

Samenvatting proefschrift

Advancing the contribution of occupational epidemiology to risk assessment

Jelle Vlaanderen¹

Achtergrond

Het identificeren en kwantificeren van risicofactoren die worden gekarakteriseerd door lage blootstellingsniveaus, gematigd verhoogde risico's en een specifieke relatie tussen blootstelling en ziekte, is een grote uitdaging voor de risicobeoordeling van chemische stoffen (hierna: risicobeoordeling). Arbeidsepidemiologische studies kunnen een bijdrage leveren aan deze uitdaging. Het voornaamste voordeel van arbeidsepidemiologische studies boven andere potentiële bronnen van informatie voor risicobeoordeling (voornamelijk dierexperimentele studies) is dat in deze studies mensen worden bestudeerd en dus extrapolatie van studieresultaten geobserveerd bij dieren naar de humane populatie niet nodig is. Dit voordeel brengt echter ook een nadeel met zich mee omdat arbeidsepidemiologische studies van nature voornamelijk observationeel zijn, wat de methodologische kwaliteit van een epidemiologisch onderzoeksonderwerp beïnvloedt.

Sommige beperkingen van het gebruik van arbeidsepidemiologische studies in risicobeoordeling zijn inherent aan de onderzoekdiscipline. Echter, verbeteringen in het ontwerp, de uitvoering en de interpretatie zal het gebruik van dit type studies in risicobeoordelingen bevorderen. Bovendien kunnen de recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie, en het daaraan gerelateerde verbeterde inzicht in het ontstaan van kanker en andere aandoeningen, de bijdrage van arbeidsepidemiologische studies aan risicobeoordeling verder bevorderen.

In dit proefschrift wordt een aantal strategieën beschreven die het gebruik van arbeidsepidemiologische studies in risicobeoordeling kunnen bevorderen. Sommige van de strategieën kunnen direct worden toegepast. Andere strategieën moeten nog verder worden ontwikkeld voordat hun bijdrage aan risicobeoordeling kan worden beoordeeld.

Gebruik van weight of evidence in de risicobeoordeling van chemische stoffen op basis van epidemiologische studies

In hoofdstuk 2 wordt een aantal richtlijnen voor de evaluatie van de kwaliteit van arbeidsepidemiologische studies voor (kwantitatieve) risicobeoordeling gepresenteerd. De kwaliteit van arbeidsepidemiologische studies voor risicobeoordeling wordt bepaald door de kwaliteit van het ontwerp, de uitvoering en de rapportage van een studie, en door de relevantie van de studiehypothese voor de risicobeoordeling in kwestie. Verschillen tussen studies in de kwaliteit van het ontwerp en de uitvoering worden vaak niet gereflecteerd in parameters van statistische onzekerheid (bijvoorbeeld betrouwbaarheidsintervallen). Het is daarom belangrijk dat arbeidsepidemiologische studies een gedetailleerde evaluatie krijgen voordat ze worden gebruikt voor risicobeoordeling. De richtlijnen in hoofdstuk 2 bestaan uit 20 evaluatiecriteria. De kwaliteit van (kwantita-

tieve) blootstellingskarakterisering krijgt extra aandacht in de evaluatierichtlijnen omdat deze, hoewel vaak onderschat, een grote impact kan hebben op de kwaliteit van een arbeidsepidemiologische studie. De bruikbaarheid en de praktische implicatie van de toepassing van de richtlijnen zijn gedemonstreerd aan de hand van een voorbeeld van benzeen en acute myeloïde leukemie (AML). In dit voorbeeld lag de focus op de identificatie van studies die informatief zijn voor de blootstelling-respons relatie voor benzeen en AML. Slechts vijf van de 116 publicaties die oorspronkelijk waren geïdentificeerd in de wetenschappelijke literatuur werden als voldoende informatief beoordeeld. De meeste studies waren niet informatief voor blootstelling-respons karakterisering omdat blootstellingsniveaus niet waren gekwantificeerd. De evaluatierichtlijnen bevorderen de gestructureerde en transparante evaluatie van arbeidsepidemiologische studies in risicobeoordeling.

In hoofdstuk 3 wordt gedemonstreerd hoe meer transparantie in de rapportage van de blootstellingskarakterisering van arbeidsepidemiologische studies de evaluatie van studies kan faciliteren. In dit voorbeeld wordt een specifiek aspect besproken dat significant bijdraagt aan de kwaliteit van de blootstellingskarakterisering. Met een figuur wordt inzicht verschaft in potentiële verschillen tussen studies wat betreft de dekking van de beroepshistorie met blootstellingsmetingen over de tijd. Toepassing van de figuur op drie patiëntcontrole-onderzoeken naar de relatie tussen benzeenblootstelling en leukemie (uitgevoerd in cohorten van beroepsmatig blootgestelde personen) illustreerde dat de dekking van de beroepshistorie door blootstellingsmetingen over de tijd behoorlijk verschilde tussen deze studies. Gebruik van de gepresenteerde figuur in de rapportage van arbeidsepidemiologische studies zal de evaluatie van de kwaliteit van deze studies voor risicobeoordeling bevorderen.

Synthese van de bevindingen van arbeidsepidemiologische studies is essentieel voor risicobeoordeling om studiespecifieke risicoschattingen te combineren en om eventuele heterogeniteit tussen studies te identificeren. In hoofdstuk 4 wordt een strategie voor meta-analyse gepresenteerd waarin verschillen in kwaliteit tussen studies kunnen worden erkend. De strategie wordt gedemonstreerd aan de hand van een voorbeeld van benzeen en maligne lymfoom subtypen. De kwaliteit van blootstellingskarakterisering en het jaar waarin gestart werd met de follow-up (een maat voor de kwaliteit van de classificatie van de gezondheidsuitkomst) worden gebruikt om de kwaliteit van de studies in de meta-analyse te beoordelen. Verder wordt de sterkte van de associatie tussen beroepsmatige benzeenblootstelling en AML ook gebruikt als maat voor studiekwaliteit. Deze proxy is gebaseerd op de aanname dat wanneer een studie niet tenminste suggestief bewijs kan vin-

¹ Promotie insituaat: IRAS Universiteit Utrecht; Promotie datum: 19 april 2011; email: vlaanderenj@fellows.iarc.fr

den voor de bewezen associatie tussen benzeenblootstelling en AML, deze studie waarschijnlijk serieuze beperkingen heeft in één of meerdere aspecten van het studieontwerp. Voor een aantal maligne lymfoom subtypen stegen de meta-relatieve risico's met een stijging in studiekwaliteit, ongeacht de strategie die werd gehanteerd om studiekwaliteit te beoordelen. Hoewel het mogelijk kan zijn dat er sprake is van een toevalsvinding, lijken de geobserveerde trends een onderliggende associatie tussen benzeenblootstelling en sommige maligne lymfoomtypen te reflecteren. Deze strategie laat zien hoe een transparante integratie van de beoordeling van studiekwaliteit in de synthese van bewijs uit arbeidsepide-miologische studies bijdraagt aan de identificatie van een mogelijk causaal verband tussen beroepsmatige benzeenblootstelling en verscheidene maligne lymfoom subtypen.

Hoofdstuk 5 laat zien hoe methoden voor kwaliteitsevaluatie en de synthese van bewijs kunnen worden gebruikt in blootstelling-respons karakterisering. Een flexibele metaregressie is toegepast op de geaggregeerde risicoschattingen uit een set arbeidsepide-miologische studies. Dit leverde inzicht in de functionele relatie tussen benzeenblootstelling en leukemie. De meta-regressie gaf een kwantitatief inzicht in de blootstelling-respons relatie en sensitiviteitsanalyses gaven inzicht in de onzekerheid van de voorspelde relatie. De voorspelde blootstelling-respons relatie kan direct worden toegepast in dosis-respons karakterisering. Dit is een verbetering van de huidige situatie in de dosis-respons karakterisering voor benzeen en leukemie die vaak gebaseerd is op de selectie van één 'beste' studie.

Het gebruik van biomarkers om de bijdrage van de arbeidsepide-miologie aan de risicobeoordeling van chemische stoffen te bevorderen
Biomarkers kunnen een belangrijke rol spelen in de bevordering van de bijdrage van arbeidsepide-miologische studies aan risicobeoordeling. Recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie hebben epidemiologen de mogelijkheid gegeven verder te gaan dan het klassieke studieontwerp waarin blootstellingen in de omgevingslucht worden gecorreleerd aan klinisch manifesterende aandoeningen. Nieuwe biomarkers kunnen in arbeidsepide-miologische studies bijdragen aan een verbeterde kwaliteit van de blootstellingskarakterisering, bijdragen aan een beter begrip van de distributie van de ontvankelijkheid voor gezondheidsuitkomsten in studiepopulaties en bevorderen mogelijk het vermogen om nadelige gezondheidsuitkomsten te observeren in een vroeg stadium van een ziekte. Inzicht in de toxicologische processen die bijdragen aan een blootstelling-respons relatie zal ook het gebruik van de informatie die beschikbaar is uit dierexperimentele studies verbeteren en kan mogelijk de formele integratie van data uit dierexperimentele studies in humane blootstelling-respons analyse bevorderen.

In hoofdstuk 6 wordt een overzicht gegeven van de mogelijke toepassing van OMICS technologieën (biomarker technieken die kunnen worden toegepast op grote groepen van biologische moleculen) in arbeidsepide-miologische studies. De toepassing van OMICS technologieën in arbeidsepide-miologische studies is mogelijk geworden door de spectaculaire verbetering in de sensitiviteit, resolutie en verwerkingscapaciteit van op OMICS gebaseerde analysemethoden in de afgelopen jaren. De vijf meest ontwikkelde OMICS technologieën zijn genotypering, transcriptomics, epigen-

omics, proteomics en metabolomics. De mogelijkheden van deze nieuwe technieken voor de (arbeids-) epidemiologie en de moeilijkheden en beperkingen voor de interpretatie van de door OMICS technologieën gegenereerde data worden besproken. Met een verdere ontwikkeling van gevalideerde technologieën, geschikte studieontwerpen, behandeling van biologische monsters en geavanceerde statistische methoden kunnen OMICS technologieën uiteindelijk een significante bijdrage leveren aan de arbeidsepide-miologie en zullen een bijdrage leveren aan een completer beeld van de interactie tussen omgevingsfactoren en de humane gezondheid.

In hoofdstuk 7 wordt gedemonstreerd hoe biomarker data formeel in arbeidsepide-miologische studies kan worden geïntegreerd. Een strategie is ontwikkeld om met behulp van empirische en op fysiologische data gebaseerde modellen blootstellingschattingen in de buitenlucht, gebruikt in de blootstellingskarakterisering van epide-miologische studies, om te zetten in relevante biomarkers van blootstelling. Deze strategie is toegepast in een voorbeeld van benzeen en leukemie. In dit voorbeeld is de impact van de verzadiging van de enzymatische paden van benzeen op de heterogeniteit in de risicoschattingen uit twee arbeidsepide-miologische studies bekeken. Toepassing van deze strategie suggereerde dat de heterogeniteit in de risicoschattingen gedeeltelijk was te wijten aan de verzadiging van het metabolisme van benzeen. Echter, significante heterogeniteit bleef bestaan tussen de twee studies, ook na toepassing van de hierboven beschreven strategie. Verschillen in misclassificatie van de blootstelling, ongecontroleerde versturende factoren, of andere systematische verschillen tussen de studies zijn aannemelijke verklaringen voor de resterende heterogeniteit.

Discussie

Arbeidsepide-miologische studies kunnen een grote bijdrage leveren aan risicobeoordeling. De informatie die potentieel beschikbaar is uit arbeidsepide-miologische studies wordt op dit moment echter nog niet volledig benut voor risicobeoordeling. De strategieën die worden gepresenteerd in dit proefschrift kunnen functioneren als een structuur om het gebruik van arbeidsepide-miologische studies in risicobeoordeling te bevorderen. Sommige strategieën zijn klaar om te worden toegepast in risicobeoordeling (de evaluatierichtlijnen, de figuur dat de dekking van de beroepshistorie met blootstellingmetingen over tijd illustreert en de methoden voor de synthese van bewijs). Andere strategieën behoeven nog verdere ontwikkeling (de integratie van biomarkers in arbeidsepide-miologische studies). Een verdere vooruitgang wat betreft het gebruik van arbeidsepide-miologische studies in risicobeoordeling kan komen uit het beter laten aansluiten van studies op de benodigde informatie voor risicobeoordeling. Een sterke focus op de kwaliteit van de blootstellingskarakterisering tijdens het ontwerpen van nieuwe studies en transparantie in de stappen die zijn genomen om tot een kwantitatieve blootstellingskarakterisering te komen, zullen significant bijdragen aan meer *weight of evidence* voor risicobeoordeling. Waarschijnlijk zal dit bijdragen aan de verbetering van de risicobeoordeling van veel chemische stoffen.

Een digitale versie van het volledige proefschrift is gratis online verkrijgbaar: <http://igitur-archive.library.uu.nl/dissertations/2011-0404-200410/UUindex.html>