

Exposure to inorganic dust and occupational diseases : epidemiological methods and investigations

Citation for published version (APA):

Meijers, J. M. M. (1991). *Exposure to inorganic dust and occupational diseases : epidemiological methods and investigations*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.19910503jm>

Document status and date:

Published: 01/01/1991

DOI:

[10.26481/dis.19910503jm](https://doi.org/10.26481/dis.19910503jm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

One of the goals of occupational medicine is to detect health hazards in the occupational environment. Risk prevention can only be undertaken effectively if these health hazards are sufficiently known. Researchers use different methods to study the harmful effects of chemical substances: Toxicological tests in cell systems and tissue cultures (*in vitro*-tests) can provide evidence of the possible risks of substances. Experimental studies in laboratory animals are also frequently used for this purpose. However, the ultimate evidence of the detrimental effect of substances for humans can only be given by studies in exposed humans themselves. Because of medical ethical reasons it is not feasible to establish experimental studies in humans if a substance is thought to have a carcinogenic potential. The proof of the carcinogenicity of substances for humans must come from studies in which workers are more than incidentally exposed. In occupational epidemiology a number of research techniques can be applied, which make the empirical study of effects in exposed workers possible. In this thesis several of these methods are discussed and applied in studies concerning the harmful effects of inorganic dust and fibres.

Historically, the region of South-Limburg in the Netherlands is an interesting area to conduct these studies: The exposure to dust in the Maastricht fine ceramic factories and the regional coal mines was a daily occupational risk for many workers in the first half of this century. A lot of information about their working-careers is still available. In combination with existing medical files this creates an excellent opportunity to establish occupational epidemiological investigations.

The first three chapters are dedicated to the contribution of occupational epidemiology to the overall evaluation of carcinogenic properties of substances and the way in which the epidemiological methods can influence the results.

In chapter 1 it is analyzed for 597 substances, which have been internationally evaluated, whether a good correlation exists between animal experimental and human study results. It becomes clear that the results of studies in animals and humans differ widely from each other. Human data only appear to contribute on

a small scale to the overall evaluation of carcinogenicity. Most epidemiological studies are not suited for quantitative dose-effect calculations. These conclusions stress the need for more epidemiological data to be used in the evaluation of carcinogenicity of substances.

The chapters 2 and 3 discuss the retrospective cohort method, which is frequently applied in occupational epidemiology and is used in a number of studies in this thesis. In retrospective cohort studies groups of persons which have experienced a specific exposure in the past are followed-up and their patterns of disease and mortality are compared with a reference population. From the interpretation of the results of many retrospective cohort studies emerges that these are influenced by variations in the applied study design, irrespective of differences in exposure and nature of the harmful substances. It is furthermore evident that most of the studies suffer from the "healthy worker effect", which means that the relative mortality in the exposed population of workers is lower than in the reference group. Various selection procedures underlie this phenomenon. The influence of the design characteristics on the study outcomes hampers the interpretation of retrospective cohort studies seriously.

In the second part of the thesis - chapters 4 to 10 - various epidemiological techniques are used in studies concerning occupational exposure to dust and fibres and resulting diseases. Applied are the case-control study (chapter 4 and 6), the retrospective cohort study (chapter 5), the proportionate morbidity study (chapter 7), the descriptive, cross-sectional study (chapter 8 and 9) and the meta-analysis (chapter 10).

Chapters 4, 5 and 7 study morbidity and mortality patterns among miners in the Dutch coal mines with and without anthracosilicosis. It is well known that coal mine dust causes lung fibrosis. Nevertheless, there is much speculation about the possible carcinogenic properties of mine dust and the role of fibrosis in this respect. An increased lung cancer risk among Dutch coal miners with and without anthracosilicosis is not demonstrated in two separate studies (chapter 4 and 5). However, from a retrospective cohort study among a small group Dutch miners with anthracosilicosis a significantly increased mortality rate from cancer of the stomach and small intestine emerges (chapter 5). This finding is not confirmed in a proportionate morbidity study in which the records of 3,798 Dutch miners have been linked to the regional cancer registry over a relative short period of five years. At the moment a possible relation between exposure to coal mine dust and the occurrence of gastric cancer cannot be excluded. A more extensive follow-up of the group Dutch miners is necessary in order to get a definite answer to this question.

Many international studies draw attention to the fact that crystalline silica is capable of inducing lung cancer in exposed workers. In this thesis a case-control study is included, which investigates the lung cancer risk in workers exposed to quartz in the Maastricht fine ceramic factories (chapter 6). The study does not demonstrate a consistent cause-effect relation between quartz exposure and lung cancer. Nonetheless an increased risk for the high exposure group in the past cannot be totally excluded.

In chapter 9 trends and geographical patterns in the occurrence of pleural mesotheliomas, malignant diseases of the pleura, in the Netherlands are described. About 80% of all mesotheliomas are related to exposure to crocidolite. The mesothelioma mortality in Dutch males has significantly increased during the last 20 years. Compared with this the mortality among women remains low. Mesotheliomas occur especially in the older age groups, probably because of occupational exposure to crocidolite early in the work history. The mortality is concentrated in conurbations with many harbours, shipyards and heavy industry near the Dutch rivermouths and along the North Sea-coast.

The last chapter (chapter 10) contains a meta-analysis of studies about the long-term effects of man-made vitreous fibres (MMVF), which are increasingly used as asbestos replacement products. Based on animal experimental data and historical observational reports, an adverse effect of MMVF on the respiratory tract after chronic and substantial occupational exposure cannot be entirely excluded. In present occupational setting, in which generally low concentrations of fibres occur, an increased risk of lung diseases among workers seems unlikely.

The substantial industrial, occupational hygienic and social changes which have taken place in the Netherlands and certainly in Limburg during the last decades, resulted in the fact that the health effects of dust exposure are no longer a major problem in occupational medicine. In many industrialized and developing countries, however, the mining and exploration of minerals is still a major industrial activity and the health effects of dust exposure create an important medical problem. It is the aim of this thesis to contribute to the knowledge of the relation between exposure to inorganic dust and fibres and malignant disease. Furthermore, the reported studies show that it is very well possible in the Dutch situation to conduct relevant investigations concerning occupational exposures and resulting diseases, using relatively simple available personnel files and medical records. This type of epidemiological research can be used in the interpretation of potential dangers at the worksite and provides the opportunity to develop and analyze preventive activities.

SAMENVATTING

Eén van de hoofddoelstellingen van de arbeidsgeneeskunde is het opsporen van gezondheidsschadelijke factoren in het arbeidsmilieu. Preventieve maatregelen kunnen slechts ontwikkeld worden als deze factoren voldoende bekend zijn.

Voor de studie naar de schadelijke effecten van chemische agentia staan de onderzoeker diverse methoden ter beschikking: Toxicologische tests in cel- en weefselkultures (*in vitro*-tests) kunnen ons attent maken op de mogelijke gevaren van een stof. Experimentele studies in proefdiermodellen worden voor dit doel ook gebruikt. Men gaat er echter van uit dat het uiteindelijke bewijs van de schadelijkheid van een stof voor de mens geleverd wordt door deze effecten aan te tonen in de mens zélf. Indien het onderzoek zich richt op vermeende kanker-
verwekkende stoffen is het vanzelfsprekend medisch-ethisch niet mogelijk experimenten met mensen uit te voeren. Het harde bewijs van de schadelijkheid voor de mens moet in dat geval komen van studies onder mensen die onafhankelijk van het onderzoek blootgesteld zijn aan die stoffen. In de arbeidssituatie komt het vaak voor dat mensen blootgesteld zijn aan allerlei stoffen. In de zogenaamde arbeidsepidemiologie zijn een aantal onderzoekstechnieken ver-
enigd, die empirische studies naar de effecten in blootgestelde arbeiders mogelijk maken. In dit proefschrift worden enkele van deze methoden geanalyseerd en toegepast in onderzoek naar de schadelijke effecten van anorganisch stof en vezels.

Historisch gezien vormt de Zuid-Limburgse regio een interessant gebied voor dit type studie: In de Maastrichtse fijnkeramische industrie en het regionale mijnbouw-bekken betekende blootstelling aan stof in de eerste helft van deze eeuw een dagelijks terugkerende arbeidsbelasting. Veel informatie over de loopbaanontwikkeling van de werknemers is bewaard gebleven; hetgeen gekoppeld aan de beschikbare medische dossiers en archieven een interessante voedingsbodem biedt voor arbeidsepidemiologisch onderzoek.

De eerste drie hoofdstukken van dit proefschrift gaan in op de bijdrage van epidemiologische studies in de arbeidssituatie aan het beoordelen van kanker-
verwekkende eigenschappen van stoffen en op de wijze waarop de methode van

empirisch onderzoek de resultaten kan beïnvloeden. In hoofdstuk 1 wordt voor 597 stoffen, die internationaal getoetst zijn op kankerverwekkende eigenschappen, nagegaan in welke mate overeenstemming bestaat tussen dierexperimentele en humane resultaten. Het blijkt dat de uitkomsten van studies in dier en mens aanzienlijk van elkaar verschillen. Daarnaast leveren humane studies momenteel slechts een bescheiden bijdrage aan de evaluatie van de kankerverwekkendheid van stoffen. Ook voor kwantitatieve dosis-effekt schattingen zijn de meeste humane studies nog niet geëigend. Deze konklusies accentueren de noodzaak meer gebruik te maken van epidemiologische gegevens in de evaluatie van kankerverwekkende eigenschappen van stoffen.

De hoofdstukken 2 en 3 behandelen de zogenaamde retrospectieve kohortmethode, die tot de meest toegepaste arbeidsepidemiologische technieken behoort en in een aantal praktijkstudies in dit proefschrift gebruikt is. In retrospectieve kohortstudies worden groepen mensen die in het verleden een specifieke blootstelling hadden opgevolgd en worden hun ziekte- en sterftepatronen onderzocht in vergelijking met een referentiegroep. Uit de interpretatie van de uitkomsten van een groot aantal retrospectieve kohortstudies blijkt dat deze sterk beïnvloed worden door variaties in de studie-opzet en niet slechts door verschillen in de blootstelling aan en aard van schadelijke stoffen. Daarnaast blijken de meeste studies last te hebben van het zogenaamde "healthy worker effect". Hetgeen betekent dat de relatieve sterfte in de blootgestelde arbeidspopulatie lager is dan in de referentiegroep. Diverse selectiemechanismen liggen hieraan ten grondslag. Eén en ander bemoeilijkt de interpretatie van retrospectieve kohortstudies uiteraard aanzienlijk.

In het tweede deel van het proefschrift - de hoofdstukken 4 tot en met 10 - worden verscheidene epidemiologische technieken gebruikt in praktijkstudies naar de arbeidsblootstelling aan stof en vezels en ziekten die daarvan het gevolg zijn. Toegepast worden de patiënt-kontrole studie (hoofdstuk 4 en 6), de retrospectieve kohortstudie (hoofdstuk 5), de geproportioneerde incidentie studie (hoofdstuk 7), de transversale studie (hoofdstuk 8 en 9) en de meta-analyse (hoofdstuk 10).

De hoofdstukken 4, 5 en 7 bestuderen ziekte- en sterftepatronen bij mijnwerkers in de Nederlandse kolenmijnen met en zonder anthracosilicose. Het is genoegzaam bekend dat kolenmijnstof longfibrose kan veroorzaken. Er bestaat evenwel veel discussie omtrent de mogelijke kankerverwekkende eigenschappen van mijnstof en de rol van de fibrose in dit geheel. Een verhoogd risico op longkanker onder Nederlandse mijnwerkers met en zonder longfibrose kan in twee afzonderlijke studies niet worden aangetoond (hoofdstuk 4 en 5). Echter uit een retrospectieve kohortstudie onder een kleine groep Nederlandse mijn-

werkers met anthracosilicose blijkt een belangrijk toegenomen sterfterisico als gevolg van kanker van maag en darm (hoofdstuk 5). Dit wordt niet bevestigd in een geproportioneerde incidentie studie waarin de gegevens van 3.798 Nederlandse mijnwerkers over een relatief korte periode van vijf jaar gekoppeld werden aan de regionale kankerregistratie (hoofdstuk 7). Vooralsnog kan een positief verband tussen kolenmijnstofblootstelling en het optreden van maagkanker niet uitgesloten worden geacht. Een volledige follow-up van de groep Nederlandse mijnwerkers is noodzakelijk om in dit vraagstuk meer helderheid te verschaffen.

Talrijke internationale studies wijzen erop dat kristallijn silica longkanker kan veroorzaken onder blootgestelde werknemers. In het onderhavige proefschrift wordt volgens een patiënt-kontrole methode onderzocht of aan kwartzand blootgestelde arbeiders in de Maastrichtse fijnkeramische industrie een verhoogd longkankerrisico hebben (hoofdstuk 6). De studie toont geen consistente oorzaak-effekt verband tussen de kwartsblootstelling en longkanker aan. Echter voor de groep werknemers die in het verleden de hoogste blootstelling hadden kan een toegenomen risico niet geheel uitgesloten worden.

In hoofdstuk 9 worden de trends en geografische patronen in het voorkomen van pleuramesotheliomen, kwaadaardige aandoeningen van het borstvlies, in Nederland geschetst. Ongeveer 80% van deze mesotheliomen worden veroorzaakt door de blootstelling aan crocidoliet (blauw asbest). De sterfte als gevolg van deze tumoren onder Nederlandse mannen is aanzienlijk gestegen gedurende de laatste 20 jaar. De sterfte onder vrouwen is in vergelijking hiermee laag. Mesotheliomen komen vooral in de oudere leeftijdsgroepen voor, waarschijnlijk als gevolg van een beroepsblootstelling vroeg in het arbeidsleven. De mesotheliomensterfte onder mannen concentreert zich vooral in gebieden waar in het verleden veel blauw asbest toegepast is: De zware industrie regio's, rond de grote riviermondingen en de havengebieden langs de Noordzee-kust.

Het laatste hoofdstuk (hoofdstuk 10) betreft een meta-analyse van onderzoeken naar de chronische effecten van zogenaamde man-made vitreous fibres (MMVF), die als asbestvervangproducten in toenemende mate worden gebruikt. Op basis van experimentele gegevens en historische epidemiologische studies onder produktiewerkers kan een negatief effect van MMVF op longen en luchtwegen bij chronische en aanzienlijke blootstelling niet geheel uitgesloten worden geacht. In de moderne productieprocessen waarbij overwegend lage omgevingsconcentraties aan MMVF optreden, lijkt een verhoogde kans op longziekten voor de werknemers onwaarschijnlijk.

De grootscheepse industriële, arbeidshygiënische en maatschappelijke veranderingen die zich de afgelopen decennia in Nederland en zeker in Limburg voltrokken hebben, leidden er toe dat de gevolgen van de blootstelling aan stof

niet meer tot de belangrijkste arbeidsgeneeskundige problemen in Nederland gerekend worden. In veel geïndustrialiseerde en zich ontwikkelende landen daarentegen betekent het winnen en bewerken van vaste delfstoffen een belangrijke bron van inkomsten en vormen de gevolgen van de stofblootstelling een ernstig medisch probleem. De resultaten uit dit proefschrift pogen een bescheiden bijdrage te leveren aan de inzichten in de relatie tussen blootstelling aan anorganisch stof en vezels en kwaadaardige aandoeningen. Daarnaast bewijzen de studies dat het ook in de Nederlandse situatie goed mogelijk is om met relatief eenvoudige middelen en aan de hand van routinematig verzamelde gegevens gericht onderzoek te doen naar het verband tussen arbeidsblootstelling enerzijds en ziekten en sterfte anderzijds. Dit type onderzoeken kan verdergaand inzicht verschaffen in de potentiële gevaren op de werkvloer en biedt de mogelijkheid preventieve activiteiten te ontwikkelen en het effect ervan te evalueren.