesteld dat uit de gepubliceerde epidemiologische studies aanwijzingen kunnen worden ontleend dat blootstelling aan cytostatica bij oncologieverpleegkundigen en apotheek- en laboratoriummedewerkers geassocieerd is met vroeggeboorte en laag geboortegewicht, en mogelijk ook met spontane abortus, aangeboren afwijkingen, en afwijkende menstruele cycli. Daarbij moet worden aangetekend dat de geciteerde studies uitsluitend betrekking hadden op vrouwen. Over de effecten op de voortplanting bij mannen in deze beroepsgroepen, die ongetwijfeld op dezelfde wijze zijn blootgesteld, is niets bekend.

Conclusie RR's en OR's voor effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan cytostatica
 In Tabel B3.5 zijn de Odds Ratio's zoals in de voorgaande paragrafen besproken, samengevat voor de relevante effecten op de voortplanting, tot schattingen die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast. De in de tabel weergegeven Odds Ratio's en onzekerheden zijn tot stand gekomen door de gegevens van de geciteerde studies tegen elkaar af te wegen en er waar nodig enige middeling toe te passen. Daarom wordt ook de aanduiding 'onzekerheid' gebruikt in plaats van 'betrouwbaarheidsinterval'.

Tabel B3.5. Schatting van de risico's voor Nederland op effecten op de voortplanting als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan cytostatica

Effect op de voortplanting	Odds Ratio (onzekerheid)	Bron
Afwijkende menstruele cyclus	2,0 (1,3-7,3)	Shortridge et al., 1995
Laag geboortegewicht (< 2500 g)	2,0 (0,9-4,5)	Peelen et al., 1999; Fransman et al., 2007a
Aangeboren afwijkingen	1,6 (0,9-2,9)	Lorente et al., 2000; Dranitsaris et al., 2005
Spontane abortus	1,5 (1,1-1,9)	Dranitsaris et al., 2005
Vroeggeboorte (< 37 weken)	1,2 (0,6-2,9)	Fransman et al., 2007a
Doodgeboorte	1,2 (0,7-1,8)	Dranitsaris et al., 2005; Fransman et al., 2007a
Tijd tot zwangerschap (> 6 maanden)	1,0 (0,7-1,2)	Peelen et al., 1999; Fransman et al., 2007a

De Odds Ratio's zijn afgerond tot op 1 decimaal. Voor definities van de verschillende effecten op de voortplanting en van 'onzekerheid': zie de voorgaande tekst.

Anesthesiegassen

Epidemiologisch onderzoek

De laatste 40 jaar zijn de effecten van blootstelling aan anesthesiegassen op de voortplanting bij mensen een reden tot zorg geweest. Het gevolg was dat er een groot aantal epidemiologische studies is uitgevoerd naar het effect van anesthesiegassen op de voortplanting bij personeel van operatiekamers, voornamelijk anesthesisten en anesthesieassistenten. De blootstelling is altijd inhalatoir.

De epidemiologische studies bij ziekenhuispersoneel uitgevoerd in diverse landen laten tegenstrijdige resultaten zien. Met name de oudere studies zijn veelal retrospectieve cohort studies aan de hand van vragenlijsten. De recall bias in deze vragenlijsten kunnen de betrouwbaarheid van deze studies beïnvloeden. De blootstelling is niet daadwerkelijk gemeten maar wordt bepaald aan de hand van de vragenlijsten en er mag verwacht worden dat de blootgestelde groep de lijst nauwgezet zal invullen en onvolledige zwangerschappen en aangeboren afwijkingen eerder zal melden dan de niet blootgestelde controlegroep. Daarnaast kent een aantal studies erg kleine groepen.

Van groot belang is de keuze van de niet-blootgestelde controlegroep. Deze moet zo veel mogelijk identiek zijn aan de blootgestelde groep behalve de blootstelling. Boivin (1997) concludeerde op basis van gegevens uit een studie van Savitz et al. (1990) dat een controlegroep van niet-werkende vrouwen ten opzichte van aan anesthesiegassen blootgestelde en dus werkende vrouwen niet geschikt is.

In opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) is in Nederland onderzoek uitgevoerd door deskundigen van TNO en de universiteiten van Nijmegen, Utrecht en Wageningen (Peelen et al., 1999; Roeleveld, 2002). In dit onderzoek, dat de periode 1990 - 1997 omvatte, werd ziekenhuispersoneel onderzocht op schadelijke effecten op de voortplanting.

Peelen et al. (1999) geven een overzicht van de resultaten van een veertiental studies waarvan de onderzoekspopulatie bestond uit operatiekamerpersoneel (Tabel B3.6). Het merendeel van de oudere studies, op een na alle retrospectieve cohort studies, liet een positieve correlatie zien tussen blootstelling en het voorkomen van spontane abortus. In drie studies werd een dergelijke correlatie niet gevonden. Het gaat hier om blootstelling van verpleegkundigen van algemene ziekenhuizen, operatiekamer verpleegkundigen en personeel werkzaam op afdelingen waar blootstelling aan anesthesiegassen had kunnen plaatsvinden. Opmerkelijk is dat een van deze studies een retrospectieve cohort studie is (Axelsson en Rylander, 1982), een registry linked studie (Ericson en Kallen, 1985) en een studie een case-control studie (Hemminki et al., 1985). Er werd geen verhoogde kans gevonden op het krijgen van een spontane abortus voor vrouwen waarvan de man werd blootgesteld.

De correlatie tussen blootstelling en het voorkomen van aangeboren afwijkingen was minder duidelijk. In een aantal studies werd een verhoogde kans op kinderen met aangeboren afwijkingen waargenomen. Peelen et al. (1999) trekken in een aantal studies de waarde van deze resultaten in twijfel omdat zij redeneren dat aangeboren afwijkingen bij uitstek een eindpunt is waar recall bias een rol kan spelen bijvoorbeeld door rapportage van minor effecten. In vier studies werd geen correlatie gevonden.

Een onderzoek in Nederland met een kleine onderzoekspopulatie toonde aan dat bij vrouwelijke anesthesisten maar ook bij vrouwen van mannelijke anesthesisten de kans op een spontane abortus groter was als zij ook als anesthesist werkzaam waren (Rejger, 1980).

Omdat er geen epidemiologische studie is die een duidelijke causale relatie laat zien tussen blootstelling aan anesthesiegassen en reproductieproblemen vanwege de eerder geschetste problemen, zou het samenvoegen van gegevens uit verschillende studies met vrijwel gelijke studiepopulaties, blootstelling en eindpunten een meer betrouwbare overall Relatieve Risico kunnen opleveren. Ondanks dat het eigenlijk niet gerechtvaardigd is om individuen uit de ene studie rechtstreeks te vergelijken met die uit een andere studie, vermindert het combineren van de verschillende Relatieve Risico's van de verschillende studies mogelijk de kans dat een relatie per toeval ontstaat.

Tabel B3.6. Literatuur betreffende de beroepsmatige blootstelling aan anesthesiegassen

Blootgestelden aan cytostatica	Land	Type onderzoek	Aangeboren afwijkingen OR (95% BI)	Spontane abortus OR (95% BI)	Laag geboortegewicht OR (95% BI)	Referentie
Anesthesiemedewerkers	USA	retrospective cohort		<u>3,5 (p=0,05)</u>		Cohen et al., 1971
Vrouwelijke anesthesieverpleegkundigen	FIN	retrospective cohort		<u>1,2 (p<0,05)</u>		Rosenberg en Kires, 1973
Anesthesisten en anesthesie-assistenten	USA	retrospective cohort	<u>2,0 (p<0,07)</u>	<u>1,9 (p<0,05)</u>		ASA, 1974
Vrouwelijke anesthesieassistenten	USA	retrospective cohort	<u>2,9 (p<0,005)</u>			Corbett et al., 1974 ¹⁾
Vrouwelijk OK-personeel	UK	retrospective cohort	<u>3,7 (p<0,01)</u>	<u>2,7 (p<0,001)</u>		Knill-Jones et al., 1975
Mannelijk OK-personeel			<u>1,4 (p<0,01)</u>	1,1 (0,7-1,7)		
Vrouwelijke anesthesisten	UK	retrospective cohort	<u>3,8 (p<0,05)</u>	1,2 (p<0,05)	<u>1,5 (p<0,01)</u>	Pharoah et al., 1977
Vrouwelijke anesthesisten	NL	retrospective cohort		<u>20% vs 0% (p<0,1)</u>		Rejger, 1980 ¹⁾
Mannelijke anesthesisten				9% vs 6%		
Vrouwelijke anesthesisten en OK-personeel	B	retrospective cohort	1,4 (0,5-3,6)	<u>1,6 (0,9-2,5)</u>		Lauwerys et al., 1981
Mannelijke anesthesisten en OK-personeel			1,0 (0,4-2,5)	1,1 (0,7-1,8)		
Blootgestelde vrouwen	ZWE	retrospective cohort		1,4 (p=0,6) 1,7 (p=0,1) ²⁾		Axelsson en Rylander, 1982
Vrouwelijke verpleegkundigen	ZWE	registry linkage	4 vs 6%		4 vs 3%	Ericson et al., 1985 ¹⁾
Vrouwelijke verpleegkundigen	FIN	case-control	1,2 (0,3-4,6)	1,2 (0,7-2,4)		Hemminki et al., 1985
Vrouwelijke blootgestelde ziekenhuismedewerkers	CAN	retrospective cohort	<u>2,2 (1,7-3,0)</u>	<u>2,0 (1,5-2,6)</u>		Guirguis et al., 1990
Mannelijke blootgestelde ziekenhuismedewerkers			<u>1,5 (1,0-2,1)</u>	<u>2,3 (1,7-3,1)</u>		
Blootgestelde vrouwelijke verpleegkundigen	USA	case-control	<u>1,4 (0,6-3,7)</u> <u>6,3 (1,5-25,5) ³⁾</u>			Matte et al., 1993 ^{1,4)}
Vrouwelijke OK-verpleegkundigen	F	retrospective cohort	<u>3,5 (1,2-10,2)</u>	<u>1,9 (1,1-3,5)</u>		Saurel-Cubizolles et al., 1994
Mannelijke tandartsen	USA	retrospective cohort	0,9 1,0 ²⁾	<u>1,1 (1,0-1,4)</u> <u>1,5 (1,3-1,8) ³⁾</u>		Cohen et al., 1980
Vrouwelijke tandartsassistenten			<u>1,6 (p<0,01)</u> 1,4 (p=0,12) ²⁾	<u>1,8 (p<0,01)</u> <u>2,4 (p<0,01) ³⁾</u>		
Tandartsassistenten	USA			<u>2,6 (1,3-5,0)</u>		Rowlands et al., 1995
Afstuderende dierenartsen	USA	retrospective cohort		1,5 (0,5-4,3)		Steele en Wilkins, 1996

Ontleend aan Peelen et al. (1999); statistisch significante associaties zijn onderstreept.

¹⁾ Niet gecorrigeerd voor confounders.

²⁾ Hoge blootstelling.

³⁾ Voor spina bifida.

⁴⁾ Matte et al. (1993) rapporteerden OR's voor neuraalbusdefecten 1,68 (95% BI 1,05-2,67), hazenlip/gespleten gehemelte 1,55 (95% BI 0,77-3,12), aangeboren hartafwijkingen 1,22 (95% BI 0,77-1,93), urinewegdefecten 1,62 (95% BI 0,99-2,65), en ledemaatafwijkingen 1,45 (95% BI 0,97-2,16).

Voor de periode 1970-1982 beschreven Buring et al. in 1985 een dergelijke meta-analyse. Studies die geen duidelijk relatie vertoonden met een eerdere blootstelling, die geen data over de specifieke eindpunten lieten zien, die geen vergelijkbare controlegroep hadden of die vrouwen van blootgestelde mannen onderzochten werden niet meegenomen in deze analyse. In de uiteindelijk zes overgebleven studies (eerste zes rijen van Tabel B3.6) werd een RR voor spontane abortus van 1,3 (95% BI 1,2-1,4) en voor aangeboren afwijkingen van 1,2 (95% BI 1,0-1,4) gevonden. De auteurs geven aan dat ondanks dat er een licht verhoogd risico voor spontane abortus en aangeboren afwijkingen werd gevonden, deze resultaten indicatief

zijn, omdat er geen gegevens zijn omtrent de werkelijke blootstelling en omdat sindsdien de blootstelling door allerlei veiligheidsmaatregelen verminderd is.

Een veel grotere meta-analyse naar het effect op spontane abortus over de periode van 1971 tot 1995 werd gerapporteerd door Boivin (1997). Hij gebruikte alleen peer-reviewed artikelen en studies met alleen beroepsmatige blootstelling van vrouwen. De resultaten van de geselecteerde artikelen (Tabel B3.6 aangevuld met een zestal additionele artikelen) staan weergegeven in Tabel B3.7. Hij vond een overall RR voor spontane abortus voor ziekenhuis personeel van 1,48 (95% BI 1,40-1,58). Identieke resultaten werden gevonden in de vervolgstudies. De voornaamste problemen die Boivin tegenkwam waren, de keuze van de niet-blootgestelde controlegroep vrouwen, een inadequate controle voor confounding factoren en beïnvloeding door fout of onvolledig invullen van de vragenlijsten.

Tabel B3.7. Relatieve Risico's na blootstelling aan anesthesiegassen voor verschillende beroepsgroepen

Studie karakteristieken	Aantal RR schattingen	RR (95% BI) voor spontane abortus
Alle studies	24	1,48 (1,40-1,58)
Vervolgstudies	21	1,48 (1,39-1,58)
Case-control studies	3	1,55 (1,01-2,39)
Ziekenhuispersoneel; alle studies	18	1,30 (1,21-1,41)
Ziekenhuispersoneel; alleen artsen	5	1,18 (1,04-1,34)
Ziekenhuispersoneel; anderen (kan artsen bevatten)	13	1,38 (1,26-1,52)
Ziekenhuispersoneel; alle studies 1971-1979	10	1,27 (1,16-1,39)
Ziekenhuispersoneel; alle studies 1980-1995	8	1,41 (1,21-1,63)
Tandartsassistenten	4	1,89 (1,70-2,10)
Dierenartsen en dierenartsassistenten	2	2,45 (1,25-5,02)

Ontleend aan Boivin (1997).

Ondanks dat de analyse van Boivin (1997) zowel retrospectieve cohort als case-control studies en studies bevat uit een tijd waarin de blootstelling aan anesthesiegassen in ziekenhuizen reeds aanmerkelijk was afgenomen, verschilt de uiteindelijke RR voor spontane abortus niet zoveel van die van Buring et al. (1985).

In een registry linkage studie, die minder recall bias kent dan retrospectieve studies, werd in Zweden het effect van anesthesiegassen op vroedvrouwen onderzocht (Axelsson et al., 1996; Bodin et al., 1999). De studiepopulatie bestond uit vroedvrouwen die in 1989 lid waren van de Swedish Midwives Association, die na 1940 waren geboren. Alleen zwangerschappen na 1980 werden meegenomen in de evaluatie. Blootstelling aan anesthesiegassen kende drie categorieën, geen blootstelling, gebruik van lachgas bij minder dan 50% van de geboortes en bij meer dan 50% van de geboortes. De blootstelling aan lachgas was normaliter beneden de 100 ppm; alleen in die gevallen waar de veiligheidsmaatregelen (ventilatie) niet werden toegepast, werden blootstellingen van > 500 ppm gemeten. Er werd in deze studies geen risico voor spontane abortus, laaggeboortegewicht of vroeggeboorte gevonden. Wel was het risico op bij de geboorte kleine baby's verhoogd. In dezelfde onderzoekspopulatie bestudeerden Ahlborg et al. (1996) het effect van anesthesiegassen op tijd tot zwangerschap. Om recall problemen te voorkomen werden alleen gegevens meegenomen van de laatste poging om zwanger te worden. Er werd alleen een effect waargenomen (fecundability ratio 0,64 (0,44-0,95) bij vroedvrouwen die aangaven meer dan 30 bevallingen per maand te hebben gedaan.

Peelen et al. (1999) en Roeleveld (2002) onderzochten voor Nederland het eventuele nadelige effect van blootstelling aan anesthesiegassen. De applicatiemethoden en de werkomstandigheden (veiligheidsmaatregelen) voor het operatiekamerpersoneel waren in deze studies aanmerkelijk beter dan in de oude studies. Het onderzoek heeft zich beperkt tot vrouwen werkzaam in operatiekamers: anesthesisten, anesthesiemedewerkers en operatiekamerverpleegkundigen. Om twee redenen werden mannen uitgesloten: men verwachtte dat er relatief weinig mannen in de betreffende functies werkzaam zouden zijn, waardoor eventuele

effecten toch niet of nauwelijks waarneembaar zouden zijn, en de literatuur gaf geen aanwijzingen dat er sprake zou kunnen zijn van effecten op de zwangerschap als gevolg van beroepsmatige blootstelling van de vader. De referentiegroep bestond uit verpleegkundigen van de afdelingen orthopedie, verloskunde of heelkunde omdat zij enerzijds een gelijke opleiding, sociaaleconomische status hebben en vergelijkbare fysieke en mentale belasting ondergaan en anderzijds veelal aan dezelfde chemische stoffen worden blootgesteld als operatiekamerpersoneel met uitzondering van anesthesiegassen.

Er deden 83 van de 121 benaderde ziekenhuizen mee. Alle vrouwen van 22-37 jaar oud die langer dan ten minste twee maanden in specifieke afdelingen van het ziekenhuis hadden gewerkt in de periode van 1990 tot 1997 werden benaderd. Uiteindelijk vulden 4393 (79%) de vragenlijst in; 1437 vrouwen voldeden aan de voorwaarden voor dit onderzoek (427 blootgestelden en 1.010 controles): een of meer keren zwanger geweest, bij het invullen van de vragenlijst zwanger, of vrouwen die tevergeefs probeerden zwanger te worden. In de studie werd het effect van blootstelling aan anesthesiegas op verlengde periode tot zwangerschap, doodgeboorte, spontane abortus, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en zware aangeboren afwijkingen tijdens de laatste zwangerschap bepaald. De vergelijking van operatiekamerpersoneel met de referentiegroep voor het risico op verlengde tijd tot zwangerschap en spontane abortus zijn uitgevoerd voor het totale aantal laatste zwangerschappen, de analyses voor de andere eindpunten met het totale aantal levendgeboren kinderen.

Operatiekamerpersoneel consumeerde meer alcohol, was meer blootgesteld aan desinfectanten en ioniserende straling, moest vaker zwaar tillen en stond meer dan gewone verpleegkundigen. Verpleegkundigen uit de controlegroep werden meer blootgesteld aan antibiotica en stonden meer onder tijdsdruk. Voor deze verschillen werd gecorrigeerd.

Tabel B3.8. Odds Ratio (95% BI) voor effecten op de voortplanting bij operatiekamerpersoneel

Eindpunten	Referentiegroep	OK-personeel algemeen		OK-personeel aanwezig bij inleiden		OK-personeel aanwezig bij sluderoperaties	
	N (%)	N (%)	OR (95% BI)	N (%)	OR (95% BI)	N (%)	OR (95% BI)
Aantal zwangerschappen	938	401		307		134	
Tijd tot zwangerschap (> 12 mnd)	81 (9)	31 (8)	0,7 (0,4-1,0) ¹⁾	28 (9)	1,1 (0,7-1,7)	14 (10)	1,2 (0,7-2,2)
Aantal zwangerschappen	1010	427		323		147	
Spontane abortus	52 (5)	28 (7)	1,0 (0,6-1,8) ²⁾	25 (8)	1,6 (0,9-2,5)	14 (10)	1,9 (1,1-3,6)
Aantal levendgeborenen	918	389		292		128	
Vroeggeboorte	47 (5)	33 (8)	1,4 (0,7-2,8) ³⁾	26 (9)	2,0 (1,2-3,4) ⁴⁾	10 (8)	1,6 (0,8-3,2)
Aantal levendgeborenen	894	373		280		125	
Laag geboortegewicht	36 (4)	23 (6)	1,3 (0,6-2,9) ⁵⁾	18 (6)	1,1 (0,6-2,3)	8 (6)	1,4 (0,5-3,6)
Aantal levendgeborenen	952	397		296		133	
Aangeboren afwijkingen ⁶⁾	28 (3)	18 (5)	1,8 (1,0-4,1) ⁷⁾	11 (4)	1,3 (0,6-2,6)	5 (4)	1,3 (0,5-3,4)

Ontleend aan Peelen et al. (1999); statistisch significante associaties zijn onderstreept.

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval.

¹⁾ Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, en steriliserende/desinfecterende middelen.

²⁾ Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en soort dienst.

³⁾ Gecorrigeerd voor alcoholgebruik, sjuwen, staan, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en ioniserendestraling

⁴⁾ Gecorrigeerd voor alcoholgebruik en graviditeit.

⁵⁾ Gecorrigeerd voor prematuriteit, sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en antibiotica.

⁶⁾ Aangeboren afwijkingen gedefinieerd conform criteria EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies).

⁷⁾ Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en soort dienst.

Er werd geen verhoogd risico gevonden voor verlengde tijd tot zwangerschap na blootstelling aan anesthesiegassen (Tabel B3.8). Het verhoogde risico dat ongecorrigeerd werd gevonden op spontane abortus en laaggeboortegewicht verdween na correctie voor beroepsblootstellingen. Voor vroeggeboortes neemt het risico na blootstelling aan anesthesiegassen toe na correctie voor de confounder alcoholgebruik (OR 1,9; 95% BI 1,2-3,0) maar blijft gelijk na correctie voor beroepsblootstellingen.

Het risico op het krijgen van kinderen met aangeboren afwijkingen bij operatiekamerpersoneel nam toe na correctie voor beroepsblootstellingen. De meeste aangeboren afwijkingen waren afwijkingen aan spieren en

skelet, urinewegen en genitaliën. Bij operatiekamermedewerkers was het aantal levend geboren jongetjes lager (47% *versus* 52% in controle groep) dan normaliter 51% jongetjes in de algemene populatie.

Om te onderzoeken of specifieke werkplekomstandigheden van belang zouden zijn bij de gevonden (verhoogde) risico's, werd het operatiekamerpersoneel verdeeld in twee groepen op basis van het wel of niet aanwezig zijn bij de inleiding van operaties of bij sluderoperaties (knippen van amandelen). Operatiekamer verpleegkundigen, aanwezig bij het inleiden van de operatie of bij sluderoperaties, lopen een verhoogd risico op spontane abortus. Een hoger risico op vroeggeboorte werd alleen gevonden voor verpleegkundigen die aanwezig zijn bij het inleiden van een operatie.

Ondanks eventuele methodologische tekortkomingen zijn de auteurs van mening dat het verantwoord is te concluderen dat vrouwen die tot 5 jaar geleden in een operatiekamer hebben gewerkt een enigszins verhoogd risico lopen op spontane abortus, vroeggeboorte en kinderen met aangeboren afwijkingen. Na correctie voor relevante beroepsblootstellingen zodat de Odds Ratio's indicatief zijn voor blootstelling aan anesthesiegassen alleen, blijft alleen het risico voor aangeboren afwijkingen bestaan (Tabel B3.7). De resultaten komen volgens de auteurs goed overeen met de literatuur, waarin het risico op aangeboren afwijkingen vaak wordt gerapporteerd, evenals trouwens het risico op spontane abortus dat hier niet wordt gevonden. Het gevonden verhoogde risico op vroeggeboorte en de verlaagde geslachtsratio bij operatiekamerpersoneel wordt niet in de literatuur beschreven.

In de 'Generation R' studie werd recent het effect van anesthesiegassen en cytostatica onderzocht bij zwangere vrouwen uit Rotterdam (A. Burdorf, persoonlijke mededeling). Onderscheid tussen blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica, gerapporteerd als een blootstellinggroep, kan niet worden gemaakt. Een verhoogd risico voor een van de onderzochte eindpunten, de verlengde tijd tot zwangerschap, vroeggeboorte en laag geboortegewicht, werd niet gevonden (Tabel B3.9).

Dat blootstelling aan anesthesiegassen in ieder geval een risico oplevert voor de blootgestelde, blijkt uit een aantal recente genotoxiciteitsstudies. In ziekenhuizen in Kroatië (Rozgaj et al., 2001), Slovenië (Bilban et al., 2005) en Zuid India (Chandrasekhar et al., 2006) werd een toename gevonden in perifere bloedcellen met micronucleï en/of chromosoomaberraties bij anesthesisten, anesthesiemedewerkers en andere medewerkers die met anesthesiegassen in aanraking kwamen. Hoerauf et al. (1999) toonden een toename aan in cellen met sister chromatid exchanges in bloed van Oostenrijkse dierenartsen. Een toename in bloedcellen met micronucleï werd eveneens gevonden maar deze toename was niet statistisch significant.

De positieve resultaten werden gevonden in somatische cellen. Dit betekent niet automatisch dat anesthesiegassen ook in geslachtscellen genotoxisch zijn. De positieve resultaten in de micronucleustesten zijn in zoverre interessant omdat dit ook indicatief kan zijn voor de mogelijkheid dat anesthesiegassen aneugeen zijn. Mocht dit in geslachtscellen ook gebeuren dan is dit een aanwijzing dat blootstelling aan anesthesiegassen bijvoorbeeld het downsyndroom kan induceren.

Epidemiologisch onderzoek in andere beroepsgroepen met blootstelling aan anesthesiegassen

Naast personeel van ziekenhuizen worden er meer beroepsgroepen blootgesteld aan anesthesiegassen. Peelen et al. (1999) maken melding van blootstelling in tandartsenpraktijken, dierenartspraktijken, en onder ambulance personeel. Blootstelling van deze beroepsgroepen wordt hoger geschat dan de blootstelling van ziekenhuismedewerkers mede door een andere manier van toepassing van anesthesiegassen en door vaak mindere veiligheidsmaatregelen.

In Peelen et al. (1999) worden twee epidemiologische studies genoemd waarin het effect van blootstelling aan anesthesiegassen in tandartspraktijken wordt onderzocht (Tabel B3.7).

Er werd een verhoogd risico gevonden op spontane abortus bij tandartsassistenten, vrouwelijke tandartsen en bij vrouwen van mannelijke tandartsen. Een dergelijk duidelijk risico van vrouwen van blootgestelde mannen werd niet waargenomen bij vrouwen van mannelijk operatiekamerpersoneel. Een mogelijke reden is de hogere blootstelling van tandartsen. Bij blootgestelde vrouwelijke tandartsen maar niet bij vrouwen van blootgestelde mannelijke tandartsen werd ook een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen gevonden.

In de reeds eerder genoemde meta-analyse van Boivin (1997) wordt er op basis van drie studies een OR berekend van 1,89 (95% BI 1,70-2,10) voor tandartsassistenten.

In Peelen et al. (1999) wordt een epidemiologische studie vermeld naar het effect van anesthesiegassen bij dierenartsen. De onderzoekspopulatie bestond uit vrouwen die tussen 1980 en 1990 studeerden voor dierenarts. Peelen et al. (1999) rapporteren dat er geen verhoogd risico is voor spontane abortus, ondanks dat er OR's van 1,5 (kleine dieren) en 2,1 (grote dieren, paarden) werden gevonden.

De meta-analyse van Boivin (1997) laat een OR zien van 2,45 (95% BI 1,25-5,02) voor dierenartsen en dierenartsassistenten.

In een case-control studie onderzochten Johnson et al. (1987) het effect van anesthesiegassen bij (waarschijnlijk) dezelfde populatie (af-)studerende dierenartsen (geregistreerd bij de American Veterinary Medical Association), uitgebreid met mannelijke dierenartsen en dierenartsassistenten. Er werd een statistisch significant verhoogd risico gevonden voor spontane abortus bij dierenartsassistenten. Na correctie voor X-rays is dit effect niet meer statistisch significant. Blootstelling in dierenartspraktijken aan anesthesiegassen veroorzaakt geen verhoogd risico op het krijgen van kinderen met aangeboren afwijkingen bij zowel dierenartsen als dierenartsassistenten (Tabel B3.9).

Tabel B3.9. Odds Ratio's (95% BI) voor effecten op de voortplanting bij vrouwelijke dierenartsen of dierenartsassistenten blootgesteld aan anesthesiegassen en afval van anesthesiegassen

Blootstelling	Spontane abortus		Aangeboren afwijkingen
	Vrouwelijke dierenartsen	Dierenarts-assistenten	Vrouwelijke dierenartsen
Anesthesiegas	3,11 (0,94-10,38)	2,56 (1,07-6,11)	0,32 (0,12-0,81)
Anesthesiegas gecorrigeerd voor X-rays	2,86 (0,86-9,53)	2,25 (0,92-5,52)	0,33 (0,12-0,90)
Lachgas gecorrigeerd voor X-rays	0,74 (0,36-1,52)	2,18 (0,91-5,20)	0,25 (0,06-1,06)

Ontleend aan Johnson et al. (1987).

Tabel B3.10. Odds Ratio (95% BI) voor effecten op de voortplanting bij operatiekamerpersoneel

Eindpunten	Referentiegroep	OK-personeel algemeen		OK-personeel aanwezig bij inleiden		OK-personeel aanwezig bij sluderoperaties	
		N (%)	OR (95% BI)	N (%)	OR (95% BI)	N (%)	OR (95% BI)
Aantal zwangerschappen	938	401		307		134	
Tijd tot zwangerschap (> 12 mnd)	81 (9)	31 (8)	0,7 (0,4-1,0) ¹⁾	28 (9)	1,1 (0,7-1,7)	14 (10)	1,2 (0,7-2,2)
Aantal zwangerschappen	1010	427		323		147	
Spontane abortus	52 (5)	28 (7)	1,0 (0,6-1,8) ²⁾	25 (8)	1,6 (0,9-2,5)	14 (10)	1,9 (1,1-3,6)
Aantal levendgeborenen	918	389		292		128	
Vroeggeboorte	47 (5)	33 (8)	1,4 (0,7-2,8) ³⁾	26 (9)	2,0 (1,2-3,4) ⁴⁾	10 (8)	1,6 (0,8-3,2)
Aantal levendgeborenen	894	373		280		125	
Laag geboortegewicht	36 (4)	23 (6)	1,3 (0,6-2,9) ⁵⁾	18 (6)	1,1 (0,6-2,3)	8 (6)	1,4 (0,5-3,6)
Aantal levendgeborenen	952	397		296		133	
Aangeboren afwijkingen ⁶⁾	28 (3)	18 (5)	1,8 (1,0-4,1) ⁷⁾	11 (4)	1,3 (0,6-2,6)	5 (4)	1,3 (0,5-3,4)

Ontleend aan Peelen et al. (1999); statistisch significante associaties zijn onderstreept.

OR: Odds Ratio met 95% BI: betrouwbaarheidsinterval.

¹⁾ Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, en steriliserende/desinfecterende middelen.

²⁾ Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en soort dienst.

³⁾ Gecorrigeerd voor alcoholgebruik, sjuwen, staan, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en ioniserendstraling.

⁴⁾ Gecorrigeerd voor alcoholgebruik en graviditeit.

⁵⁾ Gecorrigeerd voor prematuriteit, sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en antibiotica.

⁶⁾ Aangeboren afwijkingen gedefinieerd conform criteria EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies).

⁷⁾ Gecorrigeerd voor sjuwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en soort dienst.

Conclusie RR's en OR's voor effecten op de voortplanting door beroepsmatige blootstelling aan anesthesiegassen

De Odds Ratio's voor de relevante effecten op de voortplanting die worden gerapporteerd door Peelen et al. (1999) worden gebruikt voor de schattingen die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast

(Tabel B3.10). Na een omvangrijke literatuursearch zijn dit de enige gegevens die voor de Nederlandse situatie gevonden zijn. Betere data uit omliggende landen met ongeveer dezelfde arbeidsomstandigheden als in Nederland zijn niet voorhanden.

Bestrijdingsmiddelen

Spontane abortus

Verschillende reviews concludeerden dat er indicaties zijn dat blootstelling aan bestrijdingsmiddelen kan bijdragen aan spontane abortus (Sever et al., 1997; Garcia et al., 2003; Hanke en Jurewicz, 2004; Kumar et al., 2004; Toft et al., 2004; Figa-Talamanca, 2006; Bretveld et al., 2006). De Odds Ratio's (OR) en Relatieve Risico's (RR) uit de in deze reviews genoemde studies van de laatste tien jaar variëren van 1,1 tot 7,6.

In een recent Nederlands onderzoek naar de vruchtbaarheid onder mannen en vrouwen werkzaam in de bloementeel onder glas, die voor de eerste keer zwanger werden, werd een verhoogd risico gevonden voor spontane abortus. In deze retrospectieve studie werden mannen en vrouwen werkzaam in de glastuinbouw vergeleken met een niet-blootgestelde referentiegroep (bestaande uit schoonmakers, winkeliers, winkelpersoneel en marktkoopmannen en -vrouwen). Gegevens over spontane abortus en blootstelling werden met behulp van een vragenlijst verzameld (Bretveld et al., 2008). De OR's voor blootgestelde vrouwen en mannen ten opzichte van niet-blootgestelde mannen en vrouwen, welke voor de eerste keer zwanger waren zijn weergegeven in Tabel B3.11.

Tabel B3.11. Ruwe en voor confounding gecorrigeerde OR's (95% betrouwbaarheidsinterval) voor de verschillende effecten op de voortplanting onder blootgestelde vrouwen en mannen werkzaam in de bloementeel die voor het eerst zwanger zijn

Eindpunt	Ruwe OR (95% BI)		Gecorrigeerde OR (95% BI)	
	Blootgestelde vrouwen	Blootgestelde mannen	Blootgestelde vrouwen	Blootgestelde mannen
	N = 43	N=100	N=43	N=100
Verlengde TTZ (> 12 mnd) ¹⁾	<u>2,28 (1,03-5,05)</u>	1,27 (0,64-2,52)	1,90 (0,81-4,44) ²⁾	1,46 (0,79-3,06) ²⁾
Spontane abortus ³⁾	2,91 (0,92-7,63)	1,17 (0,43-3,16)	<u>4,00 (1,14-14,0) ⁴⁾</u>	1,17 (0,36-3,84) ⁴⁾
Laag geboortegewicht ^{5,6)}	2,36 (0,52-10,6)	0,66 (0,18-2,43)	2,16 (0,47-9,97) ⁷⁾	0,64 (0,17-2,40) ⁷⁾
Aangeboren afwijkingen ⁵⁾	1,34 (0,17-10,1)	0,75 (0,16-3,49)	1,12 (0,13-9,86) ⁸⁾	0,87 (0,17-4,25) ⁸⁾

Ontleend aan Bretveld et al. (2008); positieve associaties zijn onderstreept.

¹⁾ Het aantal observaties in de analyse van de TTZ bedroeg: een controlegroep van 218 personen, 38 blootgestelde vrouwen, 76 blootgestelde mannen; 62 zwangerschappen zijn uitgesloten omdat deze ongepland waren en van 29 zwangerschappen was de TTZ onbekend.

²⁾ Gecorrigeerd voor de leeftijd en het vitaminegebruik van de vrouw en voor het roken van de man.

³⁾ Het aantal observaties in de analyse van spontane abortus bedroeg: een controlegroep van 259 personen, 31 blootgestelde vrouwen, 86 blootgestelde mannen; 47 koppels waren nog zwanger ten tijde van de analyse.

⁴⁾ Gecorrigeerd voor de leeftijd en het vitaminegebruik van de vrouw.

⁵⁾ Het aantal observaties in de analyse van de levendgeborenen: een controlegroep van 235 personen, 24 blootgestelde vrouwen, 79 blootgestelde mannen; 38 zwangerschappen eindigde in een spontane abortus, doodgeborenen, of andere negatieve uitkomst (zoals een buitenbaarmoederlijke zwangerschap).

⁶⁾ Gecorrigeerd voor de leeftijd van het kind.

⁷⁾ Gecorrigeerd voor de leeftijd en het roken van de vrouw.

⁸⁾ Gecorrigeerd voor de leeftijd van de vrouw en het opleidingsniveau van de man.

Ondanks enkele methodologische beperkingen van deze studie worden de in dit onderzoek gevonden OR's van 4,0 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,1-14,0) voor blootgestelde vrouwen en 1,2 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,4-3,8) gekozen als uitgangspunt voor de berekening van de ziektelast.

Verminderde spermakwaliteit

In een recent literatuuroverzicht van de verschillende studies die de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en de kwaliteit van sperma onderzochten, werden voor een aantal bestrijdingsmiddelen (waaronder dibromochloorpropan, ethyleendibromide en kepon) duidelijke effecten op de kwaliteit van het sperma waargenomen. Omdat deze bestrijdingsmiddelen zulke ernstige effecten kunnen veroorzaken, zijn deze effecten ook in kleine epidemiologische studies gemakkelijk te detecteren. Voor de detectie van meer subtiele effecten zijn grotere studies met een andere opzet nodig omdat de inter- en intra-individuele variatie in spermakwaliteit groot is. Bretveld et al. (2007) concludeerden dat de meer recente studies waarin de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en spermakwaliteit werd onderzocht inconsistente resultaten op hebben geleverd. Een mogelijke verklaring voor dit gebrek aan bewijs voor een relatie tussen

blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en een verminderde spermakwaliteit is dat veel van de tot nog toe uitgevoerde studies geen goede controlegroep en/of gedetailleerde blootstellingmetingen hebben meege-nomen, waardoor de kans op misclassificatie groot is (Bretveld et al., 2007).

In een Nederlandse patiënt-controle onderzoek uit 1999 werd geen significante associatie gevonden tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en spermakwaliteit bij 899 patiënten die hun eerste consult bij de onvruchtbaarheidskliniek hadden. De blootstelling aan pestiden werd in deze studie bepaald met behulp van beroepsspecifieke vragenlijsten en een job exposure matrix. De Odds Ratio's voor patiënten (met een spermaconcentratie $< 20 \times 10^6$ per ml, $< 50\%$ spermamotiliteit, of $< 14\%$ sperma met een normale morfologie) ten opzichte van de referentiegroep (met een spermaconcentratie $\geq 20 \times 10^6$ per ml, $\geq 50\%$ spermamotiliteit, en $\geq 14\%$ sperma met een normale morfologie) bedroegen: 1,82 (95% BI: 0,40-8,25) voor herbi-ciden, 2,68 (95% BI: 0,33-7,06) voor fungiciden, 1,52 (95% BI: 0,33-7,06) voor insecticiden en 1,22 (95% BI: 0,34-4,21) voor bestrijdingsmiddelen in het algemeen (Tielemans et al., 1999).

In een recentere longitudinale studie onder 33 Nederlandse mannen werkzaam in de bloemeteelt onder glas werd de associatie tussen dermale blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en spermaparameters onderzocht. De blootstelling in deze studie werd bepaald aan de hand van een maandelijkse vragenlijst en een semi-kwantitatieve methode voor het inschatten van dermale blootstellen (DREAM). Onder mannen werkzaam in de bloemeteelt werd een lage spermakwaliteit met betrekking tot de morfologie en motiliteit gevonden, maar werd geen dosis-effect relatie waargenomen. Daarnaast werd geen vergelijking met een niet-bloot-gestelde groep gemaakt (Bretveld et al., 2007).

Op basis van de bovenstaande resultaten worden de resultaten van de studie van Tielemans et al. (1999) als uitgangspunt voor de berekening van de ziektelast gekozen: een OR van 1,2 met een 95% BI van 0,3-4,2 voor bestrijdingsmiddelen in het algemeen.

Verlengde TTZ

In 2004 concludeerden Hanke en Jurewicz dat resultaten uit studies over blootstelling aan bestrijdingsmid-delen en een verlengde TTZ geen consistent beeld laten zien (Hanke en Jurewicz, 2004). In een recent lite-ratuuroverzicht van verschillende studies over de relatie tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en effecten op het vrouwelijke reproductiesysteem werd geconcludeerd dat er mogelijk een relatie is tussen blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en een verlengde TTZ (Bretveld et al., 2006).

In een Nederlandse cohort studie (de Generation R studie) werd een Odds Ratio van 1,80 voor vrouwen gevonden die niet significant was (A. Burdorf, persoonlijke mededeling). In de Nederlandse studie van Bretveld et al. (2007b) naar de vruchtbaarheid onder mannen en vrouwen werkzaam in de bloemeteelt onder glas werden Odds Ratio's gevonden van 1,9 (95% BI: 0,8-4,4) voor vrouwen en 1,5 (95% BI: 0,8-3,1) voor mannen (zie Tabel B3.11).

Op basis van de bovenstaande studies worden de volgende Odds Ratio's als uitgangspunt voor de bereke-ning van de ziektelast gekozen: OR = 1,9 (95% BI: 0,8-4,4) voor vrouwen, en OR = 1,5 (95% BI: 0,8-3,1) voor mannen.

Laag geboortegewicht

Hanke en Jurewicz concludeerden in 2004 dat de data over het effect van blootstelling aan bestrijdingsmid-delen op een laag geboortegewicht inconsistent zijn (Hanke en Jurewicz, 2004). Ondanks dat er in de mees-te studies geen associatie is gevonden, geven studies uit Brazilië, Indonesië en Polen een indicatie voor verder onderzoek.

In een Nederlandse studie (Bretveld et al., 2007b) werden Odds Ratio's van 2,16 (95% BI: 0,47-9,97) voor vrouwen en 0,64 (95% BI: 0,17-2,40) voor mannen gevonden (zie Tabel B3.11). In een Nederlandse cohort studie (de Generation R studie) werd een Odds Ratio van 2,45 (95% BI: 1,11-5,39) en een Populatie Attri-butief Risico (PAR) van 0,7% gevonden (A. Burdorf, persoonlijke mededeling).

Op basis van de bovenstaande studies worden de volgende resultaten als uitgangspunt voor de berekening van de ziektelast gekozen: PAR = 0,7% voor vrouwen, en een OR van 0,64 (95% BI: 0,17-2,40) voor mannen.

Neuraalbuisdefecten

Een aantal studies wijzen op een associatie tussen agrarisch werk en neuraalbuisdefecten. Het epidemiologisch bewijs is echter te beperkt om het risico op neuraalbuisdefecten aan een specifieke beroepsmatige blootstelling toe te schrijven (Thulstrup en Bonde, 2006).

Aangezichtsspletten

Er is weinig epidemiologisch bewijs voor de relatie tussen aangezichtsspletten en blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op de werkplek (Thulstrup en Bonde, 2006; Bretveld et al., 2006). Daarom is het niet mogelijk het risico op aangezichtsspletten door blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op de werkplek te kwantificeren.

Afwijkingen aan hart en bloedvaten

Door gebrek aan epidemiologische gegevens (Thulstrup en Bonde, 2006; Bretveld et al., 2006) is het niet mogelijk het risico op afwijkingen aan hart en bloedvaten door blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op de werkplek te kwantificeren.

Urogenitaalafwijkingen

De beschikbare studies zijn van onvoldoende kwaliteit/omvang om conclusies te trekken (Thulstrup en Bonde, 2006).

Afwijkingen in/aan ledematen

Enkele studies vonden een associatie tussen agrarisch werk en reductiedefecten, terwijl andere studies geen associaties vinden (Hanke en Jurewicz, 2004; Thulstrup en Bonde, 2006). Door dit gebrek aan epidemiologisch bewijs is het niet mogelijk het risico op afwijkingen aan de ledematen door blootstelling aan bestrijdingsmiddelen op de werkplek te bepalen.

Aangeboren afwijkingen in het algemeen

In een Nederlandse studie van Bretveld et al. (2007b) werden een Odds Ratio's van 1,12 (95% BI: 0,13-9,86) voor vrouwen en 0,87 (95% BI: 0,17-4,25) gevonden (zie Tabel B3.11). De resultaten van deze studie worden als uitgangspunt voor de berekening van de ziektelast gekozen.

Oplosmiddelen

Er zijn veel epidemiologische studies naar de effecten van blootstelling aan oplosmiddelen op de voortplanting gepubliceerd. Omdat het binnen dit project niet mogelijk is om alle individuele studies te beoordelen, is voor de keuze van de risicogetallen gebruikgemaakt van gegevens die door de Commissie Oplosmiddelen en Reproductie geëvalueerd zijn ten behoeve van een dit jaar te verschijnen rapport over organische oplosmiddelen en effecten op de voortplanting (GR, 2008). In Tabel B3.12 zijn de Odds Ratio's voor de relevante effecten op de voortplanting die als basis dienen voor berekeningen van de ziektelast samengevat. Voor de keuze van de risicogetallen is zoveel mogelijk gebruikgemaakt van de meest recente gegevens uit Nederland of landen met vergelijkbare levens- en arbeidsomstandigheden. Daarnaast is de voorkeur gegeven aan studies waarin de gevolgen van blootstelling binnen bepaalde industriële branches of organische oplosmiddelen als groep is onderzocht in plaats van onderzoek naar de gevolgen van blootstelling aan één specifieke stof. Voor een uitgebreide bespreking van de onderliggende epidemiologische studies wordt verwezen naar het concept rapport van de Gezondheidsraad (GR, 2008).

Tabel B3.12. Schatting van de risico's op effecten op de voortplanting als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan oplosmiddelen

Land	Blootstelling		OR 95% BI	Referentie *
	oplosmiddel/industrie	man/vrouw		
Spontane abortus				
Finland	Schilders (inclusief het onderhoud van huizen)	man	3,3 (1,6-6,8)	Taskinen et al., 1989
USA	Organische oplosmiddelen	vrouw	2,2 (1,2-4,1)	Lindbohm et al., 1990
Verlengde TTZ				
België	Ethyleenglycoethers (schilders)	man	3,11 (p=0,004)	Veulemans et al., 1993
Zweden	Organische oplosmiddelen (schilders)	vrouw	1,2 (1,1-1,3)	Wennborg et al., 2001
Spermakwaliteit				
Frankrijk	Ethyleenglycoethers (schilders)	man	4,5 (1,3-15,0) (spermamotiliteit) 3,6 (1,3-9,7) (sperma morfologie)	Multigner et al., 2007
Aangeboren afwijkingen				
Europa	Glycoethers	vrouw	1,4 (1,1-1,9) (alle afwijkingen)	Cordier et al., 1997

* De in deze tabel geciteerde referenties zijn niet opgenomen in de literatuurlijst; ze zijn geciteerd op basis van hun vermelding in het openbare concept rapport van de Gezondheidsraad (GR, 2008).

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl