

# Ingezonden brief

## De spreiding in 8-uurs concentraties: lange termijn GSD's in de chemische industrie; groot, groter, grootst

R. Vermeulen<sup>1,2</sup>

H. Kromhout<sup>1</sup>

Door middel van deze brief willen wij enkele kanttekeningen plaatsen bij het artikel van Scheffers, Marquart en Twisk over de spreiding in 8-uurs concentraties (Scheffers et al., 2000). De auteurs komen op basis van hun studie tot de conclusie dat de dag-tot-dag spreiding, gekarakteriseerd in de Geometrische Standaard Deviatie (GSD) veel groter blijkt te zijn dan tot nu toe werd aangenomen. Als reden voor dit fenomeen geven de auteurs diversen redenen zoals een mogelijk veranderd blootstellingspatroon (afnemende achtergrondblootstelling en een steeds verder differentiërend takenpakket) en de vroeger veel gebruikte worst-case meetstrategie. In deze brief willen wij graag ingaan op de vraag of de gerapporteerde GSD's in het gerefereerde artikel nu werkelijk veel groter zijn als tot nu toe werd aangenomen.

De auteurs besteden veel aandacht aan de gehanteerde stringente criteria om de mogelijke vertekening in de GSD schattingen te voorkomen. In de discussie wordt zelfs gesteld: "dat voor zover bekend dit de eerste serie gepubliceerde GSD's van langetermijn reeksen is die op grond van strikte criteria vrij gesteld kan worden van onderschatting en andere vertekening". Eén van de eisen die hierbij gehanteerd wordt

tot bijna 60%. In het geval dat er waarden buiten het detectiegebied lagen (30 van de 48 datasets) is de GSD berekend uit de waarden binnen het detectiebereik. Het behoeft geen uitleg dat naarmate minder van de werkelijke verdeling bekend is de nauwkeurigheid van de schatting van de GSD dramatisch afneemt. Nog belangrijker is dat naar verhouding de hogere percentiele van de veronderstelde lognormale verdeling steeds meer invloed krijgen op de uiteindelijke schatting van de GSD, wat leidt tot een systematische overschatting van de GSD. In figuur 3 wordt dit ook door de auteurs zelf zichtbaar gemaakt, echter aan deze bevinding worden geen directe consequenties verbonden. In de frequent door Scheffers et al. (2000) gerefereerde studie van Kromhout et al. (1993) werden alle datasets met meer dan 25% van de waarnemingen buiten het detectiebereik vanwege de mogelijkheid tot vertekening niet meegenomen. In tabel 1 zijn de medianen van de GSD verdeling voor de 48 datasets uit het artikel van Scheffers et al. (1993) gestratificeerd weergegeven voor datasets met geen waarden buiten het detectiebereik ( $0\% \leq \text{LOD}$ ), datasets met minder dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik ( $0 < \text{LOD} < 25\%$ ) en datasets met meer dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik

**Tabel 1** Mediaan van de GSD verdelingen gestratificeerd weergegeven voor datasets met 0%, minder dan 25% en meer dan 25% van de waarnemingen buiten het detectiebereik (#  $P < 0,10$ ; \*\*\*  $P < 0,001$ ).

	0% $\leq$ LOD		0% < LOD < 25%		LOD $\geq$ 25%	
	N	Mediaan	N	Mediaan	N	Mediaan
Scheffers et al. (1993)	19	4,2 *** <sup>a</sup>	12	6,1 # <sup>a</sup>	17	7,4

<sup>a</sup> *t*-test ten opzichte van datasets met meer dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik

is dat minstens 20 metingen in het detectiegebied moet liggen. Hierbij wordt echter impliciet toegestaan dat het percentage waarden onder de detectielimiet kan oplopen

reik (LOD  $\geq 25\%$ ).

Uit de tabel valt duidelijk op te maken dat er een systematische overschatting plaatsvindt van de GSD voor de

12 <sup>1</sup> IRAS, EOH groep, Universiteit Utrecht, Utrecht.

<sup>2</sup> Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, USA

datasets met meer dan 25% van de waarnemingen onder de detectielimiet. Deze overschatting is ook al waar te nemen voor de datasets met minder dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik. Echter deze mediane GSD is niet significant verschillend van de mediaan van de datasets met 0% onder de detectielimiet (t-test;  $p=0,15$ ). Indien we het criterium van Kromhout et al. (1993) van minder dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik aanhouden, dan daalt de mediane GSD van de overgebleven datasets ( $n=31$ ) van 5,5 naar 4,9.

Een andere eis die de auteurs aan de datasets stelde is dat de datasets geen trend in de tijd vertonen. Dit is van belang aangezien de langetermijn GSD mogelijk overschat wordt indien het een niet-stationaire blootstellings situatie betreft. Opmerkelijk is dat van de 72 beschikbare meetseries in de studie van Scheffers et al. (2000) geen enkele serie een trend in de tijd liet zien. Symanski et al. (1998) bestudeerde 696 longitudinaal verzamelde datasets op de aanwezigheid van trends in de tijd. Van deze bijna 700 datasets vertoonden 78% een neerwaartse trend in de tijd variërend van 1 tot 62% per jaar. Dat geen van de onderzochte datasets afkomstig van koploperbedrijven in de Nederlandse chemische industrie een trend in de tijd vertoonde mag op zijn minst opmerkelijk worden genoemd. Te meer omdat een regressie analyse tussen de duur van de observatie periode en de logaritme van de GSD, voor de 31 datasets met minder dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik, een duidelijk verband laat zien tussen de duur van de meetperiode en gerapporteerde GSD's (Tabel 2).

**Tabel 2.** Relatie tussen duur van de meetperiode en log(GSD) gecorrigeerd voor de verschillende chemische agentia (datasets  $n=31$ ) ( $R^2 = 0,86$ ).

	$\beta$ (SE)	P-waarde
Duur van de observatie periode (in jaren) <sup>a</sup>	0,05 (0,018)	0,012

a In het regressie model werden de agentia als dummy variabelen opgenomen. In dit model bleken de agentia een significante invloed ( $p < 0,0001$ ) te hebben op de log(GSD) (Proc GLM SAS V8.0).

Hoewel dit geen formeel bewijs is dat de datasets niet stationair waren, is het wel een teken aan de wand. De gevonden relatie impliceert namelijk dat een zeer sterke daling van de blootstelling in de tijd in de onderzochte datasets aanwezig is geweest. Deze bevinding komt overeen met wat verwacht mocht worden op basis van de tot nu toe onderzochte longitudinaal verzamelde datasets (Kromhout en Vermeulen, 2000). In een heranalyse van de datasets uit de studie van Kromhout et al. (1993) gestratificeerd voor studies met een looptijd langer dan 1 jaar wordt een zelfde vertekening van de langetermijn GSD gezien (Tabel 3). Het combineren van blootstellingsgegevens verzameld over een periode van langer dan een jaar lijkt in beide studies tot een vertekening in de GSD te leiden. Deze vertekening manifesteert zich voornamelijk in de van-dag-tot-dag variatie (1.85 vs. 3.30) en niet in de

tussenpersoonsvariantie component (1.45 vs. 1.39) (Kromhout et al., 1993).

Gebruiken we de gevonden relatie tussen de duur van de observatieperiode en gerapporteerde GSD's dan kan worden berekend dat de mediaan van de voor trend gecorrigeerde GSD verdeling, voor de 31 datasets met minder dan 25% van de waarden buiten het detectiebereik, neer komt op 3.1 (95% CI 2.9 – 3.2) met een range van 1.2 tot 10.7. Kromhout et al. (1993) rapporteerde een mediaan voor de GSD voor gassen en dampen in de chemische industrie van 2.65. De gesuggereerde verschillen tussen de langetermijn GSD's lijken enorm mee te vallen en zullen voornamelijk het gevolg zijn van onzekerheden in de GSD schatting door een hoog percentage aan waarden buiten het detectiebereik en niet-stationaire blootstellingsdata verzameld over een periode die meer dan 1 jaar beslaat. Natuurlijk is de correctie van de GSD's gebaseerd op de gevonden relatie met de duur van de meetperiode onnauwkeuriger dan een adequate correctie van de trends in de originele data. We willen hierbij de auteurs dan ook aanmoedigen om een adequate check op trends in hun data uit te voeren zodat een betere schatting van de werkelijke langetermijn GSD's mogelijk wordt. Een alternatief zou zijn de datasets ter beschikking te stellen, waarna met geëigende software de lange termijn GSD, gecorrigeerd voor lange termijn trends in blootstellingconcentraties geschat kan worden.

Tenslotte willen wij de opmerking van de auteurs dat de kans op vertekening door selectie bij enkele reeksen van de

WAUNC database vrij groot is aanvechten. Het volgende citaat komt uit één van de vier originele TNO-rapporten (van Hemmen et al. 1987, van der Tuin et al. 1987a-c) waar doormiddel van de verwijzing Geuskens et al., 1992 in het artikel naar verwezen wordt: "Het onderzoek is uitgevoerd bij 27 werknemers die betrokken waren bij het productieproces. Dit waren zowel de werknemers werkzaam op de in genoemde werkplekken als de werknemers die regelmatig in de productiehal werken zoals timmerlieden, bankwerker, magazijnbedienden en produktiechef. De uitvoering van het onderzoek strekte zich uit over drie niet aaneengesloten dagen per werknemer. Het aantal werknemers was te groot om in één dag te bemonsteren, zodat twee groepen werden samengesteld. De meetdagen voor groep 1 (werkplek 1,2 en overigen) waren 3, 5 en 11 december 1985 en voor groep 2 (werkplek 3, 4, en 5) waren dat 4, 10 en 12 december 1985." Het zal duidelijke

**Tabel 3** Mediaan en spreiding van de GSD verdeling voor de studies met een observatie periode korter en langer dan een jaar

Studie	Observatie duur	N	Geometrische standaard deviatie	
			Mediaan	Min - max
Scheffers et al. (2000)	≤ 1 jaar	6	3,45	2,00 – 6,01
	> 1 jaar	25	5,10	2,00 – 14,70
Kromhout et al. (1993)	≤ 1 jaar	30	2,03	1,36 – 6,99
	> 1 jaar	20	3,41	2,03 – 8,38

lijk zijn dat hier geen sprake is geweest van een zogenaamde "worst-case" meetstrategie. Van vertekening door selectie door bewust metingen te doen als bepaalde werkzaamheden of taken door de werknemers werden verricht en door het niet meenemen van andere taken (met andere blootstelling) die de betrokken werknemers ook verrichtten, zoals door de auteurs wordt gesuggereerd, is bij deze meetserie niet aan de orde. Hetzelfde geldt overigens ook voor de andere drie bedrijven in het onderzoek van TNO-MBL en het gerefereerde onderzoek van de Landbouwhogeschool (Visschers et al., 1989). In het verslag van Visschers et al. lezen we: "*Tijdens de meetperiode werd door middel van persoonlijke stofmonstername gedurende een week dagelijks de blootstelling bepaald. Per week werden ongeveer 15 werknemers bemeaten, willekeurig verdeeld over de drie expositiegroepen.*" Het is dan ook niet verwonderlijk dat de mediane GSD van 1,73 voor deze 10 groepen (Groups 12 & 13 (beiden lijnmonteurs) en 104-111 in Kromhout et al. (1993) niet significant afwijkt van de mediane GSD van 1,87 voor alle binnensituaties in de WAUNC database.

- Symanski, E., Kupper, L.L., and Rappaport, S.M. (1998) Comprehensive evaluation of long-term trends in occupational exposure: Part I. Description of the database. *Annals of Occupational Hygiene* 55, 300-309.
- Tuin, J. van der, Geuskens, R.B.M., Hemmen, J.J. van. (1987) Survey in de polyesterbouw. Een bedrijfsonderzoek. II., TNO-MBL 1986-16A, TNO Rijswijk.
- Tuin, J. van der, Geuskens, R.B.M., Hemmen, J.J. van. (1987) Survey in de polyesterbouw. Een bedrijfsonderzoek. III., TNO-MBL 1986-18A, TNO Rijswijk.
- Tuin, J. van der, Geuskens, R.B.M., Hemmen, J.J. van. (1987) Survey in de polyesterbouw. Een bedrijfsonderzoek. IV., TNO-MBL 1986-28A, TNO Rijswijk.
- Visschers, M., Marquart, H., Smid, T., Heederik, D. (1985) Longfunctie van lassers blootgesteld aan lasrook die zinkoxyde bevat. Dwarsdoorsnede analyse en analyse van dag- en weekverlopen. LH Wageningen, Gezondheidsleer 1985-233, Luchthygiëne en -verontreiniging V168.

## Referenties

- Geuskens, R.B.M., van der Klaauw, M.M., van der Tuin, J., and Hemmen, J.J. (1992) Exposure to styrene and health complaints in the Dutch glass-reinforced plastics industry. *The Annals of Occupational Hygiene* 36, 47-57.
- Hemmen, J.J. van, Geuskens, R.B.M., en Tuin, J. van der (1987) Survey in de polyesterbouw. Een bedrijfsonderzoek. I., TNO-MBL 1986-11A, TNO Rijswijk.
- Kromhout, H., Symanski, E., and Rappaport, S.M. (1993) A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *The Annals of Occupational Hygiene* 37, 253-270.
- Kromhout, H. and Vermeulen, R. (2000) Long-term trends in occupational exposure: Are they real? What causes them? What shall we do with them? *The Annals of Occupational Hygiene* 44, 325-327.
- Marquart, H., Visschers, M., Smid, T. and Heederik, H. (1989) Pulmonary function of welders of zinc-coated mild steel: cross-sectional analysis and changes over five consecutive work-shifts. *American Journal of Industrial Medicine* 16, 289-296.
- Scheffers, T.M.L., Marquart, J., and Twisk, J.J. (2000) De spreiding in 8-uurs concentraties: lange termijn GSD's in de chemische industrie. *Tijdschrift voor toegepaste Arbowedenschappen* 13, 49 - 54.