

Het risico op Parkinson door glyfosaat: een meta-analyse

Waarom gecombineerd epidemiologisch-onderzoek
onvoldoende is om beleid te informeren

Door Dr. Marc Jacobs

MSJ Advies B.V.

Inhoudsopgave

Samenvatting	3
Inleiding.....	4
Wat ik ga doen	8
Methode	10
Literatuur zoeken	10
Data extractie	11
Data verwerking	11
Meta-analyse.....	12
Software	12
Rapportage	12
Effectgrootte.....	14
Heterogeniteit.....	14
Publication bias.....	15
Voorspellingsintervallen	15
Subgroep-analyses.....	15
Resultaten	17
Discussie.....	28
Beperkingen van dit onderzoek	29
Conclusie	30
Figuren.....	31
Tabellen.....	31
Referenties	32

Samenvatting

Deze meta-analyse laat zien dat een statistische combinatie van studies die kijken naar de rol van glyfosaat voor Parkinson te weinig waardevolle informatie biedt om beleid te informeren. Niet alleen zijn er té weinig studies voor een zinvolle combinatie, maar de studies zijn ook té divers in opzet en analyse. Daarbovenop worden gegevens voornamelijk via een indirecte (database, spatiele afstanden) én subjectieve (zelf-rapportage) methode verzameld. Het risico op Parkinson door glyfosaat is daarmee sterk afhankelijk van de gekozen methodologie. Op één na zijn alle studies niet significant. Toch bepaalt deze studie voor het grootste gedeelte de *summary estimate* die daarmee ook significant wordt (1.23 [1.03; 1.49]). Dit effect wordt gezien als een erg klein effect. Daarbovenop zijn de voorspellingsintervallen té groot (0.82; 1.86) om individuele uitkomsten te voorspellen. Op basis van deze gegevens is het verassend om te zien hoeveel media-aandacht de mogelijke associatie tussen glyfosaat en Parkinson heeft gekregen.

Inleiding

In een vorig rapport¹ heb ik uitvoerig gekeken naar 120 meta-analyses die tezamen het gehele veld aan mogelijke risicofactoren voor de ziekte van Parkinson beslaat. Het doel van dat onderzoek was om helder te krijgen welke factoren overduidelijk een risico vormen voor mensen. Dat waren er niet veel, hoewel er meer dan 100 factoren zijn onderzocht. Tot mijn verbazing leken een aantal, zoals roken of koffie, eerder beschermend te zijn.

Een causaal verband kon en wilde ik niet aantonen: daar leent epidemiologie zich eigenlijk niet voor. Het meeste wat je mag verwachten van epidemiologisch onderzoek is dat de data maakt dat het signaal tussen een factor en een bepaalde uitkomst sterker is dan de ruis. Daarna is het zaak om het biologisch mechanisme bloot te leggen alvorens naar een interventie toe te werken.

In de epidemiologie zijn er twee soorten studies (twee soorten *study designs*) die zich uitstekend lenen voor het filteren van ruis én het ontwikkelen van interventies: de *randomized controlled trial* (RCT) en de N=1 studie. In een RCT wordt een groep mensen willekeurig verdeeld over (meestal) twee groepen waarbij één groep de interventie groep is. Door middel van willekeur moeten de groepen statistisch genoeg gelijk zijn zodat elk verschil dat tussen die groepen gevonden wordt toe te schrijven valt aan de interventie. Het probleem is dat de interventie niet meer schade mag aanrichten dan wat nodig is om ook behulpzaam te zijn. De studie moet dus ethisch verantwoord zijn én mensen moeten weten waar ze aan beginnen. In onderzoek naar glyfosaat, waarbij er juist wordt gekeken of het schadelijk is, valt een RCT dus bij voorbaat al af. Daar komt nog bij dat Parkinson vaak meer dan 20 jaar nodig heeft om zich te manifesteren.

Het andere *study design* is de N=1 en includeert, zoals de naam al zegt, één persoon. Het is een aan-uit design waarvan een mooi voorbeeld het toedienen van morfine voor pijnverlichting is. Iemand die pijn had zal minder pijn hebben na toediening van morfine. De morfine raakt op en de pijn keert terug waarna verlichting optreedt bij het wederom toedienen van morfine. De morfine verlicht dus de pijn². Het idee is dat door continue te meten én een interventie toe te dienen (en weer weg te halen) duidelijk wordt dat de

¹ Het risico op Parkinson vanuit de epidemiologie: waarom epidemiologisch onderzoek naar Parkinson met gepaste voorzichtigheid dient te worden benaderd.

² Het pijn-systeem van een persoon kan echter zo verstoord raken dat de morfine steeds vaker nodig is en ook steeds minder doet bij eenzelfde dosis. Hoewel het mechanisme van pijnverlichting nog steeds loopt via de interventie, is de uitwerking veranderd.

interventie de causale agent is. Probleem met de N=1 studie is dat de uitkomst niet direct extern valide is³. Het tweede probleem is dat het, wederom, niet ethisch is om toe te passen bij een middel als glyfosaat. Je zou met doseringen moeten werken die helemaal niet logisch zijn in de normale wereld⁴.

Toch zijn er een aantal *case reports* die elke keer weer tot de verbeelding spreken (1) als het om glyfosaat gaat, juist omdat ze een direct causaal verband lijken te laten zien⁵. Dat deze studies, waarin mensen bijvoorbeeld glyfosaat toedienen in een poging tot zelfmoord, niet verenigbaar zijn met een mogelijk alledaags risico mag duidelijk zijn. Elke beschikbare krijgt namelijk een bepaalde drempelwaarde mee waarboven gebruik voor mensen schadelijk kan worden (maar niet 100% zeker is⁶). De voorbeelden die in deze *case reports* worden beschreven beslaan dus altijd een zeer ongewoon scenario waarbij er in feite sprake is van een overdosis en/of een manier van toedienen die normaliter niet voorkomt (bijvoorbeeld inspuiten in plaats van oraal gebruik). Toch zijn het waardevolle incidenten van waaruit een biologisch mechanisme kan worden opgesteld.

Dit alles wil niet zeggen dat onderzoek naar glyfosaat vooral incidenteel is. Zo wordt er serieus werk verricht naar een mogelijk mechanisme dat glyfosaat verbindt met de ziekte van Parkinson (1-7). Maar het gros van dit werk is in-vitro laboratorium werk en/of beslaat dierproeven (8). En hoewel dierproeven een duidelijke én belangrijke rol heeft in het ontwikkelproces van een interventie, zijn dieren géén mensen.

Ondanks een duidelijk gebrek aan epidemiologische studies, is er tot op vandaag nog veel te doen als het om glyfosaat gaat. Hoogtepunt was het moment waarin werd onderzocht of het gebruik van glyfosaat nog steeds aan de regels voldeed. De urgentie naar herbeoordeling werd verder versterkt door epidemiologisch onderzoek dat moest aantonen dat glyfosaat leidt tot (over)sterfte (9-11).

³ Datzelfde probleem heeft de Randomized Controlled Trial (RCT) trouwens ook.

⁴ Een gek voorbeeld zou zijn het risico op sterven door watergebruik. Wij mensen drinken water, staan onder de douche én wassen onze handen. Normaliter is water niet schadelijk voor ons. Wie namelijk in bad ligt, of onder de douche staat, krijgt makkelijk te maken met 100-200 liter aan water of meer, maar onze huid en ons lichaam weet hier goed mee om gaan. Maar wie 10 liter water drinkt in een zeer korte periode riskeert een sterk verhoogde kans om te sterven. De mate van blootstelling (*exposure*) en de manier van toedienen speelt een essentiële rol in de beoordeling van de toxiciteit van stoffen. Water en glyfosaat verschillen hier niet in.

⁵ Vergelijkbaar met het toedienen van morfine, of een substantiële dosis van elke andere stof met directe uitwerkingen.

⁶ Dit komt wederom omdat die dosering niet bij mensen getest kan worden. Daarom worden er dierproeven gedaan die een, op dieren gebaseerd, model moet bewerkstellingen van waaruit de toegestane dosering kan worden afgeleid. Deze risicocurves zijn allemaal gemodelleerde voorspellingen over het gevolg van toediening met een bepaalde dosering. Dit wil echter niet zeggen dat we die curves geen gewicht moeten toekennen in onze beoordeling: ze zijn er niet voor niets.

In mijn vorig rapport heb ik een aantal experts laten passeren waarvan Prof. Bas Bloem (neuroloog, RadboudUMC) waarschijnlijk het meest uitgesproken is (12, 13). Ik citeer hier uit verschillende bronnen die ik in mijn vorig rapport ook heb gebruikt om de toon duidelijk te krijgen:

*'Glyfosaat is op voorhand verdacht. Er zijn zes studies die een verband met parkinson suggereren', zegt Bloem. 'Die studies zijn niet sluitend, maar ze geven wat mij betreft wel aan dat we vandaag nog zouden moeten beginnen met goede tests. Verbied het middel tot je met zekerheid weet dat er geen link is met parkinson.'*⁷

*Een voorbeeld van een middel waarvan we volgens Bloem niet goed weten of het veilig is, is glyfosaat. Dit wordt gebruikt om onkruid te verdelgen. "Als je als industrie een middel op de markt brengt dat is bedoeld om te doden en waar je miljoenen of zelfs miljarden aan wil verdienen, moet je dat veilig toetsen", vindt de hoogleraar. "Het wordt veel gebruikt en inmiddels zijn er zo'n tien studies die voorzichtig een verband met bijvoorbeeld Parkinson aantonen. Ik zeg niet dat het een oorzaak is, maar dat het pas op de markt moet komen als het aangetoond veilig is."*⁸

Een meer genuanceerde mening komt vanuit de epidemiologische hoek:

Andere onderzoekers zien ook de noodzaak voor betere proeven, maar niet iedereen is het eens met de focus op glyfosaat. 'Het bewijs dat glyfosaat iets te maken heeft met parkinson is echt flinterdun', zegt epidemioloog Kromhout. 'Ik erger me er enorm aan als er maar wat wordt geroepen.' Hij wijst onder meer op de Amerikaanse Agricultural Health Survey: daar komt zo'n verband niet bovendien.

Een overzichtsstudie van epidemioloog Ellen Chang (14) concludeerde vorig jaar hetzelfde. Toxicoloog Scheepers ziet ook geen relatie tussen glyfosaat en parkinson. Het bestaande onderzoek maakt volgens hem niet plausibel hoe glyfosaat in het brein terechtkomt of er indirect schade veroorzaakt. Dat wil volgens Scheepers niet zeggen dat het middel lang goedgekeurd blijft. Hij wijst op een voorpublicatie van het Ramazzini-instituut uit Bologna⁹. De wetenschappers daar lieten

⁷ <https://www.groene.nl/artikel/de-gezondheidsrisico-s-van-glyfosaat>

⁸ <https://www.nporadio1.nl/nieuws/onderzoek/531152c8-c0c9-418c-9b3e-08bf186f2080/krijg-je-van-pesticiden-nare-ziektes-zoals-parkinson-of-kanker>

⁹ De bevindingen van deze studie werden door [BNN-VARA](#) op 11 juni 2025 gepubliceerd. In het artikel werd beschreven dat de dierproef een mogelijk oorzakelijk verband liet zien. De studie is daarna door het [Ctbg](#) beoordeeld die stelde dat de nieuwe studie niet tot de conclusie leidt dat glyfosaat kankerverwekkend is. Op die bevinding is vanuit verschillende hoeken verschillend gereageerd.

ratten van jongs af aan kleine beetjes glyfosaat binnenkrijgen. Dat leidde tot meer kanker bij de ratten en nog méér als ze hogere doses inslikten.¹⁰

Pas op met een overdreven focus op pesticiden en parkinson, waarschuwen ook andere wetenschappers. 'Parkinson verdwijnt niet als we vandaag alle pesticiden verbannen', zegt neurowetenschapper Bram van der Gaag van Amsterdam UMC, die onlangs een overzicht maakte van alle mogelijke oorzaken van parkinson in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde¹¹.

Dan volgt in het blad de [Nieuwe Oogst](#) ook een meer genuanceerd verhaal vanuit Prof. Bloem die nu stelt dat er geen reden is voor paniekvoetbal als het om glyfosaat gaat:

Volgens Bloem is er geen sluitend bewijs dat glyfosaat een van de oorzaken is van de ziekte van Parkinson. Zorg is er wel over het omstreden middel, ook in relatie tot de effecten op andere ziekten, zegt de hoogleraar neurologische bewegingsstoornissen die is verbonden aan het aan het Radboudumc in Nijmegen. 'Maar van paniekvoetbal hoeft geen sprake te zijn en een direct verbod is niet nodig. Pas als na een betere beoordeling blijkt dat de risico's van het gebruik van glyfosaat toch te groot zijn, dan kan alsnog de toelating worden ingetrokken.'

Maar in zijn laatste interview, voor het politiek platform [Politico](#), stelt Prof. Bloem het volgende over glyfosaat:

But Bloem argues that the absence of a proven link says more about how we regulate risk than how safe the chemical actually is. Unlike paraquat, which causes immediate oxidative stress and has been associated with Parkinson's in both lab and epidemiological studies, glyphosate's potential harms are more indirect — operating through inflammation, microbiome disruption or mitochondrial dysfunction, all mechanisms known to contribute to the death of dopamine-producing neurons. But this makes them harder to detect in traditional toxicology tests, and easier to dismiss.

Uiteindelijk draait dit dossier dus om het hanteren van het [voorzorgsprincipe](#), wat betekent dat zelfs in de afwezigheid van een duidelijk verband burgers beschermd dienen te worden tegen een waarschijnlijk risico. Dit doet mij denken aan een beroemd citaat van Albert

¹⁰ <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/is-er-een-verband-tussen-pesticiden-en-parkinson-patienten-en-onderzoekers-zitten-in-een-wolk-aan-onzekerheid~b5f7b108/>

¹¹ Artikel staat achter een betaalmuur: <https://www.ntvg.nl/artikelen/risicofactoren-voor-de-ziekte-van-parkinson>

Einstein, namelijk: *"Its the theory which decides what can be observed"* wat betekent dat de hypothese voor een groot deel al bepaald wat een mogelijk uitkomst kan zijn. De hypothese dat glyfosaat een risicofactor is voor de ziekte van Parkinson kleurt daarmee al de methodologie van het onderzoek. En die kleuring komt vooralsnog voornamelijk uit *case reports* en dierproeven, maar dus ook door de afwezigheid van kennis over het exacte risico. Die gemis aan exactheid lijkt nu een aanzet te geven voor actie.

Het haast natuurlijke gevolg van deze instelling is dat de afwezigheid van een duidelijk niet-causaal verband tussen glyfosaat en Parkinson aanleiding moet geven tot het tijdelijk verbieden van deze herbicide totdat die duidelijkheid er onomstotelijk wel is. Maar die duidelijkheid zal er nooit komen, omdat 100% veiligheid niet bestaat¹² Wanneer al uitgevoerde epidemiologische studies niet laten zien dat mensen een verhoogd risico hebben, dan volgt nu steevast de redenatie dat dit wel moet liggen aan de manier waarop er wordt gemeten en/of de manier waarop de studie is uitgevoerd. Het is dus nooit goed.

Met andere woorden: elke mogelijke manier van veiligstellen moet eerst worden uitgevoerd voordat een stof veilig is bevonden. En hoewel ik al heb laten zien dat het gros van de epidemiologische studies in het veld van Parkinson methodologisch aardig wat te wensen overlaat, kan het niet zo zijn dat we eindeloos blijven zoeken. Maar dit is helaas wel hoe het voorzorgsprincipe op dit moment vanuit epidemiologische resultaten wordt ingezet. Het is daarmee dus een exercitie waar onmogelijk aan kan worden voldaan. Het enige wat rest is het daadwerkelijk toekennen van het voorzorgsprincipe.

Wat ik ga doen

Met dit rapport wil ik stil staan bij alle epidemiologische studies die hebben gekeken naar de mogelijke rol van glyfosaat in het ontstaan van Parkinson. In mijn vorige rapport heb ik een deel aan glyfosaat studies meegenomen, maar de focus van dat onderzoek lag bij het vinden van meta-analyses én het werken met die meta-analyses. En hoewel ik een aantal literatuurstudies heb gevonden op het gebied van glyfosaat en Parkinson waren geen van hen meta-analyses (1, 4, 6, 14-18). Ik wil die meta-analyse dus nu zelf gaan maken, wat

¹² Zie het eerder beschreven voorbeeld rondom water: water is veilig totdat het niet meer veilig wordt gebruikt. Omdat water makkelijk voorhanden is kan eenieder die dat wil zichzelf een overdosis geven met een mogelijk dodelijk gevolg. De reden dat dit zelden tot nooit gebeurd is omdat de meeste mensen niet weten hoe schadelijk een overdosis water is. Ook is het niet zo makkelijk om 5 á 10 liter water in een paar minuten te drinken. Een ander voorbeeld is lucht. We ademen het in en sterven zonder, maar wie lucht in de aderen inspuut kan een embolie veroorzaken.

betekent dat ik ga proberen om tot een *summary estimate* te komen. Lukt dat niet, dan weet ik in ieder geval wat er aan relevante informatie mist én wat er nodig is om die meta-analyse wel uit te voeren.

Ik begin niet vanuit het niet. Zo werd in de inleiding al gerefereerd naar de studie van Chang, 2023 (14). Dit is tot op heden de enige studie die expliciet heeft gekeken naar de rol van glyfosaat in neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson. De conclusie van die review luidt als volgt:

No association has been demonstrated between glyphosate and any neurological outcomes in humans. To move the state of science forward, epidemiological studies should focus on scenarios involving direct and frequent use of glyphosate while collecting information on validated health outcomes, concomitant agricultural exposures, and relevant personal characteristics

Duidelijke taal, maar deze studie komt uit 2023 én heeft geen meta-analyse toegepast. De reden om dit niet te doen is mij niet duidelijk. Ik wil met dit rapport meer duidelijkheid verschaffen waarbij ik mij niet laat leiden door de conclusie van Chang, 2023 maar zelf aan de slag ga met het statistisch combineren van alle relevante individuele studies.

Methode

Deze [*meta-analyse*](#) heeft als doel het beschrijven en statistisch samenvatten van de relatie tussen glyfosaat en de kans op de ziekte van Parkinson. Omdat de meeste epidemiologische studies in het Parkinson landschap case-control studies zijn, zijn ze ook klein van opzet wat betekent dat het lastig is om een signaal te bepalen zelfs als dat signaal er is. Het idee van een meta-analyse is dat door deze kleine studies statistisch te combineren het signaal toeneemt omdat de studiegrootte toeneemt. Dit werkt alleen als de toename sterker is dan de toename in variatie. Die toename is haast onvermijdelijk: studies zijn nou eenmaal verschillend ook als de intentie hetzelfde is. Wat overblijft is een statistische combinatie die wordt uitgedrukt als *summary estimate*: een risicoschatting bepaalt door een combinatie van studies. Ik ga kijken of ik die *summary estimate* kan maken. Daarvoor zal ik eerst op zoek moeten gaan naar de individuele studies.

Literatuur zoeken

De grootste medische database van de wereld is het Amerikaanse PubMed¹³. In hun database heb ik gezocht naar alle mogelijk relevante studies door de volgende kernwoorden met elkaar te combineren: "GLYPHOSATE" AND "PARKINSON"¹⁴. Deze zoektocht heb ik later herhaalt in [Google Scholar](#). Verder heb ik in de referentielijst van elke review gekeken of ik studies heb gemist. De lijst met reviews staan beschreven in het rapport naar pesticiden en de ziekte van Parkinson¹⁵. Mijn laatste zoektocht is op 26 augustus 2025 geweest.

Nu is het zo dat veel studies niet publiekelijk beschikbaar zijn. Daarom heb ik via ResearchGate¹⁶ de auteurs gecontacteerd om die publicaties te sturen waar ik zelf niet bij kon. Verder heb ik gebruik gemaakt van SciHub¹⁷. Van elke publicatie heb ik verder getracht om zogenaamde *supplementary information* te downloaden wat vaak essentieel was om de basale informatie uit een meta-analyse te halen. De gevonden publicaties heb ik met de desbetreffende PDF bestanden in een EndNote database gezet die ik op een publieke [GitHub](#) pagina heb geplaatst. Deze database laat zien welke studies ik gevonden heb, welke studies

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

¹⁵ Het risico op Parkinson vanuit de epidemiologie: waarom epidemiologisch onderzoek naar Parkinson met gepaste voorzichtigheid dient te worden benaderd.

¹⁶ <https://www.researchgate.net/>

¹⁷ <https://sci-hub.se/>

passend waren bij mijn criteria, welke studies ik wilde gebruiken voor het maken van deze database én welke studies ik uiteindelijk heb gebruikt¹⁸.

Door uit elke studie de bevindingen te extraheren kon ik een database bouwen waarmee ik eigenhandig en naar eigen inzicht grafische én statistische analyses kan uitvoeren. Deze analyses overstijgen de analyses van de losse studies¹⁹.

Data extractie

Van elke studie heb ik de volgende onderdelen in een Excel database gezet: (1) auteur, (2) jaar van publicatie, (3) *study design*, (4) land, (5) uitkomstmaat (*outcome*), (6) bepalen van de wijze van blootstelling aan glyfosaat (*exposure*), (7) diagnose van Parkinson, (8) aantal risico patiënten, (9) aantal controle patiënten, (10) *risk metric*, (12) *risk estimate (mean, low, high)* en (13) aanpassingen voor *confounders*.

Het mag duidelijk zijn dat omdat dit werk door één persoon gedaan wordt het mogelijk is dat er fouten zijn gemaakt in de extractie²⁰. Om er toch grotendeels zeker van te zijn dat de data accuraat zijn overgenomen heb ik mijn eigen data extractie vergeleken met de extractie zoals gerapporteerd in eerdere literatuurstudies (1, 14, 15).

Data verwerking

Ik heb de data zo natuurgetrouw als mogelijk overgenomen. Dat wil zeggen dat ik geprobeerd heb om de beschrijving in een studie letterlijk over te nemen, zonder hier zelf interpretatie aan te geven. Hoewel dit maakt dat onderdelen minder makkelijk te vergelijken zijn, werd het mij al snel duidelijk dat ik niet veel studies zou includeren. Ik wilde daarom zo goed als mogelijk kunnen beoordelen of deze studies combineerbaar zijn op basis van hun eigen woorden.

¹⁸ Sommige studies waren erg interessant om mee te nemen, maar kon ik niet opnemen door een gebrek aan toegang. Het opvragen van de studies was soms succesvol, maar is vaker wel dan niet onbeantwoord gebleven.

¹⁹ Mijn intentie is dus niet om te herhalen wat er al gedaan is om te achterhalen of wat er gedaan is goed gedaan is. Eerder wil ik ontdekken wat er allemaal aan informatie is verzameld en hoe bruikbaar die informatie is.

²⁰ Daarover later meer in de discussie sectie.

Meta-analyse

Een meta-analyse uitvoeren betekent het statistisch samenvoegen van studies waardoor de totale steekproefgrootte toeneemt²¹ (19-21). Een grotere steekproef zorgt bijna altijd voor een afname in de variatie van een risicoschatting: een *risk estimate*. Hoe kleiner de variatie, hoe duidelijker het signaal. Dit werkt in een meta-analyse alleen als de heterogeniteit tussen studies klein is. Met andere woorden: als de variatie die wordt toegevoegd door het combineren van verschillende studies kleiner blijft dan de afname in variatie door het toenemen van de steekproefgrootte. Dit is het moment waarop de ratio tussen signaal en ruis groter wordt in het voordeel van het signaal. Een meta-analyse is dus voornamelijk een statistische exercitie die alleen werkt wanneer appels met appels vergeleken worden en niet met bananen of peren. In dat laatste geval kan er namelijk niet meer over appels worden gesproken, maar alleen over fruit. De ruis is door de meta-analyse dus toegenomen.

Software

Om de data te analyseren heb ik gebruik gemaakt van het statistiek programma [R](#) en [Rstudio](#). De gebruikte statistische pakketten zijn te achterhalen in de meegeleverde codes én worden door mij vermeld in dit rapport wanneer ik vind dat dit essentieel is. De afbeeldingen, data en codes zijn allemaal te vinden op de [GitHub pagina](#).

Voor het uitvoeren van een meta-analyse in Rstudio zijn er meerdere statistische pakketten voorhanden. De meest gebruikte zijn het [metafor](#) en het [meta](#) pakket. Hoewel beiden grotendeels hetzelfde zijn kunnen ze aan de achterkant verschillen in hun berekening. Zo wordt de mate van heterogeniteit door beide studies iets anders berekend. Het is aan mij om scherp te blijven in het identificeren van noemenswaardige verschillen.

Rapportage

De meest gebruikte methode is de *random-effects meta-analysis* waarin de variatie tussen de studies expliciet wordt meegenomen in de berekening van de *summary estimate* (22). Omdat we er eigenlijk nooit vanuit kunnen gaan dat studies exacte kopieën zijn van elkaar is het meenemen van deze assumptie door middel van een *random-effects meta-analysis* de

²¹ <https://medium.com/data-science/meta-analysis-in-r-sub-group-analysis-and-cumulative-estimates-5a4c593d9b49>

meest elegante oplossing. Een gebruikelijke manier om een meta-analyse te presenteren is door het volgende te tonen:

1. **Summary estimate:** dit is de gewogen risicoschatting van het effect van glyfosaat op Parkinson. Elke studie krijgt een gewicht op basis van de variantie in een studie: hoe kleiner de variantie hoe groter het toegekende gewicht. Vaak zijn dit ook de grootste studies. Elke *estimate* kent een onzekerheid door het schatten en die onzekerheid wordt uitgedrukt in het 95% betrouwbaarheidsinterval.
2. **Tau²:** dit is de geschatte hoeveelheid heterogeniteit tussen de studies. Deze waarde geeft aan hoeveel variatie er zit tussen de bevindingen. Daar waar I^2 de relatieve heterogeniteit weergeeft, geeft Tau² de absolute waarde weer. Hoe dichter de waarde tegen de nul aanzit hoe kleiner die variatie is.
3. **I²:** dit is de totale heterogeniteit gedeeld door de totale variabiliteit. De waarde wordt uitgedrukt in een percentage tussen de 0% en 100%. Hoewel de interpretatie vrij los is, worden er wel adviezen gegeven over wanneer een meta-analyse te veel heterogeniteit laat zien. Zo wordt in het algemeen aangenomen dat een waarde van boven de 75% synoniem staat voor 'te veel' heterogeniteit²².
4. **H²:** dit is de totale variabiliteit tussen studies gedeeld door de steekproefvariabiliteit. Deze waarde helpt om de variatie tussen studies af te zetten tegen de variatie in een studie.

Het doel van een meta-analyse is dus tweeledig: (1) het schatten van een *summary estimate* én (2) het bepalen van de mate van heterogeniteit tussen de studies. Ik zal beiden uitvoering tonen door middel van tabellen en grafieken.

Hoewel dit rapport in het Nederlands is geschreven zal ik zo nu en dan gebruik maken van Engels terminologie en dat heeft verschillende redenen. Ten eerste zijn alle studies in het Engels en in die publicaties zul je dezelfde terminologie vinden. Het is dus goed als de lezer hier bekend mee raakt. Het overnemen van deze termen maar het mijns inziens dus alleen maar makkelijker om de gebruikte informatie te verifiëren. Verder is de database ook

²² <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10#section-10-10-2>. (0% to 40%: might not be important; 30% to 60%: may represent moderate heterogeneity; 50% to 90%: may represent substantial heterogeneity; 75% to 100%: considerable heterogeneity).

in het Engels en dat is omdat ik graag zou zien dat deze gegevens verder gebruikt wordt door anderen²³. Met die reden zijn de grafieken ook in het Engels opgemaakt, hoewel ik ze in dit rapport zo goed en duidelijk als ik kan zal verhelderen met in het Nederlands geschreven tekst.

Effectgrootte

Om de robuustheid van mijn bevindingen verder te staven zal ik gebruik maken van additionele technieken, zoals een permutatietest en *profiled likelihood estimates*.

De vraag wanneer een signaal interessant is om te vermelden is trouwens geen gemakkelijke. Deze effectgrootte wordt in het Engels een *effect size* genoemd en is een indicatie voor de klinische relevantie van een risicoschatting. Zoals verwacht mag worden is er geen eenduidig antwoord voor wat men een klein, gemiddeld of groot effect vindt. Toch zijn er berekeningen te vinden. Zo stelt de [University of Cambridge](#) dat een *odds-ratio* van 1.5, 3.5 en 9 respectievelijk synoniem staan voor een klein, middel en groot effect, maar dit is (nogmaals gezegd) geen vaste indeling. Een andere studie komt met waarden van 1.68, 3.47 en 6.71 (23). Weer een andere studies geeft een reeks weer van wat gezien mag worden als een klein, gemiddeld of groot effect. Zo begint gemiddeld effect voor een *odds-ratio* vanaf 2.48 (24).

Heterogeniteit

Op basis van de eerste bevingen is het altijd zinvol om te ontdekken wat de mogelijke oorzaak is van mogelijke heterogeniteit. Zo kan het heel goed zijn dat bepaalde studies significant meer bijdragen aan die heterogeniteit. Een dergelijke exercitie is zinvol omdat het ons kan helpen bij het uitbreiden van de meta-analyse in zinvolle subgroep analyses of meta-regressies. Een grafiek die ons hierbij kan helpen is de zogenaamde Baujat grafiek²⁴. Deze grafiek laat zien hoeveel elke studie bijdraagt aan de eergenoemde Q-waarde (die weer gebruikt wordt om I^2 te berekenen). Een verdere statistische uitbreiding van dit concept is het iteratief weglaten van studies. Elke keer als een studie wordt weggelaten worden de

²³ Al is het maar om fouten eruit te halen.

²⁴ https://www.metafor-project.org/doku.php/plots:baujat_plot

statistieken zoals we deze kennen opnieuw berekend. Hiermee kunnen we zien hoe stabiel onze bevindingen zijn.

Publication bias

Een ander belangrijk onderdeel om bij stil te staan is het onderzoeken of er sprake is van zogenaamde *publication bias*: het niet publiceren van een bepaald resultaat (positief of negatief) vanwege de aard van de bevinding (25, 26). Een resultaat wat duidt op de **afwezigheid** van publicatiebias is een resultaat waarin het gros van de studies een spreiding toont in het gevonden effect én de variatie van dat effect. Met andere woorden: je verwacht dat studies een reeks aan bevindingen laat zien. Ook bevindingen die gek lijken, zoals een beschermende rol van pesticiden. Wat je niet wil zien is dat een meta-analyse alleen maar kleine positieve studies meeneemt. De bekendste instrumenten voor het testen van de mogelijkheid op *publication bias* zijn de *Egger Test*, *Funnel plot* en de *Trim-and-Fill Test*.

Voorspellingsintervallen

Ik heb het al gehad over 95% betrouwbaarheidsintervallen, maar ik wil ook gaan kijken naar de 95% voorspellingsintervallen (*prediction interval*)²⁵. Het 95% betrouwbaarheidsinterval beschrijft de onzekerheid rondom de puntschatting (27). Dit is de onzekerheid op groepsniveau. Het 95% voorspellingsinterval beschrijft de onzekerheid op het niveau van de persoon. Dat betekent dat het 95% voorspellingsinterval iets zegt over de kans dat iemand met een risicofactor Parkinson krijgt. In dit geval is de onzekerheid zo groot dat er niet gesproken kan worden van een associatie. De vraag is nu of die onzekerheid komt door de onzekerheid tussen de studies en/of de onzekerheid in een studie.

Subgroep-analyses

Als het zinvol is om subgroep analyses uit te voeren zal ik dat ook doen, maar een zinvolle subgroep analyse behelst een klinische rechtvaardiging én het kunnen toekennen van

²⁵ <https://medium.com/@marc.jacobs012/confidence-vs-prediction-intervals-576d3047f4c>

voldoende studies (minstens vijf²⁶) aan één subgroep (28, 29). Vaak is er meer nodig (een exact getal laat zich moeilijk bepalen) en dit komt omdat een splitsing van de data de steekproefgrootte weer verkleint, terwijl de heterogeniteit van de studies wellicht hetzelfde blijft.

²⁶ Als dit getal arbitrair aanvoelt dan komt dat omdat dit ook arbitrair is. Ik zeg nu vijf omdat ik met vijf studie al een schatting van de variatie kan maken, maar in principe wordt die schatting sterker naarmate je meer studies hebt óf wanneer je haast identieke studies includeert. Dat laatste is zelden het geval waardoor een poging voor een succesvolle subgroep analyse afhangt van het aantal studies dat wordt geïnccludeerd. Vijf is dan een arbitrair laag getal.

Resultaten

Ik heb in totaal zes studies gevonden waarvan er vier voldoende zijn om mee te nemen in een meta-analyse. De beschrijving van de zes studies is hieronder te zien in **Tabel 1**. Deze studies staan ook beschreven in de review van Chang uit 2023 (14). Het gaat om de studies van Kamel (30), Shrestha (31), Dhillon (32), Cabbalero (33), en Wan (34). Één studie uit Chang heb ik niet mee kunnen nemen en dat is studie van Wechsler uit 1991. Deze studie was niet beschikbaar voor me, maar is wel opgevraagd²⁷. De studies die ik nu heb geïnccludeerd in de review, maar die door Chang niet zijn meegenomen, zijn de studies van Hugh-Jones (35) en Swanson (36). Ik weet niet waarom deze niet zijn meegenomen door Chang²⁸.

Auteur	Jaar	Study Design	Land	Uitkomst	Exposure assessment ²⁹	Parkinson Assessment ³⁰
Hugh-Jones (35)	2020	Spatiele analyse	USA	Risico op Parkinson	Vragenlijst	Vragenlijst
Swanson (36)	2014	Cross-sectional	USA	Sterfte aan Parkinson	Database van pesticiden gebruik	Gezondheidsdatabase
Caballero (33)	2018	Spatiele analyse	USA	Sterfte aan Parkinson	Bloodstelling-aan-gewassen matrix	Gezondheidsdatabase
Dhillon (32)	2008	Case-control	USA	Risico op Parkinson	Vragenlijst, interview	Arts bepaald
Kamel (30)	2006	Case-control	USA	Prevalentie Parkinson	Vragenlijst	Vragenlijst
Kamel (30)	2006	Case-control	USA	Incidentie Parkinson	Vragenlijst	Vragenlijst
Shrestha (31)	2020	Cohort	USA	Incidentie Parkinson	Vragenlijst; interview	Vragenlijst; bewegingsspecialist
Wan (34)	2015	Spatiele analyse	USA	Incidentie Parkinson	Database van pesticiden gebruik	Arts bepaald

Tabel 1. Studies gevonden en geïnccludeerd in de review.

Bovenstaande tabel laat dus zien dat ik, boven op de review van Chang, twee extra studies heb geïdentificeerd die mogelijk kunnen worden meegenomen in de review. Net als Chang

²⁷ Tot op heden geen reactie ontvangen.

²⁸ Hoewel in de methode sectie staat dat alleen epidemiologische studies zoals *cross-sectional*, *cohort* en *case-control* zijn meegenomen zie ik ook de studie van Caballero staan die een grotendeels spatiele regressie analyse behelst. Hugh-Jones doet dat ook. Ik zal later beschrijven welke studies echt in een meta-analyse kunnen, maar Chang heeft die stap nooit genomen. Daarom zou ik verwachten dat High-Jones, maar ook Swanson, waren geïnccludeerd. De *supplementary file* biedt ook geen verder informatie.

²⁹ Met exposure assessment bedoel ik de manier waarop de onderzoekers hebben vastgesteld of iemand in aanraking is gekomen met glyfosaat, hoe vaak en voor hoe lang.

³⁰ Met Parkinson assessment bedoel ik de manier waarop is bepaald dat iemand de ziekte van Parkinson heeft.

neem ik geen *case reports* of *case series* mee: dit is individuele casuïstiek die zich niet leent voor een vergelijking tussen groepen.

De tabel laat direct zien hoe lastig het is om studies te combineren. Ze verschillen per *study design*, uitkomst, de manier van *exposure assessment* en de manier waarop Parkinson is bepaald. Nu is het zo dat geen enkele studie een exacte kopie is van een andere studie. De beslissing om wel of niet studies te combineren is daarom een persoonlijke overweging die, door de creatie van publiekelijke beoordelingsformulieren zoals PRISMA (20, 21) zo goed als mogelijk wordt gestandaardiseerd. Een kernonderdeel van die beoordeling is het beoordelen van de kwaliteit van de individuele studies. Dit is ook wat er in Chang, 2023 (14) is gedaan en volgens die auteurs voldoen alleen Kamel (30) en Shrestha (31) aan het label *high-quality*. De beoordeling van alle door hen geïnccludeerde studies is te zien in **Figuur 1**.

Author	Year	Study Design and Population	Exposure Assessment	Outcome Assessment	Confounders Considered	Statistical Approach	Overall Quality
Neurodegenerative outcomes							
Andrew et al.	2021	Claims-based and population-based case-control	Residential county-level agricultural applications (indirect exposure)	Diagnosis codes or death certificate	Few personal characteristics	Appropriate	Low
Caballero et al.	2018	Population-based case-case	Residential or well-water proximity to agricultural applications (indirect exposure)	Death certificate	Multiple personal characteristics	Appropriate	Low
Dhillon et al.	2008	Hospital-based case-control, low participation	Personal mixing or application (direct exposure with details)	Diagnosis by neurologist	None	Minimal	Moderate
Kamel et al.	2007	Prospective cohort, moderate loss to follow-up	Personal mixing or application (direct exposure with details)	Self-reported doctor's diagnosis	Multiple personal characteristics and other pesticides	Appropriate with consideration of bias	High
Kamel et al.	2012	Prospective cohort, moderate loss to follow-up	Personal mixing or application (direct exposure with details)	Death certificate	Multiple personal characteristics	Appropriate	Moderate
Montgomery et al.	2017	Prospective cohort, moderate loss to follow-up	Personal mixing or application (direct exposure with details)	Self-reported doctor's diagnosis with validation	Days of use: Multiple personal characteristics	Appropriate	Moderate
Shrestha et al.	2020	Prospective cohort, moderate loss to follow-up	Personal mixing or application (direct exposure with details)	Self-reported doctor's diagnosis with some validation or death certificate	Ever use: Multiple personal characteristics and one pesticide Multiple personal characteristics and other pesticides	Appropriate with consideration of bias	High
Wan & Lin	2016	Ecological	Residential county-level agricultural applications (indirect exposure)	County-level surveillance	Multiple personal characteristics	Appropriate	Low
Wechsler et al.	1991	Hospital-based case-control, low participation	Personal occupational or home use (direct exposure without details)	Neurology clinic or patient support group	None	Minimal	Low

Figuur 1. Beoordeling van de kwaliteit van de geïnccludeerde studies zoals gedaan door Chang, 2023. Hier is gebruik gemaakt van de [US.EPA Office of Pesticide Programs \(OPP\)](#) om elke studie te classificeren.

Ik ben het grotendeels eens met hun al gepubliceerde classificaties, met de uitzondering dat de *outcome assessment* (bepaling of iemand de ziekte van Parkinson heeft of niet) nog té vaak zelf-gerapporteerd is. Daarmee valt niet te achterhalen hoe de diagnose gesteld is, en die manier kan wel degelijk van invloed zijn op de incidentie en prevalentiecijfers (37). Ik zal hier later nog op terugkomen, omdat een inclusie in een meta-analyse één belangrijk onderdeel kent waar niet elke studie aan voldoet. En dat is het publiceren van de risicoschatting met daar bijbehorende variatie. De resultaten voor elke studie is te zien in **Tabel 2**.

Auteur	Jaar	Risico- groep (N)	Controle- groep (N)	Risk Metric	Risk estimate	95% betrouwbaarheidsinterval	Correctie voor confounders
Hugh-Jones (35)	2020	23224	23224				
Swanson (36)	2014			R ²	0.77		
Caballero (33)	2018	664	3914	OR	1.33	1.06; 1.67	Geslacht, ras, opleiding, burgerlijke staat
Dhillon (32)	2008	54	43	OR	1.10	0.60; 2.00	
Kamel (30)	2006	45	46687	OR	1.00	0.60; 1.70	
Kamel (30)	2006	49	32686	OR	1.10	0.60; 2.20	Leeftijd, deelstaat, type participant
Shrestha (31)	2020	291	35406	HR	1.10	0.87; 1.39	Geslacht, staat van verblijf, rookstatus, opleiding, gebruik van andere pesticiden
Wan (34)	2015	6557		R ²	0.24		

Tabel 2. Risicoschattingen per studie zoals gepubliceerd in elke studie. Deze waarden komen overeen met de bevindingen van Chang, 2023 wanneer de studie ook daar is geïncludeerd. OR: *Odds-ratio*, HR: *Hazard ratio*; R²: *R-squared*.

Wat opvalt is dat voor Hugh-Jones (35), Swanson (36) en Wan (34) geen risicoschattingen en/of variatie wordt gerapporteerd. In afwezigheid van die data kunnen die studies ook nooit in een meta-analyse worden opgenomen. Deze studies vallen dus weg.

Wat overblijft zijn Caballero (33), Dhillon (32), Kamel (30) en Shrestha (31). Maar van deze studies is Shrestha (31) niet te combineren met de andere drie, omdat een [hazard ratio](#) / [hazard rate](#) (HR)^{31 32} een fundamenteel ander risico beschrijft dan een [odds-ratio](#) (OR)³³. Dat maakt dat er eigenlijk maar drie studies zijn die we kunnen meenemen in een meta-analyse, maar ook die studies meten niet exact hetzelfde: sterfte, risico, prevalentie en incidentie wordt er gemeten per studie. Nu is sterfte duidelijk anders dan prevalentie of incidentie, maar risico in Dhillon (32) klinkt agnostisch. We kunnen deze studie daarom zowel met incidentie als prevalentie combineren, maar een meta-analyse van maar twee studies is het absolute minimum.

Wat ik daarom zal gaan doen is starten met het samenvoegen van alle studies waarvan ik gegevens heb, ongeacht de correctheid van het samenvoegen. Op die manier kan ik aan de lezer laten zien wat er gebeurt met een *summary estimate* in een kleine meta-analyse³⁴ als je studies toevoegt of weglaat. Het resultaat staat hieronder en laat vijf risicoschattingen

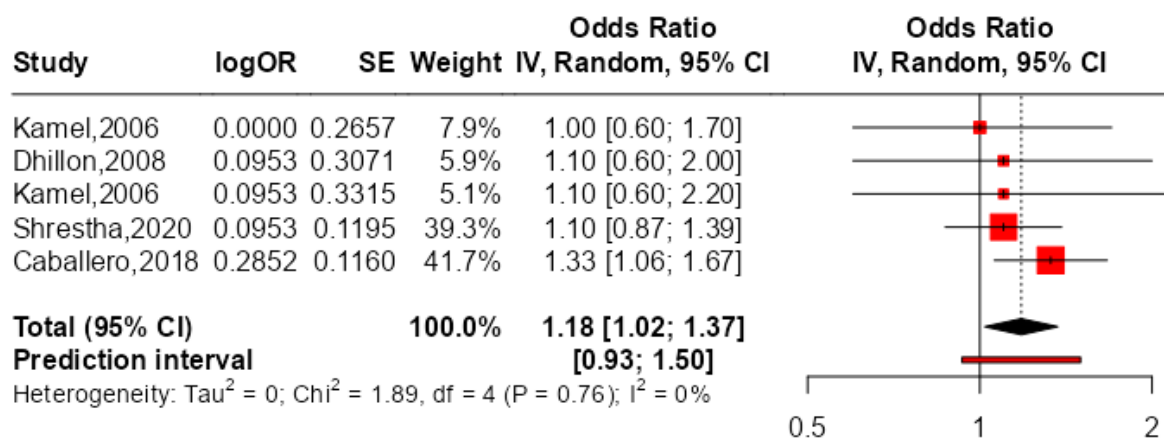
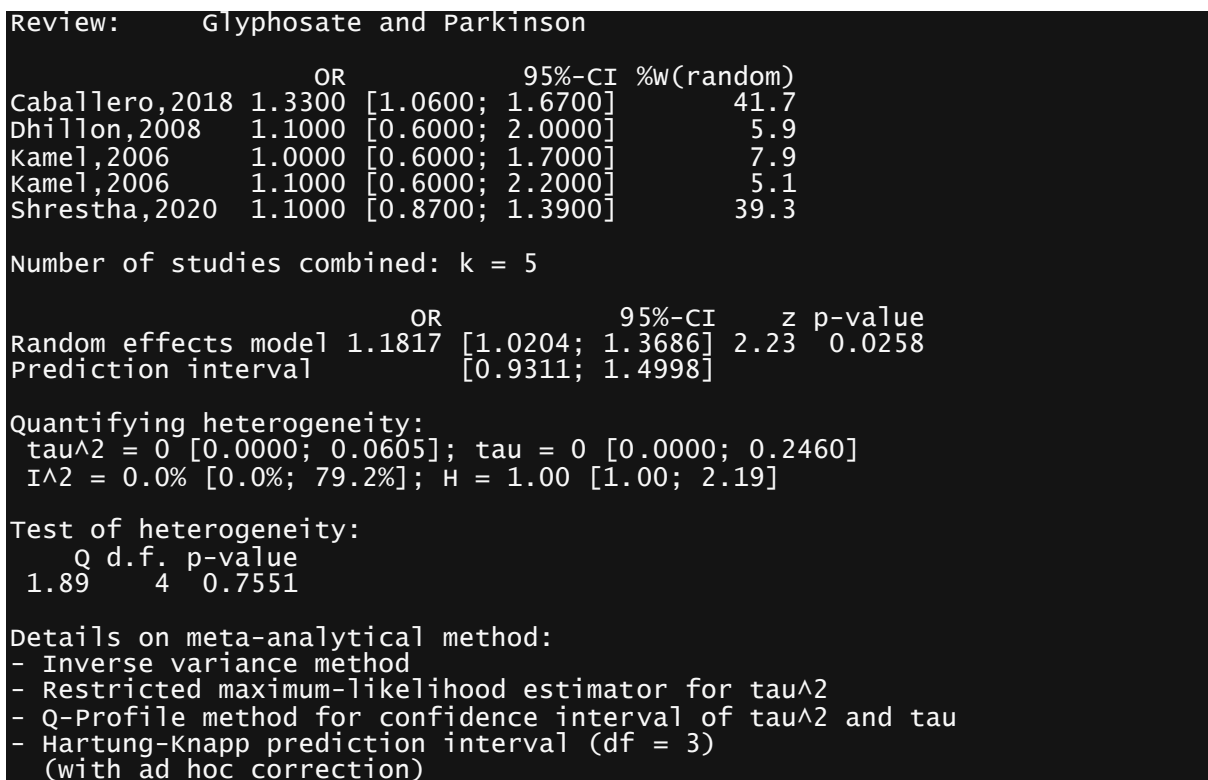
³¹ <https://blog.devgenius.io/survival-analysis-in-sas-kaplan-meier-cox-regression-time-varying-predictors-recurrent-events-4ae7cd95f8c0>

³² <https://medium.com/data-science/introduction-to-survival-analysis-in-cows-using-r-28b82c2821fb>

³³ <https://medium.com/towards-artificial-intelligence/generalized-linear-mixed-models-in-sas-distributions-link-functions-scales-overdispersion-and-4b1c767bb89a>

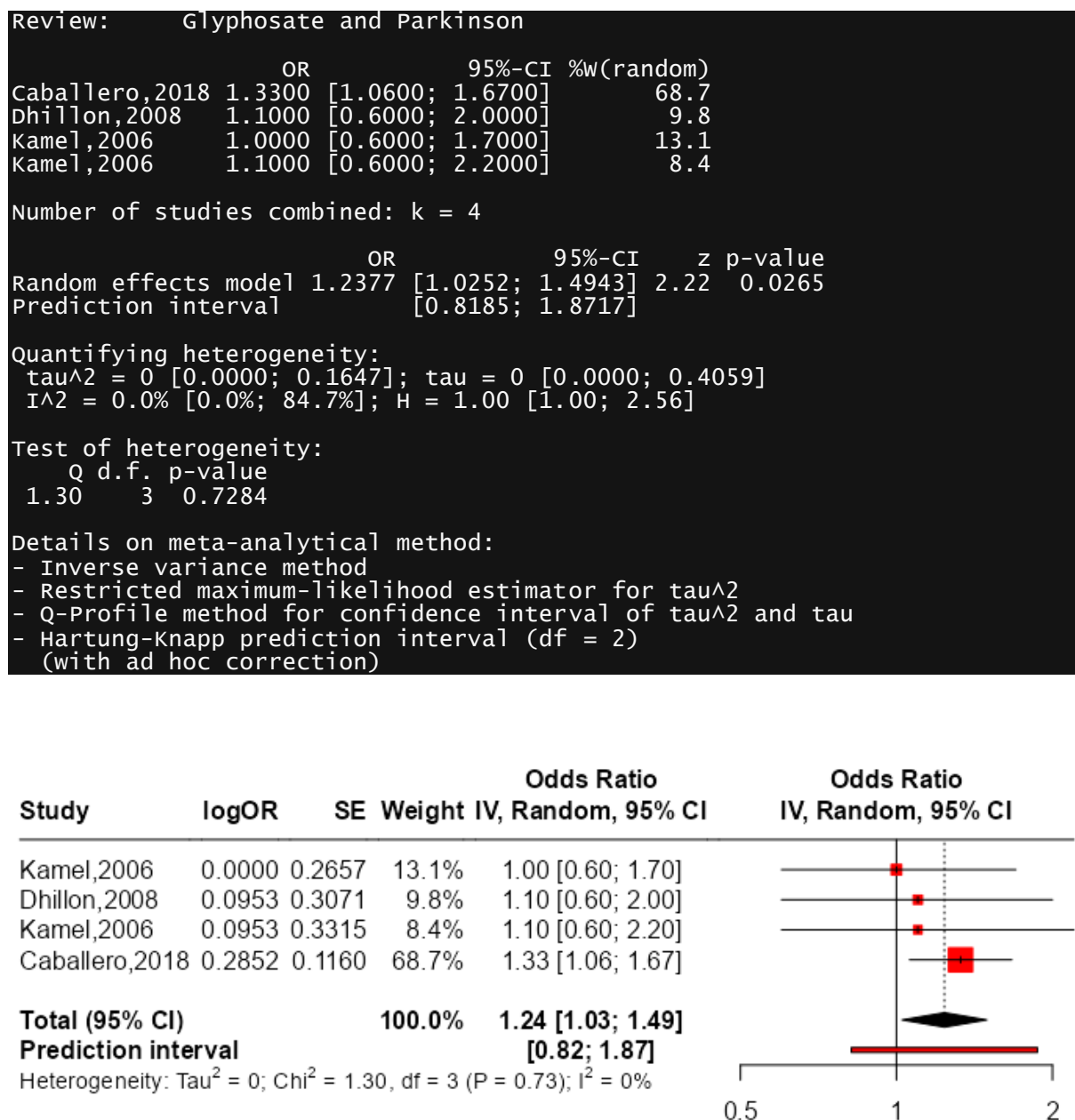
³⁴ En vier studies is klein.

zien afkomstig uit vier studies. Ik heb in deze analyse dus ook de *hazard ratio* meegenomen van Shrestha die ik eigenlijk niet kan combineren met de *odds-ratio's* van de andere studies. Grafisch ziet er dat als volg uit (**Figuur 2**).



Figuur 2. Meta-analyse van alle studies die theoretisch geïncludeerd kunnen worden, maar deze bevindingen zijn niet correct.

We kunnen lang en breed stil staan bij deze bevindingen, maar het resultaat is niet correct. De meeting met de hazard ratio moet eruit. Doe ik dat, dan krijg ik de volgende resultaten wat visueel wordt weergegeven in **Figuur 3**:



Figuur 3. Meta-analyse van studies die hun bevindingen in *odds-ratios* rapporteerden.

De resultaten tonen een *odds-ratio* van 1.23 (1.03;1.49) met 0% heterogeniteit (zoals gemeten door I^2) en een 95% voorspellingsinterval van 0.82 en 1.86. Dat betekent dat het samenvoegen van deze studies zorgt voor statistisch significante *odds-ratio* waarmee niet te vertellen valt wie nou Parkinson krijgt en wie niet.

Wat direct opvalt is het gewicht dat de studie van Cabbalero krijgt, maar voordat we hier op in gaan wil ik een aantal testen uitvoeren om te zien hoe robuust deze bevinding is én of er sprake is van *publication bias*.

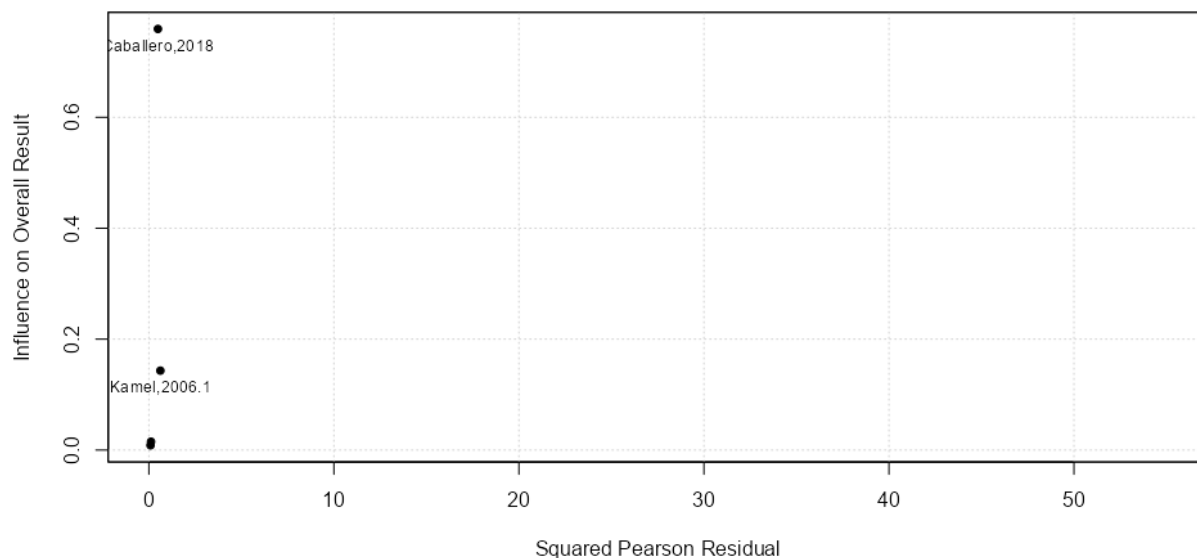
Onderstaande bevinding laat zien dat dat het betrouwbaarheidsinterval amper veranderd in de permutatietest (1.02; 1.49)³⁵. Deze blijft daarmee significant. De *profiled likelihood estimates* tonen grote onzekerheden rondom de variatie. De I^2 krijgt nu een waarde tussen de 0% en 82.8% wat niet mag verbazen omdat we hier te maken hebben met een waarde die gebonden is tussen de 0 en de 1. Met zo weinig studies in de meta-analyse kan het haast niet anders dan dat er onzekerheid is. Deze bevindingen tonen dat de berekende resultaten niet zo stevig zijn.

```
Model Results:
estimate      se      zval      pval1      ci.lb      ci.ub
  0.2133    0.0961    2.2190    0.2500    0.0249    0.4017
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

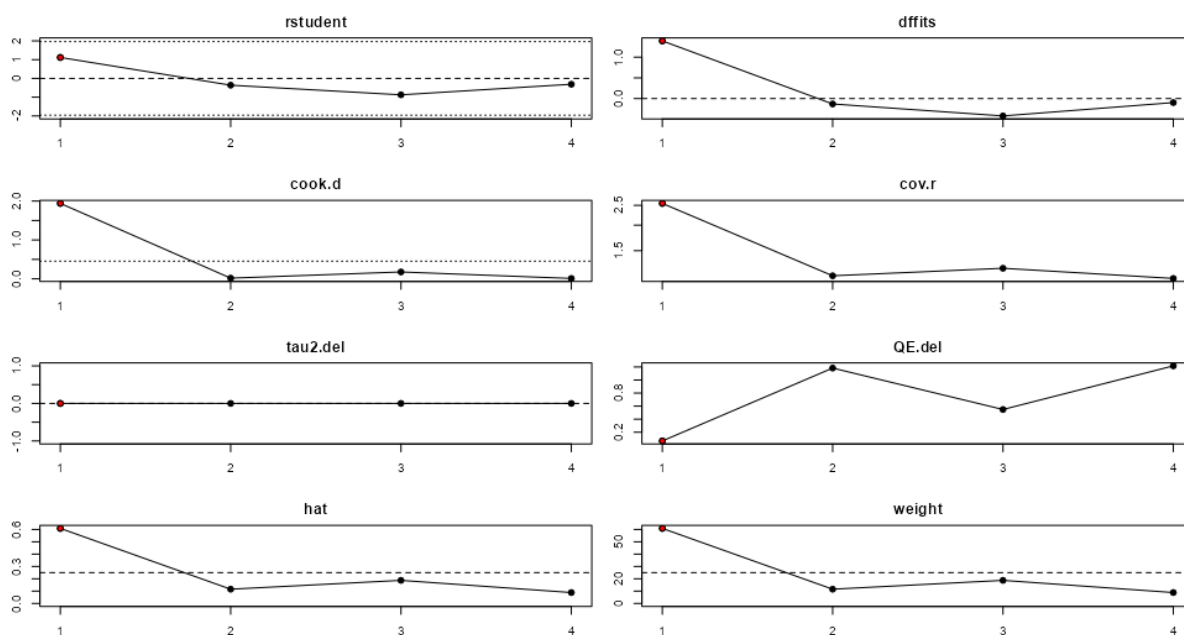
tau^2      estimate      ci.lb      ci.ub
0.0000    0.0000    0.0000    0.3722
tau        0.0000    0.0000    0.6101
I2(%)     0.0000    0.0000    82.8306
H2       1.0000    1.0000    5.8243
```

De Baujat plot vinden we in **Figuur 4** en die laat zien dat Caballero er met kop en schouder bovenuit steekt als het gaat om de invloed van een studie op de *summary estimate*. Dat wil zeggen dat het gros van die *summary estimate* bepaald wordt door één enkele studie. Dit zie ik ook wanneer ik de studies er iteratief uithaal (**Figuur 5**).

³⁵ De waarden zoals gerapporteerd zijn in *log odds* schaal, die ik moet terug transformeren door de exponent te nemen. De exponenten van 0.2133, 0.0249 en 0.4017 maakt een *odds-ratio summary estimate* met 95% betrouwbaarheidsinterval op 1.24 (1.03; 1.49). Hetzelfde als in **Figuur 3**



Figuur 4. Baujat plot van de meta-analyse zoals gerapporteerd in **Figuur 3**



Figuur 5. Invloed van elke studie in verschillende metrieken. De getallen op de x-as beslaat de positie van een studie in de lijst. Caballero wordt dus gerepresenteerd door het cijfer 1 op de x-as.

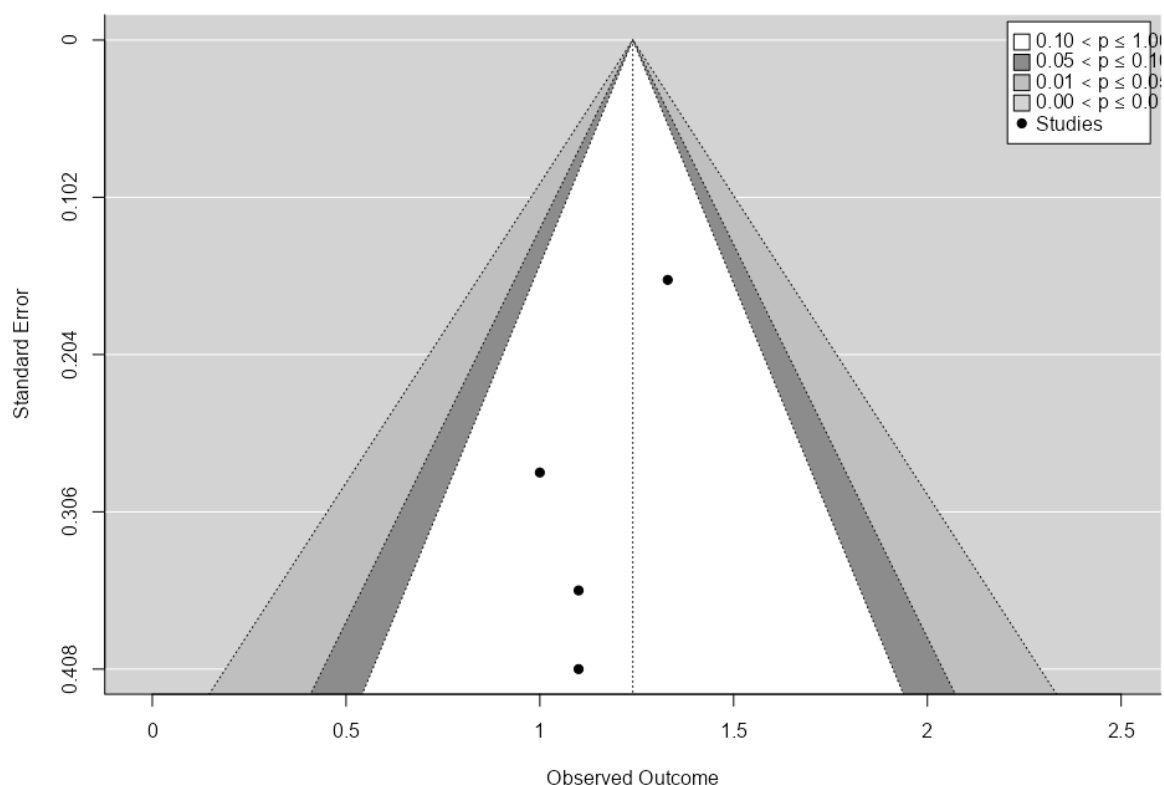
We kunnen nu verder kijken naar de mogelijkheid voor *publication bias*. Hoewel ik de exercitie hier in zijn geheel zal voltooien, is het belangrijk om te vermelden dat statistiek op vier studies (met in totaal vijf metingen) aan de erg magere kant is. Het is dus vooral bedoeld om grafisch weer te geven waar deze studies zich bevinden in het spectrum van mogelijke

resultaten. De resultaten staan hieronder, als output gekopieerd vanuit het Rstudio programma, en grafisch weergegeven via **Figuur 6** en **Figuur 7**.

De Egger test kijkt of er een bepaalde trend is voor een bepaalde afwijking die duiding geeft op asymmetrie van het spectrum aan bevindingen. Daar lijkt voor nu geen reden voor zijn en dat wordt ook bevestigd via **Figuur 6** die de *funnel plot* toont.

```
Eggers' test of the intercept
=====
intercept      95% CI      t      p
-1.179 -1.91 - -0.45 -3.181 0.086
Eggers' test does not indicate the presence of funnel plot asymmetry.
```

Wat daarna rest is het voltooien van een simulatie van waaruit studies die nooit hebben plaatsgevonden, maar die de *funnel plot* meer symmetrisch maakt (vanuit statistisch oogpunt). Deze *trim-and-fill* procedure staat hieronder beschreven en afgebeeld in (**Figuur 7**).



Figuur 6. *Funnel plot* van de meta-analyse zoals gerapporteerd in **Figuur 3**

Daarmee blijft de heterogeniteit op 0% maar wordt de *summary estimate* iets significanter (1.29 [1.08; 1.50]). Het verschil is echter marginaal. Dit alles is een voornamelijk statistische exercitie waar niet al te veel waarde aan mag worden toegekend.

Estimated number of missing studies on the right side: 2 (SE = 1.4663)

Random-Effects Model (k = 6; tau^2 estimator: REML)

logLik	deviance	AIC	BIC	AICC
-0.1965	0.3929	4.3929	3.6118	10.3929

tau^2 (estimated amount of total heterogeneity): 0 (SE = 0.0438)

tau (square root of estimated tau^2 value): 0

I^2 (total heterogeneity / total variability): 0.00%

H^2 (total variability / sampling variability): 1.00

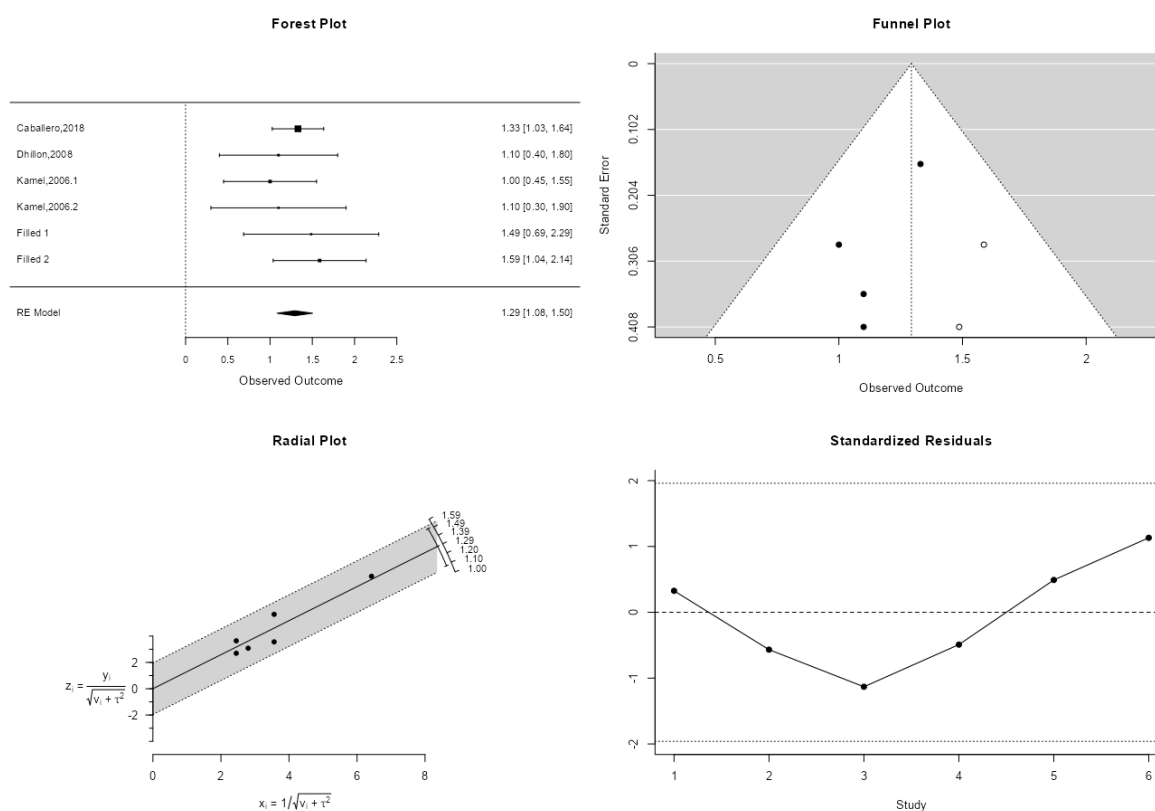
Test for Heterogeneity:

Q(df = 5) = 2.9820, p-val = 0.7028

Model Results:

estimate	se	zval	pval	ci.lb	ci.ub	
1.2933	0.1075	12.0310	<.0001	1.0826	1.5040	***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1



Figuur 7. De bevindingen van de meta-analyse na het uitvoeren van een *trim-and-fill* procedure.

De studie die met kop en schouder de *summary estimate* bepaald is de studie van Caballero die in de review van Chang is beoordeeld met een lage kwaliteit. Dit omdat het een spatiele analyse is waarin blootstelling indirect werd gemeten door te bepalen wat de mogelijke afstand is van iemands woonadres én het dichtstbijzijnde land waar mogelijk glyfosaat wordt gebruikt. Deze data worden dan gekoppeld aan overlijdensaktes waarin de meest logische oorzaak volgens de dienstdoende arts Parkinson is. Deze studies is daarmee grotendeels ecologisch van aard, waarbij er statistisch wel voor zo veel als mogelijk factoren wordt gecorrigeerd. Die lijst komt echter niet in de buurt van de factoren die ik een vorig rapport heb gekenmerkt als mogelijk belastend (en ontlastend) voor het risico op Parkinson.

Nemen we alleen maar studies mee die kijken naar incidentie of prevalentie, dan valt de studie van Caballero weg. En hoewel een subgroep-analyse eigenlijk helemaal niet gepast is met zo weinig studies, kan ik op basis van het *study design* de studie van Caballero weghalen van de andere twee studies die tezamen drie schattingen hebben van de incidentie en prevalentie. De bevindingen staan hier en in **Figuur 8**.

```

Review:      Glyphosate and Parkinson

              OR              95%-CI %w(random)      Study_Design
Caballero,2018 1.3300 [1.0596; 1.6694]      68.7 Spatial analysis
Dhillon,2008   1.1000 [0.6025; 2.0083]       9.8 Case-control
Kamel,2006     1.0000 [0.5941; 1.6833]      13.1 Case-control
Kamel,2006     1.1000 [0.5745; 2.1063]       8.4 Case-control

Number of studies combined: k = 4

              OR              95%-CI      z p-value
Random effects model 1.2377 [1.0252; 1.4943] 2.22 0.0265
Prediction interval  [0.9424; 1.6256]

Quantifying heterogeneity:
tau^2 = 0 [0.0000; 0.1647]; tau = 0 [0.0000; 0.4059]
I^2 = 0.0% [0.0%; 84.7%]; H = 1.00 [1.00; 2.56]

Test of heterogeneity:
  Q d.f. p-value
  1.30  3  0.7284

Results for subgroups (random effects model):
              k      OR              95%-CI tau^2 tau  Q  I^2
Study_Design = Spatial analysis  1 1.3300 [1.0596; 1.6694]  --  --  0.00  --
Study_Design = Case-control      3 1.0570 [0.7548; 1.4803]   0   0  0.07  0.0%

Test for subgroup differences (random effects model):
              Q d.f. p-value
Between groups 1.23  1  0.2678

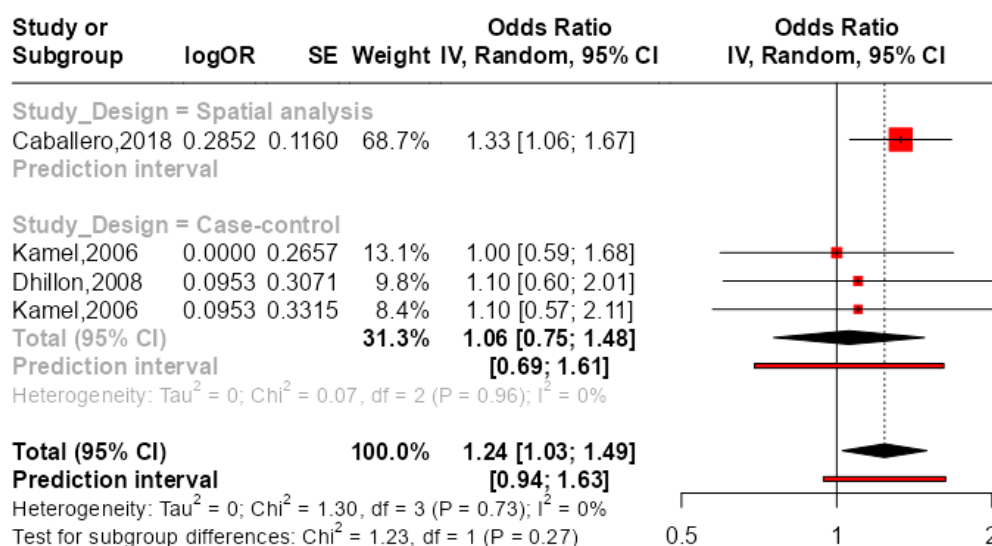
Prediction interval for subgroups:
              95%-PI
Study_Design = Spatial analysis
Study_Design = Case-control [0.6928; 1.6126]

Details on meta-analytical method:
- Inverse variance method
- Restricted maximum-likelihood estimator for tau^2
- Q-Profile method for confidence interval of tau^2 and tau
    
```

- Hartung-Knapp prediction interval (df = 2)

Het mag niet verbazen dat de bevindingen voor de andere studies tezamen geen significant resultaat oplevert (1.06 [0.75;1.48]) hoewel de heterogeniteit ook hier 0% lijkt te zijn³⁶. In

Figuur 8 valt nu duidelijk te zien hoe anders de studie van Caballero is. Helaas kan ik de bevindingen van deze studie niet afzetten tegen de studies van Hugh-Jones of Wan die ook beiden spatiele analyses hebben verricht. Verder duidelijk is hoe groot het 95% voorspellingsinterval blijft, zelf in afwezigheid van overduidelijke heterogeniteit tussen de studies. Dit maakt dat oprecht niet gezegd kan worden wie ziek wordt en óf iemand ziek wordt. Zou ik de studies nog verder splitsen dan zou er niets zinvols overblijven.



Figuur 8. De bevindingen van een subgroep meta-analyse waarin ik de resultaten uit **Figuur 3** heb opgedeeld voor *study design*.

³⁶ Ik verwacht dat een schatting van de onzekerheid ook hier een veel groter 95% betrouwbaarheidsinterval zal laten zien.

Discussie

Deze literatuurstudie met meta-analyse laat duidelijk zien hoe mager het epidemiologische veld is dat kijkt naar de invloed van glyfosaat op het ontstaan van de ziekte van Parkinson. Wanneer ik combineerbare gegevens daadwerkelijk statistisch combineer zie ik een statistisch significant verband tussen glyfosaat en de ziekte van Parkinson (1.23 [1.03;1.49]). Dit effect wordt gezien als een erg klein effect. Daarbovenop zijn de voorspellingsintervallen té groot (0.82; 1.86) om individuele uitkomsten te voorspellen. Verder verschillen de studies in hoe ze *exposure* en *outcome* hebben gemeten, en de daadwerkelijke uitkomst die wordt onderzocht (sterfte, incidentie, prevalentie). Het combineren van deze studies lijkt daarom niet op het combineren van appels met appels, maar eerder op het combineren van appels met peren en bananen. De uitspraak kan daarom alleen maar over fruit gaan.

Tot mijn verbazing is er geen enkele nieuwe studie gepubliceerd na de review van Chang uit 2023. Verder zijn alle studies afkomstig uit Amerika. Het gros van deze studies heeft een traditioneel case-control design, maar ik zie ook een aantal spatiele analyses. Een toename in databases en rekenkracht maakt dat dit soort analyses steeds eenvoudiger wordt om uit te voeren, maar spatiele studies zijn voornamelijk ecologische studies en daarom lastig om in te zetten voor het vaststellen van een mogelijke associatie.

De sterkste bevinding tussen glyfosaat gebruik en de ziekte van Parkinson komt uit de studie van Caballero: een spatiele studie waarin zowel de *exposure* als de *outcome* wordt bepaald op basis van indirecte gegevens en/of zelfrapportage. De zelf-rapportage bleek sowieso de meest gebruikte methode om data te verzamelen.

Van een aantal mogelijk interessante gegevens kon ik helaas niet de gegevens afleiden die ik nodig heb om een statistische combinatie mogelijk te maken. Dit maakt dat ik uiteindelijk maar vier studies heb kunnen includeren met tezamen vijf schattingen. De *hazard ratio* zoals gemeten in Shrestha was niet significant (1.1 [0.87;1.39]), maar dat betekent niet dat de waarde zoals gepresenteerd door Caballero niet belangrijk is. Wat dit wel betekent, is dat ik twee studies heb die samen kijken naar de kans op sterfte door Parkinson via glyfosaat, maar dat ik deze niet kan combineren. En hoewel een mogelijke associatie al in andere studies wordt vermeld (9-11), wil dit niet zeggen dat glyfosaat ook daadwerkelijk de oorzaak is. Het zijn associatieve studies waarin twee lijnen over elkaar

heen worden gelegd. Zonder goede correctiemiddelen zijn deze bevindingen eerder misleidend.

Dat brengt mij tot het gebruik van correctiefactoren in deze observationele studies. Correctie is namelijk niet altijd toegepast, waardoor ik ruwe waarden met aangepaste waarden moest vergelijken. Ook kon ik zien dat er niet gecorrigeerd werd voor factoren die aantoonbaar van invloed kunnen zijn, zoals familiegeschiedenis van roken, mentale problematiek en familiegeschiedenis. Parkinson is een ziekte waarvan de interactie tussen genen en omgeving nog helemaal niet duidelijk is, maar wat wel duidelijk is, is dat beiden op elkaar in spelen. Toekomstig onderzoek dient op deze lacune in te spelen.

Samenvattend biedt deze meta-analyse te weinig houvast om beleid mee te informeren. Hoewel de review van Chang uit 2023 heel duidelijk was in de conclusie (*"No association has been demonstrated between glyphosate and any neurological outcomes in humans"*) kan ik met deze meta-analyse de al gezette toon door Chang niet ontkrachten. Maar ik kan hem ook niet bevestigen, want daarvoor zijn de studies te verschillend en kent elke aanpassing van de meta-analyse te veel verschillen. Men mag daarmee gerust concluderen dat het gevonden significante effect klein is, met veel onzekerheid omringt en gebaseerd op studies die afhankelijk zijn van zelf-rapportage en indirecte metingen. Daarbovenop spreken we over een totaal van vijf studies. Dit is bij verre onvoldoende om het voorzorgsprincipe te hanteren, maar zegt wel iets over hoe wij met zulke bevindingen omgaan. Daarbij mag het gerust verassen dat er zoveel media-aandacht uitgaat naar zo weinig inhoud. Uiteindelijk kan ik niets anders bieden dan aanknopingspunten voor verbetering in de methodologie van toekomstige studies.

Beperkingen van dit onderzoek

De belangrijkste beperking in dit onderzoek is dit zelf geen *systematic review* is. Hoewel ik getracht heb mijn werk systematisch uit te voeren door al mijn stappen te documenteren én te delen, blijft het feit dat met dit onderzoek maar één onderzoeker gemoeid is. Het minimum voor een *systematic review* is twee en bij aanwezigheid van discrepantie zelfs drie.

Verder heb ik geen poging ondernomen om de kwaliteit van elke review te beoordelen. De reden om dit niet te doen is omdat er sinds Chang geen nieuwe studies zijn gedaan én omdat ik het grotendeels eens ben met de bevindingen van Chang. Ook wil ik

door middel van de meta-analyses laten zien hoe breekbaar een meta-analyse is wanneer er maar vijf studies worden meegenomen. In mijn optiek maakt dit alles een gedegen exercitie die ons iets kan vertellen over de waarde van de epidemiologie. We weten nu wat er aan gegevens voorhanden is én wat we vooral nog niet weten.

Ten slotte heb ik geen poging gedaan om bestaande *frameworks* zoals [GRADE](#) toe te passen. Ik had er ook voor kunnen kiezen om alle data in een [GRADE software](#) omgeving in te laden en vanuit daar te bepalen of de studies kwalitatief hoogwaardig, betrouwbaar én consistent genoeg zijn om beleid door te laten bepalen. Dit zijn stappen die ik andere onderzoekers wil aanmoedigen om te nemen zodra ze met deze data aan de slag gaan.

Het mag trouwens voor zichzelf spreken dat ik geen uitspraken doe over biologische mechanismes: dat is namelijk niet een onderzoeksveld waarvoor ik ook maar enige expertise geniet. Dit laat ik over aan de geïnteresseerde lezer.

Conclusie

Deze meta-analyse laat zien dat een statistische combinatie van studies die kijken naar de rol van glyfosaat voor Parkinson te weinig waardevolle informatie biedt om beleid te informeren. Niet alleen zijn er té weinig studies voor een zinvolle combinatie, maar de studies zijn ook té divers in opzet en analyse. Daarbovenop worden gegevens voornamelijk via een indirecte (database, spatiele afstanden) én subjectieve (zelf-rapportage) methode verzameld. Het risico op Parkinson door glyfosaat is daarmee sterk afhankelijk van de gekozen methodologie. Op één na zijn alle studies niet significant. Toch bepaalt deze studie voor het grootste gedeelte de *summary estimate* die daarmee ook significant wordt (1.23 [1.03; 1.49]). Dit effect wordt gezien als een erg klein effect. Daarbovenop zijn de voorspellingsintervallen té groot (0.82; 1.86) om individuele uitkomsten te voorspellen. Op basis van deze gegevens is het verassend om te zien hoeveel media-aandacht de mogelijke associatie tussen glyfosaat en Parkinson heeft gekregen.

Figuren

Figuur 1. Beoordeling van de kwaliteit van de geïncludeerde studies zoals gedaan door Chang, 2023. Hier is gebruik gemaakt van de US.EPA Office of Pesticide Programms (OPP) om elke studie te classificeren.	18
Figuur 2. Meta-analyse van alle studies die theoretisch geïncludeerd kunnen worden, maar deze bevindingen zijn niet correct.	20
Figuur 3. Meta-analyse van studies die hun bevindingen in odds-ratios rapporteerden.	21
Figuur 4. Baujat plot van de meta-analyse zoals gerapporteerd in Figuur 3	23
Figuur 5. Invloed van elke studie in verschillende metrieken. De getallen op de x-as beslaat de positie van een studie in de lijst. Caballero wordt dus gerepresenteerd door het cijfer 1 op de x-as.	23
Figuur 6. Funnel plot van de meta-analyse zoals gerapporteerd in Figuur 3	24
Figuur 7. De bevindingen van de meta-analyse na het uitvoeren van een trim-and-fill procedure.	25
Figuur 8. De bevindingen van een subgroep meta-analyse waarin de resultaten uit Figuur 3 heb opgedeeld voor study design.	27

Tabellen

Tabel 1. Studies gevonden en geïncludeerd in de review.	17
Tabel 2. Risicoschattingen per studie zoals gepubliceerd in elke studie. Deze waarden komen overeen met de bevindingen van Chang, 2023 wanneer de studie ook daar is geïncludeerd. OR:Odds-ratio, HR:Hazard ratio; R ² -R-squared.	19

Referenties

1. Peillex C, Pelletier M. The impact and toxicity of glyphosate and glyphosate-based herbicides on health and immunity. *Journal of Immunotoxicology*. 2020;17(1):163-74.
2. Sharma N, An SSA. Soil to Synapse: Molecular Insights into the Neurotoxicity of Common Gardening Chemicals in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(13).
3. Botnaru AA, Lupu A, Morariu PC, Jitareanu A, Nedelcu AH, Morariu BA, et al. Neurotoxic Effects of Pesticides: Implications for Neurodegenerative and Neurobehavioral Disorders. *J Xenobiot*. 2025;15(3).
4. Costas-Ferreira C, Duran R, Faro LRF. Toxic Effects of Glyphosate on the Nervous System: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9).
5. Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environ Sci Eur*. 2016;28(1):3.
6. dos Santos NR, Bah HAF, Gomes-Júnior EA, Martinez VO, Costa DO, Pires EM, Menezes-Filho JA. Pre and postnatal exposure to glyphosate-based herbicides and potential neurodevelopmental outcomes: a systematic review of animal and epidemiological studies. *Toxicological Research*. 2025;41(5):417-36.
7. Hongoeb J, Tantimongcolwat T, Ayimbila F, Ruankham W, Phopin K. Herbicide-related health risks: key mechanisms and a guide to mitigation strategies. *J Occup Med Toxicol*. 2025;20(1):6.
8. Moser VC, Morris-Schaffer K, Richardson JR, Li AA. Glyphosate and neurological outcomes: A systematic literature review of animal studies. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2022;25(4):162-209.
9. Chen Y, Wu Z, Li M, Wu Y. The relationship between urinary glyphosate and all-cause and specific-cause mortality: a prospective study. *Sci Rep*. 2025;15(1):10759.
10. Fang YW, Lin HC, Wang C, Lin CY. Glyphosate Exposure, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Mortality Risk in US Adults: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Toxics*. 2025;13(5).
11. Untalan M, Ivic-Pavlicic T, Taioli E. Urinary glyphosate levels and association with mortality in the 2013-16 National Health and Nutrition Examination Survey. *Carcinogenesis*. 2024;45(3):163-9.
12. Bloem BR, Boonstra TA. The inadequacy of current pesticide regulations for protecting brain health: the case of glyphosate and Parkinson's disease. *The Lancet Planetary Health*. 2023;7(12):e948-e9.
13. Bloem BR, Boonstra TA, Elbaz A, Vermeulen RCH. Glyphosate and neurotoxicity - a call for scientific renewal. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(3):131-2.
14. Chang ET, Odo NU, Acquavella JF. Systematic literature review of the epidemiology of glyphosate and neurological outcomes. *Int Arch Occup Environ Health*. 2023;96(1):1-26.
15. Mink PJ, Mandel JS, Lundin JI, Scurman BK. Epidemiologic studies of glyphosate and non-cancer health outcomes: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2011;61(2):172-84.
16. Hutchins H, Compton DM, Dougherty K. Glyphosate Exposure Associated with Human Neurodegenerative Disorders: A Scoping Review. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2024;14(07):187-209.
17. Zuniga-Venegas LA, Hyland C, Munoz-Quezada MT, Quiros-Alcala L, Butinof M, Buralli R, et al. Health Effects of Pesticide Exposure in Latin American and the Caribbean Populations: A Scoping Review. *Environ Health Perspect*. 2022;130(9):96002.
18. Gama J, Neves BC, Pereira A. Developmental inequity and the impact of pesticide exposure on gut and brain health in developing nations – a Brazilian perspective. *Humanities and Social Sciences Communications*. 2025;12(1).
19. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: Principles and procedures. *Bmj*. 1997;315(7121):1533-7.

20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
21. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021.
22. Riley RD, Higgins JPT, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *Bmj*. 2011;342(feb10 2):d549-d.
23. Chen H, Cohen P, Chen S. How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*. 2010;39(4):860-4.
24. Matthay EC, Hagan E, Gottlieb LM, Tan ML, Vlahov D, Adler N, Glymour MM. Powering population health research: Considerations for plausible and actionable effect sizes. *SSM Popul Health*. 2021;14:100789.
25. Mathur MB. Assessing robustness to worst case publication bias using a simple subset meta-analysis. *Bmj*. 2024.
26. Egger M. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*. 1997;315:629-34.
27. Int'Hout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e010247.
28. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *Bmj*. 2010;340(mar30 3):c117-c.
29. Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2012;344:e1553.
30. Kamel F, Tanner C, Umbach D, Hoppin J, Alavanja M, Blair A, et al. Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2006;165(4):364-74.
31. Shrestha S, Parks CG, Umbach DM, Richards-Barber M, Hofmann JN, Chen H, et al. Pesticide use and incident Parkinson's disease in a cohort of farmers and their spouses. *Environ Res*. 2020;191:110186.
32. Dhillon AS, Tarbutton GL, Levin JL, Plotkin GM, Lowry LK, Nalbone JT, Shepherd S. Pesticide/environmental exposures and Parkinson's disease in East Texas. *J Agromedicine*. 2008;13(1):37-48.
33. Caballero M, Amiri S, Denney JT, Monsivais P, Hystad P, Amram O. Estimated Residential Exposure to Agricultural Chemicals and Premature Mortality by Parkinson's Disease in Washington State. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12).
34. Wan N, Lin G. Parkinson's Disease and Pesticides Exposure: New Findings From a Comprehensive Study in Nebraska, USA. *The Journal of Rural Health*. 2015;32(3):303-13.
35. Hugh-Jones ME, Peele RH, Wilson VL. Parkinson's Disease in Louisiana, 1999-2012: Based on Hospital Primary Discharge Diagnoses, Incidence, and Risk in Relation to Local Agricultural Crops, Pesticides, and Aquifer Recharge. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5).
36. Swanson NL. Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America. *Journal of Organic Systems*. 2014;9(2):6-37.
37. de Rijk MC. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*. 1997;5(48):1477-81.