

Wetenschappelijke relevantie en irrelevantie van genetische vatbaarheid voor normstelling bij risicobeheersing.

Beknopt onderzoeksrapport PS/17

(¹) K. Van Damme (coördinator), (²) A. Collard and (³) L. Casteleyn

(¹) Epidemiology and Community Medicine, University of Antwerp,

(²) LAMBDA, FUNDP, Namur and

(³) Center for Human genetics, Catholic University of Leuven, Belgium



Sleutelwoorden: benzeen; werknemers; genetische vatbaarheid; perifere bloedbeeld; haematolymfopoietisch.

I INLEIDING

Sinds verscheidene jaren tracht het onderzoeksteam een beter inzicht te bekomen in de effecten van blootstelling aan lage concentraties van benzeen. Het is geweten dat benzeenblootstelling niet enkel aanleiding kan geven tot wijzigingen in de aantallen bloedcellen, maar tevens tot ernstige aantasting van het beenmerg genaamd myelodysplastisch syndroom, en tot kankers van het bloed- en lymfestelsel, zogenaamde haematolymfopoietische kankers (zoals leukemie of lymphoma).

In overeenstemming met de Belgische regels betreffende arbeidsbescherming moeten benzeen blootgestelden periodiek worden onderzocht door de arbeidsgeneesheer op mogelijke gezondheidseffecten. De meest angewende biologische test is een telling van de bloedcellen in een perifere bloedstaal (concentratie van witte en rode bloedcellen en van bloedplaatjes). Abnormale resultaten kunnen aanleiding geven tot bijkomend onderzoek naar onvermoede bronnen van blootstelling, tot aanpassing van de arbeidsomstandigheden zodat blootstelling kan gereduceerd of vermeden worden, of tot jobmutatie (zo mogelijk in dezelfde onderneming). Dezelfde test wordt ook gebruikt bij aanwervingonderzoek.

Ook al is het wijs om wijzigingen in het perifere bloedbeeld buiten de grenzen van het normale te beschouwen als een mogelijk gevolg van benzeenblootstelling, toch blijft de betekenis van deze wijzigingen voor de gezondheid onduidelijk. Dit is bijzonder vervelend wanneer op basis daarvan een beslissing moet genomen worden bij aanwervingonderzoek. Personen met een te lage concentratie aan witte bloedcellen kan een job of functie met mogelijke benzeenblootstelling ontzegd worden.

Dit maakt deel uit van een strategie die op expert intuïtie is gesteund, maar niet op solide wetenschappelijke grond. We zijn inderdaad onwetend over de exacte betekenis van bvb een te laag aantal witte bloedcellen voor het gezondheidsrisico bij benzeenblootstelling. Hebben deze personen een groter risico op myelodysplastisch syndroom of op een bloed- of lymfekanker dan personen met concentratie aan witte bloedcellen die binnen de grenzen van het normale ligt? En wat gezegd van kandidaten die een hogere dan normale waarde vertonen? Hebben zij een verhoogd risico? Deze en vele andere vragen blijven onbeantwoord. Het wordt algemeen als wijs beschouwd om te handelen overeenkomstig het voorzorgsprincipe (op veilig spelen, wanneer er enige onzekerheid is) en derhalve personen die bvb een concentratie aan witte bloedcellen hebben die duidelijk buiten de grenzen van het normale ligt uit te sluiten van benzeenblootstelling. We hebben echter geen inzicht in het mogelijke verband tussen

deze concentratie aan bloedcellen en het risico op een ernstige aandoening van het bloed- of lymfestelsel. Daarom werd dit onderzoeksproject opgezet.

Dit is een erg complexe zaak. Dit onderzoek is een eerste poging om hierin inzicht trachten te verkrijgen via een specifieke strategie. Deze is in essentie als volgt: we weten of mogen aannemen dat genetische vatbaarheid mede kan verklaren waarom personen verschillend reageren op benzeenblootstelling. We moeten trachten na te gaan wat het mogelijk verband is tussen welbepaalde genetische eigenschappen en een welbepaald effect op de concentratie aan perifere bloedcellen. We bepalen daarvoor een reeks zogenaamde polymorfe genen. Indien sommige genetische varianten merkkelijk frequenter voorkomen bij personen die een bepaald effect vertonen dan bij een gemiddelde populatie, dan zou er een associatie kunnen zijn tussen dat bepaalde effect van benzeenblootstelling en die genetische eigenschap(en).

De volgende stap in de strategie bestaat erin om na te gaan of dezelfde genetische varianten die tot een verhoogd risico leiden op een bepaald effect ingevolge benzeenblootstelling ook teruggevonden worden in hogere mate dan normaal bij personen die lijden aan myelodysplastisch syndroom of een bloed- of lymfatische kanker. In dat geval mogen we indirect de veronderstelling naar voor schuiven dat een welbepaald effect op het perifere bloedbeeld een aanuiding geeft van een verhoogd risico op een ernstige haematolymfopoietische aandoening. Met andere woorden, we kunnen zo een beter inzicht bekomen in de betekenis van bepaalde bloedbeeldwijzigingen voor ernstige aandoeningen, en dan ook een meer wetenschappelijk onderbouwde strategie volgen ter bescherming van de werknemers.

De bijzondere aandacht voor vatbaarheid in verband met normstelling voor de preventie van beroepskanker en andere beroepsziekten lijkt te beantwoorden aan een groeiende maatschappelijke belangstelling en behoefte om in debat te gaan over de zin of onzin en aanvaardbaarheid of onaanvaardbaarheid van genetische tests voor werknemers die blootstaan aan toxische agentia.

Wij herinneren eraan dat hetzelfde onderzoeksteam een theoretisch framework heeft ontwikkeld om de mogelijke relevantie of het gebrek eraan van genetische tests als onderdeel van arbeidsbeschermingstrategieën te evalueren. Eén van de conclusies van het onderzoeksteam was dat hoe groter het aantal polymorfe genen dat interfereert met het risico, hoe minder waarschijnlijk het is dat relevante genetische vatbaarheidstests zullen gevonden worden die toelaten een onderscheid te maken tussen personen die meer of minder vatbaar zijn voor ziektes.

II METHODE

Benzeen blootgestelde werknemers

De gegevensbank van benzeenblootgestelde werknemers omvat bloedceltellingen van 360 werknemers. De gegevens werden overgenomen uit individuele medische dossiers die bijgehouden werden door de arbeidsgeneesheer van een petrochemische plant.

Er werd een bijzondere procedure gevolgd om individuen te klasseren volgens het effect dat ze vertoonden. Deze procedure bestond uit twee complementaire benaderingen: een subjectieve gebaseerd op interpretatie van de gegevens door experts (i) en een wiskundige (ii).

De frequentie van voorkomen van de polymorfismen, alleen of in combinatie, in de verscheidene 'effect' categorieën van benzeenblootgestelde werknemers, zal vergeleken worden met de frequentie in een populatie van personen die lijden aan myélodysplasie/leukemie. Het mogelijke verband tussen verscheidene types van veranderingen in het perifere bloedbeeld en het risico op ernstige haematolymfopoietische aandoeningen kan vervolgens ingeschat worden.

Aangezien in de gegevensbank geen informatie beschikbaar is over polymorfismen, zullen resultaten van genetische tests voor een reeks polymorfismen moeten verzameld worden via bloedstalen van geselecteerde personen uit de studiepopulatie die hiermee instemmen. Dit alles gebeurde in akkoord en met de volle medewerking van de arbeidsgeneesheer, met de instemming van de directie van het petrochemische bedrijf en met hun volle en loyale medewerking met dit onpartijdig onderzoek, waarvoor we hen zeer erkentelijk zijn, alsook het wettelijke Comité voor Preventie en Bescherming, waarin vertegenwoordigers van de werknemers en de werkgever elkaar maandelijks ontmoeten. Zij werden allen volledig geïnformeerd over de studie, het opzet ervan, de methodes en de mogelijke resultaten en consequenties. Ook de beschouwingen inzake de bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de procedure van geïnformeerde individuele instemming werd besproken. Het Comité heeft unaniem ingestemd met deelname aan het onderzoek.

De volgende serie van genotypen werd getest: GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1, CYP2E1, CYP2A6, CYP1A1, NQO1, NAT2, XRCC1, XRCC3, XPD.

De analyse van de stalen gebeurde in het Finnish Institute of Occupational Health (laboratorium van Dr. A. Hirvonen).

Voor de geselecteerde werknemers die nog in het bedrijf actief waren gebeurde de staalname door de arbeidsgeneesheer ter gelegenheid van het periodiek medisch onderzoek, dat plaatsvindt overeenkomstig de wettelijke voorschriften. De arbeidsgeneesheer gaf bij die gelegenheid informatie aan elke geselecteerde werknemer

en vroeg om hun schriftelijke instemming (dit bovenop de voorafgaande algemene instemming van het Comité)

Een aantal van de geselecteerde werknemers was al met pensioen op het ogenblik van het onderzoek. Zij werden gecontacteerd via de vereniging van de gepensioneerde werknemers van het bedrijf, en uitgenodigd op een vergadering waarin de onderzoekers zo helder mogelijk de aard van het onderzoeksproject, het waarom van hun selectie, de wijze waarop het onderzoek verloopt, en de maatregelen ter vrijwaring van de vertrouwelijkheid uiteenzetten. Alle vrijwilligers gaven een bloedstaal na schriftelijk 'informed consent'. Opvallend was dat alle personen die uitgenodigd waren en fysisch in staat waren om er te zijn er effectief waren en dat iedereen graag heeft deelgenomen.

Patiënten die lijden aan myelodysplasie/leukemie

Deze onderzoeksgroep bestaat uit alle volwassen patiënten die lijden aan myelodysplasie of aan een type van mogelijks benzeen gerelateerde leukemie die gedurende een bepaalde periode gediagnosticeerd of behandeld werden in het hematologie departement van één van de ziekenhuizen die deel uitmaakten van een netwerk uit een vroegere studie. Aan deze patiënten wordt gevraagd om te participeren. Zij die aanvaardden vormen de studie populatie.

III RESULTATEN

Van bij de eerste pogingen tot analyse van de bekomen gegevens werd duidelijk dat het correleren van de individuele resultaten qua genetische make-up met de effect categorieën van benzeen geïnduceerde perifere bloedbeeldwijzigingen géén associaties zou aantonen.

IV CONCLUSIES

Met het voorhanden zijnde aantal subjecten in elke effect categorie zou het slechts mogelijk geweest zijn om een associatie aan te tonen indien deze zéér sterk zou zijn. De genetische tests toonden een uitgesproken variabiliteit. Reeds op het eerste gezicht was duidelijk dat er geen sprake was van een verband tussen een bepaalde effect categorie en een bepaalde genetische variante of combinatie van genetische eigenschappen. Aangezien er in elke effect categorie slechts en beperkt aantal personen waren, was het hoogst onwaarschijnlijk dat er enige associatie zou kunnen aangetoond worden tussen een bepaalde effect categorie en een bepaalde genetische eigenschap of combinatie van

eigenschappen. Bijgevolg zou ook een vergelijking van de genetische eigenschappen van effect categorieën met de genetische eigenschappen van myelodysplastisch syndroom patiënten bvb niet tot enig relevant resultaat kunnen leiden. De vele inspanningen voor dat deel van het onderzoek werden dan ook opgeschort.

De uitkomst van het onderzoek is eigenlijk illustratief voor het feit dat genetische vatbaarheid een erg complex fenomeen is, en dat het in zeer vele gevallen erg moeilijk zal zijn om een verband aan te tonen. Bijgevolg is het ook erg onwaarschijnlijk dat menselijke epidemiologische studies in de nabije toekomst het antwoord zullen kunnen opleveren op de vraag in welke mate bijzondere benzeen geïnduceerde effecten op het perifere bloedbeeld (of het ontbreken ervan) een verhoogde vatbaarheid zou kunnen verraden aan myelodysplastisch syndroom of haematolymphopoietische kankers door benzeen blootstelling. Om dezelfde redenen bieden genetische tests in combinatie met perifere bloedbeeldbepalingen (nog) geen toegevoegde waarde voor het identificeren van personen die een merkelijk verhoogd risico zouden hebben op myelodysplastisch syndroom of haematolymphopoietische kanker ingevolge benzeenblootstelling.

Dit onderzoek werd publiek gefinancierd. Publieke financiering is een middel ter bevordering van onpartijdig onderzoek. Ook onderzoek dat opgezet en gefinancierd wordt door de industrie zelf kan onpartijdig zijn, maar de aanwezigheid van een sterk ontwikkeld aanbod van zeer kwaliteitsvol onderzoek door de overheid gefinancierd zal een belangrijke stimulans zijn voor onpartijdig onderzoek, ook al komt de financiering uit andere bronnen. Publieke onderzoeksfondsen kunnen in het domein van gezondheid bij de arbeid bijdragen tot sociale bescherming. De cruciale vraag in dat verband is in welke richting we ons bewegen op de as tussen het aanpassen van de mens aan de arbeid –bvb door selectie -of het aanpassen van de arbeid aan de mens. Het wetenschappelijk onderzoek dat noodzakelijk is voor het onderbouwen van een sociale beschermingbenadering zal enkel uitgevoerd worden indien de overheid voldoende onderzoeksprogramma's opzet en middelen vrijmaakt voor onpartijdig onderzoek.

Deze studie heft toegelaten om verder zowel accurate als pragmatische benaderingen te ontwikkelen die moeten toelaten om aan ethische vereisten te voldoen.

* * *