



Verkenning mogelijkheden meta-analyse chroom-6 en kanker

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Aanleiding en doel notitie

Experts die hebben meegewerkt aan de actualisatie van de ziektelijst hebben het RIVM geadviseerd om meta-analyses van de relatie tussen chroom-6 en een aantal typen kanker te overwegen. Dit advies is onderschreven door de Klankbordgroep chroom-6 in arbeidssituaties. De Paritaire Commissie heeft het RIVM opdracht gegeven te verkennen of het mogelijk is om meta-analyses voor vijf typen kanker uit te voeren die momenteel in categorie 3 van de ziektelijst staan. In deze notitie staan de mogelijkheden en haalbaarheid van meta-analyses beschreven.

Waarom een meta-analyse?

Een meta-analyse is een statistische methode waarbij de resultaten van meerdere vergelijkbare onderzoeken systematisch naast elkaar worden gezet en een gewogen gemiddelde van het risico wordt berekend. Hiermee wordt een grotere statistische zeggingskracht bereikt. Zo kunnen meerdere kleine studies met elk een zwakke bewijskracht in een gezamenlijke analyse resulteren in één studie met een sterkere bewijskracht. Deze methode is in het bijzonder relevant voor onderzoeken bij groepen mensen en kan een belangrijke bijdrage leveren aan de beoordeling of een stof een bepaalde ziekte kan veroorzaken.

Een meta-analyse is nieuw onderzoek, gebaseerd op bestaande onderzoeksresultaten.

De Paritaire Commissie heeft het RIVM opdracht gegeven te verkennen of het mogelijk is om meta-analyses uit te voeren op basis van groepsonderzoeken bij mensen naar de relatie tussen (beroepsmatige) blootstelling aan chroom-6 en mondholte-, dunne darm-, prostaat-, blaas- en pancreaskanker.

Achtergrond: de chroom-6 ziektelijst

In de chroom-6-ziektelijst van het RIVM worden ziekten en andere nadelige gezondheidseffecten ingedeeld in vier categorieën van causaliteit. Dit zijn conclusies die aangeven hoeveel wetenschappelijk bewijs er is dat

chromium-6 de betreffende ziekte of nadelig gezondheidseffect kan veroorzaken. De laatste actualisatie van de ziektelijst ([RIVM-rapport 2020-0019](#)) is gebaseerd op reeds bestaande en nieuwe wetenschappelijke gegevens uit studies bij zowel mensen als proefdieren. Hierbij is gebruik gemaakt van [i] als basis: evaluaties van internationale instanties en officiële organen¹; en [ii] aanvullend: wetenschappelijke publicaties die wereldwijd zijn verschenen sinds 2012. Het wetenschappelijk bewijs is geëvalueerd en de indeling is vastgesteld door externe deskundigen op het gebied van de toxicologie, epidemiologie, arbeidsgeneeskunde en arbeidshygiëne.

Categorieën in de ziektelijst

Voor ziekten in categorie 1 is er *voldoende* bewijs dat chromium-6 deze kan veroorzaken bij mensen. Voor deze ziekten is een risicobeoordeling uitgevoerd die specifiek is voor de blootstellingssituatie op de POMS-locaties. De resultaten hiervan vormen de basis voor de Uitkeringsregeling Defensie. Dat geldt ook voor ziekten in categorie 2 waar *beperkt* bewijs voor is dat chromium-6 deze kan veroorzaken bij mensen.

Voor categorie 3 geldt dat het *nog onvoldoende duidelijk* is of chromium-6 deze ziekten en andere nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen. Binnen deze indeling vallen vijf typen kanker, namelijk van de mondholte, de dunne darm, de prostaat, de blaas en de pancreas. De internationale instanties en officiële organen concluderen dat er geen bewijs is voor een verband tussen deze typen kanker en beroepsmatige blootstelling aan chromium-6. Vanuit haar opdracht om actuele wetenschappelijke kennis rond chromium-6 te blijven volgen, heeft het RIVM in de recente wetenschappelijke literatuur, die verschenen is na de eerder door officiële instanties uitgevoerde evaluaties, wel enkele aanwijzingen gevonden dat blootstelling aan chromium-6 deze ziekten zou kunnen veroorzaken. Echter, de conclusie van de door het RIVM geconsulteerde experts is dat de nieuwe studies onvoldoende wetenschappelijk bewijs leveren om te kunnen stellen dat chromium-6 deze ziekten daadwerkelijk kan veroorzaken bij mensen. Deze conclusie van experts is gebaseerd op een weging van alle beschikbare resultaten per studie, voor elk kankertype uit categorie 3.

Voor categorie 4 ten slotte geldt dat er geen of geen overtuigende aanwijzingen zijn gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chromium-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen. Net als in categorie 3 concluderen de internationale instanties en officiële organen dat er geen bewijs

¹ Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2012; International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012; National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), 2014; European Food Safety Authority (EFSA), 2014 & 2015; Gezondheidsraad, 2016; Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), 2017.

is voor een verband tussen deze ziekten en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Het RIVM heeft ook in de recente wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen gevonden dat blootstelling aan chroom-6 deze ziekten zou kunnen veroorzaken.

Waarom nu een meta-analyse?

Uit de literatuur komen nu geen kwalitatief goede meta-analyses van chroom-6-blootstelling en de in categorie 3 genoemde vijf kankertypen bij mensen. Een meta-analyse zou een sterkere wetenschappelijke onderbouwing van (en daarmee meer duidelijkheid over) de aan- of afwezigheid van een verband tussen chroom-6 en elk van deze ziekten kunnen opleveren. Daarbij is het ook van belang dat er gekeken wordt naar *alle* ooit beschikbaar gekomen studies (vanaf de jaren '30, met en zonder een aangetoond verband) en niet alleen naar de meer recente studies. De in categorie 3 opgenomen ziektes zouden door de uitkomsten kunnen worden verplaatst naar categorie 2 of 4. Daarvoor is het echter wel nodig eerst de uitkomsten te combineren met de laatste inzichten uit de actualisatie en eventuele risicobeoordeling.

Werkwijze verkenning mogelijkheden meta-analyse

Het RIVM heeft in alle internationale wetenschappelijke literatuur tot en met 2020 gezocht naar artikelen over het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en (het ontstaan van) de vijf in categorie 3 genoemde typen kanker bij mensen. Dit omvatte ook artikelen van vóór 2012, die in de actualisatie niet individueel waren beoordeeld. Vervolgens is de relevantie van elk van de artikelen beoordeeld op basis van de samenvatting. Onderzoekers van het RIVM hebben vervolgens de volledige tekst van de relevante artikelen over oorspronkelijke studies bestudeerd. Op basis hiervan zijn artikelen geselecteerd als deze kwantitatieve gegevens bevatten over het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en kanker. Ook is bepaald welke onderzoeksopzet was gebruikt en hoe de blootstelling aan chroom-6 was gekarakteriseerd. Het voorlopige oordeel over de haalbaarheid van een meta-analyse is gebaseerd op de aantallen geselecteerde studies. De opzet en de bevindingen van de verkenning zijn onderschreven door de Klankbordgroep chroom-6 in arbeidssituaties.

Bevindingen

De zoekstrategie leverde per type kanker tientallen tot honderden artikelen op. Na bestudering van de samenvattingen werden in totaal 55 mogelijk relevante oorspronkelijke studies geselecteerd. Artikelen konden informatie over meer dan één type kanker bevatten. Na beoordeling van de

volledige tekst bleek dat 49 studies kwantitatieve gegevens bevatten over het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en ten minste één van de vijf typen kanker. Deze studies waren gepubliceerd tussen 1984 en 2020.

In onderstaande tabel staan de specifiek aantallen voor elk van de vijf typen kanker.

Type kanker	Aantal relevante studies
Prostaat	23
Blaas	33
Pancreas	20
Dunne darm	1
Mondholte	12

In deze studies werden twee typen onderzoekopzet onderscheiden. De meeste studies maakten gebruik van een zogenoemd beroepscohort. Dat is een groep (oud-)werknemers uit een bepaalde sector die een tijd wordt gevolgd waarbij systematisch informatie over gezondheid en ziekte wordt verzameld. Daarnaast waren, met name voor blaaskanker, ook patiëntcontroleonderzoeken beschikbaar. Daarin wordt de blootstelling uit het arbeidsverleden van een groep zieke mensen vergeleken met die van een groep gezonde mensen.

In veruit de meerderheid van de studies was de blootstelling aan chroom-6 gedefinieerd op basis van het beroep of de industrietak. Voorbeelden hiervan zijn chromaatwerker, lasser, leerlooier of cementwerker. In een kleiner deel van de studies ging het specifiek om blootstelling aan totaalchromium of chroom-6 die was bepaald via een vragenlijst, uit metingen of met een zogenaamde *job-exposure matrix*.

Er is in deze verkenning geen systematische beoordeling van de kwaliteit van de studies uitgevoerd. Dit betekent dat mogelijk een aantal van de gevonden artikelen door onvoldoende kwaliteit niet in aanmerking zal komen voor een meta-analyse. Ten slotte is de verwachting dat met de gevolgde zoekstrategie het grootste deel van de relevante studies zal zijn geïdentificeerd. Als de meta-analyse wordt uitgevoerd is het van belang om, naast een actualisatie van de zoekstrategie, ook nog indirecte zoekmethoden te gebruiken om te komen tot een compleet overzicht van (zowel positieve als negatieve) studies waaruit de selectie van relevante artikelen zal plaatsvinden.

Conclusie

De verkenning van de haalbaarheid van een meta-analyse heeft zich gericht op de vijf typen kanker die nu in de chroom-6 ziektelijst zijn geschaard onder categorie 3 'nog onvoldoende duidelijk'.

Voor dunne darmkanker zijn te weinig studies beschikbaar en een meta-analyse zal daardoor niet haalbaar zijn.

Voor prostaat-, blaas- en pancreaskanker zijn voldoende studies beschikbaar. Hoewel de kwaliteitsbeoordeling nog niet is uitgevoerd, is de verwachting dat een meta-analyse voor elk van deze drie typen haalbaar moet zijn.

Voor mondholtekanker lijkt een meta-analyse ook haalbaar. Het staat nog ter discussie of de definitie van mondholte in de zoekstrategie breder zou moeten worden. In dat geval zou het aantal relevante artikelen verder toenemen, wat de basis voor een meta-analyse kan verbeteren.

Het RIVM verwacht dat een meta-analyse voor één of meer van deze kankertypen een maatschappelijk relevante bijdrage kan leveren aan de wetenschappelijke kennis of deze ziekten kunnen worden veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Als hier aanwijzingen voor een causaal verband tussen blootstelling en ziekte uitkomen, zullen de resultaten uit meta-analyses van studies bij mensen in een volgende actualisatie van de ziektelijst op systematische wijze naast bewijs uit andere studies bij mensen en dieren worden gelegd. Dan kan een gewogen uitspraak over het bewijs worden gedaan. Hiermee ontstaat mogelijk meer duidelijkheid over het verband van een aantal ziekten die nu in categorie 3 van de ziektelijst staan.

Indien uit deze actualisatie blijkt dat een ziekte of nadelig gezondheidseffect die nu in categorie 3 staat, naar categorie 2 (of 1) verschuift, dan dient een risicobeoordeling uitgevoerd te worden om te bepalen of het waarschijnlijk is dat de blootstelling aan chroom-6 in de Defensiesituatie tot deze ziekte had kunnen leiden of nog kan leiden.