

Samenvatting proefschrift

Quantitative exposure assessment in community-based studies

Susan Peters¹

Arbeidsepidemiologie

In de arbeidsepidemiologie bestudeert men de associatie tussen beroepsmatige blootstellingen en ziekte, met ziektepreventie als uiteindelijk doel. Globaal kunnen we twee soorten studies onderscheiden in de arbeidsepidemiologie: industriespecifieke studies (die een populatie bestuderen afkomstig van één of meerdere werkplekken binnen een specifieke industrie) en algemene populatie studies (waarvoor de studiepopulatie uit de algemene bevolking wordt geselecteerd). Algemene populatie studies, en dan met name patiëntcontrole-onderzoeken, hebben doorgaans een groter statistisch vermogen bij het bestuderen van risicofactoren voor zeldzame ziekten en ziekten met lange latentietijd, zoals kanker en neurologische aandoeningen. Dit komt doordat algemene populatie studies, naast grotere aantallen patiënten, de mogelijkheid bieden om informatie te verzamelen over de volledige beroepsgeschiedenis en mogelijke verstorende (leefstijl) factoren. De uitdaging in algemene populatie studies is echter het accuraat schatten van de beroepsmatige blootstelling, doordat informatie over de blootstelling meestal minder gedetailleerd is dan in industriespecifieke studies. De blootstelling in populatie studies wordt dan ook vaak kwalitatief (wel/niet blootgesteld) dan wel semikwantitatief (laag/midden/hoog) vastgesteld en niet kwantitatief zoals meer gebruikelijk is in industriespecifieke studies. Het kwalitatief of semikwantitatief schatten van de blootstelling kan gedaan worden door blootstellingsdeskundigen die de deelnemers één voor één beoordelen op hun mogelijke blootstellingen of met behulp van een door deskundigen ontworpen 'beroepsblootstelling matrix' (ofwel *job-exposure matrix*: JEM). Met een kwantitatieve schatting van de blootstelling zouden algemene populatie studies een waardevolle aanvulling kunnen vormen op industrie-specifieke studies.

Methoden om beroepsmatige blootstelling te karakteriseren in algemene populatie studies

De INCO Copernicus studie is een patiëntcontrole-onderzoek naar de relatie tussen beroepsmatige blootstellingen en het risico op het ontwikkelen van longkanker. De studie is uitgevoerd in verschillende centra in zeven Europese landen. In dit onderzoek is veel aandacht besteed aan het optimaliseren van de schatting van de blootstelling door centraspecifieke deskundigen. Dit is gedaan door middel van een gestandaardiseerde wijze van dataverzameling in de deelnemende landen, met persoonlijke interviews via gestructureerde vragenlijsten en intensieve trainingen van de deskundigen. De vraag is echter of

deze aanpak tot betere eenduidige resultaten leidt dan andere schattingsmethoden zoals het toepassen van een JEM. In hoofdstuk 2 hebben we dit bekeken door het vergelijken van de geschatte prevalenties van de blootstellingen aan asbest, dieselmotoremissie (DME) en respirabel kristallijn silica (kortweg 'kwarts') en de daarbij behorende risico's op het verkrijgen van longkanker. In deze analyse hebben we een algemene populatie JEM (*i.e.* DOM-JEM) toegepast.

Bij het vergelijken van de methoden bleek een matige overeenkomst tussen de geschatte blootstelling door de deskundigen en DOM-JEM. Beide methoden lieten statistisch significante verschillen zien tussen de landen in schattingen van de prevalentie van blootstelling aan de drie stoffen. Dit is mogelijk te verklaren door verschillen in economische activiteit, hoewel de heterogeniteit ook deels veroorzaakt zou kunnen zijn door misclassificatie van blootstelling. Op basis van de blootstellingbeoordelingen door deskundigen werden verschillen in risicoschattingen gevonden tussen landen. Deze heterogeniteit in risicoschattingen verminderde wanneer de DOM-JEM werd toegepast voor blootstelling aan asbest, en deels voor de blootstelling aan kwarts. Voorheen is er bepleit dat de aanpak met deskundigenbeoordeling de meest accurate schatting van de blootstelling oplevert, beter dan een JEM, met een groter statistisch vermogen om associaties tussen blootstelling en ziekte op te sporen. Echter, de resultaten zoals beschreven in hoofdstuk 2 laten geen voordeel van de benadering met deskundigen zien ten opzichte van de aanpak met JEM. Vergelijkbare resultaten voor de risicoschattingen met minder heterogeniteit konden worden verkregen door het toepassen van de externe JEM in vergelijking met de originele schatting van de deskundigen. Hoewel sommige studies de toegevoegde waarde van karakterisering van blootstelling door deskundigen hebben laten zien, geldt dit wellicht niet voor grote multinationale studies waarin ongetwijfeld verschillen in (kwaliteit van) schattingen zullen voorkomen.

De DOM-JEM hebben we vervolgens toegepast in de multinationale algemene populatie studie SYNERGY. Het SYNERGY project is gestart in 2007 en heeft verschillende patiëntcontrole-onderzoeken samengevoegd om de gezamenlijke effecten van beroepsmatige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen en roken in het ontstaan van longkanker te bestuderen. In september 2011 bevatte het SYNERGY project data van 14 patiëntcontrole-onderzoeken, uitgevoerd tussen 1985 en 2009 in 13 Europese landen en Canada. Deze studies bevatten samen 17.705 longkankerpatiënten en 21.813 controlepersonen.

¹ Promotie instituut: IRAS Universiteit Utrecht; promotiedatum: 24 januari 2012;

Gedetailleerde en volledige informatie over de beroepsgeschiedenis en rookgewoonten is beschikbaar voor alle deelnemers. In hoofdstuk 3 beschrijven we de toepassing van DOM-JEM op de SYNERGY populatie om de mogelijke relatie tussen blootstelling aan biologische agentia en longkanker te onderzoeken. Beroepen met blootstelling aan dierlijke producten zijn in eerdere studies geassocieerd met een verhoogd risico op longkanker, terwijl blootstelling aan microbiële componenten (zoals endotoxinen) geassocieerd wordt met een mogelijk beschermend effect. Tot dusver heeft geen uitvoerige evaluatie plaatsgevonden van de mogelijke associatie tussen beroepsmatige blootstelling aan organisch stof (en specifieke componenten) en het risico op longkanker in de algemene populatie. Uit onze analyses bleek de cumulatieve blootstelling aan organisch stof geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op longkanker met odds ratios variërend van 1.05 in het laagste blootstellingkwartiel tot 1.24 in het hoogste kwartiel. Er is echter geen associatie gevonden tussen longkanker en blootstelling aan endotoxinen of contact met dieren of dierlijke producten. Ook zijn geen relaties aangetoond met beroepen die eerder met een verlaagd longkankerrisico waren geassocieerd door vermeende blootstelling aan endotoxinen (boeren en textielwerkers) of een verhoogd risico door contact met dierlijke producten (zoals in slagerijen en slachterijen).

Kwantitatieve schattingen van de blootstelling in algemene populatie studies

Met de semikwantitatieve DOM-JEM bleek het mogelijk om de associatie tussen beroepsmatige blootstellingen en longkankerrisico aan te tonen in algemene populatie studies, zoals beschreven in hoofdstuk 2 en 3. Het onderzoeken van blootstellingresponsrelaties en het uitdrukken van de risico's per blootstellingseenheid vereist echter een kwantitatieve aanpak.

Het verzamelen van meetdata is de eerste stap in het verkrijgen van kwantitatieve schattingen van de blootstelling. In hoofdstuk 4 beschrijven we de ontwikkeling van een database met blootstellingmetingen: 'ExpoSYN'. Hiervoor zijn bestaande internationale blootstellingdatabases geïdentificeerd en daarnaast zijn Europese en Canadese onderzoeksinstituten benaderd om beschikbare resultaten van blootstellingmetingen te verkrijgen. Resultaten van afzonderlijke blootstellingmetingen zijn volgens een vast protocol ingevoerd. Naast de basisinformatie voor de metingen is aanvullende data verzameld om de meetgegevens beter te interpreteren en zo nodig om ervoor te kunnen corrigeren in de statistische modellering van de meetresultaten. Dit betrof informatie over meetmethoden, analysemethoden, meetstrategie en meetduur. In augustus 2010 bestond de ExpoSYN database uit 365.551 metingen: 140.666 persoonlijke en 215.885 stationaire metingen, afkomstig uit Canada en 18 Europese landen (waarvan Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk en Noorwegen de grootste leveranciers waren). De verdeling van de meetresultaten over de vijf geselecteerde stoffen was als volgt: kwarts (42%), asbest (20%), chroom (16%), nikkel (15%) en polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK; 7%). De meetresultaten besloegen een periode van 1951 tot en met 2010. Slechts een klein deel van de metingen

(1.4%) was afkomstig van voor 1975, terwijl de jaren dat de SYNERGY populatie heeft gewerkt varieert van begin jaren '20 tot 2010. Dit vraagt om een uitgebreide retrospectieve extrapolatie wanneer de data aan de beroepsgeschiedenis van de individuele patiënten en controles wordt gekoppeld. Een sterk punt van de ExpoSYN database is de grote hoeveelheid persoonlijke metingen, omdat deze metingen direct aan een beroep gekoppeld kunnen worden. De blootstelling van de werknemer, die wordt beïnvloed door het gedrag van de werknemer en zijn/haar positie in de werkomgeving, wordt bovendien beter weergegeven door persoonlijke metingen.

In dit proefschrift beschrijven we het proces van kwantitatieve schatting van beroepsmatige blootstelling aan de hand van kwarts. Voor kwarts is gekozen vanwege het hoge aantal (persoonlijke) metingen dat beschikbaar was voor het statistisch modelleren van de blootstelling. Daarnaast zijn eerder blootstellingresponsrelaties voor blootstelling aan kwarts en longkanker gepubliceerd op basis van industriespecifieke studies. Deze resultaten zijn ter vergelijking gebruikt. Het statistisch modelleren van de blootstelling is beschreven in hoofdstuk 5. Uit de ExpoSYN database konden bijna 24.000 persoonlijke kwartsmetingen uit Europa en Canada (1976-2009) worden geselecteerd voor het modelleren van de blootstelling. Voor het modelleren van de historische blootstelling is een zogenaamd *mixed-effects* model gebruikt, met daarin regio/land en beroep als *random effects*. De *fixed effects* bestonden uit jaar van meting, meetstrategie (representatief of *worst-case*), meetduur (minuten) en een *a priori* toegekende blootstelling per beroep op basis van de DOM-JEM (niet, laag, of hoog blootgesteld). De gemodelleerde tijdstrend toonde een daling van 6% per jaar in de blootstelling aan kwarts aan. Niveaus van blootstelling aan kwarts waren hoger in het Verenigd Koninkrijk en Canada, en lager in Noord-Europese landen en Duitsland. *Worst-case* metingen waren geassocieerd met hogere niveaus van blootstelling (bijna tweemaal hoger) en bij een langere meetduur daalden de niveaus van blootstelling (met een verlaging van 9% per uur toename in meetduur).

Met de schattingen uit het statistische model hebben we een kwantitatieve JEM (*i.e.* SYN-JEM) gemaakt (hoofdstuk 6). SYN-JEM voor kwarts bestaat uit drie assen – beroep, regio/land en jaar – met schattingen gestandaardiseerd naar een achturige werkdag in een representatieve werksituatie. In de ontwikkeling van SYN-JEM zijn verschillende beslissingen genomen, namelijk het toepassen van [1] één enkele tijdtrend in de blootstelling; [2] regio-/landspecifieke verschillen in blootstelling aan kwarts; en [3] een prior voor beroepspecifieke blootstelling (door toekenning van de semikwantitatieve DOM-JEM score), waarbij de blootstelling van alle beroepen die *a priori* als niet blootgesteld zijn gedefinieerd op 0 mg/m³ is gezet. Verder is aangenomen dat de niveaus van blootstelling een plafond bereikten in 1960 en constant waren in de daaraan voorafgaande jaren. Cumulatieve blootstelling aan kwarts varieerde van 0,01 tot 60 mg/m³-jaar, met een mediaan van 1,76 mg/m³-jaar. De niveaus die zijn geschat met SYN-JEM zijn vergeleken met niveaus resulterend uit alternatieve modellen om inzicht te krijgen in de robuustheid van de schattingen van

blootstelling aan kwarts. De niveaus van blootstelling voortkomend uit de alternatieve JEMs bleken sterk gecorreleerd te zijn (Pearson correlatie $R_p > 0,90$), hoewel het wat lager lag voor het model zonder toekenning van regio-/landspecifieke schattingen ($R_p = 0,80$) of wanneer de *a priori* toegekende semikwantitatieve blootstelling uit het model werd gehouden ($R_p = 0,65$). Aanpassingen van de tijdstrend (zoals een bovengrens voor 1950 of 1970, of uitgaan van een afname voor 1960) zorgden voor de grootste veranderingen in de geschatte niveaus van blootstelling aan kwarts (26-33% verschil), maar zonder de relatieve rangorde te veranderen ($R_p = 0,99$). De beslissingen en aannames die gemaakt zijn in de ontwikkeling van SYN-JEM hebben over het geheel de schattingen van de cumulatieve blootstelling aan kwarts niet essentieel veranderd. Bovendien bleken de kwantitatieve schattingen van de kwartsblootstelling verkregen met SYN-JEM aannemelijk te zijn in vergelijking met in de literatuur beschreven (historische) niveaus.

SYN-JEM is vervolgens toegepast op de SYNERGY populatie, zoals is beschreven in hoofdstuk 7. Met het verkrijgen van een blootstellingresponsrelatie voor blootstelling aan kwarts en longkanker – door middel van de kwantitatieve beroep-, regio/land-, en tijdsspecifieke SYN-JEM – hebben we aangetoond dat in algemene populatie studies kwantitatieve blootstellingresponsrelaties onderzocht en gevonden kunnen worden. Kwartaal van cumulatieve blootstelling aan kwarts lieten significant verhoogde risico's op longkanker zien, variërend van 1,19 in het eerste kwartaal (mediaan cumulatieve blootstelling 0,33 mg/m³-jaar) tot 1,42 in het hoogste kwartaal (mediaan: 5,7 mg/m³-jaar). Op basis van de log-lineaire blootstellingresponsrelatie verkregen met SYN-JEM schatten we een toename van de odds ratio van 1.034 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.027-1.041) voor elke verdubbeling in cumulatieve blootstelling aan kwarts. Deze schatting is consistent met eerder uitgevoerde industriële specifieke studies. Deze studies voorspelden een risicoverhoging van 1.048 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.025-1.071) voor elke verdubbeling in blootstelling. Sensitiviteitsanalyses met alternatieve specificaties van SYN-JEM (zoals beschreven in hoofdstuk 6 en 7) gaven vergelijkbare resultaten en de verkregen schattingen weken niet af. Deze exercitie laat zien dat het mogelijk is om betekenisvolle kwantitatieve schattingen van het longkankerrisico te verkrijgen in algemene populatie studies.

Conclusie

In dit proefschrift is een innovatieve methode beschreven om de beoordeling van beroepsmatige blootstelling te verbeteren door niveaus van blootstelling kwantitatief te schatten in algemene populatie studies en daarmee kwantitatieve risico-beoordeling op basis deze studies mogelijk te maken. Voor beroepsmatige blootstelling aan kwarts bleek het mogelijk om de blootstelling kwantitatief te schatten voor een grote internationale studiepopulatie afkomstig van 14 patiëntcontrole-onderzoeken. De kwantitatieve schattingen van de historische blootstelling lieten een positieve log-lineaire blootstellingresponsrelatie met longkanker zien die consistent bleek met eerder gepubliceerde blootstellingresponsrelaties uit industriële specifieke studies. Bovendien biedt de grootte van de studiepopulatie van algemene populatie studies de mogelijkheid om meer geavanceerde epidemiologische analyses uit te voeren. Zo kunnen we bijvoorbeeld voor het eerst mogelijke interacties met roken en andere beroepsmatige blootstellingen bestuderen, en ook wordt het bestuderen van de subtypes van longkanker (zoals plaveiselcelcarcinomen, kleincellige tumoren of adenocarcinomen) of blootgestelde subgroepen (zoals vrouwen of niet-rokers) mogelijk. Het gebruik van de kwantitatieve JEM in algemene populatie studies is een belangrijke stap voorwaarts in het verkrijgen van kwantitatieve blootstellingresponsrelaties voor beroepsmatige blootstellingen en gezondheidseffecten.