



Uttalelse fra Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

15. juni 2006

Vurdering av mankozebs helseskadelige potensial og mobiliteten til hovedmetabolitten ETU under norske forhold

BAKGRUNN

Forskere ved STAMI har utført en studie av norske landbruksfamilier, og mener på grunnlag av denne at det kan være en sammenheng mellom medfødte misdannelser i nevrallrøret hos barn og eksponering for plantevernmidlet mankozeb som brukes ved potetproduksjon (Nordby *et al.* 2005). Mattilsynet iverksatte ingen umiddelbare tiltak i forhold til bruken av mankozeb da studien ble kjent, men mente det var behov for en vurdering av forskningsresultatene. Den 25. mai 2005 ba derfor Mattilsynet VKM foreta en vurdering av resultatene og metoden som er benyttet i studien. Studien av Nordby *et al.* (2005) ble fremlagt og foreløpig vurdert av VKMs Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte den 14. juni 2005. I tillegg til faggruppens medlemmer deltok fem *ad hoc*-eksperter i gjennomgangen. Faggruppens konklusjon lød som følger: ”Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at det bør gjøres en full risikovurdering av mankozeb i inneværende år. VKM Faggruppe 2 finner det også nødvendig at uavhengige epidemiologer foretar en vurdering av kvalitet og utsagnskraft av studien til Nordby *et al.* (2005). VKM vil sørge for at den uavhengige epidemiologiske gjennomgangen blir utført som en del av risikovurderingen.” Med grunnlag i faggruppens uttalelse fremmet Mattilsynet 16. november 2005 en ny bestilling til VKM. VKMs svar på denne ble vedtatt av Faggruppe 2 på et møte 4. mai 2006. Tre *ad hoc*-eksperter fra Sverige ble i forkant engasjert av faggruppen for å gi en skriftlig vurdering av kvalitet og utsagnskraft i studien av Nordby *et al.* 2005. Svaret fra VKM vil inngå som del av grunnlaget for Mattilsynets vurdering av om revurderingen av mankozeb bør fremskyndes. Ordinær revurdering av mankozeb er planlagt i 2008.

OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Oppdraget per 16. november 2005 lyder som følger:

”Mattilsynet har tidligere bedt VKM om å foreta en vurdering av metoden som er benyttet og resultatene som er fremkommet i en studie av norske landbruksfamilier og indikatorer for bruk av mankozeb (Nordby *et al.* 2005), spesielt med hensyn til om det er en øket risiko for bønder som dyrker poteter å få barn med misdannelser, og om det eventuelt kan være en

sammenheng mellom dette og bruken av mankozeb. På bakgrunn av dette uttalte VKM at det var viktig å vurdere resultatene fra studien sammen med dokumentasjonen av mankozebs helseskadelige potensial. Mattilsynet har sammenstilt tilgjengelig dokumentasjon på mankozeb og dens metabolitt.

Med utgangspunkt i dokumentasjon på mankozebs helseskadelige potensial og den epidemiologiske undersøkelsen ønsker Mattilsynet VKMs vurdering av følgende:

- gir dokumentasjonen fra forsøksdyr grunnlag for å si at mankozeb er fosterskadelig?
- er det grunnlag for å si at det er en økt risiko for bønder som dyrker poteter å få barn med misdannelser, og skyldes dette bruk av mankozeb?

Mattilsynet ønsker også en uttalelse om mobiliteten til mankozeb sin hovedmetabolitt (ETU) under norske forhold ut i fra funn i JOVA - programmet og undersøkelser fra Solør-området.”

Mankozeb er et virksomt stoff som i Norge inngår i følgende produkter, enten alene eller i blanding: Acrobat WG, Dithane Newtec, Electis, Sereno og Tattoo. Disse produktene er godkjent kun for bruk mot tørråte i potet, med unntak av preparatet Electis som også kan brukes mot tørrflekksyke i potet.

BAKGRUNSDOKUMENTASJON FOR VURDERINGEN

Faggruppens vurdering er basert på en epidemiologisk studie vedrørende effekter av mankozeb på barn av norske potetbønder (Nordby *et al.* 2005), en evaluering av studien utført av svenske eksperter (vedlegg 1 og 2), undersøkelser av mankozebs hovedmetabolitt ETU i drikkevann/grunnvann i Solør i Grue kommune (Eklo 1997), samt Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2003).

RISIKOVURDERING HELSE

Fosterskadelige effekter i eksperimentelle systemer

Ved eksponering for doser mankozeb som kun ga redusert fôrinntak og nedsatt kroppsvekt hos mødrene så man alvorlige misdannelser hos avkom. Disse besto av manglende underkjeve, ganespalte, brokk i hinner i hjerne og ryggmarg, bløtvevskader og skjelettmisdannelser. Disse effektene ble sett ved 512 mg/kg kv/dag mankozeb i forsøk med rotte. Det er sannsynlig at effektene skyldes mankozebmetabolitten ETU siden denne forbindelsen gir et liknende spekter av misdannelser. Det er mulig at mekanismen for den fosterskadelige effekten er relatert til endringer i tyroidhormonstoffskiftet. Gnagere er mer følsomme overfor slike hormonforstyrrelser enn mennesker. Den fosterskadelige effekten til mankozeb er sett hos rotter, men ikke hos kanin.

Samlet vurdert konkluderer faggruppen med at mankozeb er fosterskadelig ved høye doser i forsøk med rotter.

Epidemiologisk studie av nevrالرørdefekter hos avkom av bønder som dyrker poteter

I en registerbasert studie av Nordby *et al.* (2005) har man påvist en sammenheng mellom nevrالرørdefekter og potetdyrkingsareal (prevalensratio 1,6 med 95 % konfidensintervall 1,1-2,3), samt fedrenes arbeidstid (>500 timer per år, prevalensratio 1,6 med 95 % konfidensintervall 1,1-2,5). Studien er godt planlagt, gjennomført og analysert. Andre indikatorer for eksponering for mankozeb som tørråtevarsling og mødrenes arbeidstid viste ingen assosiasjon med hyppighet av nevrالرørdefekter. Det ble heller ikke funnet noen klar sammenheng mellom tidspunkt for sprøyting og den mest følsomme perioden i svangerskapet med hensyn til utvikling av nevrالرørdefekter hos foster. Det er ingen åpenbar biologisk forklaring på hvorledes fedrenes eksponering direkte skulle kunne gi slike fosterskader. Studiekohorten ble analysert for fødselshendelser opp til 1991.

Samlet vurdert konkluderer faggruppen med at det er usikre holdepunkter for en sammenheng mellom forekomst av nevrالرørdefekter og mankozebeksponeing som følge av potetdyrking.

Svar på spørsmålene fra Mattilsynet

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon på mankozebs helseskadelige potensial og den epidemiologiske undersøkelsen av Nordby *et al.* (2005) gir VKMs Faggruppe 2 her sin vurdering av følgende:

1) Gir dokumentasjonen fra forsøksdyr grunnlag for å si at mankozeb er fosterskadelig?

Svar: Samlet vurdert konkluderer faggruppen med at høye doser av mankozeb er fosterskadelig hos rotter.

2) Er det grunnlag for å si at det er en økt risiko for bønder som dyrker poteter å få barn med misdannelser, og skyldes dette bruk av mankozeb?

Svar: Faggruppen henviser til uttalelsene fra epidemiologene Ahlbom og Hogstedt (Vedlegg 1) og Albin (vedlegg 2) som konkluderer med at studien av Nordby *et al.* 2005 er av god kvalitet, men påpeker samtidig svakheter spesielt på eksponeringssiden og anbefaler nye studier. Nordby *et al.* 2005 har rapportert en sammenheng mellom potetdyrking og nevrالرørdefekter. Ut ifra epidemiologenes vurdering av studien, kan en slik sammenheng ikke utelukkes.

Samlet vurdert gir uttalelsene fra de svenske epidemiologene ikke grunnlag for å endre faggruppens konklusjon om at det er usikre holdepunkter for en sammenheng mellom forekomst av nevrالرørdefekter og mankozebeksponeing som følge av potetdyrking.

VURDERING AV MOBILITETEN TIL ETU UNDER NORSKE FORHOLD

Etylentiourea (ETU) er hovedmetabolitten til mankozeb. Faggruppens uttalelse om mobiliteten til ETU under norske forhold ut i fra funn i JOVA - programmet og undersøkelser fra Solør-området lyder som følger:

ETU har potensial for utlekking til grunnvann da ETU har lav adsorpsjon til jord. Utlekkingen reduseres imidlertid av rask primærnedbryting. Datagrunnlaget for konsentrasjoner av ETU i grunnvann i Norge er for tynt til å kunne vurdere eksponeringen gjennom drikkevann fra gårdsbrønner. En pilotstudie i Solør (Eklo 1997) viser høye konsentrasjoner av ETU (0,4 og 2,0 µg/l) på en gård i området. Intervjuer med bonden viser at dette trolig skyldes vasking av utstyr og ikke kan knyttes til sprøyting av potet i området. I 2004 ble ETU funnet i en av ti

lokale drikkevannsbrønner i Solør, men da i lavere konsentrasjoner (0,05 og 0,13 µg/l). Disse funnene kan eventuelt være et resultat av diffus spredning (sprøyting av potet i området). Det er gjort 44 målinger av ETU i bekkevann i JOVA-programmet. ETU ble funnet i 14 prøver, men målte verdier var lave og ingen er relatert til grunnvann. På bakgrunn av dette finner faggruppen det vanskelig å gi en konkret vurdering av sannsynligheten for spredning av ETU til grunnvann.

VURDERT AV

Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler:

Erik Dybing (leder), Ole Martin Eklo, Hans Ragnar Gislerød, Trond Hofsvang, Edel Holene, Torsten Källqvist, Edgar Rivedal, Janneche Utne Skåre, Leif Sundheim, Line Emilie Sverdrup, Anne Marte Tronsmo, Steinar Øvrebø.

Koordinator fra sekretariatet:

Elin Thingnæs og Stine Husa.

TAKK TIL

Ad hoc-ekspertene overlege og dosent Maria Albin, professor Anders Ahlbom og professor Christer Hogstedt takkes for deres bidrag til VKMs faglige vurdering av studien av norske landbruksfamilier og bruk av mankozeb (Nordby *et al.* 2005).

REFERANSER

Nordby KC, Andersen A, Irgens LM, Kristensen P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(2):89–96.

Eklo OM. Forekomst av nedbrytningsproduktet etylentiourea (ETU) fra plantevernmidlet mankozeb i drikkevann/grunnvann. Rapport fra et pilotprosjekt. Februar 1997. *Planteforsk Plantevernet. Serienr. 04/97.*

Mattilsynet. Helhetsvurdering av Electis – mankozeb + zoksamid. Internt arbeidsdokument. *Statens landbrukstilsyn, Seksjon plantevernmidler. 9. desember 2003.*

VEDLEGG

1. Ahlbom A og Hogstedt C. "Requested review of Nordby K-C, Andersen A, Irgens LM, Kristensen P. Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmers' families. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(2):89–96." *Stockholm 1. desember 2005. En skriftlig vurdering bestilt av VKM.*

2. Albin M. "Utlåtande över Nordby *et al.* Indicators of mancozeb exposure in relation to thyroid cancer and neural tube defects in farmer's families. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:89-96." *Lund 7. desember 2005. En skriftlig vurdering bestilt av VKM.*