

Ser. 4
S 73.3

Schadelijke effecten van 2, 4-D en 2,4,5-T op voortplanting en nageslacht, anders dan via de inwerking op het erfelijk materiaal

2^o ex.

Een literatuurstudie

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid
door:

het Instituut CIVO-Toxicologie en Voeding TNO;

in samenwerking met:

het Coronel Laboratorium voor Arbeidshygiëne,
Faculteit der Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam

Directoraat-Generaal van de Arbeid



S 73-3

AWL 740
CAS 94-75-7
CAS 93-76-5

Schadelijke effecten van 2,4-D en 2,4,5-T op voortplanting en nageslacht, anders dan via de inwerking op het erfelijk materiaal

Een literatuurstudie

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid
door:

het Instituut CIVO-Toxicologie en Voeding TNO;

in samenwerking met:

het Coronel Laboratorium voor Arbeidshygiëne,
Faculteit der Geneeskunde, Universiteit van Amsterdam

Auteurs:

Herman B. W. M. Koëter

Henriëtte C. Dreef-van der Meulen (TNO-CIVO)

Anne Stijkel

Reinier L. Zielhuis (Coronel Laboratorium)

Begeleiding namens opdrachtgever:

G. Idema

Nederlands Instituut voor
Arbeidsomstandigheden NIA
bibliotheek-documentatie-informatie
De Boelelaan 32, Amsterdam-Buitenveldert

stamb.nr. 1029
plaats Ser. 4, S73-3 2^o ex.
datum 27 MAART 1989

oktober 1989

ISBN 90 5307 007 9

INHOUDSOPGAVE	pagina
1. INLEIDING	4
2. DIERPROEFGEGEVENS	5
2.1 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit	5
2.2 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van drachtigheid en prenatale ontwikkeling	6
2.3 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht	11
2.4 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit	14
2.5 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van drachtigheid van de partner en nageslacht	14
2.6 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van het nageslacht	14
2.7 Discussie	15
2.8 Conclusie dierproefgegevens	17
3. HUMANE GEGEVENS	19
3.1 Relevante farmacologie	19
3.2 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	20
3.3 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van zwangerschap en ongeboren kind	20

INHOUDSOPGAVE, vervolg

pagina

3.4	Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van de zuigeling via de borstvoeding	21
3.5	Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit	21
3.6	Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap van de partner	22
3.7	Risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht	34
3.8	Discussie en conclusie humane gegevens	46
4.	SAMENVATTING EN EVALUATIE	48
5.	LITERATUUR	49

SCHADELIJKE EFFECTEN VAN 2,4-D EN 2,4,5-T OP VOORTPLANTING EN NAGESLACHT
ANDERS DAN VIA DE INWERKING OP HET ERFELIJK MATERIAAL
EEN LITERATUURSTUDIE

1. INLEIDING

2,4-D (2,4-dichloorfenoxyzijnzuur) en 2,4,5-T (2,4,5-trichloorfenoxyzijnzuur) zijn herbicides. Uitgangspunt voor de synthese van 2,4,5-T is trichloorfenol. Bij de produktie wordt TCDD (2,3,7,8-tetrachloordibenzodioxine) als contaminant gevormd. De concentratie TCDD in 2,4,5-T kan nogal variëren (tot 80 ppm), afhankelijk van de wijze van produktie. Sinds TCDD berucht is geworden om zijn hoge acute toxiciteit heeft men geprobeerd de concentratie TCDD sterk terug te dringen (concentraties nu < 0.1 ppm).

Vaak is 2,4,5-T in een combinatiepreparaat verwerkt. Het bekendste is "Agent Orange", toegepast als ontbladeringsmiddel in de oorlog in Vietnam. Dit preparaat bestond voor 50 % uit 2,4,5-T en voor 50 % uit 2,4-D, waarbij 2,4,5-T gecontamineerd was met 0.05-47 ppm TCDD (Hay, 1979) afhankelijk van de producent. Uitgangspunt voor de synthese van 2,4-D is 2,4-dichloorfenol. 2,4-D (dichloorfenoxyzijnzuur) is niet gecontamineerd met TCDD, wel met di- en tri-PCDD en PCDF (mate van contaminatie niet bekend. Zie voor de toxiciteit van PCDF bij PCB's). 2,4-D wordt in het milieu vrij snel afgebroken door hydrolyse, fotolyse en biologische processen. Er vindt geen bioconcentratie plaats (WHO, 1984). Bij de afbraak van 2,4-D ontstaat dichloorfenol. Gezien de onaangename geur zal drinkwaterverontreiniging niet snel plaats vinden. De WHO geeft ook een overzicht van residu gegevens van 2,4-D. Zij concludeert dat in commercieel verbouwd voedsel minder dan 1 mg residuen van 2,4-D per kg voedsel zal voorkomen, met uitzondering van lever en nieren (maar lever en nieren dragen weinig bij aan het totale voedselpakket van de algemene bevolking).

Grant (1979) vermeldt dat tussen 1962 en 1971 ongeveer 40.000.000 kg Agent Orange is besproeid over meer dan 10 % van het totale landoppervlak van Vietnam. De meeste toepassing vond plaats tussen 1967 en 1969. Het aantal blootgestelde Amerikaanse Vietnamsoldaten schatte hij op 2,4 tot 2,8 miljoen. Het aantal werkelijk blootgestelden Vietnamsoldaten zou echter onbekend zijn.

Bij de selectie van de literatuur hebben we ons beperkt tot gegevens over 2,4-D en 2,4,5-T al dan niet gecontamineerd en al dan niet voorkomend in een combinatiepreparaat, zoals "Agent Orange". Niet meegenomen zijn de gegevens over TCDD, trichloorfenol of dichloorfenol als er geen sprake was van blootstelling aan 2,4-D of 2,4,5-T.

De humane toxiciteitsgegevens hebben ten dele betrekken op blootstelling van de algemene bevolking en ten dele op blootstelling tijdens beroepsarbeid. Bij de gegevens over de algemene bevolking is niet duidelijk of de eventuele effecten op het nageslacht via de man of via de vrouw kunnen zijn veroorzaakt. Deze gegevens zijn ondergebracht in 3.7 (man en vrouw blootgesteld). Een belangrijke beperking bij het gebruik van gegevens van de algemene bevolking ook ten aanzien van militairen is dat betrouwbare gegevens over blootstellingsniveaus ontbreken, nodig voor het opstellen van expositie-effect relaties en voor een nauwkeurige afbakening van de risicogroep. Ook ontbreekt vaak een goed vergelijkbare controlegroep.

In de literatuurstudie naar de risico's van 2,4-D en 2,4,5-T op basis van dierproeven zijn alleen die studies beschreven die minder dan 0,5 ppm TCDD verontreiniging bevatten. Buiten beschouwing zijn gebleven de studies met > 0.5 ppm TCDD of met onbekende hoeveelheden TCDD. Ook die experimenten waarin esters van 2,4-D of 2,4,5-T zijn onderzocht zijn buiten beschouwing gebleven.

De huidige MAC (1986) voor 2,4,5-T bedraagt 10 mg/m^3 . Overigens is sinds 1978 de produktie en het gebruik van 2,4,5-T verboden.

De MAC voor 2,4-D bedraagt eveneens 10 mg/m^3 . 2,4-D wordt veel gebruikt in de nederlandse landbouw.

2. DIERPROEFGEGEVENS

2.1 Risico's bij blootstellen van vrouwelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Smith et al. (1981) voerden een drie-generatieproef uit met ratten waarin 2,4,5-T (TCDD onder de detectiegrens van 0.03 ppb) in het voer werd gemengd in concentraties van 0, 3, 10 of 30 mg/kg/dag.

De controlegroep en de hoogste doseringsgroep bestond uit 16 mannetjes en 32 vrouwtjes, de tussenliggende groepen bevatten 10 mannetjes en 20 vrouwtjes. Dieren van de F0-generatie werden gedurende 90 dagen blootgesteld aan de diverse proefvoeren en kregen daarna gelegenheid tot paren. De F1-nakomelingen werden vervolgens op een gemiddelde leeftijd van 130 dagen gepaard en kregen de verschillende proefvoeren vanaf speenleeftijd. Deze procedure werd herhaald met de F2-nakomelingen. De F2-ouderdieren werden tenslotte een tweede keer gepaard, de leeftijd van de ouderdieren op het moment van de tweede paring werd niet vermeld. Na de tweede paring van de F2 bleek de fertiliteitsindex in de proefgroepen lager dan in de controles (91, 77, 68 en 76 in resp. 0, 3, 10 en 30 mg/kg). Een significant verschil werd alleen waargenomen in de 10 mg/kg groep, dus er was geen dosis-effectrelatie. De auteurs beschouwen de verlaging als een toevallige bevinding omdat de fertiliteitsindex in de F0, de F1 en de eerste paring van de F2 niet was verlaagd (variatie: 90-100).

Dit is helaas de enige drie-generatiestudie die met "zuiver" 2,4,5-T is uitgevoerd.

2.2 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van drachtigheid en prenatale ontwikkeling

Schwetz et al. (1971) bestudeerden de effecten van 2,4-D in de rat. Doseringen van 12.5, 25.0, 50.0, 75.0 en 87.5 mg/kg per dag werden per maagsonde van dag 6-15 van de dracht aan 14-19 dieren per groep gegeven. De foeten werden op dag 20 verwijderd en op afwijkingen beoordeeld. De moederdieren vertoonden geen effecten. De foeten bleken in gewicht verlaagd te zijn en voorts werd subcutaan oedeem en een vertraagde ontwikkeling van de ribben waargenomen. Er werden geen duidelijke teratogene effecten gezien. De NAEL werd geplaatst op 25.0 mg/kg/dag.

Emerson et al. (1971) voerden een teratogeniteitstest uit met ratten en konijnen. Ratten kregen met behulp van een maagsonde 2,4,5-T (TCDD contaminatie 0.5 ppm) toegediend van dag 6-15 van de dracht.

De concentraties waren 1, 3, 6, 12 of 24 mg/kg lichaamsgewicht.

Controledieren kregen alleen het oplosmiddel, hydroxypropylmethylcellulose.

De konijnen kregen 10, 20 of 40 mg/kg lichaamsgewicht in gelatinecapsules van dag 6-16 van de dracht, terwijl de controledieren lege capsules kregen. Op dag 20 werden de ratten afgemaakt.

In de groep ratten die behandeld was met 1 mg/kg werden significant minder implantaties en gemiddeld kleinere nesten gezien dan in de controlegroep, de hogere doseringen gaven echter geen effect te zien; derhalve een toevallige bevinding. Er werden geen veranderingen gezien in het aantal corpora lutea of resorpties. De gewichten van de jongen waren gelijk in alle groepen. Ook macroscopische en histologische beoordeling leverde geen essentiële verschillen op tussen proefgroepen en controles. Het aantal skeletvariaties was in dezelfde orde van grootte in de verschillende groepen.

Bij de konijnen werd een vermindering van het aantal corpora lutea per moederdier waargenomen in de 20 mg/kg doseringsgroep, maar het aantal implantaties was niet verminderd. In de hoogste doseringsgroep was de gemiddelde nestgrootte het hoogst; resp. 6,1 en 4,8 in hoogste proefgroep en controles. Er werden geen significante verschillen waargenomen in het aantal resorpties of in de gewichten van de jongen.

De auteurs concluderen dat 2,4,5-T niet teratogeen is in ratten en konijnen.

Courtney en Moore (1971) bestudeerden de effecten van twee verschillende monsters, namelijk 2,4,5-T/tech met TCDD-contaminatie van 0,5 ppm en 2,4,5-T/anal met 0,05 ppm TCDD-contaminatie. Zij gebruikten drie verschillende muizestammen en een rattenstam.

De muizen kregen de teststoffen in DMSO dagelijks subcutaan ingespoten van dag 6 tot 15 van de dracht, in doseringen van 50, 100, 125 of 150 mg/kg. De foeten werden verwijderd op dag 17 of 18 en op afwijkingen beoordeeld.

Drachtige ratten kregen de 2,4,5-T/tech in een 15 % sucrose-oplossing per maagsonde in doseringen van 10, 21, 46 of 80 mg/kg, eveneens van dag 6-15 en de foeten van deze groep werden op dag 20 verwijderd en daarna bekeken. Controles kregen alleen het oplosmiddel.

De moederdieren van een muizestam en de ratten die 2,4,5-T/tech gekregen hadden vertoonden groeivertraging. Beide monsters induceerden in de moederdieren verhoogde relatieve levergewichten in alle muizestammen, maar niet in de ratten.

2,4,5-T/tech veroorzaakte embryoletaliteit in de hoogste dosering, zowel bij de muizen als bij de ratten. Beide 2,4,5-T-monsters induceerden verlaagde foetgewichten en gespleten verhemelte in alle muizestammen bij 100 mg/kg en hoger, maar niet in de ratten.

Nierafwijkingen werden in de foeten van een muizestam gezien in groepen die 100 mg/kg 2,4,5-T/anal kregen en hoger. Uit deze resultaten blijkt dus een hogere gevoeligheid voor 2,4,5-T van muizen dan van ratten. Bij 50 mg/kg werden geen effecten waargenomen.

Roll (1971) behandelde muizen met 20, 35, 60, 90 of 130 mg/kg 2,4,5-T (0,05 ppm TCDD) via orale intubatie vanaf dag 6 van de dracht.

Op dag 18 werden de dieren gedood, de jongen verwijderd en onderzocht op viscerale of skeletafwijkingen. Bovendien werden de implantaties, de resorpties en het aantal dode foeten geteld. Na toedienen van 90 of 130 mg/kg lichaamsgewicht bleek de groei van de moederdieren vertraagd. Op 90 mg/kg was er een kleine afname te zien van het aantal voldragen foeten en een kleine afname van de vroege en late resorpties; deze veranderingen waren aanzienlijk in de hoogste doseringsgroep. Er werd ook een dosis-afhankelijke afname gezien van het foetgewicht en een verhoogde incidentie van gespleten verhemelte (1 % in de controles tegen 48,8 % in de hoogste concentratiegroep).

Ook skeletafwijkingen in de borstbeenderen werden gezien en beschouwd als een aanwijzing voor een vertraagde ontwikkeling; niet voor een permanent abnormale structuur.

Collins en Williams (1971) voerden een teratogeniteitsproef uit met hamsters die van dag 6-10 van de dracht behandeld waren met verschillende monsters 2,4,5-T (TCDD-concentratie 0,5 ppm, 0,1 ppm of niet aantoonbaar) in doseringen van 0, 20, 40, 80 of 100 mg/kg dag.

Op dag 14 werden de moederdieren gedood en corpora lutea werden geteld. De foeten werden geteld en daarna beoordeeld op viscerale of skeletafwijkingen. Een toename van de foetale mortaliteit was te zien, de gewichten van de foeten waren verlaagd en er waren meer skeletafwijkingen in de proefgroep dan in de controles.

Deze effecten waren dosis-afhankelijk en werden gezien na toediening van 20-100 mg/kg 2,4,5-T zonder aantoonbare TCDD-verontreiniging.

De effecten waren duidelijker in dieren die de monsters met 0,1 en 0,5 ppm TCDD-contaminatie hadden gekregen. De skeletafwijkingen hielden verband met de craniale ontwikkeling en er waren slechts twee gevallen van gespleten verhemelte. Ook in de laagste dosering werden al veranderingen gezien (review uit V.A.III, 1984).

Neubert en Dillman (1972), voerden een uitgebreide studie uit met in totaal 700 muizen (20 per groep), opgezet om de teratogene werking van 2,4,5-T te kunnen scheiden van die van dioxinen. De enige teratologische parameter was gespleten verhemelte, omdat dit een van de voornaamste afwijkingen is die door dit soort stoffen veroorzaakt wordt. Er werden 3 monsters gegeven, twee met een bekende TCDD-contaminatie van 0,02 ppm TCDD (monster A) en 0,05 ppm TCDD (monster B) en een monster met onbekende hoeveelheid dioxine, maar meer dan B.

De dieren kregen de teststoffen in raapzaadolie per maagsonde toegediend. Voor monster A waren de doseringen 8, 15, 30, 45, 60, 90 of 120 mg/kg; voor monster B 30, 60 of 90 mg/kg en voor monster C 90 mg/kg, toegediend van dag 6-15 van de dracht.

Op dag 18 werden de moederdieren gedood. Bij doseringen boven 30 mg/kg werd verminderde groei van de moederdieren gezien.

Met alle drie de monsters werd een toename gezien in het aantal resorpties, bij doseringen van 45 mg/kg en hoger. Ook werd een significante afname van het foetusgewicht ten opzichte van de controles gezien bij 15 mg/kg en hoger. Opmerkelijk was echter, dat er geen duidelijke dosis-effectrelatie te zien was.

Wat betreft de frequentie van gespleten verhemelte werd gezien dat het B-mengsel bij een dosis van 60 mg/kg 9% gespleten verhemelte induceerde, in controles was deze frequentie 0.7%.

Het werd waargenomen in 86% van de nesten, tegen 6-7% controlewaarde.

Het onzuivere monster C gaf een dergelijk resultaat bij 90 mg/kg.

Monster A induceerde ook een hogere incidentie gespleten verhemelte dan de controles, maar significant lager dan B en C. Bij 60 mg/kg gaf monster A 5% gespleten verhemelte. Een dosis van 20-30 mg/kg leek in de buurt te liggen van de NEL voor deze parameter (extrapolatie uit een dosis-effect curve).

Khera en McKinley (1972) gaven groepen van drachtige ratten de teststoffen 2,4-D en 2,4,5-T (contaminatie TCDD < 0,05 ppm) per maagsonde in 0.5% waterige gelatine of in maïsolie van dag 6-15 van de dracht.

De doseringen waren 12,5, 25, 50, 100 of 150 mg/kg lichaamsgewicht. Op dag 22 werd een deel der moederdieren afgemaakt en de jongen werden gewogen en uitvoerig bekeken. Een ander deel van de moederdieren kreeg de gelegenheid om te werpen en de nakomelingen werden geobserveerd tot 12 weken pp. Er werd alleen toxiciteit van 2,4,5-T in de moederdieren gezien op 150 mg/kg. Op 100 en 150 mg/kg werden statistisch significante en dosisafhankelijke effecten waargenomen wat betreft het aantal levende foeten, het aantal dode foeten, het gemiddelde foetale gewicht en het aantal skeletafwijkingen, zowel na behandeling met 2,4-D als 2,4,5-T. Uitzondering vormde het aantal levende foeten in de 100 mg/kg 2,4,5-T groep dat niet significant van de controles verschilde. De meest voorkomende skeletafwijkingen bestonden uit zwevende ribben, extra ribben en misvormde sternebrae. De auteurs beschouwen 10 mg/kg als NAEL, zowel voor 2,4-D als 2,4,5-T.

Konstantinova et al., (1975, uit WHO 1984) meldden dat in foeten van moederdieren die behandeld waren met 2,4-D in een concentratie van 50 mg/kg, inwendige bloedingen werden gezien. Van dit onderzoek zijn verder geen gegevens bekend.

Highman et al. (1976) gaven aan verschillende muizestammen (N = variërend van 5-20) monsters technisch of gezuiverd 2,4,5-T (contaminatie TCDD < 0,05 ppm) door middel van een maagsonde in concentraties van 20 tot 140 mg/kg gedurende dag 6-14 van de dracht.

Controles kregen het oplosmiddel aceton-maisoliemengsel. Op dag 17 of 18 werden de moederdieren gedood. Resorpties werden geteld en de foeten werden beoordeeld op ontwikkelingsstoornissen. Het aantal levende foeten nam af van 93% in de controles tot 74% en 59% in de 90 en 120 mg/kg doseringsgroepen.

De gewichten van de foeten waren verlaagd en er werd gespleten verhemelte waargenomen bij 60 mg/kg en hoger. De incidentie varieerde in verschillende muizenstammen van 11 tot 36%, tegen een controlewaarde van 0,13%.

Courtney (1977) evalueerde de prenatale effecten van onder andere 2,4-D en 2,4,5-T. Deze stoffen werden aan muizen gegeven gedurende dag 6-16 van de dracht via verschillende routes (oraal of subcutaan) en met verschillende oplosmiddelen. De doseringen bedroegen 115, 205 of 256 mg/kg. Op de laagste dosering werd foetale sterfte en gespleten verhemelte waargenomen bij

2,4,5-T, in de hogere doseringen werden deze effecten duidelijker. Met 2,4-D waren de effecten op de foetale ontwikkeling minder duidelijk dan met 2,4,5-T, maar op de laagste dosering werd wel foetale groeivertraging en sterfte gezien. Deze gegevens zijn een onderdeel van een zeer uitvoerige studie, waarbij de resultaten werden geëvalueerd met behulp van berekeningen volgens de prenatale ontwikkelingsindex, samengesteld uit de incidenties van abnormale foeten, foetale sterfte en foetale lichaamsgewichten.

Unger et al. (1980, uit WHO, 1984) gebruikte dezelfde doseringen als Schwetz et al. (1971) maar zagen bij de rat niet die effecten die Schwetz beschreef, behalve een statistisch significant verhoogde incidentie ribben in de hoogste dosis 87.5 mg/kg.

2.3 Risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van nageslacht

In de studie van Courtney en Moore (1971) met ratten en muizen (zie 2.2) waarbij ook bij de rat postnataal naar de nakomelingen werd gekeken, bleek dat de mortaliteit en de groei bekeken op 21 dagen na de geboorte en het tijdstip van het openen van de ogen in dezelfde orde van grootte lagen voor de proefdieren behandeld met de teststof en de controledieren behandeld met het oplosmiddel.

In de door Khera en McKinley (1972) beschreven studie met ratten (zie 2.2) die gedurende dag 6-16 doseringen van 12,5, 25, 50, 100 of 150 mg/kg lichaamsgewicht 2,4-D of 2,4,5-T per maagsonde kregen toegediend, vertoonden de nakomelingen geen verhoogde post-natale sterfte.

Dougherty et al. (1975) onderzocht de reproductie-effecten van 2,4,5-T bij Rhesusapen. 40 apen werden over 4 groepen verdeeld en kregen 0,05, 1.0 of 10 mg/kg teststof (contaminatie TCDD < 0,05 ppm) in gelatinecapsules van dag 22 tot dag 38 van de dracht (de dracht duurt ongeveer 163 dagen). De controlegroep kreeg een lege capsule.

Bij de geboorte werden de nakomelingen gewogen, bekeken en teruggezet bij de moeders. Bij de geboorte, na 6 maanden en na een jaar werden volgens

proefopzet twee jongen gedood en beoordeeld. Er werd geen toxiciteit van de moederdieren waargenomen. Er kwam 1 abortus voor in de controle, geen in de lage dosering, 2 in de midden dosering en 2 in de hoge dosis.

Postnataal ging nog een dier dood in de lage doseringsgroep.

Er werden geen misvormingen gezien in de geaborteerde dieren of de jongen die werden afgemaakt. De lengte, gewichten, klinisch-chemische parameters en haematologische parameters waren voor alle dieren binnen de normale waarden. Volgens de auteurs geven de gegevens uit deze studie geen indicatie in de richting van een schadelijke werking op de nakomelingen van behandelde Rhesusapen. Echter, de aantallen dieren per groep zijn klein. Bovendien wordt in een artikel van Dougherty in 1976 waarin hetzelfde experiment beschreven wordt, gemeld dat een deel der jongen nog niet bekeken was. De conclusie van de auteurs is derhalve prematuur. Er zijn geen recente publikaties betreffende dit onderzoek gevonden.

Sidney Beck (1981) onderzocht de skeletten van volwassen nakomelingen (60 dagen oud) van muizen die gedurende de gehele dracht 2,4,5-T per maagsonde toegediend hadden gekregen in doseringen van 20 of 100 mg/kg (TCDD-contaminatie < 0,5 ppm). Er waren twee controlegroepen, de één behandeld met het oplosmiddel maïsolie en een onbehandelde controlegroep. Er werd gescoord op 88 verschillende skeletveranderingen.

Het resultaat was dat er 19 significant veranderd waren in de hoge doseringsgroep ten opzichte van de controles. De veranderingen vielen in twee clusters uiteen, namelijk een groep met frontale botvariatiën in de schedel en een groep met variatiën in de cervicale vertebrae. Twee andere effecten, die specifiek werden geacht voor 2,4,5-T waren het verlies van "prominent dorsal spine" van de tweede thoracale vertebra en een reductie in het aantal caudale vertebrae. Er was een verhoogde frequentie van het aantal gescheiden frontales. Bij de lage dosering werden geen effecten gezien.

SAMENVATTING VAN DE RISICO'S BIJ BLOOTSTELLING VAN VROUWELIJKE DIEREN AAN 2,4,5-T TEN AANZIEN VAN GESLACHTSORGANEN, ENDOCRIEN SYSTEEM, FERTILITEIT, DRACHTIGHEID EN HET NAGESLACHT (2.1, 2.2, 2.3).

DIERSOORT	BLOOTSTELLINGS- DUUR	DOSIS mg/kg/dag	EFFECTEN	NAEL mg/kg	REFERENTIE
rat	dag 6-15 v.d. dracht	1,3,6,12 en 24 oraal	geen	> 24	Emerson et al. (1971)
konijn	dag 6-18 v.d. dracht	10,20,40 oraal	geen	> 40	Emerson et al. (1971)
muis	dag 6-15 v.d. dracht	50,100,125 150 subcut.	groeivertr. moederdieren embryoletaal verl. foetgew. gespleten ver- hemelte	50	Courtney en Moore (1971)
rat	dag 6-15 v.d. dracht	10,21.5, 46.4,80 oraal	embryoletaal	46.4	Courtney en Moore (1971)
muis	dag 6-15 v.d. dracht	20,35,60,90 130 oraal	groeivertr. moederdier embryoletaal verl. foetgew. gespleten ver- hemelte.skeletafw.	< 20	Roll (1971)
hamster	dag 6-10 v.d. dracht	20,40,80 100 oraal	embryoletaal verlaagd gewicht skeletafwijkingen	< 20	Collins en Williams (1971)
muis	dag 6-15 v.d. dracht	8,15,30,45, 60,90,120 oraal	groeivertr. moederdier embryoletaal verl. foetgew. gespleten ver- hemelte	8	Weubert en Dillmann (1972)
rat	dag 6-16 v.d. dracht	25,50,100 150 oraal	verlaagd gewicht	50	Khera en McKinley (1972)
muis	dag 6-14 v.d. dracht	20,60,90 120,PO	embryoletaal verlaagd gewicht gespleten ver- hemelte	20	Highman et al. (1977)
muis	dag 10-15 of 11-12 of 12-15 v.d. dracht	115,205,256 PO	embryoletaal gespleten ver- hemelte	<115	Courtney (1977)
Rhesus aap	dag 22-38 v.d. dracht	0.05,1.0, 10.0 PO	geen (voorlopig)	> 10	Dougherty et al. (1975)
muis	dag 6-15 v.d. dracht	20,100 PO	skeletafw. in volwassen nakomelingen	20	Beck (1981)
rat	90 dg PO	3,10,30	geen	> 30	Smith et al. (1981)

2.4 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocriene systeem en fertiliteit

Goldsmith et al. (1981) beschrijven in een samenvatting een proef met een onbekend aantal mannelijke ratten die 25, 50 of 100 mg/kg 2,4,5-T toegediend kregen op 5 achtereenvolgende dagen. De dieren werden 1, 4 of 10 weken na de behandeling bekeken op sperma morfologie, de testis en de cauda epididymis werden gewogen en microscopisch bekeken. Tevens werd de hoeveelheid DNA in de testis bepaald. De auteurs meldden dat er een dosisafhankelijke toename van de DNA-synthese te zien was. Helaas ontbreken nadere gegevens.

2.5 Risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van drachtigheid van de partner en prenatale ontwikkeling

Buselmaier et al. (1972) bestudeerden de effecten van 2,4,5-T bij mannelijke muizen welke 100 mg/kg intraperitoneaal ingespoten hadden gekregen op een leeftijd van 10 weken. Daarna werden zij gedurende 6 weken gepaard met onbehandelde vrouwtjes. De vrouwtjes werden bekeken op drachtigheid en na 14 dagen dracht, op het aantal foeten, implantaties en corpora lutea. Er werd geen verandering in het pre- of postimplantatieverlies gezien bij muizen waarvan de partners met de teststof behandeld waren ten opzichte van onbehandelde controles. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat een betrouwbare telling van het aantal corpora lutea bij muizen niet mogelijk is.

2.6 Risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van het nageslacht

Hansen et al., (1971) hebben ratten van beide sexen gevoerd met 100, 500 en 1500 ppm 2,4-D (resp. 7,2, 37.0 en 111 mg/kg lichaamsgewicht). De ratten werden gedurende drie generaties gefokt. Op de midden- en lage dosering werden geen effecten gezien. Echter, in de hoge dosering was de overleving tot speenleeftijd verminderd. In de controles bedroeg deze 70-97%, in de lage- en midden dosering bedroeg deze 60-93% en in de hoogste dosering was de overleving 20-62%.

In 2.1 werd reeds een 3-generatiestudie van Smith et al. (1981) genoemd, waarin ratten via het voer werden blootgesteld aan 0, 3, 10 of 30 mg/kg 2,4,5-T per dag gedurende 90 dagen voorafgaande aan de eerste paring en vervolgens continu in de volgende generaties. De nestgrootte was ongeveer gelijk in de diverse groepen. De pupsterfte was significant verhoogd in de F2-nesten van de 10 mg/kg groep en in de F1, F2 en F3-nesten van de groep gevoerd met 30 mg/kg/dag.

Er werd geen verhoogde pupsterfte waargenomen in de laagste dosisgroep. De lichaamsgewichten van de 21-dagen oude ratten in de 30 mg/kg groep waren significant lager dan die van de controles. Eveneens verlaagde lichaamsgewichten werden gezien in de F2 op 3 mg/kg/dag. Echter, deze verlaging werd toegeschreven aan significant grotere nesten en niet aan een effect van de stof. Tabellen met gegevens betreffende deze lichaamsgewichten ontbreken in dit artikel, evenals die met orgaangewichten. Het relatieve levergewicht van de jongen op speenleeftijd was verhoogd in de F2, F3a en F3b-nesten in de groep op 30 mg/kg/dag.

Tevens werd er een verlaging van het relatieve thymusgewicht waargenomen in de F3b-generatie in dezelfde doseringsgroep. Microscopisch werden geen veranderingen waargenomen in de lever, nier en thymus. De NAEL werd geplaatst op de laagste dosering van 3 mg/kg/dag.

2.7 Discussie dierproefgegevens

Zuiverheid van de teststof

Bij de discussie over de effecten op de reproductie van 2,4,5-T speelt de contaminatie met TCDD van de geteste monsters bij proefdieren een belangrijke rol. Deze verontreiniging is meestal bekend en kan variëren van 0,03 ppb tot ca. 30 ppm. In het hier weergegeven literatuuroverzicht zijn studies met contaminatie > 0,5 ppm buiten beschouwing gebleven. Het is echter niet uitgesloten dat ook concentraties TCDD < 0,5 ppm reproductie-effecten kunnen induceren.

Illustratief hiervoor is vooral de studie van Neubert en Dillman (1972), waarin minder gespleten verhemelte gezien werd in een monster met 0,02 ppm TCDD dan in een monster met 0,05 ppm TCDD.

Kwaliteit van de experimenten

Alhoewel de kwaliteit van de studies in de meeste gevallen acceptabel werd bevonden, bleek dat ten aanzien van langdurige blootstellingen duidelijk een leemte bestond ten aanzien van het aantal beschikbare studies. Bij de meeste proeven is de blootstellingsperiode beperkt tot de periode van organogenese tijdens de dracht. In de literatuur wordt zowel voor 2,4,5-T als voor 2,4-D melding gemaakt van slechts één 3-generatieproef met ratten (Smith et al., 1981; Hansen et al., 1971). Het merendeel van de proeven geschiedde door middel van orale toediening, vaak door middel van een maagsonde. In enkele studies werd sub-cutaan of intraperitoneaal gespoten. Studies waarbij blootstelling via inhalatie werd toegepast, werden niet gevonden. Er werden geen gegevens vermeld betreffende de gehalten van 2,4-D of 2,4,5-T in bloed, weefsels en moedermelk.

Soortspecificiteit

Er zijn veel proeven uitgevoerd met muizen, verschillende met ratten en enkele met apen, konijnen of hamsters. Bij muizen en hamsters zijn naast verschillende embryotoxische effecten ook teratogene effecten gesignaleerd. Bij ratten zijn wel embryotoxische effecten gezien, maar geen teratogene effecten. Bij konijnen en apen werden geen schadelijke effecten waargenomen.

Effecten

Uit de schaarse gegevens wat betreft de fertiliteit blijkt geen duidelijk effect van 2,4,5-T, van 2,4-D zijn geen fertiliteitsstudies bekend. Met 2,4,5-T wordt embryotoxiciteit zoals embryoletaliteit, vermindering van het aantal implantaties, kleinere nesten en verlaagde foetgewichten veelvuldig waargenomen bij diverse species. Ook 2,4-D kan dergelijke effecten induceren, zoals in enige studies is gezien. Vooral bij muizen wordt ook teratogeniteit waargenomen voornamelijk bestaande uit gespleten verhemelte, abnormale sternebrae en andere skeletafwijkingen. Het is niet goed mogelijk om de schadelijke effecten op voortplanting en nageslacht van 2,4-D en 2,4,5-T te vergelijken omdat er weinig studies met 2,4-D zijn uitgevoerd.

2.8 Conclusie dierproefgegevens

Wat betreft de risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit kan bij gebrek aan relevante studies geen uitspraak worden gedaan.

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van de drachtigheid kan worden geconcludeerd dat 2,4,5-T groeivertraging van de moederdieren induceert na toediening van 90 mg/kg/dag en meer. Gedurende de prenatale ontwikkeling worden zowel met 2,4-D als met 2,4,5-T embryotoxische effecten gezien, zoals foetale sterfte en verlaagde foetgewichten. Bij muizen en hamsters zijn ook teratogene effecten waargenomen, met name gespleten verhemelte, abnormale sternbrae en andere skeletafwijkingen. De NAEL voor 2,4,5-T kan worden vastgesteld op 8 mg/kg/dag toegediend gedurende dag 6-15 van de dracht bij de muis (Neubert en Dillman 1972). Voor 2,4-D kan deze worden vastgesteld op 12.5 mg/kg/dag, rat, dag 6-15 van de dracht (Khera en McKinley 1972).

Met betrekking tot risico's bij blootstelling van vrouwelijke dieren ten aanzien van het nageslacht kan worden geconcludeerd dat bij hoge doseringen postnatale sterfte kan optreden. De NAEL van 2,4,5-T is vastgesteld op 20 mg/kg/dag toegediend gedurende de organogenese bij de muis. (Beck, 1981). Gegevens over 2,4-D ontbreken.

Met betrekking tot de risico's bij blootstelling van mannelijke dieren ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem, fertiliteit en ten aanzien van drachtigheid bij de partner en prenatale ontwikkeling is er bij gebrek aan gegevens geen NAEL vast te stellen.

Wat betreft de risico's bij blootstelling van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren (mating partners) ten aanzien van het nageslacht kan worden geconcludeerd dat 2,4,5-T (met zeer geringe contaminatie TCDD van 0,03 ppb) pupsterfte induceert bij doseringen van 10 mg/kg/dag en hoger. De NAEL kan worden vastgesteld op 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag in een 3-generatieproef met ratten (Smith et al., 1981). 2,4-D veroorzaakt verhoogde eveneens verhoogde pupsterfte, de NAEL bedraagt 37.0 mg/kg in een drie-generatieproef (Hansen et al., 1971).

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat met betrekking tot alle genoemde risico's op basis van de thans beschikbare literatuur de NAEL voor 2,4,5-T kan worden vastgesteld op 3 mg/kg/dag op basis van een studie met ratten na orale blootstelling gedurende drie generaties. Voor 2,4-D kan een NAEL worden vastgesteld op 12.5 mg/kg op basis van een studie met ratten blootgesteld gedurende dag 6-16 van de dracht. Echter, voor wat betreft risico's voor geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit kan geen NAEL worden vastgesteld vanwege het ontbreken van adequate studies.

3. HUMANE GEGEVENS

3.1 Relevante farmacologie

Kinetiek

Newton en Norris (1981, uit Veterans Administration III, 1984) onderzochten de huidopname van 2,4,5-T bij vrijwilligers. Deze vrijwilligers droegen een broek gedrenkt in een 2,4,5-T oplossing (resp. 2,4, 4,8, 19,2 en 38,4 g zuurequivalenten/liter). De absorptie bedroeg resp. 0,245, 0,466, 0,633 en 1,3 seg/cm^2 /uur. De absorptiesnelheid nam dus niet lineair toe met de concentratie.

Feldman en Maibach (1974, zie WHO 1984) namen waar dat slechts 5.8% van een ^{14}C gelabelde 2,4-D oplossing in aceton bij een dosis van $4 \mu\text{g/cm}^2$ op de binnekant van de onderarmen van vrijwilligers werd uitgescheiden via de urine, vergeleken met 100% bij een kleine intraveneuze dosis. Ook de excretie bij opname via de huid verloopt langzamer dan die bij opname via intraveneuze of orale dosis. Overigens is er een aanzienlijke individuele variatie in absorptiesnelheid uit het maagdarmkanaal (Kohli et al., 1974, Khanna en Kohli 1977; zie WHO, 1984).

Gehring et al. (1973), Kohli et al. (1974) en Matsumura (1970) (bron: Veterans Administration I, 1981) vonden na orale toediening van 2,4,5-T bij vrijwilligers tussen de 31 en 58 jaar oud, een snelle en volledige resorptie uit het maagdarmkanaal. De helft werd geresorbeerd binnen drie kwartier. De halfwaardetijd in bloed bedroeg bij lage dosis (2-5 mg/kg) 19-23 uur en bij hoge dosis (100-150 mg/kg) 11 uur. De hoeveelheid 2,4,5-T respectievelijk 2,4-D die geabsorbeerd werd door beroepsmatig blootgestellten werd geschat aan de hand van de hoeveelheid die met de urine werd uitgescheiden. Kolmodin Hedman & Erne (1980) vonden een gemiddelde uitscheiding van 1 mg 2,4,5-T in 24-uurs urine bij 4 werknemers die gedurende 2-4 uur 2,4,5-T per tractor versproeiden.

Kolmodin-Hedman en Erne, 1980; zie WHO, 1984, vonden in de lucht in de ademhalingszone van spuiters in een bos mbv een tractor een gemiddelde concentratie van zowel 2,4-D als 2,4,5-T in de lucht van $0.1-0.2 \text{ mg/m}^3$. Zij relateerden dit aan de excretie in de urine. Voor 2,4-D bedroeg die gemiddeld $8 \mu\text{g/l}$ (3-14) en voor 2,4,5-T $4.5 \mu\text{g/l}$ (1-11). de eliminatie in de urine was snel. De opname zou zowel inhalatoir als dermaal plaats vinden.

De WHO (1984) benadrukt dat het niet goed mogelijk is de excretie van 2,4-D, respectievelijk 2,4,5-T te koppelen aan de expositie. met name de persoonlijke hygiëne zou de belangrijkste factor zijn in relatie tot de mate van absorptie. Zelfs de slechtste werkomstandigheden zouden door het dragen van schone handdoeken en overalls tot een minimum beperkt kunnen blijven. Lavy et al.(1982, zie WHO 1984) maken melding van blootstelling van "bijstanders" aan 2,4-D ten gevolge van besproeiingen door helikopters. Zij vonden een maximum excretie van 1.3 µg 2,4-D/kg l.g. Kolmodin-Heman et al.,(1980) vonden bij een bosbesproeiing vanaf de grond geen 2,4-D (< 0.05 mg/l) in de urine van "bijstanders". Het is niet waarschijnlijk dat de blootstelling van "bijstanders" die van de beroepsbevolking overtreft.

Biotransformatie van 2,4,5-T vindt niet of nauwelijks plaats. Het belangrijkste uitscheidingsorgaan is de nier. Op grond van dierproefgegevens werd gevonden dat 2,4,5-T de placenta kan passeren; ook overdracht via de melk zou kunnen plaatsvinden (Veterans Administration III, 1984). Over de biotransformatie van 2,4-D verschillen de bevindingen. Dit vereist nader onderzoek (WHO, 1984). 2,4-D kan de placenta passeren en kan ook voorkomen in moedermelk.

3.2 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Hierover zijn geen gegevens gevonden.

3.3 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van zwangerschap en ongeboren kind

Laporte (1977) noemde het onderzoek van Tung (1976): direct nadat twee dorpen in Vietnam besproeid waren met Agent Orange kregen 22 van de 73 zwangeren een miskraam; ook zouden daarna 7,4% ontwikkelingsstoornissen zijn voorgekomen en 58,5% doodgeboortes (het oorspronkelijke artikel is niet beschikbaar). Nadere gegevens ontbreken.

3.4 Risico's bij blootstelling van vrouwen ten aanzien van de zuigeling via de borstvoeding

Hierover zijn geen gegevens gevonden. Overigens is het theoretisch wel waarschijnlijk dat 2,4-D en 2,4,5-T in de moedermelk voorkomen, aangezien dit ook bij de rat is aangetoond (Veterans Administration, 1984, WHO, 1984).

3.5 Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van geslachtsorganen, endocrien systeem en fertiliteit

Bogen (1979) vond bij 78 Vietnamveteranen blootgesteld aan Agent Orange bij 47% afname van de libido en steriliteit (geen percentage vermeld). Sperma-onderzoek leverde lage aantallen en abnormale vormen op (niet verder gekwantificeerd). Ook gynecomastie (4%) en galactorrhoe (5%) werd waargenomen; dit wijst op een invloed op het endocrien systeem. De gemiddelde leeftijd was 31,7 jaar. De Sociale Economische Status (SES) was van hoog tot laag vertegenwoordigd. Overigens was de groep algemeen chronisch ziek, er werd geen vergelijking met niet-blootgestelde mannen gemaakt en mogelijke versturende factoren werden niet vermeld. Andere dan reproductie effecten zijn in deze studie dan ook mogelijk meer van belang.

Pearn (1983) noemde in een analyse over reproductiestoornissen, met name ten gevolge van blootstelling aan herbiciden, bij of via de man het enorme herstelvermogen van de man nadat de blootstelling heeft plaatsgevonden. Er zou meestal sprake zijn van volledig herstel.

Moses e.a. (1984) voerden onderzoek uit bij werknemers van een chemisch bedrijf in Nitro West Virginia. In 1949 had in dit bedrijf een explosie plaatsgevonden in een reactorvat waar 1,2,4,5-tetrachloorbenzeen, natriumhydroxide en methanol reageerden tot trichloorfenol, de eerste stap in de 2,4,5-T productie. Vele werknemers vertoonden al snel verschijnselen van chlooracne en systeemeffecten (o.a. impotentie, verminderde libido, Suskind, 1977). Mede naar aanleiding daarvan werden in 1979 425 (ex)werknemers gevraagd voor deelname aan onderzoek. De respons bedroeg 55%. Bij de non-respondenten werd nagegaan waarom zij niet deelnamen. Van de respondenten werkten 226 nog actief in het bedrijf (60,6%), 4 werkten elders (1,7%), 58 waren gepensioneerd (37,6%). Blootstellingsgegevens aan 2,4,5-T en TCDD ontbraken. Bovendien verschilde de blootstelling sterk per persoon.

Omdat chlooracne algemeen beschouwd wordt als indicator voor blootstelling aan TCDD werd chlooracne als surrogaat voor de mate van blootstelling genomen (ook al werd dit erkend als onzuivere maat!).

Er bleken significante verschillen in libido en sexuele functies tussen de werknemers die wel resp. geen chlooracne hadden gehad, na correctie voor de leeftijd (zie tabel):

leeftijd	afgenomen libido		sexuele dysfunctie	
	chlooracne	geen chlooracne	chlooracne	geen chlooracne
20-29 jr	0	0	0	0
30-39	0	2	1	3
40-49	7	0	6	1
50-59	11	15	14	4
60-69	14	5	14	7
70+	5	1	4	2
totaal	37	13	39	17
X ²	8,24		8,94	
p	< 0,005		< 0,005	

De conclusies uit dit onderzoek zijn door het gebrek aan directe blootstellingsgegevens slechts als indicatie te beschouwen voor verder onderzoek. Een relatie met afzonderlijke stoffen (hetzij 2,4,5-T, hetzij TCDD) is vooralsnog niet te leggen.

Lang, Turg en Van (zie Constable en Hatch, 1985) presenteerden de gegevens over steriliteit bij mannen die gediend hadden in Z-Vietnam in vergelijking met die bij mannen die niet in Z-Vietnam gediend hadden: 2.8% (22/786) respectievelijk 1.2% (5/418). Verdere gegevens ontbreken, zodat aan deze bevinding nauwelijks waarde toegekend mag worden.

3.6 Risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht van partner

Bogen (1979) vond bij 78 Vietnamveteranen blootgesteld aan "Agent Orange" 13% miskramen en 19% aangeboren afwijkingen (voor verdere gegevens: zie 3.5). Er werden geen aantallen vermeld, er was geen vergelijking met een controlegroep, versturende factoren (leeftijd en pariteit moeder, rookgevoonten) werden niet genoemd, zodat uit deze bevindingen weinig conclusies te trekken zijn.

Smith et al. (1981, 1982) stuurden in Nieuw-Zeeland vragenlijsten toe aan ieder die geregistreerd stond in het "Agricultural Chemicals Board" in 1973 tot en met (?) 1979. De vragen omvatten onder andere geboortejahr, gegevens over blootstelling aan bespuitingsmiddelen (m.b.t. jaar en maand(en)). Zij maakten onderscheid tussen chemische applicators (bestrijdingsmiddelen-sputters?) en "agricultural contractors" (loonwerkers in de landbouw). De respons bedroeg 89 resp. 83%. Het aantal geboortes bedroeg resp. 1172 en 1122. Voor aangeboren afwijkingen was het relatieve risico (RR) 1,19 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,58-2,45). Geen verschillen in zwangerschapsverloop en uitkomst werden waargenomen. De blootstelling betrof met name 2,4,5-T. Aan deze negatieve bevinding kan enige waarde toegekend worden daar het grote aantallen betrof, de respons hoog was, de controlegroep goed vergelijkbaar was met de blootgestelde groep. Overigens waren er geen gegevens over de mate van blootstelling en betrof het een retrospectief onderzoek met bijvoorbeeld een kans op misclassificatie door onvoldoende herinnering aan vroegere arbeidsomstandigheden. Ook is er onvoldoende bekend of de loonwerkers, de gesuggereerde controlegroep, niet indirect aan 2,4,5-T werd blootgesteld.

Pazderova et al. (1981, Tsechoslowakije) voerden onderzoek uit bij 55 ziek geworden mannelijke werknemers, betrokken bij de produktie van 2,4,5-trichloorfenoxycetaat en butylester van trichloorfenoxycetaat. Alle levend geboren kinderen hadden geen afwijkingen (n=18), 2 spontane abortussen hadden plaatsgevonden (10%). De gegevens (met name m.b.t. de blootstelling) en de aantallen zijn te summier om aan deze negatieve bevinding enige waarde toe te mogen kennen.

Honchar (V.S., NIOSH, 1982; uit Veterans Administration deel III, 1984) deed onderzoek bij 800 mannen die mogelijk waren blootgesteld aan 2,4,5-T en andere bestrijdingsmiddelen tijdens onderhoudswerkzaamheden aan de "Long Island railroad" in het voorjaar 1974, 1975 en 1976. Van de 170 kinderen geboren tussen 1975 en 1979 hadden er 42 mogelijk aangeboren afwijkingen (25%) waarvan 3 levensbedreigend ("major"). De "major defects" zouden niet significant verhoogd zijn, de minor defects echter wel (met name metatarsus adductus: 8 waargenomen, 3,5 verwacht, $P = 0,024$; verstopte traanbuis: 2 waargenomen, 0,2 verwacht, $P = 0,021$). Hoewel op deze studie aanmerkingen te maken zijn ten aanzien van gegevens over blootstelling, afbakening van geboortedefecten, gegevens over de moeder, leeftijd en dergelijke, controlegegevens, geeft deze studie een zwakke aanwijzing voor mogelijk nadelige

effecten op het nageslacht ten gevolge van blootstelling van de vader aan bestrijdingsmiddelen, met name 2,4,5-T.

La Vecchio et al. (1983; uit Veterans Administration deel III, 1984) rapporteerden dat op hun centrum "Agent Orange victims international" (Australië) 158 veteranen melding hadden gemaakt van 100 kinderen (op een totaal van 268 kinderen, 37%) die niet normaal zouden zijn. Deze gegevens zijn niet naar waarde te schatten, omdat zelfselectie hier een belangrijke bias kan geven.

In Australië werden de resultaten van een grote case-control studie gepubliceerd (Donovan e.a., 1984, Australian Veterans Health Studies, 1983; uit Veterans Administration deel III, 1984). Gekeken werd naar de relatie tussen aangeboren afwijkingen en dienstverband van de vader in de Vietnamoorlog. Aan de hand van ziekenhuisregistratiegegevens met betrekking tot geboortefwijkingen tussen 1 januari 1966 en 31 december 1979 werd de identiteit van de vaders van de cases nagegaan. Als dat lukte werd deze case gematched met een controlekind op basis van ziekenhuis en betalingsklasse, geboortedatum kind, leeftijd moeder. Ook een aantal andere verstoringende factoren zoals pariteit en geslacht van het kind, werden nagegaan. In totaal werden 8517 case-controlparen gevormd. Van de cases hadden 127 vaders en van de controles 123 vaders gediend in Vietnam. Uiteindelijk ging het om de vaders die gediend hadden in Vietnam vóór de conceptie: deze aantallen bedroegen resp. 112 en 110. Vervolgens werd gekeken naar de afzonderlijke afwijkingen. Daarbij viel op dat van de cases met stoornissen van het centrale zenuwstelsel meer vaders in Vietnam gediend hadden dan die van de controles (30 resp. 24). Dergelijke indicaties waren er niet voor gespleten lip of verhemelte (10 resp. 11), hypospodie (8 resp. 16), spierafwijkingen (32 resp. 34) en heupafwijkingen (9 resp. 10). Bij deze studie dienen echter nog een aantal kanttekeningen geplaatst te worden:

- niet bekend is hoe groot het aantal kinderen met misvormingen is waarvan de vader niet geïdentificeerd kan worden. Deze cases (en controles) zijn uitgesloten uit de studie, maar dit zou de resultaten ernstig kunnen beïnvloeden. Onderschatting zou hier dus goed mogelijk zijn;
- geen associatie van de risico's met een dienstverband in Vietnam betekent niet automatisch geen associatie met blootstelling aan ontbladeringsmiddelen. Hoewel geen individuele gegevens over blootstelling bekend zijn, merkten de onderzoekers wel op dat bij Australische troepen in Vietnam de frequentie en mate van blootstelling waarschijnlijk erg laag was.

De bovenstaande conclusie is dan ook niet zonder meer van toepassing op Vietnamveteranen uit de VS;

- de conclusies hebben alleen betrekking op geboortedefecten, niet op miskramen of vruchtbaarheid.

Erickson et al. (1984) voerden een case-controlstudie uit in de V.S. Aan de hand van ziekenhuisregistratiegegevens werden 13.000 baby's geboren tussen 1968 en 1980, geïdentificeerd volgens de ICD-code (International Classification of Disease). Daarvan werden alleen de gevallen met ernstige afwijkingen ("major defects"; daarmee werd bedoeld levensbedreigend of volkomen afhankelijkheid, een wel heel beperkte definitie dus) in het onderzoek betrokken: 7133 kinderen vormden de case-groep; 4246 controlekinderen werden geselecteerd uit de 323.421 babies die levend geboren waren in hetzelfde gebied en in dezelfde tijdsperiode met behulp van matching ten aanzien van ras, geboortjaar en ziekenhuis. Informatie werd verkregen via interviews van beide ouders. De respons bedroeg bij de vrouwen 69,9%, bij de mannen 56,3%. Gemiddeld was de respons van mensen van het blanke ras beduidend hoger dan die van andere rassen. In een eerste interview ging het om de reproductiegeschiedenis, in een tweede om aanvullende informatie ten aanzien van chronische ziekten, geneesmiddelengebruik en beroep. Bleek de vader een Vietnamveteraan, dan werd over de mate van blootstelling informatie verkregen van de vader zelf en van het leger dat een "exposure opportunity index" (EOI) had opgesteld, afhankelijk van beroep, plaats in Vietnam en moment in de oorlog (schaal 1 t/m 5). Een vader werd als Vietnamveteraan beschouwd als hij had gediend in de Vietnam-oorlog vóór conceptie van de indexbaby. Vier covariabelen werden in beschouwing genomen (leeftijd moeder, scholingsgraad moeder, alcoholgebruik moeder en het voorkomen van geboortedefecten bij eerstegraads familieleden). Daarnaast werden nog 108 variabelen geïdentificeerd (in het artikel niet nader uitgewerkt). De studie leverde de volgende resultaten op:

- De door de vader geschatte mate van blootstelling en de EOI-score bleken voor 52% overeen te komen en voor 84% was er sprake van dezelfde score plus of min 1.
- Een toe- of afname van risico's voor alle ernstige geboortedefecten samen bleek niet gerelateerd aan de mate van blootstelling van de vader; wel bleek spina bifida meer voor te komen bij vaders met hoge EOI-scores, evenals gespleten lip en/of verhemelte en "andere neoplasma's".

Over andere meer zeldzame defecten is geen uitspraak te doen over enige relatie met Vietnam dienstverband vanwege de geringe aantallen.

- Geen der covariabelen bleken belangrijke verstorende factoren.
- Bij zeven families in de casegroep, waarvan de vader blootgesteld was geweest aan "Agent Orange", maakte de moeder melding van geboorteafwijkingen bij de kinderen die geboren waren ná de indexbaby. Dit aantal was significant hoger dan verwacht op basis van de frequentie in andere families in de casegroep.
- Van de vaders van babies met defecten van de geslachtsorganen of met hypospodie had een relatief groot deel malaria in Vietnam gehad. Er bestond geen correlatie met het gebruik van antimalariamiddelen.

De conclusie die de auteurs trekken, lijkt gerechtvaardigd: Deze studie levert een sterk bewijs dat Vietnamveteranen in het algemeen geen verhoogd risico ten aanzien van (ernstige; toevoeging A.St.) geboortedefecten bij het nageslacht oplopen. Dit wijst erop dat als het risico zou kunnen toenemen in relatie tot blootstelling aan Agent Orange, dit risico klein is of dat het risico beperkt is tot een kleine groep van Vietnamveteranen of dat het risico beperkt is tot specifieke defecten. Het verschaft echter geen informatie over niet-ernstige geboortedefecten.

Suskind & Herzberg (1984) voerden aan de universiteit van Cincinnati een cohortstudie uit onder werknemers blootgesteld aan 2,4,5-T en TCDD (n=204) en onder werknemers uit hetzelfde bedrijf, niet blootgesteld aan 2,4,5-T (n=163). Zij onderzochten een scala van effecten, waaronder reproductie-effecten. De mate van contaminatie met TCDD was niet bekend. Gegevens over de echtgenotes (zoals leeftijd, pariteit e.a.) waren niet bekend.

De volgende gegevens werden gevonden:

	<u>blootgest.</u> (n = 189)	<u>niet blootgest.</u> (n = 155)	<u>significantie</u>
zwangerschappen	655	429	
miskraam	69 (10,5%)	51 (11,9%)	n.s.
levend geboren	575	373	
doodgeboortes	11 (1,9%)	5 (1,3%)	n.s.
sterfte binnen			
4 weken	17 (3,0%)	6 (1,6%)	n.s.
geboortedefecten	18 (3,1%)	11 (2,9%)	n.s.

Als verstorende factoren noemen de onderzoekers het verschil in leeftijd tussen de blootgestelden en de niet-blootgestelden (gem. $56,7 \pm 0,7$ resp. $46,2 \pm 1,0$ jaar; overigens werd niet vermeld hoe hoog de leeftijd van de mannen was ten tijde van de conceptie). Ook zou er een verschil in opleidingsniveau zijn: dat van de niet-blootgestelden zou aanmerkelijk hoger zijn dan dat van de blootgestelden. Deels vanwege het retrospectieve karakter, deels vanwege de breedheid van de onderzoeksvraag, ontbreken een aantal essentiële gegevens over met name:

- de mate en duur van de blootstelling aan 2,4,5-T in relatie tot de conceptie
- de mate van contaminatie van TCDD
- de moeder (leeftijd, pariteit, rookgewoonten, e.d.), waardoor aan deze studie ten aanzien van reproductie-effecten weinig conclusies te verbinden zijn.

Moses e.a. (1984, zie 3.5) vonden geen verschillen in miskraamfrequenties, in doodgeboorte en geboortedefecten bij het nageslacht van werknemers betrokken bij de produktie van 2,4,5-T en met respectievelijk zonder verschijnselen van chlooracne.

Constable en Hatch (1985) gaven een overzicht van niet gepubliceerd werk van Vietnamese onderzoekers dat gepresenteerd werd op een internationaal symposium over lange termijn effecten van phenoxyherbiciden in Ho Chi Minh City, 1983:

Lang, Tung & Van vergeleken de zwangerschapsuitkomsten bij paren wonend in N-Vietnam, waarvan de mannen wél resp. niet 3 à 4 jaar in Z-Vietnam hadden gediend:

	mannen gediend in <u>Z-Vietnam (n=1142)</u>	mannen niet gediend <u>in Z-Vietnam (n=613)</u>
aantal geboortes	3147	2172
% (aantal) aangeboren afwijkingen	2,3% (71)	0,5% (10)

Geen gegevens werden verkregen over de mate van blootstelling, over de tijd tussen blootstelling en conceptie, over de moeder. Ook lijken duidelijke criteria voor aangeboren afwijkingen afwezig. De prevalentie bij de eerste

groep komt overeen met de verwachting volgens gegevens uit deze landen; ook werd de leeftijd niet vermeld. Geen melding werd gemaakt van de in 1980 al door Tung gepresenteerde gegevens waarin aanzienlijk grotere verschillen werden gevonden:

	mannen gediend in <u>Z-Vietnam (n=786)</u>	mannen niet gediend <u>in Z-Vietnam (n=418)</u>	<u>RR</u>	<u>P</u>
aantal zwanger- schappen	1748	1438		
% (aantal) miskramen	14,4% (252)	9,0% (143)	1,5	10 ⁻⁵
% (aantal) te vroeg geboortes	2,0% (9)	0,6% (9)	3	10 ⁻³
% (aantal) aangeboren afwijkingen	3,1% (47)	0,2% (3)	15	10 ⁻⁹

Lang, Van, Dwyer ea. schatten bij 432 veteranen de mate van blootstelling door onderscheid te maken tussen direkte of natte blootstelling; wonen in ontbladerd gebied; alleen een ontbladerd gebied doortrekken (hoog/matig/laag). Omdat de groep te klein zou zijn voor zeldzame afwijkingen werden alleen de miskramen geanalyseerd. Er bleek geen duidelijke associatie tussen de mate van blootstelling van de man en de miskraamfrequentie.

Can, Xiem, Hong ea. onderzochten in Noord-Vietnam de reproductieuitkomst bij vrouwen van 40.064 veteranen, al dan niet blootgesteld aan herbiciden in Zuid-Vietnam. Drie gebieden in Noord-Vietnam werden arbitrar geselecteerd: in de bergen, in de laaglanden en aan de kust. 90% van de vrouwen werkte in de rijstbouw. Met alle 40.064 vrouwen van de veteranen werden in 3 maanden tijd interviews gehouden (juni-aug. '82). Dit leverde de volgende resultaten:

	<u>ondervraagde vrouwen waarvan man bloot- gesteld (n = 11.023)</u>	<u>ondervraagde vrouwen waarvan man niet bloot- gesteld (n = 29.041)</u>	
aantal zwangerschappen	32.023	121.993	
% (aantal) miskramen	7,08% (2274)	5,9% (7148)	P=0.1
% (aantal) molare zwangerschappen	0,09% (28)	0,06% (70)	
% (aantal) peri/ prenatale sterfte	1,95% (576)	2,20% (2512)	
% (aantal) aangeboren afwijkingen	0,64% (188)	0,46% (521)	P=0.1

Het percentage aangeboren afwijkingen in de blootgestelde groep betreft vermoedelijk voornamelijk ernstige afwijkingen. Hartafwijkingen en haemangiomen zijn niet meegerekend.

De blootgestelde vaders kregen meer kinderen met anencephalie dan de niet-blootgestelden (6,3 resp. 4,6%) niet significant. Ook gespleten lip en verhemelte geven een zelfde trend te zien. Daarentegen lijken misvormingen van de ledematen vaker voor te komen bij kinderen van niet-blootgestelde vaders. Overigens kwamen er onder de blootgestelden minder zwangerschappen voor dan onder de niet-blootgestelden (2,91 resp. 4,24%). Er werd geen correctie toegepast voor de leeftijd van de moeder en de vader. Ook werd geen onderscheid gemaakt tussen soldaten en officieren, maar dit onderscheid zou in die gebieden niet relevant zijn volgens de onderzoekers. Vervolgens voerden dezelfde onderzoekers op grond van deze gegevens een case-control studie uit:

61 case families werden uitgekozen welke een levend kind hadden met een aangeboren afwijking. Per case werden 3 controles gematched op leeftijd van de moeder (+ of - 3 jaar), op aantal zwangerschappen (≥ 2); woonplaats, leeftijd van het kind (+ of - 2 jaar):

	<u>blootgesteld</u>	<u>niet-blootgesteld</u>
cases	30	37
controles	39	144

Deze studie leverde een statistisch significante associatie tussen blootstelling van de vader aan herbiciden en aangeboren afwijkingen bij het nageslacht (OR = 3,6, 95% CI 1.91 - 6.69).

Constable en Hatch noemden ook nog de voorlopige uitkomsten van een studie uitgevoerd door de luchtmacht in de VS (Lathrop ea.; 1984): van 1200 mannen die besproeiing met Agent Orange vanuit de lucht hadden uitgevoerd werden de volgende reproductieparameters onderzocht: onvruchtbaarheid, miskramen bij partner, neonatale sterfte, geboortedefecten. De gegevens werden vergeleken met luchtmachtpersoneel dat ook vloog in Z.O.-Azië, maar niet blootgesteld was aan Agent Orange. De blootstelling werd geschat op basis van de hoeveelheid verspoten herbicide per vlucht. Er werd gecorrigeerd voor de leeftijd van de vader, van de moeder, voor de rookgewoonte en alcoholconsumptie van de moeder, en voor de incidentie van zwangerschapsuitkomsten van vóór het dienstverband van de vader. De resultaten berustten vooralsnog op "self-report", maar moesten nog geverifieerd worden m.b.v. geboorteregistratiegegevens. De voorlopige uitkomsten tonen een de lichamelijke significante toename van neonatale sterfte (geassocieerd met ernstige stoornissen) en van fysieke handicaps bij de kinderen van de blootgestelde cohort groep. Geboortedefecten als zodanig kwamen wel méér, maar de toename was niet significant, behalve wanneer ook de kleinere stoornissen werden meegenomen. Geen verschillen werden gevonden t.a.v. de incidenties van onvruchtbaarheid en miskramen.

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht van de partner (3.6)

onderzoeksgroep	studieopzet	groepsgrootte	expositieges.	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
Bogen (1979, VS)	Vietnamveteranen met klachten	78	Agent Orange (naar eigen zeggen)	miakramen; (bij partner) aangeboren afwijkingen (bij nageslacht)	- 13% - 19%	blootgestelde populatie zelf ook ziek; o.a. 71% gewrichtspijnen, 80% ernstige vermoeidheid, 73% depressiviteit; geen controlegroep. Bias: zelfselectie
Smith ea. (1981, 1982)	retrospectieve cohortstudie mbv vragenlijst aan alle geregistreerden (1973-1979) die met landbouwchemicaliën werkten; interne controle	78	m.n. 2,4,5-T, maar ook andere bestrijdingsmiddelen	zwangerschapsverloop; aangeboren afwijkingen	- RR = 1,19 (0,58-2,45)	in hoeverre was de controlegroep niet blootgesteld?
Pandertova ea. (1981, Tsjechooslovakye)	ziek geworden werknemers, betrokken bij productie van 2,4,5 trichloorfenoxycetaat	55	-	miakramen aangeboren afwijkingen	10% (2/18) 0% (0/18)	geen controlegroep; zieke werknemers; te kleine aantallen mn. voor aangeboren afwijkingen
Honchar (1982, VS)	cohortstudie (1975-1979) bij werknemers blootgesteld aan o.a. 2,4,5,-T	800	2,4,5-T ea.	aangeboren afwijkingen	25% (42/170)	geen controlegroep; geen gegevens over mate van blootstelling; geen confounders onderzocht
La Vecchie ea. (1983, Australië)	klachtmeldingen van Vietnamveteranen	158	Agent Orange (naar eigen zeggen)	aangeboren afwijkingen	37% niet normaal (100/286)	Bias: zelfselectie geen controlegroep
Australian veterans health studies (1983)	case-control studie mbv. ziekenhuisregistr. gegevens (1968-1979)	8517	case-control studie mbv. diensterband in Vietnam; vermoedelijk lage blootstelling aan 2,4,5-T	aangeboren afwijkingen	112 tov. 110 CZS ↑ (30 tov. 24)	mogelijke onderschatting door uitsluiting van cases waarvan vader niet geïdentificeerd; geen blootstellingsgegevens

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht van de partner (3.6)

onderzoeksgroep	studieopzet	groepsomvang	expositie	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
Erikson ea. (1984, VS)	case-control studie mbv. stakeholdersregi- str. gegevens (1968-1980)	7133 cases (ernstige afw) 4246 controles	Agent Orange blootstellings- gegevens mbv. interviews vader gecombi- neerd met ge- geven uit leger	ernstige afwijkingen	alg. geen toename; wel meer spina bifida, ge- spitelen lip/ verhemelte, neoplasmata	gegevens over mate van blootstelling komen rede- lijk overeen; 'minor defects' niet ondersocht
Suskind & Herzberg (1984, VS)	retrospectieve cohortstudie onder werknemers blootgesteld aan 2,4,5-T en TCDD; controlegroep uit zelfde bedrijf	204 resp. 163 aantal zwangerschap- pen 189 resp. 155	-	miskramen, doodgeborte, neonatale sterfte aangeboren afwijkingen	geen ver- schillen	slechte vergelijkbaarheid van controle groep wat betreft leeftijd en op- leidingsniveau; geen ge- gevens over echtgenoten; geen blootstellingsgeg.; kleine aantallen wat betreft aangeboren afwijkingen
Moses ea. (1984, VS)	retrospectieve studie onder (oud) werknemers van 2,4,5-T pro- ducerend bedrijf mbv. enquêtes interne controle v56r/na productie 2,4,5-T (1948)	beide 198; aantal zwangerschap- pen 279 v56r, 438 na	onderscheiden naar mensen met resp. zonder chlooracne	diverse, o.a. miskramen, dodgeborte, aangeboren afwijkingen	geen ver- schillen	geen directe blootstel- lingsgeg.; alleen inter- matie via de man; geen registratiegegevens be- schikbaar
Lathrop ea. (1984, VS)	retrospectieve cohortstudie onder leden van de luchtmacht die besproeiingen heb- ben uitgevoerd	1200	schatting op basis van hoe- veelheid ver- sproeid Agent	miskramen, neonatale neonatale sterfte, aangeboren afwijkingen Orange per vlucht	verhoogd (verhoogd n.a.s.)	goede controlegroep; confounders ondersocht; voorlopige uitkomsten op basis van interviewgeg. welke nog worden geve- reerd met regist. geg.; geen aantallen en geen mate van effect genoemd

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van mannen ten aanzien van zwangerschap en nageslacht van de partner (3.6)

onderzoeksgroep	studieopzet	groepsgrootte	expositiegeg.	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
<u>Niet-gerepubliceerd</u> <u>Vietnamees onderzoek:</u> <u>(zie Constable & Hatch,</u> <u>1985)</u>						
Lang, Tung & Van Duyer	cohortstudie: wel/geen dienst- verband in Zuid- Vietnam	3146 resp. 2172	-	aangeboren afwijkingen	RR = 3	geen blootst. geg.; geen confounders onder- zocht; geen gegevens moeder; geen gegevens over tijd van blootstel- ling in relatie tot con- ceptie; geen duidelijke diagnostische criteria voor effect
Lang, Van & Dwyer	vergelijking van 432 onafhankelijk ver- kregen geg. over miskramen bij vrouw en geschatte mate van expositie van man		indeling in hoog/middel/laag blootgesteld			geen expo- sitie af- fect gevonden
Can ea.	cohortstudie: mannen wel resp. niet blootgesteld; interviews met de vrouwen	11.023 resp. 29.041	-	miskramen, perinatale sterfte, aangeboren af- wijkingen		geringe toe- geen blootstellingsgeg. name tav. miskramen en aangeboren afwijkingen met name anencephalie en gespleten lip/ verhemelte; niet voor perinatale sterfte
Can ea.	case-control studie, als ver- volg op cohort; aangeboren afwijkingen en blootstelling	61 cases, per case, 3 controles	-		OR = 3	

3.7 Risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht

Cutting et al. (1970, uit Veterans Administration deel II, 1981), verzamel- den gegevens uit 22 ziekenhuizen in Vietnam met betrekking tot de inciden- tie van doodgeboorte, "hydatidiforme moles" en aangeboren misvormingen. De gegevens werden gesorteerd in twee vijfjaarsperioden: 1950-1965 resp. 1966-1970. In de eerste periode werd Vietnam aanmerkelijk minder besproeid dan in de tweede. De volgende gegevens werden gevonden:

	incidentie per 1000	
	1960-1965	1966-1970
doodgeboorte	36,1	32,0
"hydatidiforme moles"	6,6	5,6
aangeboren misvormingen	5,5	4,5

De belangrijkste beperking van deze studie is dat deze voornamelijk betrek- king had op grote bevolkingscentra en grote ziekenhuizen; juist gegevens over de inheemse bevolking (mogelijk ook de hoogst blootgestelden) ontbre- ken. Bovendien bleek het registratiesysteem deels vernietigd te zijn. Eventuele trends zouden dus toe te schrijven zijn aan de inconsistentie in de gegevensverzameling.

Sare en Forbes (1972, uit Veterans Administration deel II, 1981) beschreven twee cases van myelomeningocele op het platteland van Nieuw-Zeeland. Enige jaren voorafgaand aan de geboortes had besproeiing met 2,4,5-T gecontami- neerd met een onbekende hoeveelheid TCDD plaatsgevonden ook gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap. Besmetting via het drinkwater (regenwater) was vermoedelijk ook voorgekomen. Bovendien werden op de boerderij van één van beide families relatief weinig kalveren geboren t.o.v. de andere boerderijen uit die streek. Bij de burens werd in dezelfde tijd het drinkwater niet betrokken van het regenwater. Daar werd een nor- maal kind geboren. Op zichzelf laat deze studie geen conclusies toe. McQueen et al. (1977; uit Veterans Administration deel II, 1981) analyseer- den drie clusters van neurale buisdefecten in Nieuw-Zeeland. In 1975 werd 1 geval van spina bifida waargenomen; in 1976 twee gevallen van anencephalie en vier gevallen van spina bifida.

Zij gingen de volgende gegevens na: blootstelling van de moeder tijdens de zwangerschap aan 2,4,5-T en TCDD, ziekten en geneesmiddelengebruik van de moeder tijdens de zwangerschap, geboortedata van de kinderen met afwijkingen en beroep van de vader. Deze studie leverde geen aanwijzing voor een verband tussen blootstelling aan 2,4,5-T en neurale buisdefecten. Overigens was de blootstelling laag en incidenteel. Ook het drinkwater zou 2,4,5-T kunnen bevatten (afkomstig van regenwater).

Alred et al. (1978, uit Veterans Administratie deel II, 1981) onderzochten de relatie tussen geboortedefecten in het Yaramdistrict in Australië en het gebruik van de herbiciden 2,4-D en 2,4,5-T; tussen 1975 en 1978 waren 8 abnormale geboortes en geboortedefecten voorgekomen. Er kon geen directe blootstelling van de moeder aan de bestrijdingsmiddelen worden vastgesteld; ook bestond er geen seizoencorrelatie met betrekking tot het intensieve herbicidegebruik; bovendien waren de neurale buisdefecten niet specifiek. Deze informatie leverde geen aanwijzingen op dat geboortedefecten zouden zijn toe te schrijven aan het gebruik van 2,4-D of 2,4,5-T.

Nelson et al. (1979) vonden via retrospectief onderzoek in Arkansas VS over 1948 tot en met 1974 geen verband tussen het 2,4,5-T gebruik en het voorkomen van gespleten verhemelte. Zij maakten onderscheid tussen gebieden met hoge, middelmatige en lage blootstelling. Individuele blootstellingsgegevens waren niet bekend. In deze tijdsperiode werden 1201 gevallen van gespleten lip of verhemelte waargenomen. Algemeen nam de incidentie toe, vermoedelijk in verband met betere "case finding", aldus de auteurs. Overigens leent deze onderzoeksmethode zich niet voor het opsporen van een klein Relatief Risico: $RR < 2$ zou niet kunnen zijn waargenomen, aldus de auteurs.

Field en Kerr (1979) vonden in Australië een lineaire correlatie tussen de frequentie van neurale buisdefecten en blootstelling aan 2,4,5-T met variabele dioxineconcentratie: van 1965 tot en met 1974 1,72 tot 2,27 per 1000 geboorten, gebruikte hoeveelheid 2,4,5-T van 90 naar 287 ton. Ook concludeerden zij tot een significante seizoenscorrelatie. De meeste defecten werden gevonden bij de babies waarvan de conceptie had plaatsgevonden tijdens de zomer (daar: dec.-jan.-febr.), het sproeiseizoen. Gegevens over aantallen, leeftijd en pariteit van de vrouwen worden niet vermeld.

In 1975 en 1976 was het gebruik van 2,4,5-T nog verder toegenomen (466 resp. 482 ton), maar de incidentie van neurale buisdefecten niet of nauwelijks (2,03 resp. 2,30). Mogelijk is dit toe te schrijven aan de lagere contaminatiegraad met TCDD (< 0,1 ppm). Verder onderzoek zal dit moeten ondersteunen.

Thomas (1980) vond in Hongarije onder de algemene bevolking over de periode 1970 tot en met 1976 een afname van de incidenties van doodgeboorte, spina bifida en anencephalie; van gespleten lip/verhemelte en nierstenen bleven de incidenties stabiel, ondanks het toenemend gebruik van 2,4,5-T. Een directe relatie is dus niet aan te geven. Over de mate van contaminatie zijn geen gegevens bekend. Toch onderstreepte Thomas het belang van verder onderzoek in Hongarije in verband met de goede (complete) registers ten aanzien van aangeboren afwijkingen en een hoog gebruik van 2,4,5-T door een relatief groot deel van de bevolking (t.o.v. landen als bijv. Australië of Engeland: 24,6% resp. 7,4 en 1,5%; gegevens uit 1969).

Brogan et al. (1980) vonden in Australië onder de algemene bevolking een afname van de incidentie van gespleten lip en/of verhemelte van 1963 tot en met 1978. Deze afname was geringer voorzover de conceptie plaatsvond in de lente of in de zomer. De gegevens waren als volgt:

jaar	incidentie v. gespleten lip/verhemelte per 1000 geboortes				
	conceptie in	<u>lente</u>	<u>zomer</u>	<u>herfst</u>	<u>winter</u>
1963 t/m 1969		2,4	2,4	2,0	2,2
1970 t/m 1974		1,9	1,7	1,4	1,8
1975 t/m 1978		1,9	1,7	0,9	0,9

Volgens de auteurs zou het patroon van mogelijk causale factoren voor gespleten lip of verhemelte veranderd zijn, oftewel een associatie met blootstelling aan insecticiden of herbiciden zou waarschijnlijker worden. Gezien het ontbreken van uitgebreide expositiegegevens en gebruiksgegevens van 2,4,5-T is de relatie met 2,4,5-T zeer speculatief.

Stijkel et al. (1983) bespraken reeds het onderzoek van de Alsea-studie van de EPA, waarin een significante toename van het aantal miskramen zou zijn waargenomen nadat gesproeid was met onder andere 2,4,5-T, evenals het commentaar op deze studie (Coulston et al., 1980): er bleek geen geldige conclusie te trekken met betrekking tot de blootstelling aan 2,4,5-T en het vóórkomen van miskramen.

Hanify et al. (1981) onderzochten in Nieuw-Zeeland voor de periode 1960 tot en met augustus 1977 een mogelijke associatie tussen blootstelling van de algemene bevolking aan 2,4,5-T (dat verspoten werd door een aantal bedrijven) en het optreden van misvormingen bij het nageslacht. Het aantal geboortes bedroeg 37.751, het aantal misvormingen 510 (1,4%). Vóór 1965 werd niet gespoten; de geboortes tussen 1960 en 1965 vormden dan ook de referentiegroep en de geboortes tussen 1971 en 1977 de cohort-groep. Gegevens over de mate van gebruik werden geschat: max. 2,5 kg/km² per jaar. Afhankelijk van het jaar, de maand en het gebied zou de variatie aanzienlijk zijn. Zij vonden de volgende resultaten:

misvorming	aantal misvormingen		incidentie ratio	90% be- trouwbaarheid
	1960-1966/1972-1977 (tot. aant. geboortes 15000 resp. 9614)			
anencephalie	11	10	1,42	0,69-2,90
spina bifida	18	13	1,13	0,62-2,05
gespleten lip	16	6	0,59	0,27-1,27
gespleten verhemelte	8	7	1,37	0,58-3,19
alle hartafwijkingen	8	20	3,90	2,06-7,38
hypo- of epispadie	5	18	5,62	2,69-11,73
talipes	49	52	1,66	1,20-2,29
alle misvormingen	148	164	1,73	1,44-2,08

Voor klompvoeten (talipes), hartafwijkingen en hypo- of epispadie waren de correlaties significant. Voor gespleten lip en gespleten verhemelte waren de bevindingen niet consistent. Er zijn geen verstorende factoren nagegaan. Daarom is aan deze bevinding weinig zeggingskracht toe te kennen.

Wigle en Mao (1981, uit Veterans Administration deel III, 1984) gingen na of de bevolking in Canada benedenwinds van een gebied waarop Agent Orange en andere ontbladeringsmiddelen waren getest, tussen 1667-1668 een verhoogde incidentie van geboortedefecten te zien gaf. Gegevens werden verkregen uit diverse registratiesystemen. Niet nagegaan werd in hoeverre van de oorspronkelijk blootgestelde bewoners een aantal spoedig verhuisd waren. Geen toename van geboortedefecten werd waargenomen.

Kunstadter (1982, uit Veterans administration deel III, 1984) onderzocht in Vietnam tussen 1972 en 1975 de geboortedefecten onder kinderen geboren tijdens en na de besproeiingen in Vietnam. Vergelijkende gegevens ontbraken in verband met de oorlogssituatie. Gegevens over 263.000 patiënten uit twee grote ziekenhuizen werden verzameld. In een tweede studie verzamelde hij de gegevens van 5445 patiënten die geholpen werden aan geboortedefecten, met name gespleten lip en verhemelte. Kunstadter beoogde een dosis-responsrelatie te vinden. Helaas bleken de gegevens intern inconsistent (commentaar overgenomen uit Veterans Administration, wordt niet verder uitgewerkt; oorspronkelijke gegevens niet ontvangen). Bovendien waren de ziekenhuisgegevens niet representatief voor de bevolking; vermoedelijk was er sprake van een onderschatting. Deze studie leverde dus slechts tegenstrijdig materiaal op.

Constable & Hatch (1985 zie ook 3.6) geven een overzicht van niet-gepubliceerd onderzoek uitgevoerd door Vietnamese onderzoekers dat gepresenteerd werd op een international symposium over lange termijn effecten van phenoxyherbiciden, in Ho Chi Minh City, 1983:

Khoa verzamelde retrospectieve gegevens uit 1965-1982 over 313 families die in een zwaar besproeid gebied woonden. Hij vond de volgende waarden:

- miskramen 10,1% (134/1196 + 134)
- kindersterfte 14,7% (176/1196)
- geboortedefecten 2,7% (33/1196)

Op de bijeenkomst werden geen controlegegevens gepresenteerd (wel genoemd, de miskraamfrequentie zou bij "controles" 6,1% zijn, de frequentie van geboortedefecten 1,0%). Hierdoor was het niet mogelijk een statistische bewerking uit te voeren. Ook werd niet aangegeven hoe de controlegroep was geselecteerd.

Nguyen onderzocht de zwangerschap uitkomsten uit 1979-1981 op grond van registratiegegevens in een provinciaal ziekenhuis in en tot 1970 zwaar besproeid gebied in Z-Vietnam. Hij presenteerde de volgende gegevens:

- miskraamfrequentie 20,7% (1920/9264)
- doodgeboortes 2,3% (166/7344)
- te vroeg geboortes 22,2% (1633/7344)
- hydatidiforme "moles" 1,8% (133/7344)
- aangeboren afwijkingen 1,1% (78/7344)

In dit ziekenhuis zouden ook de "moeilijke" gevallen uit de omgeving zijn terechtgekomen. Daardoor is statistische analyse niet mogelijk, maar opvallend is wel het aantal normaal gesproken zeldzaam vóórkomende aangeboren afwijkingen (mn. anophthalmie).

Trung en Chien onderzochten het vóórkomen van miskramen en aangeboren afwijkingen bij families wonend in een besproeid gebied en vergeleken dit met de gegevens van diezelfde families vóór de besproeiing alsook met gegevens van families in een niet besproeid dorp. Zij vonden de volgende resultaten:

	<u>cohort groep</u>		<u>controle groep</u>	
	<u>vóór</u>	<u>na</u>	<u>(voor)</u>	<u>(na)</u>
	<u>besproeiing</u>	<u>besproeiing</u>		
miskraam	5,6% (129/2292)	13,9% (217/1562)	7,3% (32/436)	7,4% (27/365)
aangeboren				
afwijkingen	0,14% (3/2163)	1,78% (24/1345)	niet onderzocht	

Bij de 24 aangeboren afwijkingen na de besproeiing ging het in 8 gevallen om skeletafwijkingen, in 4 gevallen om doofheid. Overigens lijkt het percentage aangeboren afwijkingen vóór de besproeiing erg laag. Het vóórkomen van aangeboren afwijkingen is gecorreleerd met de leeftijd; daarvoor is niet gecorrigeerd. Niet besproken is hoe de onderzochte populaties geselecteerd zijn en hoe vergelijkbaar zij zijn. De miskraamfrequentie zou bij goede vergelijkbaarheid niet moeten verschillen tussen de cohortgroep vóór de besproeiing en de controlegroep.

Huong & Phuong maakten een tijd-trend analyse van zwangerschaps uitkomsten over de periode 1952-1981. Zij maakten daarbij gebruik van de gegevens van de artsen (tot en met 1975) en van de jaarverslagen van het ziekenhuis (na 1975). Zij gaven hun resultaten als volgt weer (frequentie en aantal):

jaar	mola zwangerschap	miskramen	aangeboren afwijkingen
1952	0,78% (n= 56/6495)	0,45% (n= 29)	
1953		1,20% (n= 103)	
..			
1959	1,20% (n=173)		
1960	1,13% (n=160)		
..			
1962	1,27% (n=158)		
1963			0,73% (n= 93)
1964			0,63% (n=106)
1965		4,73% (n= 916)	0,52% (n= 96)
1966		4,13% (n= 820)	0,42% (n= 82)
1967	1,43% (n=350)	14,58% (n=3594)	0,57% (n=128)
..			
1971	0,87% (n=242)	13,99% (n=3822)	
..			
1976	2,09% (n=338)	16,89% (n=2732)	
1977	3,85% (n=499)	16,52% (n=2139)	0,70% (n= 92)
1978	3,52% (n=477)	18,14% (n=2458)	0,75% (n=101)
1979	4,54% (n=580)	10,94% (n=1396)	1,06% (n=134)
1980	3,60% (n=460)	12,73% (n=1624)	1,24% (n=158)
1981	4,19% (n=569)	10,09% (n=1367)	0,99% (n=133)

Opvallend is de verhoging tussen 1967 en 1978 voor miskramen. Dit is aan-
nemelijk als het om een persistent effect gaat.

Vervolgens voerden Phuong en Huong een case-control studie uit bij 100 vrouwen met "mola" zwangerschappen (= concepties zonder embryo, maar met sterk gezwollen chorionvilli). De controlemoeders werden gematched op leeftijd en pariteit, maar niet op social economic status, roken en alcoholgebruik.

Zij vonden de volgende verschillen:

	<u>blootgestelden</u>	<u>niet-blootgestelden</u>
cases	48 (56,5%)	37
controles	27 (9,8%)	249

OR = 11,96 (95% betrouwbaarheidsinterval 6,67 - 21.46)

Deze bevinding suggereert een sterke associatie tussen herbicideblootstelling voorafgaand aan de conceptie en de ontwikkeling van "mola zwangerschap".

Phuong & Huong vergeleken ook de zwangerschappen uitkomsten van vrouwen in respectievelijk een besproeid en een niet-besproeid gebied:

	Thang Phong dorp; blootgestelde groep; <u>7327 zwangerschappen (%)</u>	10e district van Ho Chi Minh stad; niet-bloot- gestelde groep <u>6690 zwangerschappen (%)</u>
aangeboren afwijkingen	81 (1,1%)	29 (0,4%)
embryonale sterfte	59 (0,8%)	2 (0,0%)
spontane abortus	587 (8,0%)	243 (3,6%)
"mola" zwangerschap	133 (0,7%)	26 (0,4%)
prenatale sterfte	924 (12,4%)	1 (4,6%)

Opvallend is dat hier de percentages voor mola zwangerschappen (beide groepen) en die voor miskramen in de controlegroep veel lager zijn dan in hun vorige onderzoek.

Gegevens over de tijdsperiode waar het onderzoek betrekking op had, evenals de wijze van selectie van de onderzochte personen ontbreken zodat aan deze bevinding weinig waarde kan worden toegekend.

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht (3.7)

onderzoeksgroep	studieopzet	groepsgrootte	expositiegeg.	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
Cutting ea. (1970, Vietnam)	incidentie van svangerschapsuit- komsten mbv. registr. geg. van 22 ziekenhuizen in N. en Z.-Vietnam 1960-1965/1965-1970		in period 1965- 1970 is Vietnam voornamelijk besproeid	doodgeboorte "hydatidiforma moles" aangeboren afwijkingen	geen duide- lijk ver- schil	gegevens hebben vermoede- lijk geen betrekking op inheemse bevolking; deel van de registr. geg. bleek vernietigd
Sara & Forbes (1972, Nw Zeeland)	2 case-beschrijvingen van myelomeningocoele		besproeiing met 2,4,5-T en onbe- kende contaminatie TCDD in eerste 3 mnd. van zwangerschap			laat geen conclusie toe
McQueen ea. (1977, Nw Zeeland)	analyse van drie clusters van neurale buisdefecten		relatie met 2,4,5-T of TCDD?		geen rela- tie ge- vonden	
Alred ea. (1978, Australië)	relatie geboorte defecten en 2,4-D of 2,4,5-T gebruik				geen rela- tie ge- vonden	gekeken naar seizoens- correlatie; geen speci- fieke neurale buis defecten
Nelson ea. (1979, VS)	drie gebieden met 1201 gevallen resp. hoog/middel van gespleten laag 2,4,5-T ge- bruik; vóór komen van gespleten verhemelte (1948- 1974)				geen samen- hang tussen mate van lip en verhemelte in de 2,4,5-T gebruik en gespleten verhemelte	wel algemene toename van incidentie van gespleten mate van tijd; vermoedelijk ivm. betere "case-finding"; slechte studie opzet,
Field & Kerr (1979, Australië)	incidentie neu- rale buisdefecten per 10 jaars periode in relatie tot 2,4,5-T gebruik mbv. registr. geg. (1965-1976)	alleen inci- dentie cijfers	gebruik van 2,4,5-T per jaar in Australië		correlatie tussen 2,4,5-T en incidentie; mogelijk vanwege contami- natie met TCDD i. Geen gegevens over vrouwen (leeftijd, pariteit, rookgew.)	correlatie in latere jaren niet gevonden on- danks toenemend gebruik.
Thomas (1980, Hongarije)	incidentie van doodgeboorte spina bifida en anencephalie mbv. registr. geg. (1970-1976)	alleen inci- dentie cijfers	gebruik van 2,4,5-T per jaar in Hongarije		negatieve correlatie tussen 2,4,5-T en incidentie	geen gegevens over mate van contaminatie met TCDD

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht (3.7)

onderzoeksgroep	studieopzet	groeps-grootte	expositiegeg.	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
Brogan ea. (1980, Australië)	incidentie ge-spleten lip en/of verhemelte in relatie tot her-bicidengebruik (1963-1978)	alleen inci-dentie cijfers			afname van incidentie; ivm. summere gegevens name als conceptie in lente of zomer	laat geen conclusies toe
Coulston ea. (1980, VS)	incidentie van miskramen in staat Oregon in relatie tot 2,4,5-T gebruik					laat geen conclusies toe; onderzoekte deel niet re-presentatief voor bespoten gebied; geen rekening gehouden met tijdstip v. conceptie in relatie tot tijdstip van spuiten; geen gegevens over werkelijke bloot stelling, geen confounders onderzocht
Haniffy ea. (1981, Nw Zeeland)	vóórkomen van aangeboren mis-vormingen vóór en na 2,4,5-T-gebruik; 1960-1966 resp. 1972-1977	148/15000 (vóór) resp. 164/9614 geboorten (na)	max. 2,5 kg/km ² per jaar	diverse aangeboren af-wijkingen	hogere in-cidenties voor klomp-voeten, hypo-/epi Spadië en hartafwijkingen, niet voor gespleten lip	geen verstorende factoren onderzocht
Migle & Mao (1981, Canada)	incidentie van geboortedefecten benedenwinds van gebied waar Agent Orange getest is (1967-1968) mbv. registratie systemen				geen toename kent geen conclusie toe ivm. onvolledigheid van gegevens	
Kunstadter (1982, Vietnam)	studie onder 263.000 patienten uit twee grote zieken-huizen (1972-1975) relatie met besproeiingen later onder 5445 patienten die geholpen werden voor geboortedefecten				inconsi-tente be-vindingen	geen controlegroep; deze studie laat geen conclusies toe

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht (3.7)

onderzoeksgroep	studieopzet	groesgrootte	expositiegeg.	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
Niet-gepubliceerd Vietnamese onderzoek (zie Constable & Hatch, 1985): Khoa	onderzoek naar zwangerschaps- uitkomst in waar besproeid gebied (1965-1982)	313 families, 1196 geboortes	-	miskramen, kindersterfte aangeboren afwijkingen	10,1% 14,7% 2,7%	geen controlegegevens gepresenteerd; laat geen conclusies toe
Nguyen	incidentie van zwangerschaps- uitkomst in tot 1970 swaar be- sproeid gebied (1979-1981) mbv. registr. geg.	9264 zwanger- schappen		miskramen, vroeg geboortes doodgeboortes "hydatidiforme moles", aangeboren afwijkingen	20,7% 22,2% 2,3% 1,8% 1,1%	geen controlegegevens mogelijk sterke over- schatting omdat dit ziekenhuis ook de "moei- lijke" gevallen uit de buurt kreeg. Opvallend zijn de normaal zijden vóórkommende afwijkingen (mn. anophthalmie)
Trung & Chien	incidentie van zwangerschaps- uitkomsten vóór en na besproeiing en in controle- gebied	aantal zwanger- schappen vóór besproeiing: 2292 na besproeiing: 1562 bij controles: 791		miskramen aangeboren afwijkingen	vóór 0,14% na 1,78%	er is niet gecorrigeerd voor leeftijd; het percentage aangeboren afwijkingen voor be- sproeiing lijkt erg laag
Huong & Phuong	tijd-trendanalyse van zwangerschap- uitkomsten over de periode 1952- 1981 mbv. registr gegevens	per jaar aan- tal zwanger- schappen varierend van 6000-27000		miskramen "hydatidiforme moles" intrauterine sterfte aangeboren afwijkingen	† †	verhoging over lange tijd Dit zou duiden op een persistente effect; moge- lijk overschatting van wege regionale functie van het ziekenhuis
	case-control studie bij vrouwen met "hydatidiform moles"	100 cases; 248 controles, gematched op leeftijd en pariteit, niet op SES, roken en alcoholgebruik			OR = 11.96 (6.67- 24.46)	expositie gegevens ont- breken

Samenvatting van de risico's bij blootstelling van zowel mannen als vrouwen ten aanzien van het nageslacht (3.7)

onderzoeksgroep	studieopzet	groepsgrootte	expositiegeg.	onderzochte parameters	resultaten	commentaar
Huong & Phuong	cohortstudie: vergelijking zwangerschap- uitkomst in be- sproeid resp. niet besproeid gebied	cohort: 7327 zwangerschap. controle: 6690		embryonale sterfte prenatale sterfte "hydatidiforme moles" misdraam aangeboren afwijkingen	alle ver- hoogd	gegevens over de tijds- periode waar onderzoek betrekkend op heeft ont- breekt; wijze van selec- tie onderzochte personen? vergelijkbaarheid beide groepen?

3.8 Discussie en conclusie humane gegevens

Beschikbare literatuur:

Voor het merendeel hadden we de beschikking over omgevingsstudies waarbij zowelde man als de vrouw blootgesteld is (3.8, n=16). Daarnaast had een aantal studies betrekking op blootstelling van de man en effecten op de zwangerschap en het nageslacht (3.6/3.7 n=13). geen gegevens zijn gevonden over beroepsmatige blootstelling van vrouwen aan 2,4,5-T of 2,4-D.

Blootstellingsgegevens:

Kwalitatief

Een deel van de literatuur had betrekking op blootstelling aan herbiciden, met name 2,4,5-T, een ander deel op Agent Orange (50% 2,4,5-T, 50% 2,4-D en contaminaties TCDD en PCDF). Geen studies zijn gevonden over 2,4-D apart in relatie tot reproductieeffecten.

Zo er al een relatie te vinden is tussen bovengenoemde gecombineerde blootstellingen en de zwangerschapsuitkomst dan kan men nog niets zeggen over de effecten van de afzonderlijke stoffen oftewel: is 2,4,5-T, 2,4-D, TCDD of PCDF verantwoordelijk voor het effect, of juist de combinatie?

Overigens is de contaminatie van 2,4,5-T met TCDD sinds de Vietnamoorlog in de meeste landen aanzienlijk teruggedrongen door een gewijzigd productieproces (80 ppm naar < 0.1 ppm). Voor de Nederlandse situatie zouden studies over 2,4-D apart het meest informatief zijn aangezien voor 2,4,5-T zowel een verbod op productie als op gebruik geldt.

Kwantitatief

In geen enkele studie is de mate van blootstelling bekend. In een aantal gevallen is die geschat. In een studie is een vergelijking gemaakt tussen de door personen zelf geschatte blootstelling en de schatting van het leger. Door het ontbreken van betrouwbare blootstellingsgegevens is het goed mogelijk dat cohort en controles niet duidelijk af te bakenen zijn. In slechts enkele studies is het tijdstip van blootstelling in relatie tot de conceptie en de zwangerschap betrokken.

Onderzoeksopzet:

Sommige studies vormen een bundeling van mensen (cases) met klachten ten aanzien van hun eigen gezondheid of die van hun nageslacht. Deze studies laten op zich geen conclusies toe vanwege selectiebias.

Relatief weinig is gebruik gemaakt van de case-control opzet, hoewel die ten aanzien van aangeboren afwijkingen de meest geschikte is.

Effecten:

In de meeste studies ontbreken scherpe diagnostische criteria voor effecten. Vaak is gebruik gemaakt van verschillende en oude registratiesystemen, waarin nog niet gewerkt is met ICD codes.

Vermoedelijk vanwege de slechte expositiegegevens is in geen van de studies een dosis-effect relatie aangetoond. Hierdoor verliezen de gevonden effecten aan zeggingskracht als het gaat om gesuggereerde verbanden.

Externe inconsistentie voor de beschreven studies is groot. Dit betekent in dit geval waarschijnlijk echter niets anders dan dat onvergelykbare situaties en groepen met elkaar vergeleken worden.

Conclusies

Op grond van de gegevens bij mensen zijn geen algemene conclusies te trekken vanwege bovengenoemde tekortkomingen met betrekking tot blootstelling, effect en onderzoeksopzet en de mogelijk daaruit voortkomende tegenstrijdige bevindingen. Epidemiologisch onderzoek naar de effecten van 2,4-D bij mensen is noodzakelijk.

4. SAMENVATTING EN EVALUATIE

2,4,5-T

Samenvattend kan worden gesteld dat 2,4,5-T beschouwd moet worden als een embryotoxische en teratogene stof bij proefdieren.

Ook zuiver 2,4,5-T (contaminatie < 0,03 ppb TCDD) is in staat om bij ratten effecten ten aanzien van de reproductie te veroorzaken.

Teratogeen lijkt de stof vooral bij muizen waar het onder andere gespleten verhemelte, abnormale sternbrae en andere skeletafwijkingen veroorzaakt.

De NAEL is vastgesteld op 3 mg/kg/dag, voornamelijk op grond van een 3-generatieproef in ratten, uitgevoerd door Smith et al., 1981.

Er zijn geen gegevens bij mensen gevonden over blootstelling aan zuiver 2,4,5-T. Het merendeel van de gegevens heeft betrekking op combinatiepreparaten. Contaminatie met (onbekende) hoeveelheden TCDD zal steeds aanwezig zijn. Momenteel is de mate van contaminatie van 2,4,5-T met TCDD veel lager dan in de aangehaalde literatuurstudies; in Nederland < 0,1 ppm, waardoor extrapolatie naar de huidige situatie niet zonder meer mogelijk is. Overigens zijn de literatuurgegevens summier. Dienstverband in Vietnam is niet gecorreleerd met een hogere incidentie van geboortedefecten. Er is echter geen uitspraak te doen over het al dan niet bestaan van een relatie tussen 2,4,5-T en ontwikkelingsstoornissen of tussen 2,4,5-T en overige reproductiestoornissen.

De huidige MAC waarde van 10 mg/m^3 ligt duidelijk boven de waarde die op grond van de hierboven genoemde NAEL vastgesteld zou kunnen worden.

2,4-D

Uit de vrij beperkte literatuurgegevens blijkt dat ook 2,4-D in staat is om bij proefdieren embryotoxische en teratogene effecten, waaronder vooral skeletafwijkingen, te veroorzaken. De NAEL is vastgesteld op 12.5 mg/kg/dag, voornamelijk op grond van een teratologiestudie met ratten.

Er zijn geen gegevens bij de mens bekend over blootstelling aan zuiver 2,4-D in relatie tot reproductieeffecten. Daarom zijn geen algemene conclusies te trekken met betrekking tot effecten; epidemiologisch onderzoek is noodzakelijk.

De huidige MAC waarde van 10 mg/m³ ligt dicht bij de waarde die op grond van de genoemde NAEL vastgesteld zou kunnen worden.

5. LITERATUUR

Aldred, J.E., R.S. Belcher, A.J. Christophers et al. Report of the consultative council on congenital abnormalities in the Yarram district. (1978).

Australian Veterans health studies. Case-control study of congenital anomalies and Vietnam service (birth defects study). Report to the Ministry for Veterans affairs, 1983. Australian Government Publishing Services, Canberra.

Beck, S.L. Assessment of adult skeletons to direct prenatal exposure to 2,4,5-T or Trifluralin in mice. *Teratology* 23 (1981) 33-55.

Bogen, G. Symptoms in Vietnam veterans exposed to Agent Orange (Letter) *JAMA* 242 (1979) 2391.

Brogan, W.F., C.E. Brogan and J.T. Dadd. Herbicides and cleft lip and palate. *Lancet* i (1980) 597.

Buselmaier, V.M., G. Rohrborn and L. Propping. Mutagenitäts-Untersuchungen mit Pestiziden im host mediated assay und mit dem Dominanten Letaltest an der Maus. *Biol. Zbl.* 19 (1972) 311-325.

Collins, T.F.X., C.H. Williams and G.C. Gray. Teratogenic studies with 2,4,5-T and 2,4-D in the hamster. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6 (6) (1971) 559-567.

Constable, J.B. and M.C. Hatch. Reproductive effects of herbicide exposure in Vietnam: recent studies by the Vietnamese and others. *Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis* 5 (1985) 231-250.

Coulston, F. and E.J. Olajos. Panel report to discuss the epidemiology of 2,4,5-T. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 4 (1980) 95-102.

Courtney, K.D. and J.A. Moore. Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20 (1971) 396-403.

Courtney, K.D. Prenatal effects of herbicides: Evaluation by the prenatal development index. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 6 (1977) 33-46.

Cutting, R.K., T.H. Phuoc, J.M. Ballo et al. Congenital malformations, hydatidiform moles and stillbirths in the republic of Vietnam 1960-1969. Washington D.C., department of defense, U.S. Government printing office no. 903 233, 29 blz.

Donovan, J.W., R. MacLennan and M. Adena. Vietnam service and the risk of congenital anomalies. A case-control study. *Med. J. Austr.* 3 (1984) 394-397.

Dougherty, W.J., M. Herbst and F. Coulston. The nonteratogenicity of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 13 (4) (1975) 477-482.

Dougherty, W.J., F. Coulston and L. Goldberg. The evaluation of the teratogenic effects of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the Rhesus monkey. *Environ. Qual. Saf.* 5 (1976) 89-96.

Emerson, J.L., D.J. Thompson, R.J. Strebing et al. Teratogenic studies on 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the rat and rabbit. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 395-404.

Erickson, J.D., J. Mulinare, P.W. McClain et al. Vietnam veterans' risks for fathering babies with birth defects. *JAMA* 252 (1984) 903-912.

Field, B. and C. Kerr. Herbicide use and incidence of neural tube defects. *Lancet* ii (1979) 1341-1342.

Gehring, P.J., C.G. Kramer, B.A. Schwetz et al. The fate of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T) following oral administration to man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26 (1973) 352-361.

Goldsmith, R.M., S.J. Tepe, H. Zenick et al. Spermatotoxic response of the rat to various xenobiotic insults. *The Toxicologist* 1 (1981) 151-152 (Abstract).

Grant, W.F. The gentoxic effects of 2,4,5-T. *Mut. res.* 65 (1979) 83-119.

Hanify, J.A., P. Metcalf, C.L. Nobbs and K.J. Worsley. Aerial spraying of 2,4,5-T and human birth malformations. An epidemiological investigation. *Science* 212 (1981) 349-351.

Hay, A. Vietnams dioxin problem. *Nature* 271 (1978) 597-598.

Highman, B., T.B. Gaines and H.J. Schumacher. Sequential histopathologic, hematologic and blood chemistry changes induced in mice by a technical and purified preparation of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. *J. Toxicol. Environ. Health* 1 (3) (1976) 469-484.

Khera, K.S. and W.P. McKinley. Pre- and postnatal studies on 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and their derivatives in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22 (1972) 14-28.

Kohli, J.D., R.N. Khanna, B.N. Gupta et al. Absorption and excretion of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in man. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 210 (1974) 250-255.

Kolmodin-Hedman, B. and K. Erne. Estimation of occupational exposure to phenoxy acids (2,4-D and 2,4,5-T). *Arch. Toxicol., Suppl.* 4 (1980) 318-321.

- Konstantinova, T.K., L.P. Efimenko and T.A. Antoneko (1975). Embryotropic effects on the products from the decomposition of herbicides based on 2,4-D. *Gig. i Sanit.*, 11: 102-105. Uit WHO 1984.
- Kunstadter, D. A study of herbicides and birth defects in the republic of Vietnam: an analysis of hospital records. Nationals Academy of Science/ National Research Council/National Academic Press, 73 blz.
- Laporte, J.R. Effects of dioxin exposure. *Lancet* i (1977) 1049-1050.
- Lathrop, G.D., W.H. Wolfe, R.A. Albanese and P.M. Moynahan. Project Ranch Hand II. An epidemiologic investigation of health effects in air force personnel following exposure to herbicides: baseline morbidity study results. San Antonio, Texas, U.S. Air Force School of Aerospace Medicine, Aerospace Medical Division, Brooks Air Force Base, 1984 (alleen als uittreksel beschikbaar, uit: Constable & Hatch, 1985).
- La Vecchio, F.A., H.M. Pashayan and W. Singer. Agent orange and birth defects (letter). *New Engl. J. Med.* 308 (1983) 719-720.
- Matsumura, A. The fate of 2,4,5-T in man. *Jap. J. environ Health* 12 (1970) 20-25.
- Moses, M., R. Lillis, K.D. Crow et al. Health status of workers with past exposure to 2,3,7,8-TCDD in the manufacture of 2,4,5-T: comparison of findings with and without chloracne. *Am. J. Industr. Med.* 51 (1984) 161-182.
- Nelson, C.J., J.F. Holson, H.G. Green and D.W. Gaylor. Retrospective study of the relationship between agricultural use of 2,4,5-T and cleft palate occurrence in Arkansas. *Teratology* 19 (1979) 377-384.
- Neubert, D. and J. Dillmann. Embryotoxic effects in mice treated with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 272 (1972) 234-264.
- Newton, M. and L.A. Norris. Potential exposure of humans to 2,4,5-T and TCDD in the Oregon Coast Ranges. *Fundam. appl. Toxicol.* 1 (1981) 339-346.

Roll, R. Studies of the teratogenic effect of 2,4,5-T in mice. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 9 (5) (1971) 671-676.

Sare, W.M. and P.I. Forbes. Possible dysmorphogenic effects of an agricultural chemical: 2,4,5-T. *N.Z. Med. J.* 75 (1972) 37-38.

Schwetz, B.A., G.L. Sparschu en P.J. Gehring. The effect of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid (2,4-D) and Esters of 2,4-D on rat embryonal, foetal and neonatal growth and development. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 9 (1971) 801-817

Smith, A.H., D.P. Matheson, D.O. Fisher and C.J. Chapman. Preliminary report of reproductive outcomes among pesticide applicators using 2,4,5-T. *N.Z. Med. J.* 93 (1981) 177-179.

Smith, A.H., D.O. Fisher, N. Pearce and C.J. Chapman. Congenital defects and miscarriages among New Zealand 2,4,5-T sprayers. *Arch. Environ. Health* 37 (1982) 197-200.

Smith, F.A., F.J. Murray, J.A. John et al. Three-generation reproduction study of rats ingesting 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the diet. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 19 (1981) 41-45.

Stijkel, A., R.L. Zielhuis, M.M. Verberk and M. v.d. Poel-Bot. *Risico's van chemische stoffen voor vrouwen in het beroep. Literatuurstudie.* Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 1983.

Suskind, R.R. and V.S. Herzberg. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA* 251 (1984) 2372-2380.

Thomas, H.F. 2,4,5-T use and congenital malformation rates in Hungary. *Lancet* ii (1980) 214-215.

Unger, T.M., J. Kliethermes, D. van Goeham and R.D. Short (1980). Teratology and postnatal studies in rats on propylene glycol butyl ether and iso-octyl esters of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Washington, US Environmental Protection Agency (60/12-80). Uit WHO 1984.

Veterans Administration (V.A.). Review of literature on herbicides, including phenoxyherbicides and associated dioxins. Vol. III: analysis of recent literature on health effects; Vol. IV: annotated bibliography of recent literature on health effects. Washington DC, 20420, department of medicine and surgery, 1984.

WHO. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). Environmental Health Criteria 29, WHO, Geneva, 1984, 151 blz.

Wigle, D.T. and J. Mao. Investigation of potential health effects due to defoliant spraying at camp Cagetown, New Brunswick. Report prepared by the non-communicable disease division, Laboratory Centre for disease control, Health protection branche, Health and Welfare Canada, 1981.