



Deugdelijkheid epidemiologisch onderzoek en normstelling

Gerard Swaen Universiteit Maastricht

NVT najaarsvergadering RIVM 1 Oktober 2019

Indeling presentatie

- (on)Deugdelijkheid epidemiologisch onderzoek: de ftalaten
- Epidemiologie als basis voor normstelling
- Twee voorbeelden
- Criteria voor het gebruiken van epidemiologie voor afleiden grenswaarden
- Samenvatting

Achtergrond

- Recent epidemiologisch onderzoek rapporteert nieuw effecten van uitgefaseerde stoffen (b.v. organofosfaten en ADHD)
- Vaak zwakke verbanden, net statistisch significant, meerdere associaties, lijken een *a-priori* hypothese te missen

ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER AND URINARY METABOLITES OF ORGANOPHOSPHATE PESTICIDES IN U.S. CHILDREN 8–15 YEARS

Maryse F. Bouchard, PhD.,

Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, MA, US.
Département de santé environnementale et au travail, Université de Montréal, Québec, Canada

David C. Bellinger, PhD.,

Departments of Neurology, and Environmental Health, Harvard Medical School, Harvard School of Public Health, Boston Children's Hospital

Robert O. Wright, MD, MPH., and

Departments of Pediatrics, Harvard Medical School, Children's Hospital, Boston, and Environmental Health, Harvard School of Public Health

Marc G. Weisskopf, PhD.

Departments of Environmental Health, and Epidemiology, Harvard School of Public Health, Channing Laboratory, Department of Medicine, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital

Abstract

Context—Exposure to organophosphate (OP) pesticides is common, and although these compounds have known neurotoxic properties, few studies examined risks for children in the general population.

Objective—To examine the association between the concentrations of urinary dialkyl phosphate (DAP) metabolites of OPs and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children age 8 to 15 years.

Participants and Methods—Cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (2000–2004) were available for 1,139 children representative of the general U.S. population. A structured interview with a parent was used to ascertain ADHD diagnostic status, based on slightly modified criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV.

Results—One hundred nineteen children met the diagnostic criteria for ADHD. Children with higher concentrations of urinary DAPs, especially dimethyl alkylphosphates (DMAP), were more likely to be diagnosed with ADHD. A 10-fold increase in DMAP concentration was associated with an odds ratio (OR) of 1.55 (95% confidence intervals [CI], 1.14–2.10), after adjusting for sex, age, race/ethnicity, poverty-income ratio, fasting duration, and urinary creatinine concentration. For the most commonly detected DMAP metabolite, dimethylthiophosphate, children with levels higher than the median of detectable concentrations had double the odds of ADHD (adjusted OR, 1.93 [95% CI, 1.23–3.02]) compared with those with non-detectable levels.

Conclusions—These findings support the hypothesis that OP exposure, at levels common in U.S. children, may contribute to ADHD prevalence. Prospective studies are needed to establish whether this association is causal.

Achtergrond

- Besluit: laten we contact opnemen met de auteur en vragen om extra info en een kopie van het onderzoeksvoorstel
- Uitkomst: geïrriteerde auteur en geen projectvoorstel ontvangen
- Was er eigenlijk wel een projectvoorstel?

Achtergrond

- In klinische trials grote zorg om Publicatie Bias en Outcome Reporting Bias
- Positieve resultaten worden gerapporteerd; negatieve resultaten minder of niet
- Zou dit ook hier het geval kunnen zijn?
- Het idee voor een meta studie naar “Outcome Reporting Bias” was geboren
- Financier gevonden: ECPI (European Council of Plasticizers and Intermediates)

Het meta onderzoek



- **Eenvoudige opzet:** Vergelijk het gepubliceerde artikel met het projectvoorstel
- **Stappen:**
 - Selecteer een afgebakende groep epi artikelen, b.v. over ftalaten en gezondheid
 - Benader de auteur. Vraag medewerking voor een kort interview en een kopie van het projectvoorstel
 - Vergelijk het artikel met het projectvoorstel
 - Analyseer factoren voor meedoen (determinants of transparency)
- **Registreer ons onderzoek bij PROSPERO**

Data verzameling



- Zoekstrategie in PubMed, referenties in artikelen en bibliotheek ECPI: Oogst: **158 artikelen** over ftalaten en gezondheid gebaseerd op data
- Inventariseer kenmerken onderzoeken (opzet, effect parameter, N associaties onderzocht enz.)
- Alle 158 corresponding authors benaderd via e-mail + reminder + 2 telefonische verzoeken
- Deelnemende corresponding authors zijn geïnterviewd en verzocht een kopie van projectvoorstel te geven

Kenmerken van 158 ftalaten artikelen

- Skala aan effecten/gezondheidsparameters, van sperma kwaliteit tot borstkanker en ADHD
- Gemiddeld 50 associaties getest per artikel waarvan 8 statistisch significant
- 56% van de artikelen op basis van reeds bestaande data
- 46% cross-sectionele onderzoeksopzet
- 72 % slechts 1 blootstellingsmeting, ondanks korte halfwaarde tijd

Deelname aan interview

Helemaal geen respons	45 (29%)
Weigert deelname	66 (42%)
Zonder reden	9
Te druk	9
Heeft bezwaar tegen onze methodes	4
Ziet belangenconflict	2
Beide	31
Alle info in het artikel	4
Deed al mee voor ander artikel	2
Andere reden +protocol geheim	5
Zegt deelname toe	47 (30%)
Totaal	158 (100%)

Respons op verzoek om projectvoorstel na toezegging deelname

Geeft toe geen protocol te hebben	16 (34%)
Laat niets meer van zich horen	8 (17%)
Weigert verdere deelname	1 (2%)
Werkt volledig mee	22 (47%)
Totaal	47 (100%)

Kwaliteit ontvangen projectvoorstellen (N=22)

- Kwaliteit niet te bepalen door ontbrekende info
- 2 van de 22 projectvoorstellen geven een redelijke beschrijving van het uiteindelijke artikel
- 2 “projectvoorstellen” geschreven na beëindiging van het onderzoek (=proefschrift)

Determinanten verstrekken projectvoorstel

- Auteurs die positieve resultaten rapporteren doen 3 maal *minder* vaak mee (OR=0.31 95% CI:0.11-0.86)
- Auteurs die NHANES data gebruiken doen statistisch significant *minder* mee (OR=0.83 95% CI:0.77-0.90)

Voorts:

- Auteurs zeggen in artikel subsidie ontvangen te hebben, maar deze staan in geen verhouding tot het artikel
- Genoemde METC beoordelingen staan los van de gerapporteerde analyse
- In projectvoorstel genoemde steekproefomvang niet bereikt
- In enkele gevallen goede interne controle en toezicht
- In twee clusters waren de redenen om niet mee te doen verdacht gelijk
- In enkele gevallen duidelijk bewijs voor Outcome Reporting Bias. B.v. begon met POPs maar negatief, dan met pesticiden maar weer negatief en tenslotte de ftalaten, positief

Samenvatting per vraagstelling:

1. Schatten **volledigheid** van rapportage: Niet mogelijk door geringe deelname, maar meerdere interviews gaven indicatie voor selectief rapporteren
2. **Kwaliteit** van de projectvoorstellen: Teleurstellend. Slechts 2 van de 22 ontvangen projectvoorstellen hadden voldoende kwaliteit en detail
3. Schatten **overeenstemming** tussen projectvoorstel en publicatie: Niet haalbaar door gebrek aan detail in 20 van de 22 projectvoorstellen
4. Wie is bereid het projectvoorstel te **delen**?: Auteurs van een positief artikel zijn 3 keer **minder** vaak bereid het projectvoorstel te delen

Conclusies

- Een groot deel van de epi studies naar ftalaten heeft geen protocol/projectvoorstel
- Als er al een projectvoorstel is, mist het detail
- Dit materiaal is onbruikbaar voor het opstellen van grenswaarden door gebrek aan transparantie en accountability



Stappen in de risico schatting

1. Bepalen van de hazard
2. Karakterisering van de blootstelling
3. Bepaal dosis-respons relatie
4. Bepaal de NOEAL
5. Pas veiligheidsfactoren toe
6. Stel de HBROEL vast
7. 2 data bronnen: EPI and TOX

Epidemiologie en Toxicologie

- Onderzoek aan mensen
 - Inclusief variabiliteit
- Observationeel
 - Co-exposities
- Alleen echt voorkomende blootstellingen
 - Te laag → geen effect
 - Te zeldzaam

Twee voorbeelden

asbest
butadieen

Asbest en longkanker

(DECOS 2010)



- Enorme epi database met duidelijke effecten
- Systematic Review 18 studies zijn informatief
- Kwaliteitscriteria: betrouwbare blootstellings- en effect data, correctie voor effect van roken
- Betere studies: sterker effect
- Data "onderbouwen" lineaire dosis-respons
- Uiteindelijk 4 onderzoeken uit 18 geselecteerd voor risico schatting

Asbest en longkanker hoe beter de kwaliteit hoe hoger het risico

Tabel 10 Berekende K_L -waarden ($\times 100$) voor alle 18 geselecteerde onderzoeken en de per stap geselecteerde onderzoeken, gewogen voor $1/(se)^2$. Tussen haakjes is het 95% betrouwbaarheidsinterval vermeld.

Inclusie	Gewogen gemiddelde $100 \times K_L$ in (vezels/ml \times jaar) ⁻¹	Onderzoeken
Alle 18 onderzoeken (behalve doublures 4,6,11)	0,72 (0,48-0,96)	1-3, 5, 7-10, 12-21
Stap 1. Alleen onderzoeken met acceptabele documentatie	0,56 (0,34-0,78)	1, 5, 9, 10, 14, 15, 17, 19, 20, 21
Stap 2. Alleen onderzoeken die gebruik maken van interne conversiefactoren	0,91 (0,34-1,48)	1, 5, 10, 14, 15, 20, 21
Stap 3. Alleen onderzoeken met accurate <i>job histories</i>	} 1,64 (0,34-2,95)	5, 10, 20, 21
Stap 4. Alleen onderzoeken met metingen >50% van de follow up		5, 10, 20, 21

Er is een trend waarneembaar dat de K_L -waarde bij studies met betere kwaliteit kleiner is. Dit wijst erop dat de onzekerheid in de K_L -waarde aanmerkelijk kleiner is; de variatie in K_L -waarden tussen de drie overgebleven cohorten* in de meta-analyses is kleiner dan een factor 6. De commissie concludeert dat de onzekerheid in de gekozen K_L -waarde binnen een orde van grootte ligt.

K_1 is hellingshoek dosis-respons relatie

Asbest en longkanker

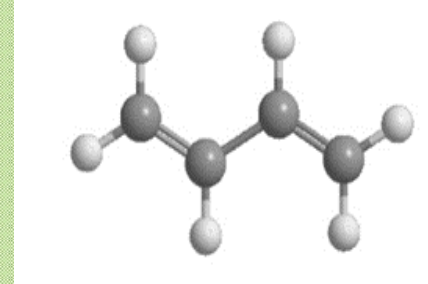
Tabel 12 Werkplek. Blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor de werkplek voor longkanker. De waarden gelden voor werkgerelateerde blootstelling (gedurende veertig jaar, acht uur per dag, vijf dagen per week), uitgedrukt in vezels/m³ (tussen haakjes vezels per ml) gemeten met TEM.

Risiconiveau	Blootstellingconcentratie in vezels/m ³ (vezels per ml)
Risico 4.10 ⁻³	220 000 (0,22)
Risico 4.10 ⁻⁵	2 200 (0,0022)

De waarden voor de werkplek zijn net als voor het milieu gegeven voor metingen met TEM. Met de eerder genoemde conversiefactor van 2 kunnen deze waarden worden omgerekend naar metingen met FCM (de waarden voor metingen met TEM zijn tweemaal zo hoog als de waarden voor metingen met FCM).

1,3 butadien

- Carcinogeen in muis en rat
- In vitro genotoxisch



Available online at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Chemico-Biological Interactions 166 (2007) 15–24

Chemico-Biological
Interaction

www.elsevier.com/locate/chembioint

1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: Exposure–response relationships

Hong Cheng^{a,*}, Nalini Sathiakumar^a, John Graff^b,
Robert Matthews^a, Elizabeth Delzell^a

^a *University of Alabama at Birmingham, Ryals School of Public Health,
Department of Epidemiology, Birmingham, AL, United States*

^b *Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, United States*

Available online 13 October 2006

1,3 butadien

- Enkele retrospectieve cohort studies
- IJzersterke cohortstudie Delzell
 - 17.000 werknemers
 - Substantiele blootstelling
 - Follow-up > 50 jaar
 - Oversterfte aan leukemie
 - Dosis-respons relatie



1,3 butadien dosis respons relatie

Table 2 Cumulative 1,3-butadiene exposure and rate ratios for leukaemia as reported by Cheng et al. 2007²⁴

Butadiene mg/m ³ -years, decile ranges of exposure values ^a	Mean exposure (mg/m ³)	Number of leukaemias	RR (95% CI) ^b	RR (95% CI) ^c
0	0	10	1.0	1.0
> 0 - < 26.7	10.7	7	1.13 (0.43-2.98)	0.98 (0.37-2.61)
26.7 - < 50.6	38.0	7	2.12 (0.81-5.56)	1.67 (0.62-4.50)
50.6 - < 85.7	67.4	7	2.03 (0.77-5.34)	1.45 (0.53-3.97)
85.7 - < 173	126	7	1.22 (0.47-3.32)	0.83 (0.30-2.32)
173 - < 408	274	7	0.94 (0.36-2.46)	0.61 (0.21-1.73)
408 - < 555	476	7	2.96 (1.13-7.79)	1.77 (0.60-5.24)
555 - < 704	624	7	4.00 (1.52-10.51)	2.47 (0.82-7.44)
704 - < 996	829	7	3.37 (1.28-8.86)	1.96 (0.65-5.87)
996 - < 1,833	1,340	7	2.94 (1.12-7.73)	1.86 (0.62-5.55)
≥ 1.833	4,094	8	3.84 (1.51-9.76)	2.56 (0.85-7.66)

^a Exposure data are split up into 10 equally large subsections ('deciles').

^b Estimated rate ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) controlling only for age.

^c Estimated rate ratio (RR) and 95% confidence interval (CI) controlling for age, year of birth, race, dimethyldithiocarbamate, years since hire and plant.

1,3 butadien



Table 4 Exposure-response modelling and survival analysis.

Study	Cheng et al. 2007 ²⁴
Model	RR = 1 + 0.001159 x (cum. exp.)
Original unit	butadiene ppm-years
Mean exposure at risk 4×10^{-3}	4.7 ppm = 10 mg/m ³
Mean exposure at risk 4×10^{-5}	0.047 ppm = 0.1 mg/m ³

Health-based calculated occupational cancer risk values (HBC-OCRVs)

Criteria voor epi als basis voor afleiden grenswaarden

- Deugdelijk epidemiologisch onderzoek (GEP, RERP)
- Causaliteit redelijk zeker (>75% volgens Hill criteria)
- Voldoet aan replicatie toets
- Redelijke zekerheid over dosis-respons of NOAEL

Stoffen met geschikte epidemiologie voor afleiden grenswaarde

- Asbest
- Houtstof
- Benzeen
- Chroom VI
- Nikkel
- Arseen
- Styreen
- Butadieen
- Zwavel koolstof
- Tarwe meel
- Methyl methacrylaat
- Dimethyl formamide
- Trichloorethyleen
- Tolueen
- Aluminium
- Ethanol
- Metronidazol
- Beryllium
- Benzpyreen
- TDI

Negatieve epidemiologie

Formaldehyde Acrylonitril Ethyleen oxide
Acrylamide PCBs Dioxine? Aldrin, dieldrin



Samenvatting I

- Epidemiologie is vaak ondeugdelijk. En dreigt haar geloofwaardigheid te verliezen, als dit al niet het geval is.
- Epidemiologie heeft GEP en OECD richtlijnen nodig

Samenvatting II

- Voorspellende waarde van proefdier-onderzoek voor de mens is teleurstellend, maar dit is moeilijk vast te stellen door verschil in methodiek
- Is dit reden tot bezorgdheid?
 - Nee, door de ingebouwde veiligheidsfactoren beschermt het systeem goed
 - Huidig (deugdelijk) epidemiologisch onderzoek vindt geen gezondheidseffecten op de werkplek, mits de blootstellingsniveau's onder de grenswaarden liggen

Samenvatting III

- Afleiden grenswaarden blijft in veel gevallen een zaak van expert judgement, met onvolledige data
- Maar het huidige systeem lijkt goed te werken

EINDE

g.swaen@maastrichtuniversity.nl