Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

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

KvK Utrecht 30276683

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

nota

Eindnotitie Verkenning haalbaarheid epidemiologisch onderzoek chroom-6 Defensie

Nota nummer
Contactpersoon

Datum
17 januari 2020

Ons kenmerk

Samenvattende conclusies

De Paritaire Commissie heeft het RIVM opdracht gegeven te verkennen of het haalbaar is om via epidemiologisch onderzoek onder (oud-) medewerkers van Defensie te bepalen of ziekten vaker voorkomen bij mensen die zijn blootgesteld aan chroom-6. 'Ziekten' wordt hierbij breder beschouwd dan de nu bekende ziekten die geassocieerd worden met chroom-6 blootstelling. Om een dergelijk epidemiologisch onderzoek uit te kunnen voeren zijn verschillende soorten gegevens nodig. Er moet worden beschikt over de relevante persoons- en medische gegevens van een grote groep (oud-)medewerkers. Daarnaast moeten voldoende gegevens beschikbaar zijn over de (mate van) blootstelling aan chroom-6 op de defensielocaties. Voor een zinvol resultaat moet bovendien de onderzoeksperiode relevant zijn uit het oogpunt van blootstelling aan chroom-6, en moeten voldoende gegevens beschikbaar zijn over andere risicofactoren voor de onderzochte ziekten van medewerkers.

In de verkenning[1] is in kaart gebracht of deze gegevens beschikbaar zijn dan wel hoe deze beschikbaar kunnen worden gemaakt. De bevindingen van de verkenning zijn geactualiseerd en de belangrijkste conclusies zijn hieronder samengevat.

1. Voor een epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en ziekten moet van alle functies op alle locaties de mogelijke blootstelling aan chroom-6 worden bepaald. Het is aannemelijk dat de mogelijke blootstelling aan chroom-6 varieerde over de tijd. Om hiermee rekening te houden, dient blootstelling over een langere periode te worden onderzocht.
   Dit zou echter zeer veel tijd kosten; alleen al voor de onderhoudslocaties van Defensie waren er door de jaren heen meer dan 100 locaties. Het aantal verschillende functies is een veelvoud

[1] Op basis van de notitie van het RIVM van 3 september 2019 (bijgevoegd)

daarvan (meer dan 1000). Een inschatting van de blootstelling aan chroom-6 voor al deze functies zou meer dan 10 jaar werk kunnen vergen. In het huidige onderzoeksplan Overige locaties is niet voorzien dat blootstellingsinformatie Defensiebreed op functieniveau zal worden opgeleverd[2].
Daarnaast is het op voorhand onduidelijk of er voldoende betrouwbare informatie is over de aanwezigheid van chroom-6 in de toen gebruikte of behandelde verf(lagen). Dat is essentiële informatie om de blootstelling te kunnen bepalen. Hierdoor zouden er aannames gedaan moeten worden, wat de blootstellingsbepalingen onzekerder maakt.
Een volledig beeld van de chroom-6 blootstelling voor locaties en functies over een relevante periode zal niet beschikbaar komen.

2. In de huidige personeelsadministratie PeopleSoft is relevante gedigitaliseerde informatie van alle medewerkers vanaf 2004 aanwezig. Deze informatie is bovendien eenduidig voor alle Defensie-onderdelen. Om ook de relevantere periode qua blootstelling aan chroom-6 vóór 2004 in een onderzoek te kunnen betrekken, zou mogelijk tot 50 jaar terug informatie van eerder gebruikte systemen van personeelsadministratie moeten worden geïnventariseerd, gedigitaliseerd en gehomogeniseerd. Defensie geeft aan dat dit een zeer ingewikkeld, arbeidsintensief en tijdrovend proces zou zijn, zeker als bedacht wordt dat hierbij op individuele basis papieren dossiers moeten worden geraadpleegd.
   De benodigde gegevens ten aanzien van (oud-)medewerkers uit de meest relevante perioden zullen niet beschikbaar komen.

3. Onafhankelijk van de vorige bepalende factoren zou een epidemiologisch onderzoek de volgende beperkingen hebben:
   a) Er zou maar een beperkt aantal ziekten routinematig kunnen worden onderzocht. Voor veel ziekten die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt, zijn geen systematisch verzamelde gegevens in landelijke registraties aanwezig.
   b) Het is in een dergelijk epidemiologisch onderzoek onzeker of eventuele verbanden met ziekte(n) kunnen worden geïnterpreteerd als zijnde specifiek voor chroom-6, omdat bij de relevante onderhoudsfuncties veel andere stoffen en producten zijn gebruikt. Informatie hierover is momenteel niet beschikbaar.

[2] Uit het onderzoek naar blootstelling aan chroom-6 op de andere Defensielocaties zal geen systematisch overzicht komen van de blootstelling aan chroom-6 bij alle functies op alle (onderhouds)locaties in het verleden (beslismomenten 2 en 3 in de verkenning).

c) Het zou onduidelijk blijven of gevonden resultaten kunnen zijn beïnvloed dan wel veroorzaakt door leefstijlfactoren zoals roken. De duiding van de bevindingen zal bij gebrek aan individuele gegevens op redelijke termijn niet mogelijk zijn.

Eindconclusie is dat een epidemiologisch onderzoek gericht op het onderzoeken van een verband tussen chroom-6 blootstelling en ziekten in het verleden, zeer veel inspanning zou vergen en de resultaten niet binnen redelijke termijn beschikbaar zouden kunnen zijn. Bovendien zouden door verschillende beperkingen de resultaten moeilijk te duiden zijn en een dergelijk onderzoek zou daardoor geen bruikbare informatie opleveren.

Bijlage

Datum
17 januari 2020

Ons kenmerk

Verkenning haalbaarheid epidemiologisch onderzoek bij Defensie: De relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en ziekten

Auteurs:
3 september 2019

Deze notitie is besproken in de Paritaire Commissie op 10 oktober 2019 (agendastuk 03.2_1900062 - C6C).

Inhoudsopgave

0 Samenvatting 2
1 Inleiding 4
2 Methoden 5
3 Onderzoeksopzet en populatie 6
3.1 Onderzoeksopzet 6
3.2 Onderzoeksperiode 6
3.3 Keuze voor locaties en functies 7
3.4 Beschikbare informatie over de basispopulatie 7
3.5 Rekrutering en representativiteit van de onderzoekspopulatie 9
4 Gegevens over gezondheid en ziekte 11
4.1 Ziekten die gerelateerd kunnen zijn aan chroom-6 11
4.2 Beschikbare gegevens over gezondheid en ziekte 12
5 Blootstelling aan chroom-6 14
5.1 Benodigde gegevens over blootstelling aan chroom-6 14
5.2 Beschikbare gegevens over functie, locatie en tijdsperiode 14
6 Andere relevante factoren 16
6.1 Benodigde gegevens over mogelijk verstorende factoren 16
7 Gegevensanalyse en statistische zeggingskracht 18
7.1 Bepalen van de relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en ziekten 18
7.2 Statistische zeggingskracht 19
8 Haalbaarheid van epidemiologisch onderzoek bij Defensie 20
8.1 Knelpunten 20
8.2 Beslismomenten en stappenplan 22
9 Conclusies 24
10 Referenties 25
11 Bijlage 1: Externe gegevensbronnen van gezondheid en ziekte 26
12 Bijlage 2: CBS-gegevens over andere relevante factoren 27
13 Bijlage 3: Details van de powerberekening 28

0 Samenvatting

De Paritaire Commissie 'Aanpak Problematiek Chroom-6 en CARC' heeft het RIVM opdracht gegeven tot het verkennen van de haalbaarheid van een epidemiologisch onderzoek bij Defensie naar het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en gezondheid. De centrale onderzoeksvraag is als volgt geformuleerd: *"Wat is (op groepsniveau) het verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en gezondheidsproblemen bij (ex-)werknemers van Defensie?"* Om deze onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden zou een epidemiologisch onderzoek moeten worden uitgevoerd. De haalbaarheid daarvan hangt af van de beschikbaarheid en bruikbaarheid van hiervoor benodigde gegevens. In deze rapportage zijn de benodigde gegevens naast de beschikbare gegevens voor onderzoekspopulatie, gezondheid en ziekte, blootstelling aan chroom-6 en potentieel verstorende factoren gelegd. Om de haalbaarheid te bepalen zijn ook knelpunten en beslismomenten benoemd.

De onderzoekspopulatie
Voor het uitvoeren van een epidemiologisch onderzoek is een historisch cohort nodig van (ex-)werknemers van Defensie. Voor het opzetten van een cohort zijn gegevens van de personeelsadministratie nodig. Voor dit onderzoek is ervoor gekozen om uitsluitend gebruik te maken van PeopleSoft HRMS. Dit digitale systeem is sinds 2004 in gebruik en bevat gelijkvormige informatie van (ex-)medewerkers van de verschillende operationele commando's van Defensie die in of na 2004 in actieve dienst waren. Gegevens van ex-medewerkers van wie vóór 2004 het dienstverband bij Defensie is beëindigd zijn in principe wel in andere systemen aanwezig, maar niet eenvoudig elektronisch doorzoekbaar. Als geen individuele toestemming nodig is voor deelname, zal de onderzoekspopulatie na 2004 representatief zijn voor de basispopulatie. Vóór 2004 worden gegevens van ex-werknemers gemist, en is niet duidelijk of de onderzoekspopulatie representatief is.

Gezondheid en ziekten
Dit onderzoek zal zich in eerste instantie richten op ziekten en nadelige gezondheidseffecten die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt. Via koppeling met de Nederlandse Kankerregistratie kan de incidentie van alle typen kanker vanaf 1989 voor alle deelnemers aan het cohort worden vastgesteld. Voor andere ziekten zijn er geen landelijk dekkende registraties. Gegevens hierover zouden op individuele basis via vragenlijsten kunnen worden verzameld, hoewel dit minder betrouwbare informatie oplevert. Voor alle overledenen uit het cohort is de doodsoorzaak te achterhalen via het CBS. Gezondheidsgegevens die in het verleden door het CEAG zijn verzameld, zijn niet bruikbaar voor dit epidemiologisch onderzoek.

Blootstelling aan chroom-6
Om voor elke deelnemer aan het onderzoek een individuele blootstelling aan chroom-6 te kunnen toekennen, zijn twee dingen nodig. Ten eerste zou binnen het blootstellingsonderzoek 'overige locaties' een matrix moeten worden ontwikkeld met een schatting van de blootstelling aan chroom-6 voor elke locatie-functie combinatie, met waar relevant een onderscheid in tijdsperiode. Ten tweede zijn individuele gegevens over het arbeidsverleden van de deelnemers aan het cohort nodig: functies, locaties en tijdsperioden. Deze informatie is voor iedereen vanaf 2004 aanwezig in PeopleSoft.

Informatie van het arbeidsverleden vóór 2004 is ook aanwezig, maar dit is een onbekend gedeelte van alle personen die voor die tijd bepaalde functies hebben gehad.

Verstorende factoren
Determinanten die met de blootstelling aan chroom-6 en het voorkomen van de te bestuderen gezondheidsuitkomst samenhangen zouden het onderzochte verband kunnen verstoren. Er zijn verschillende verstorende factoren die mogelijk van belang zijn, waaronder blootstelling aan andere chemische stoffen bij zowel Defensie als andere werkgevers. Ook rookgewoonten in heden en verleden vormen een belangrijke determinant van verschillende te bestuderen ziekten. Informatie over deze factoren zou via vragenlijsten kunnen worden verkregen.

Statistische zeggingskracht
De onderzoekspopulatie moet voldoende groot zijn om een zeker verband te kunnen aantonen met voldoende statistische zeggingskracht. Dit wordt met name bepaald door het aantal (ex-)medewerkers dat blootgesteld is geweest aan chroom-6. Op basis van een indicatieve powerberekening voor longkanker zijn gegevens van ten minste 1400-2100 blootgestelden noodzakelijk. Of er voldoende blootgestelde personen zullen deelnemen aan het onderzoek is nog onbekend. Een indicatie hiervan zal uit het blootstellingsonderzoek 'andere locaties' worden verkregen.

Knelpunten en beslismomenten
Het belangrijkste knelpunt is het ontbreken van blootstellingsinformatie. Pas later 2019 zal duidelijk worden welk type gegevens over blootstelling aan chroom-6 zal worden verzameld en voor welke functies en locaties. Vooralsnog wordt dit alleen uitgezocht voor personen die ziek zijn. Daarna volgt nog een beslispunt met de beoordeling over hoeveel blootgestelde (ex-)medewerkers kunnen worden opgenomen in het cohort. Een laatste belangrijk beslismoment hangt samen met de vraag onder welke juridische voorwaarden de verschillende gegevens mogen worden gebruikt, met name of individuele toestemming benodigd is. Een belangrijke beperking zal zijn dat de onderzoeksperiode niet de meest relevante periode voor blootstelling aan chroom-6 was. Daarnaast zal objectieve informatie over andere ziekten dan kanker, verstorende factoren en blootstelling aan andere stoffen ontbreken.

Conclusie
De haalbaarheid van een epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen chroom-6 en ziekten bij Defensie kan nu nog niet definitief worden bepaald. Het belangrijkste beslismoment betreft het karakteriseren van de blootstelling aan chroom-6. In de loop van het onderzoek van het werkpakket waarin blootstelling wordt gekarakteriseerd komt essentiële informatie beschikbaar over het type blootstellingsinformatie en de mogelijke aantallen blootgestelde personen. Als dit voor voldoende personen bruikbare gegevens oplevert, zal o.a. nog moeten worden bekeken wat de juridische voorwaarden zijn van het gebruik van de verschillende typen gegevens voor onderzoek.

1 Inleiding

De Paritaire Commissie 'Aanpak Problematiek Chroom-6 en CARC' heeft het RIVM opdracht gegeven tot het verkennen van de haalbaarheid van een epidemiologisch onderzoek bij Defensie naar het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en gezondheid. In een eerdere fase was geconcludeerd dat een dergelijk onderzoek onder ex-medewerkers van de POMS-locaties niet mogelijk was. Dit had met name te maken met de incompleetheid van de personeelsdossiers. De vraag die nu voorligt, richt zich in principe op andere Defensie-locaties. Op dit moment worden onderzoeksplannen voor het karakteriseren van de blootstelling aan chroom-6 bij de andere locaties ontwikkeld. Die methoden en bevindingen zullen van invloed zijn op (de haalbaarheid van) een epidemiologisch onderzoek.

Het achterliggende doel van een epidemiologisch onderzoek is om inzicht te verkrijgen in het vóórkomen van ziekten en/of gezondheidsklachten onder (oud)-medewerkers van Defensie die met chroom-6 hebben gewerkt, en antwoord op de vraag of bepaalde ziekten en gezondheidseffecten vaker voorkomen onder (oud)-medewerkers van Defensie die met chroom-6 hebben gewerkt, dan onder vergelijkbare groepen mensen die niet met chroom-6 hebben gewerkt. De centrale vraag kan dan ook als volgt geformuleerd: *"Wat is (op groepsniveau) het verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en gezondheidsproblemen bij (ex-)werknemers van Defensie?"*

Het doel van de haalbaarheidsstudie is om te verkennen of het haalbaar en zinvol is, en zo ja, tegen welke inspanning, om een epidemiologisch onderzoek uit te voeren onder (oud)-Defensiemedewerkers die al dan niet hebben gewerkt met chroom-6.

Om een epidemiologisch onderzoek uit te kunnen voeren moet eerst worden bepaald of een historisch cohort van (ex-)Defensiemedewerkers kan worden opgezet. De haalbaarheid daarvan hangt af van de aanwezigheid en bruikbaarheid van de hiervoor benodigde gegevens. Gegevens zijn nodig over het arbeidsverleden bij Defensie, gezondheid en ziekte, blootstelling aan chroom-6 en potentieel verstorende factoren. In deze notitie is beschreven wat tot nu toe bekend is over de mogelijkheden voor een historisch cohort en een epidemiologisch onderzoek. Ook wordt besproken welke informatie nog ontbreekt en wat essentiële beslispunten zijn in de nabije toekomst.

2 Methoden

De afdeling Personeel & Organisatie, hoofddirectie bedrijfsvoering van het Ministerie van Defensie heeft het RIVM inzicht gegeven in de gebruikte systemen voor personeelsadministratie bij Defensie door de jaren heen. Hierbij zijn de beschikbare personeelsgegevens van (ex-)medewerkers in kaart gebracht. Het Nederlands Instituut voor Militaire Historie (NIMH) van het Ministerie heeft een uitgebreid overzicht gegeven van alle mogelijke relevante onderhoudslocaties bij Defensie in heden en verleden. Het Coördinatiecentrum Expertise Arbeidsomstandigheden & Gezondheid (CEAG) heeft inzicht gegeven in de verschillende typen gezondheidsgegevens die worden verzameld bij Defensie. Met juridische ondersteuning is verkend wat de voorwaarden zijn voor het gebruik van (persoons)gegevens door het RIVM voor onderzoek.

Beschikbare informatie van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (NIVEL) en het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) is geraadpleegd om in kaart brengen van welke gezondheidsmaten en potentieel verstorende factoren bruikbare gegevens extern beschikbaar zijn. Waar nodig is contact gelegd met onderzoekers van de instanties om details hierover op te helderen.

Een statisticus van het RIVM heeft een indicatieve berekening uitgevoerd van de minimale grootte van de onderzoekspopulatie om een zeker verband te kunnen aantonen met voldoende statistische zeggingskracht.

3 Onderzoeksopzet en populatie

3.1 Onderzoeksopzet

Het uitgangspunt van een mogelijk epidemiologisch onderzoek is om het verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en gezondheidsproblemen bij (ex-)werknemers van Defensie te onderzoeken. De focus op chroom-6 impliceert dat er meerdere gezondheidseindpunten relevant zijn. Het type (*design*) epidemiologisch onderzoek dat adequaat is om deze onderzoeksvraag te beantwoorden in een historisch cohort onderzoek. Hierin wordt het nieuw optreden (incidentie) van ziekte onderzocht in relatie tot een oorzaak die in het verleden ligt. Dit is een type longitudinaal onderzoek dat veel wordt gebruikt om gezondheidseffecten van beroepsmatige blootstellingen te onderzoeken. Het sterke punt van cohort onderzoek is dat de volgorde van waarnemingen samenvalt met de natuurlijke loop van de gebeurtenissen. Ook kunnen meerdere ziekten worden onderzocht, wat met een patiënt-controle onderzoek (een ander veel gebruikt epidemiologisch design) niet mogelijk is.

De populatie vormt een zogenaamd *dynamisch cohort*, wat betekent dat op verschillende tijdstippen in het verleden steeds nieuwe mensen aan het cohort kunnen worden toegevoegd. In een beroepsmatige context betekent dit dat werknemers aan een cohort kunnen bijdragen vanaf het moment van hun indiensttreding bij de organisatie.

De basispopulatie bestaat uit alle (ex-)medewerkers die in theorie aan het cohort kunnen bijdragen. Dit wordt in principe bepaald door de gekozen onderzoeksperiode (zie §3.2) en de keuze voor bepaalde locaties en/of functies (zie §3.3). Ook kunnen aanvullende criteria voor inclusie of exclusie op basis van bijvoorbeeld demografische of gezondheidsfactoren worden vastgesteld.

De onderzoekspopulatie bestaat uit alle personen die daadwerkelijk aan het onderzoek meedoen. Deze wordt bepaald door de basispopulatie, de aanwezigheid van essentiële gegevens en eventueel toestemming voor deelname en/of actieve medewerking.

3.2 Onderzoeksperiode

Een relevante start van de onderzoeksperiode kan het eerste gebruik van chroom-6 bij Defensie zijn. Het beginjaar is niet precies bekend, maar ligt waarschijnlijk kort na de Tweede Wereldoorlog. In 1973 werd voor het eerst de bekendheid van schadelijke effecten van chroom-6 binnen de Defensie-organisatie gedocumenteerd (RIVM-rapport 2018-0052). Echter, het epidemiologisch onderzoek beschouwt de werkelijke blootstelling en gezondheid van de (ex-)medewerkers in de tijd, en de keuze van het beginjaar wordt daarom *niet* bepaald door de van kracht zijnde arbo-wetgeving bij Defensie[1].

Het eind van de onderzoeksperiode dient zo dicht mogelijk bij het heden te liggen. In 2015 is Defensie begonnen met het invoeren van maatregelen om de blootstelling aan chroom-6 te beheersen, maar tot op heden kan blootstelling aan chroom-6 bij bepaalde

[1] Vanaf 1 juni 1985 gold een deel van de Arbowetgeving voor Defensie door de inwerkingtreding van het Arbeidsomstandighedenbesluit Defensie. Hiermee kwam Defensie onder de werking van de Arbowetgeving te vallen (Rapport TNO2016 R11839). In de jaren daarna kwam specifiekere regelgeving op het gebied van gevaarlijke stoffen, in het bijzonder kankerverwekkende stoffen waaronder chroom-6.

werkzaamheden optreden. Daarnaast kunnen chroom-6-gerelateerde ziekten zich langere tijd na blootstelling openbaren, waardoor de onderzoeksperiode waarin gezondheidsgegevens worden gebruikt zo lang mogelijk moet zijn.

3.3 Keuze voor locaties en functies

Het NIMH heeft een overzicht gemaakt van de meer dan 100 relevante onderhouds- en herstelwerkplaatsen binnen de krijgsmacht vanaf 1970. Hieruit blijkt dat onderhoudsbedrijven door de jaren heen regelmatig naar andere organisatie-onderdelen zijn verplaatst. Ze bleven echter wel fysiek op dezelfde locatie, en behielden veelal hetzelfde personeel.

De basispopulatie zou kunnen worden beperkt tot deze locaties, mits aan een tweetal voorwaarden wordt voldaan. Ten eerste moeten er voldoende personen op deze locaties hebben gewerkt in de vastgestelde onderzoeksperiode om voldoende statistische zeggingskracht te kunnen garanderen (zie §7.2). Ten tweede moeten er voldoende functies met én zonder blootstelling aan chroom-6 te onderscheiden zijn (zie §5.2). Dit laatste houdt in de praktijk in dat alle functies op deze locaties moeten worden meegenomen. Na evaluatie van deze twee voorwaarden kan de keuze worden gemaakt om ook andere locaties te includeren. Blootstelling aan chroom-6 is op de andere locaties minder waarschijnlijk dus dit zal naar verwachting vooral dienen om meer (ex-)medewerkers zonder blootstelling aan chroom-6 te includeren.

3.4 Beschikbare informatie over de basispopulatie

3.4.1 Personeelsadministratie Defensie

In het verleden (vóór 2004) hadden medewerkers van Defensie een aanstelling bij één van de vier Defensieonderdelen[2], en niet via de krijgsmacht. Hiervoor werden verschillende, gescheiden systemen van personeelsadministratie gebruikt. Hoe verder terug in het verleden, des te meer verschillen er waren tussen de administratie van de operationele commando's. Met name de administratie van de Marine week nogal af van Landmacht en Luchtmacht.

De Landmacht is in 1978 gestart met de digitale personeelsadministratie AI PKL. In 1994 is overgegaan op HRS. Bij de Luchtmacht is in 1997 begonnen met het vergelijkbare systeem HRS-KL. Dit betrof echter alleen militair personeel, geen burgerpersoneel. Bij de Marine werd vanaf 1995 gewerkt met het IVP-2000 systeem voor de personeelsadministratie.

Er zijn CD-roms voor HRS met gegevens van de personeelsadministratie. Deze zijn echter niet eenvoudig doorzoekbaar op functie.

Vanaf 2004 is Defensiebreed een gefaseerde overstap gemaakt naar *PeopleSoft Human Resources Management System*. Dit viel samen met het feit dat alle medewerkers voortaan een aanstelling hadden bij Defensie en niet langer bij een specifiek operationele commando.

[2] De vier operationele commando's zijn Landmacht, Luchtmacht, Marine en Marechaussee. Voor aanstelling van personeel viel de Marechaussee onder de Landmacht.

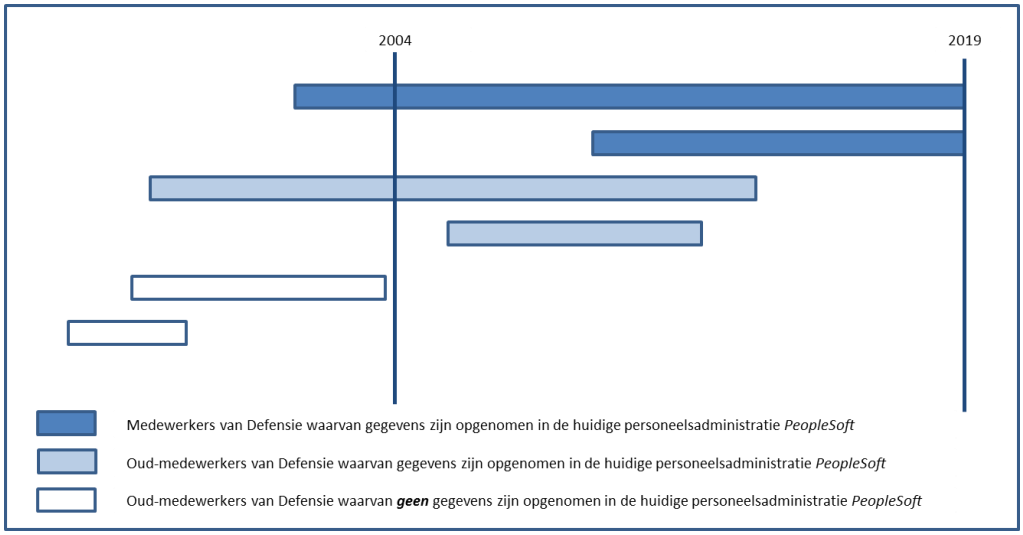
Van iedereen die in het verleden bij Defensie heeft gewerkt, bestaat in principe (ook) een papieren dossier. Deze kunnen alleen op individuele basis (op naam) worden doorzocht.

Na evaluatie van de verschillende systemen en overleg met de Paritaire Commissie is besloten om voor het vormen van een cohort en daarmee het opzetten van een epidemiologisch onderzoek uit te gaan van PeopleSoft en het gebruik van oudere systemen (zoals HRS) niet verder te overwegen. Samengevat zijn de belangrijkste redenen:

1) Deze informatie was verschillend voor de verschillende operationele commando's;
2) de gebruikte functiecoderingen waren verschillend (zie ook §5.2.1);
3) de oude gegevens zijn niet elektronisch doorzoekbaar op bijvoorbeeld functie of locatie, wel op naam.

3.4.2 De PeopleSoft personeelsadministratie

PeopleSoft bevat gegevens van (ex-)medewerkers die in of na 2004 in actieve dienst van Defensie waren. Van personeel dat vóór 2004 uit dienst is getreden, zijn de gegevens niet geconverteerd naar PeopleSoft. Van de (ex-)medewerkers die al vóór 2004 in dienst waren, is in principe het gehele arbeidsverleden (dus ook vóór 2004) beschikbaar in PeopleSoft. In figuur 1 is het arbeidsverleden van medewerkers en ex-medewerkers waarvan informatie beschikbaar is, samengevat.



Figuur 1: Schematische weergave van het arbeidsverleden voor medewerkers (donkerblauwe balkjes) en ex-medewerkers (lichtblauwe balkjes) van Defensie waarvan gegevens zijn opgenomen in PeopleSoft. Het arbeidsverleden van ex-medewerkers van Defensie waarvan geen gegevens zijn opgenomen in PeopleSoft is weergegeven met witte balkjes.

In PeopleSoft worden onder andere geboortedatum, geslacht, aanstelling, plaatsing, functie, rang, datum van in dienst treden en dienstverlating, en details over de deelname aan uitzendingen (uitzendlocatie, uitzendperiode, eenheid en functiegroep) vastgelegd (Hardij & Leenstra 2012).

Op 15 augustus 2019 waren ruim 250.000 unieke personen geregistreerd in PeopleSoft; dit betrof (medewerkers plus ex-medewerkers). Het grootste deel (63%) bestond uit militairen, en een kleiner deel uit burgers (13%) en niet-werknemers (stagiaires, VeVa-leerlingen, inhuur en vrijwilligers; in totaal 24%). Van de in PeopleSoft geregistreerde burgers was in augustus 2019 ruim de helft nog in actieve dienst. Voor militairen en niet-werknemers was dit lager. Dit suggereert dat het burgerpersoneel gemiddeld de langste actieve werktijd bij Defensie had.

Als een medewerker in actieve dienst komt te overlijden dan wordt dit geregistreerd in PeopleSoft. Overleden ex-medewerkers blijven ook in het systeem staan, maar zijn niet specifiek te identificeren.

3.4.3 Ex-medewerkers van de POMS-locaties

De PeopleSoft personeelsadministratie bevat ook gegevens van (ex-)medewerkers die tussen 1984 en 2006 werkzaam zijn geweest op de *Prepositioned Operational Materiel Storage* (POMS) locaties. Het is echter niet bekend welk gedeelte van de ex-POMS-medewerkers in 2004 nog een actief dienstverband bij Defensie had en daardoor is opgenomen in PeopleSoft. Naar verwachting zal informatie van een aanzienlijk gedeelte missen omdat het actieve dienstverband vóór 2004 was beëindigd. Mede daardoor was niet bekend hoeveel personen er in totaal op de vijf POMS-locaties hadden gewerkt gedurende de operationele periode. Daardoor kon bij het POMS-onderzoek de omvang en kenmerken van de basispopulatie niet worden achterhaald (Van Kempen en Rijs, 2018).

Hoewel ex-medewerkers van de POMS-locaties niet worden uitgesloten van het cohort en het epidemiologisch onderzoek, zal er waarschijnlijk een te klein aantal zijn opgenomen in het cohort om apart te kunnen analyseren. Bovendien zal niet bekend zijn hoeveel ex-POMS-medewerkers *niet* in het cohort zitten[3]. Over de POMS-locaties kunnen dus naar verwachting geen aparte uitspraken over worden gedaan.

3.5 Rekrutering en representativiteit van de onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie (alle personen die daadwerkelijk aan het onderzoek meedoen) dient een goede weerspiegeling te zijn van de basispopulatie (alle personen die in theorie aan het onderzoek mee zouden kunnen doen; zie §3.4) om selectieve deelname en zo vertekening van de resultaten te voorkomen. Daartoe moet een aantal eigenschappen van de basispopulatie bekend zijn.

De basispopulatie bestaat uit huidig medewerkers, ex-medewerkers die nog in leven zijn, en ex-medewerkers die inmiddels zijn overleden. Van al deze personen is in principe informatie aanwezig in PeopleSoft (zie Figuur 1). Met behulp van details van het arbeidsverleden (aanstelling, plaatsing, locatie, functie) kan de populatie worden beperkt

[3] In principe zouden de gegevens van alle (ex-)POMS-medewerkers wel beschikbaar moeten zijn in het papieren personeelsdossiersysteem van Defensie. Helaas is dit systeem alleen op naam doorzoekbaar. Zolang er geen namen bekend zijn van personen die op de POMS-locaties hebben gewerkt, zou elk papieren personeelsdossier voor de periode 1984-2006 afzonderlijk doorgenomen moeten worden. Dit zal naar schatting veel tijd, mogelijk jaren, vergen. Dit heeft Defensie om die reden niet gedaan. Hierdoor was het bij Defensie niet mogelijk om binnen de beschikbare onderzoeksperiode van het 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie: POMS, Chroom-6 en CARC' het totaal aantal personen dat in totaal op alle POMS-locaties heeft gewerkt te achterhalen.

tot de onderhouds- en herstelwerkplaatsen (zie ook §3.3). Ook kan de selectie worden beperkt tot mannen. Deze keuzes zijn mede afhankelijk van de aantallen (blootgestelde) personen die worden aangetroffen.

Het is op voorhand niet duidelijk of (ex-)medewerkers die nog in leven zijn actief toestemming moeten geven voor het gebruik van hun gegevens voor epidemiologisch onderzoek. Als toestemming noodzakelijk blijkt, moeten al deze personen worden benaderd met de vraag om een *informed consent* (geïnformeerde toestemming) te ondertekenen. Een *Privacy Impact Assessment* zal moeten worden uitgevoerd op het moment dat alle specifieke details bekend zijn, zoals onder welk beheer analyses worden uitgevoerd en zichtbaar zijn, of gegevens via een *Trusted Third Party* (TTP) worden gepseudonimiseerd en/of binnen de beveiligde omgeving van het CBS worden bewerkt en geanalyseerd.

Voor overledenen is de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) niet van kracht. Voor deze personen is ook geen toestemming van nabestaanden vereist.

De representativiteit van de onderzoekspopulatie hangt ten eerste af van de juridische verplichting van het vragen van individuele toestemming in het kader van de AVG. Als dit laatste noodzakelijk blijkt, betekent dat in de praktijk dat van een deel van de basispopulatie niet zal deelnemen aan het onderzoek. De omvang van de basispopulatie is dan wel bekend, maar veel kenmerken niet. Als actieve individuele toestemming niet nodig is, zal het de representativiteit ten goede komen. Hierbij wordt er wel van uitgegaan dat het personeelsbestand compleet is en dus alle personen die gewerkt hebben bij Defensie in de gekozen periode opgenomen zijn in PeopleSoft, en ook van iedereen relevante gegevens over het arbeidsverleden beschikbaar zijn.

De representativiteit zal ook afhangen van de te kiezen start van de onderzoeksperiode (zie ook §3.2). Bij een keuze van 2004 als startdatum kan ervan worden uitgegaan dat gegevens van alle werknemers die in of na 2004 een bepaalde functie hebben uitgevoerd, in PeopleSoft te vinden moeten zijn. Als een startdatum vóór 2004 wordt gekozen, zal de representativiteit niet te bepalen zijn. Immers, een bepaalde functie die was uitgevoerd in bijvoorbeeld in 1995 kan zijn vervuld door (ex-)medewerkers die nog vóór 2004 of pas daarna de actieve dienst hebben verlaten. Met andere woorden, slechts een (onbekend) deel van die personen zitten in PeopleSoft. Hierbij is kans op vertekening mogelijk in de zin dat meer gegevens van relatief jongere (ex-)medewerkers beschikbaar zijn, en dat relatief veel oudere (ex-)medewerkers vóór 2004 uit dienst zijn getreden.

Een laatste relevante factor die de representativiteit bepaalt betreft de beschikbaarheid van informatie over gezondheid en informatie over verstorende factoren (zie Hoofdstukken 4 en 6).

4 Gegevens over gezondheid en ziekte

4.1 Ziekten die gerelateerd kunnen zijn aan chroom-6

Het RIVM heeft een indeling gemaakt van niet-omkeerbare aandoeningen die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt (Hessel et al., 2018). Dit onderzoek zal zich, voor zover mogelijk, in eerste instantie richten op deze ziekten en nadelige gezondheidseffecten.

a) Chroom-6 **kan** bij mensen de volgende ziekten veroorzaken (uit de huidige wetenschap komen voldoende aanwijzingen):
   - Longkanker
   - Neuskanker en neusbijholtekanker
   - Chroom-6 gerelateerd allergisch contacteczeem
   - Chroom-6 gerelateerd allergisch astma en allergische rhinitis
   - Chronische longziekten (COPD, longfibrose, interstitiële longaandoeningen)
   - Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren

b) Chroom-6 wordt ervan **verdacht** de volgende ziekte bij mensen te kunnen veroorzaken (uit de huidige wetenschap komen beperkte aanwijzingen):
   - Maagkanker

c) Het is **nog onvoldoende duidelijk** of de volgende ziekten of nadelige effecten door het werken met chroom-6 kunnen worden veroorzaakt bij mensen:
   - Effecten op de voortplanting
   - Effecten op de (embryonale) ontwikkeling
   - Aandoeningen van het afweersysteem (anders dan allergie en chronische longziekten)

Op dit moment wordt door het RIVM de literatuur tot 2019 geactualiseerd en indien aan de orde kan bovenstaande indeling worden bijgesteld.

Voor andere aandoeningen waren er geen (overtuigende) aanwijzingen uit de wetenschap tot 2016 dat chroom-6 deze ziekten bij mensen kan veroorzaken. Hier vallen ook gezondheidsproblemen onder waarover een wetenschappelijke en/of maatschappelijke discussie speelt, zoals bijvoorbeeld keel- en slokdarmkanker, en gebitsproblemen. Mogelijk zijn er nog meer aandoeningen die hypothetisch met chroom-6 blootstelling in verband kunnen worden gebracht. Voor dergelijke aandoeningen moet bekeken worden of deze ook in een epidemiologisch onderzoek kunnen worden betrokken.

Indien aan de orde zouden de resultaten van deze aandoeningen op een andere manier moeten worden beoordeeld, vergeleken met de aandoeningen waar al wel aanwijzingen in de literatuur bestaan. Dit geeft namelijk een extra onzekerheid over of het verband is veroorzaakt door chroom-6. Hiermee zou ook rekening moeten worden gehouden bij de communicatie van de resultaten.

4.2 Beschikbare gegevens over gezondheid en ziekte

4.2.1 Externe informatie op landelijk niveau

In Nederland wordt voor een aantal gezondheidseindpunten op individuele basis informatie vastgelegd bij de gehele of een deel van de bevolking.

a) Doodsoorzaken

Door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) wordt sinds 1901 bij overlijden de onderliggende doodsoorzaak routinematig geregistreerd. Dit is gedefinieerd als de ziekte of de gebeurtenis waarmee de aaneenschakeling van gebeurtenissen die tot de dood leidde, startte. Dit wordt vastgelegd voor alle personen die in de Basisregistratie Personen (BRP) zijn opgenomen. Voor de koppeling van externe gegevens met doodsoorzaken zouden persoonsgegevens van (ex-)medewerkers van Defensie nodig zijn[4].

b) Kanker

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) verzamelt sinds 1989 alle nieuwe kankerdiagnoses via alle Nederlandse ziekenhuizen (www.cijfersoverkanker.nl). Deze gegevens worden routinematig vastgelegd in de Nederlandse Kanker Registratie (NKR). Patiënten hoeven geen geïnformeerde toestemming te tekenen voor de overdracht van informatie over hun diagnose naar IKNL, maar worden hier wel over geïnformeerd. Via koppeling met de NKR kan de incidentie van alle typen kanker vanaf 1989 voor alle deelnemers aan het cohort worden vastgesteld. Essentieel voor het epidemiologisch onderzoek zijn de specifieke diagnose en datum daarvan.

Mocht het niet zondermeer mogelijk zijn te koppelen met IKNL (bijvoorbeeld omdat er toestemming nodig is) kan overwogen worden om (voor een deel van de kankers) te koppelen met de doodsoorzakenstatistiek van het CBS (hierboven beschreven). Voor kankers waar de overlevingskans klein is zou de doodsoorzakenstatistiek van het CBS een goed alternatief zijn. Gegevens over specifieke sterfte aan kanker zijn net zo belangrijk als de incidentie. Bijkomend voordeel zou zijn dat de informatie in het CBS over doodsoorzaken beschikbaar is over een veel langere periode dan de kankerregistratie, waardoor van in principe alle overledenen binnen de onderzoekspopulatie gegevens beschikbaar zijn. Dit kan belangrijk zijn voor de statistische zeggingskracht (zie ook §7.2).

c) Overige aandoeningen

Voor andere ziekten dan kanker (waaronder degene genoemd in §4.1) bestaat geen landelijk dekkend registratiesysteem. Voor deze ziekten zou alleen gebruik gemaakt kunnen worden van ziektegegevens die van een deel van de Nederlandse bevolking zijn verzameld, en dus beschikbaar kunnen zijn voor een deel van de onderzoekspopulatie van Defensie (maximaal 10%; zij Bijlage 1). Dit heeft grote invloed op de statistische zeggingskracht van het onderzoek (zie ook §7.2).

[4] Het is mogelijk om met BSN nummer maar ook met een combinatie van geslacht, geboortedatum, postcode en/of adres of overlijdensdatum personen binnen de GBA te identificeren. Bij adresgegevens is het essentieel dat een peildatum van het moment dat de desbetreffende persoon daar heeft gewoond opgegeven is.

4.2.2 *Informatie bij het CEAG*

Het CEAG heeft in het verleden geen voor epidemiologisch onderzoek relevante gezondheidsinformatie op structurele wijze verzameld, ook niet in het kader van keuringen. In het Geneeskundig Informatiesysteem DefenSie (GIDS) zijn eerstelijns patiëntendossiers opgenomen (Hardij & Leenstra 2012). Curatieve en bedrijfsgeneeskundige zorg wordt hierin geregistreerd voor militairen (dus niet voor burgerpersoneel). Klachten en diagnoses worden in GIDS geregistreerd met behulp van het *International Classification of Primary Care* (ICPC) classificatiesysteem.

Sinds 2004 is Defensiebreed ook een tandartsregistratiesysteem in gebruik voor militairen (Exquise). Hierin worden behandelcodes in plaats van diagnosecodes gebruikt. Gebitsslijtage wordt hier niet uniform in geregistreerd omdat het verschillende vormen kan aannemen. De gegevens worden 10-20 jaar bewaard.

In de toekomst zal gezondheidsinformatie wel structureel worden verzameld. Het CEAG heeft aangegeven dat het doel van de informatie over de gezondheid die zij in de toekomst zullen verzamelen is om de inzetbaarheid van het personeel te beoordelen. De bruikbaarheid en de juridische mogelijkheden om deze informatie voor een cohortonderzoek te gebruiken, moet nog worden beoordeeld.

4.2.3 *Verzamelen van gegevens via vragenlijsten*

Gegevens over ziekten kunnen worden verzameld met behulp van vragenlijsten. Hierbij moet wel worden bedacht dat informatie over de incidentie van ziekte noodzakelijk is; het nieuw optreden (nieuwe diagnose) van een ziekte met bijbehorende datum of benadering daarvan. Het gebruik van informatie verkregen via vragenlijsten is minder betrouwbaar dan het gebruik van routinematig vastgelegde gegevens o.a. omdat informatie uit vragenlijsten mogelijk gebaseerd wordt op het geheugen van de respondent. Daarnaast zou informatie over ziekten van overleden ex-medewerkers alleen via nabestaanden kunnen worden verkregen.

5 Blootstelling aan chroom-6

5.1 Benodigde gegevens over blootstelling aan chroom-6

Blootstelling aan chroom-6 bij Defensie kan bij verschillende typen onderhoudswerkzaamheden zijn opgetreden, zowel bij het aanbrengen van nieuwe verflagen als bij het uitvoeren van hoogenergetische behandelingen aan oude verflagen. Ook kan indirecte blootstelling zijn opgetreden bij werknemers die deze bewerkingen niet zelf uitvoerden maar wel in de nabijheid daarvan aanwezig waren (Van der Meer, 2018).

Gegevens over blootstelling aan chroom-6 voor een epidemiologisch onderzoek is afhankelijk van opzet en bevindingen van het blootstellingsonderzoek bij de 'overige' Defensie-locaties. In het najaar van 2019 zal er meer duidelijkheid zijn over de te volgen methode van blootstellingsbepaling en de doelgroep. Dat zal inzicht verschaffen in welk type blootstellingsinformatie er wel en niet gaat komen en voor welke locaties, functies en individuen. In het ideale geval zou het blootstellingsonderzoek een blootstellingmatrix moeten opleveren waarin voor elke locatie-functie combinatie binnen (de onderhoudsbedrijven van) Defensie een inschatting is gemaakt van de blootstelling, met waar relevant een onderscheid in tijdsperiode.

Deze schatting van de blootstelling aan chroom-6 per locatie-functie combinatie zal kwalitatief, semi-kwantitatief of kwantitatief van aard kunnen zijn. In geval van een kwalitatieve beoordeling zal de blootstelling aan chroom-6 worden uitgedrukt als 'wel' of 'niet'. In geval van een semi-kwantitatieve beoordeling kan de blootstelling aan chroom-6 worden uitgedrukt als bijvoorbeeld niet/laag/hoog, of als dimensieloze relatieve maat (Van der Meer 2018a en 2018b). In geval van een kwantitatieve schatting wordt aan elke functie een daggemiddelde blootstellingsconcentratie (in $\mu g/m^3$) toegekend.

Over de gehele arbeidsperiode bij Defensie moeten voor elk individu de locaties, functies en tijdsperioden waar gewerkt is worden bepaald (zie §5.2). Met behulp van de hierboven beschreven blootstellingmatrix kan dan vervolgens de blootstelling aan chroom-6 op individueel niveau worden bepaald in het epidemiologisch onderzoek. In het ideale geval (kwantitatieve schattingen) zal met behulp van de duur van alle functies voor elk individu in het cohort de cumulatieve blootstelling ($\mu g/m^3 \times$jaar) kunnen worden berekend. Dat zou vergelijking met andere arbeidsepidemiologische studies naar onder andere longkanker (Seidler et al., 2013) mogelijk maken.

5.2 Beschikbare gegevens over functie, locatie en tijdsperiode

Informatie over het arbeidsverleden is voor het epidemiologisch onderzoek nodig om de blootstelling aan chroom-6 te bepalen en eventueel andere blootstellingen tijdens het werk die de gezondheid kunnen beïnvloeden. Het is op dit moment nog onduidelijk of de blootstelling aan chroom-6 in kaart gebracht zal worden voor alle onderhoudslocaties van Defensie. Dit wordt momenteel uitgezocht (zie ook §5.1). Dit is echter wel onmisbare informatie voor het uitvoeren van een epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en gezondheid. Hierdoor is het nog onduidelijk welke gegevens precies nodig zullen zijn uit PeopleSoft. Om blootstelling aan chroom-6 te kunnen bepalen zal naar alle waarschijnlijk in elk geval informatie nodig zijn over de uitgevoerde functies, begin- en einddatum van de functies en de werklocatie.

5.2.1 *Gegevens in PeopleSoft*

Zoals eerder al beschreven wordt in PeopleSoft o.a. aanstelling, plaatsing, functie, rang (de laatst behaalde rang is in de praktijk gelijk aan de hoogst bepaalde rang van een militair), datum van in dienst treden en dienstverlating, en details over de deelname aan uitzendingen (uitzendlocatie, uitzendperiode, eenheid en functiegroep) vastgelegd (Hardij & Leenstra 2012). Ook van de (ex-)medewerkers die al vóór 2004 in dienst waren, is in principe het gehele arbeidsverleden (dus ook vóór 2004) beschikbaar in PeopleSoft (zie Figuur 1, §3.4.2).

In PeopleSoft wordt onderscheid gemaakt tussen ca. 8000 functies, die vergelijkbaar zijn tussen locaties. Deze functies zijn gegroepeerd in enkele tientallen codegroepen. Het is niet duidelijk hoeveel verschillende functies er bij de onderhoudsbedrijven kunnen worden onderscheiden.
Het is ook mogelijk dat er in de periode tussen 2004 en 2018 nog verschillende functiecoderingen zijn gebruikt en als zodanig in PeopleSoft zitten. Een functiecode moet daarom idealiter worden beschouwd in functie van de locatie én van de tijd.[5]

N.B. Veel (ex-)medewerkers waarvan gegevens in PeopleSoft zitten, zijn in of na 2004 in dienst gekomen. Het is te verwachten dat blootstelling aan chroom-6 na 2004 bij minder functies optrad en/of lager was. Dat kan van invloed zijn op het epidemiologisch onderzoek.

5.2.2 *Verzamelen van gegevens via vragenlijsten*

Een scenario kan zijn dat voor een relevant deel van de ex-werknemers binnen de basispopulatie systematisch vastgelegde gegevens over het arbeidsverleden (via PeopleSoft) ontbreken. Het arbeidsverleden zou na individuele toestemming verkregen kunnen worden via een vragenlijst. Hoewel dit mogelijkheden biedt om de eventueel ontbrekende groep ex-werknemers te kunnen onderzoeken, kent deze methode een drietal belangrijke nadelen:

1) Deze informatie kan onvolledig, onjuist en mogelijk vertekend zijn. Vragen naar gebeurtenissen in het verleden zijn gevoelig voor 'herinneringsbias'; het gebruik maken van het geheugen als basis voor gegevens kan een vertekenend beeld geven vanwege de selectiviteit van het geheugen voor gebeurtenissen die voor een persoon belangrijk waren. Dit effect is waarschijnlijk sterker als de gebeurtenissen verder in het verleden lagen.
2) Informatie over het arbeidsverleden van overleden ex-medewerkers zou alleen indirect via nabestaanden kunnen worden verkregen, waarbij het de vraag is hoe specifiek en betrouwbaar deze gegevens zouden zijn.
3) Er kan een mogelijk compatibiliteitsprobleem ontstaan tussen de gerapporteerde functiebenamingen en de standaard benaming van functies binnen de administratie van PeopleSoft en daardoor in de op te stellen blootstellingsmatrix.

[5] Overigens werd in eerdere systemen van de personeelsadministratie (zoals HRS; zie §3.4.1) een totaal andere codering gebruikt voor functies.

6 Andere relevante factoren

6.1 Benodigde gegevens over mogelijk verstorende factoren

Determinanten die met de blootstelling aan chroom-6 en het voorkomen van de te bestuderen ziekte samenhangen zouden het onderzochte verband kunnen verstoren. Hier dient rekening mee worden gehouden in de gegevensanalyse om vertekening van de resultaten te voorkomen. Wanneer er geen rekening mee wordt gehouden zal het onduidelijk blijven of een statistische relatie met een ziekte kan worden geduid als zijnde specifiek voor blootstelling aan chroom-6.

De volgende factoren kunnen in het onderzoek van belang zijn:
1) Geslacht; afhankelijk van de aantallen kan een keuze voor alleen mannen worden gemaakt;
4) Leeftijd;
5) Leefstijlfactoren, in het bijzonder de geschiedenis van rookgewoonten. Dit zijn belangrijke co-variabelen voor een aantal van de te bestuderen aandoeningen. Binnen een brede onderzoekspopulatie (met zowel technische als administratieve functies) kan een relatie tussen roken en de blootstelling aan chroom-6 niet op voorhand worden uitgesloten. Hierdoor kan het ook een verstorende variabele zijn.
6) Sociaal-economische status (variabelen zoals opleiding en inkomen) kan relevant zijn, maar is waarschijnlijk gerelateerd aan functie en daardoor ook aan de chroom-6 blootstelling. Voor de meeste van de te bestuderen ziekten zou sociaal-economische informatie van belang kunnen zijn als er geen gegevens over roken en andere leefstijlfactoren beschikbaar zijn.
7) In een epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en meerdere gezondheidseindpunten is het ook relevant om blootstelling aan andere chemische stoffen dan chroom-6-verbindingen voor alle functies in kaart te brengen. Dit geldt alleen als deze andere stoffen ook de te onderzoeken ziekten (zie §4.1) kunnen veroorzaken.

6.1.1 Beschikbare gegevens

In de personeelsdossiers van PeopleSoft zijn basale demografische gegevens opgenomen van de (ex-)werknemers zoals geslacht en geboortedatum. Hierin zijn geen gegevens aanwezig van de andere mogelijk relevante factoren.

Bij het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) is voor iedereen in Nederland die is ingeschreven bij de GBA informatie aanwezig over o.a. inkomen, opleidingsniveau en arbeidssituatie (zie Bijlage 2). Deze informatie is vanaf 1994 te koppelen met externe gegevens. Informatie over rookhistorie is alleen beschikbaar voor een steekproef van de volwassen Nederlanders die aan een enquête hebben meegedaan (zie Bijlage 2).

Informatie over rookgewoonten en andere leefstijlfactoren zou kunnen worden verkregen via een vragenlijst die door de deelnemers zelf wordt ingevuld.
Het blootstellingsonderzoek (zie §5.1) zal geen (gedetailleerde) informatie opleveren over andere beroepsmatige blootstellingen dan chroom-6. Blootstelling aan andere stoffen kan inherent zijn geweest aan de toepassing van de chromaathoudende verf (zoals oplosmiddelen, isocyanaten of pigmenten) of aan de hoogenergetische bewerking

van oude verflagen (zoals schuurstof, lasrook, straalgrit, andere bestanddelen oude verflagen en/of degradatieproducten). Blootstelling aan andere stoffen kan verder ook zijn opgetreden bij andere werktaken binnen de functie (zoals reinigings- en poetsmiddelen, conserveer- en afdichtmiddelen, kleefstoffen, oliën, smeermiddelen en vetten, dieselmotoremissie en asbest).

Ook blootstelling aan chroom-6 en andere chemische stoffen bij andere werkgevers kan relevant zijn. Hier kan alleen met behulp van vragenlijsten enig inzicht in verkregen worden. Hiervoor zou het volledige arbeidsverleden moeten worden gevraagd, en vervolgens worden gecombineerd met externe informatie over specifieke bedrijfstakken.

7 Gegevensanalyse en statistische zeggingskracht

7.1 Bepalen van de relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en ziekten

In de analyse wordt een vergelijking gemaakt van de incidentiedichtheid van een ziekte tussen (ex-)werknemers mét en (ex-)werknemers zonder blootstelling aan chroom-6. Dit kan gebeuren met behulp van relatieve survival analyse, waarin de tijd sinds (eerste) blootstelling tot het optreden van de ziekte wordt meegewogen. In de analyse wordt gecorrigeerd voor mogelijk verstorende factoren.

De minimale latentietijd tussen blootstelling aan chroom-6 en het optreden van longkanker is 15-20 jaar. Dit betekent dat in de analyse met een lag moet worden gewerkt, zodat een incident geval van longkanker bijvoorbeeld twee jaar na de eerste blootstelling niet aan chroom-6 kan worden toegeschreven.[6]

Personen die vanaf 2004 bij Defensie hebben gewerkt zullen worden onderzocht. De startdatum van de individuele bijdrage aan het cohort is gelijk aan de datum van indiensttreding bij Defensie, ofwel 2004. De einddatum van de individuele bijdrage aan het cohort is de vroegste van de volgende drie momenten: (1) de datum van uitdiensttreding; (2) de datum van incidentie van te bestuderen ziekte; of (3) het einde van de studieperiode, bijvoorbeeld 31-12-2019.

Informatie over het voorkomen van kanker via de NKR is vanaf 1989 beschikbaar, dus 15 jaar vóór 2004. Dit zal naar verwachting geen grote problemen opleveren voor de analyse. Bovendien zal er rekening gehouden moeten worden met de lag.

De follow-up periode is variabel; hoe eerder de datum van indiensttreding, hoe langer de follow up (in principe tot en met 2019). Voor veel deelnemers aan het cohort zal dit korter zijn dan 16 jaar (2004-2019). Een dergelijke korte follow-up is mogelijk niet lang genoeg om het verband te kunnen onderzoeken tussen blootstelling tijdens het werk en ziektes met een relatieve incubatietijd zoals longkanker.

Optie externe controlegroep
Bovenstaande beschrijving van de analyse gaat uit van een cohort dat uitsluitend bestaat uit (ex-)medewerkers van Defensie. De incidentie van ziekte wordt vergeleken tussen (ex-)medewerkers met en zonder (historische) blootstelling aan chroom-6. De groep zonder blootstelling in dat scenario kan worden beschouwd als een 'interne controlegroep'. Een voordeel van een interne controlegroep is dat blootgestelden en niet-blootgestelden waarschijnlijk redelijk vergelijkbaar zijn wat betreft leeftijd, SES, rookgewoonten en basale gezondheidsstatus, hoewel dat evengoed getest dient te worden. Daarnaast is het waarschijnlijk dat blootstelling aan andere stoffen dan chroom-6 zal voorkomen bij functies met en bij functies zonder blootstelling aan chroom-6.

[6] Doordat het moment van indiensttreding voor een gedeelte van de populatie vóór 2004 was, is het mogelijk dat *'immortal time-bias'* van invloed is op de berekeningen. Hiervan is sprake als er een onderzoeksperiode in de analyses wordt meegenomen waarin sterfte onmogelijk is. Om te bepalen of dat het geval is, kan een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd worden waarin alle personen die al voor 2004 in dienst zijn gekomen uit de berekeningen worden verwijderd.

De analyse kan worden uitgebreid met een vergelijking met een grote groep (naar verwachting voor het overgrote deel niet-blootgestelde) personen uit de algemene bevolking. Voorwaarde is dat daar hetzelfde type gegevens over gezondheid en verstorende factoren beschikbaar is als voor de (ex-)Defensiemedewerkers. Het voordeel hiervan is dat de onderzoekspopulatie zeer groot wordt. Omdat dit overwegend niet-blootgestelden zijn, zal dit de power echter slechts beperkt vergroten (zie §7.2).

Bij vergelijking met beroepsmilitairen is selectie-bias te verwachten doordat militairen gemiddeld genomen een gezonde groep vormen ('Healthy Worker Effect'). Als de meeste personen die op een onderhoudslocatie hebben gewerkt bij Defensie burgers zijn, zal dit geen probleem zijn.

Het grootste deel van externe controles zal geen beroepsmatige blootstellingen hebben (gehad) die bij Defensie voorkomen. Een deel van de Defensie-medewerkers zal naast chroom-6 ook andere beroepsmatige blootstellingen hebben gehad. Hierdoor zullen in een analyse met een externe controlegroep de effecten van blootstelling aan chroom-6 niet te onderscheiden zijn van die van blootstelling aan andere stoffen op de werkplek bij Defensie. Deze beperkingen zorgen ervoor dat het onderzoeken van een controlegroep afkomstig uit de algemene bevolking niet de voorkeur heeft.

7.2 Statistische zeggingskracht

De onderzoekspopulatie moet groot genoeg zijn om een zeker verband te kunnen aantonen met voldoende zeggingskracht ('statistische zeggingskracht' of '*power*'). De power wordt gedefinieerd als de kans dat een onderzoek een significant verschil tussen groepen zal aantonen als er ook daadwerkelijk een verschil tussen de groepen bestaat. De power wordt bepaald door de grootte van de studiepopulatie en de grootte van het verschil in uitkomst tussen de groepen; hoe zeldzamer de uitkomst en hoe kleiner het verschil tussen groepen, hoe groter de benodigde onderzoekspopulatie. Doorgaans wordt een power van 80% als acceptabel beschouwd. De significantie is de kans dat een waargenomen verschil niet door toeval is veroorzaakt. Een breed geaccepteerd significantieniveau is 95%.

De grootte van de onderzoekspopulatie is nog niet bekend. Er is daarom een indicatieve berekening uitgevoerd van het aantal (ex-)medewerkers met blootstelling aan chroom-6 dat minimaal nodig is om een relatief risico voor longkanker van 1,5 vast te kunnen stellen (zie Bijlage 3). Hieruit blijkt dat hiervoor tenminste 1400-2100 blootgestelden nodig zijn, op basis van een *worst case* blootstellingsscenario van. Bij een ziekte met een kleinere incidentie dan longkanker, zal dit aantal nog hoger liggen. Dit geldt ook als een relatief risico kleiner dan 1,5 moet worden aangetoond, wat een realistischer scenario in deze context lijkt te zijn.

8 Haalbaarheid van epidemiologisch onderzoek bij Defensie

In dit hoofdstuk worden knelpunten benoemd, die in de voorgaande hoofdstukken al aan bod zijn gekomen en als handvatten dienen voor het beoordelen van de haalbaarheid. Ook worden beslismomenten aangegeven op basis van het in de toekomst beschikbaar komen van relevante aanvullende informatie vanuit andere delen van het onderzoek bij Defensie.

8.1 Knelpunten

8.1.1 De blootstelling aan chroom-6 is vooralsnog onbekend

De Paritaire Commissie heeft het RIVM ook opdracht gegeven om de blootstelling aan chroom-6 bij Defensie (anders dan de POMS-locaties) in kaart te brengen. Op dit moment wordt prioriteit gegeven aan het ontwikkelen van een methode om de blootstelling te bepalen van (ex-)werknemers van Defensie die zijn geregistreerd met een bepaalde chronische ziekte. Voor epidemiologisch onderzoek is informatie over blootstelling bij deze groep niet voldoende. Blootstellingsinformatie is ook nodig van personen die niet ziek zijn geworden. Voor de zomer van 2020 wordt definitief bepaald of de blootstelling ook bij andere personen dan alleen zieken in kaart wordt gebracht. Het is wel de bedoeling dat geschatte blootstelling aan chroom-6 van een individu kan worden geëxtrapoleerd naar andere personen die dezelfde functie op dezelfde locatie in dezelfde tijdsperiode hebben gehad.

De blootstelling ten behoeve van een epidemiologisch onderzoek dient bovendien voor een bredere groep functies in kaart te worden gebracht. Het is immers niet waarschijnlijk dat met het blootstellingsonderzoek een volledig beeld van alle functies op de relevante locaties zal geven. Het is essentieel om voldoende blootgestelde personen te kunnen includeren om de benodigde statistische zeggingskracht te behalen (zie ook §7.2). Mogelijk geeft een overzicht van het aantal (ex-)werknemers dat in het verleden bij Defensie heeft gewerkt eerste indicatie van de haalbaarheid van het benodigde aantal blootgestelde personen. Het is echter niet gemakkelijk om personen die op een onderhoudslocatie hebben gewerkt te identificeren in PeopleSoft; deze worden niet als zodanig geregistreerd. Om dit aantal te achterhalen zal het aantal (ex-)werknemers per onderhoudslocatie in kaart gebracht moeten worden. Dit zijn veel verschillende locaties (zie §3.3). Daarbij moet worden bedacht dat hoe verder terug in het verleden, des te meer ex-medewerkers niet meer in People Soft te vinden zullen zijn. Voor die locatie zal het probleem vergelijkbaar zijn als bij de POMS-locaties (zie §3.4.3).

Onbekend is of de blootstelling aan chroom-6 met *voldoende zekerheid* in kaart zal worden gebracht om als input voor een epidemiologisch onderzoek te kunnen dienen. Vooralsnog is onvoldoende duidelijk in welke typen nieuwe verf en oude verflagen chroom-6 aanwezig is geweest. Het doen van de aanname dat chroom-6 aanwezig was is niet afdoende voor een epidemiologisch onderzoek.

In december 2019 is een definitieve versie te verwachten van de vragenlijst om de blootstelling kaart te brengen. Het is nu nog niet duidelijk of deze vragenlijst ook zal worden gebruikt bij het blootstellingsonderzoek bij niet-zieke personen.

8.1.2 *Overige ontbrekende informatie*

Zoals het er nu naar uitziet zal al het optreden van kanker kunnen worden onderzocht voor alle (ex-)medewerkers van Defensie. Andere ziekten zijn niet routinematig in kaart gebracht voor de hele Nederlandse bevolking, en het gebruik van doodsoorzaken is voor veel ziekten minder relevant. Hierdoor zal informatie missen van een groot deel van de onderzoekspopulatie. Hetzelfde geldt voor leefstijl, waaronder rookgedrag nu en in het verleden. Een beperking is verder dat de blootstelling aan andere gevaarlijke stoffen niet in kaart zal worden gebracht. Hierdoor ontbreekt informatie die het te onderzoeken verband tussen chroom-6-blootstelling en gezondheid kan beïnvloeden en de duiding van de resultaten belemmert.

Uitgezocht moet worden of deze ontbrekende informatie aangevuld kan worden met behulp van vragenlijsten. Hiervoor zou in ieder geval een individuele benadering met geïnformeerde toestemming nodig zijn.

8.1.3 *Representativiteit van de onderzoekspopulatie*

In overleg met de Paritaire Commissie is besloten om voor het onderzoek uit te gaan van (ex-)medewerkers van Defensie die zijn geregistreerd in PeopleSoft. Dit personeelsbestand geeft een compleet beeld van personen die al in dienst waren bij Defensie in 2004 of daarna in dienst zijn gekomen. Personen die na 2004 uit dienst zijn gegaan of zijn overleden worden niet uit het bestand verwijderd. Hiermee zullen echter niet alle personen met relevante blootstelling aan chroom-6 kunnen worden onderzocht. Het is te verwachten dat als er blootstelling heeft plaatsgevonden aan chroom-6, dit mogelijk vaker voorkwam bij personen die langer geleden bij Defensie hebben gewerkt. Het is dan ook zeer waarschijnlijk dat een relevante groep blootgestelde personen gaat worden gemist.

Zoals hierboven beschreven zijn de digitale systemen van de personeelsadministratie van vóór 2004 niet goed bruikbaar voor dit onderzoek. De optie zou kunnen worden onderzocht om via pensioenfondsen (ABP) ex-medewerkers van Defensie te identificeren die vóór 2004 de actieve dienst hebben verlaten. Mogelijk zijn deze personen (op individuele basis) vervolgens wel op te zoeken in de oudere systemen zoals HRS. Mogelijk kunnen deze personen ook direct worden benaderd via het ABP. Om te bepalen of dit daadwerkelijk een optie is dient een aantal zaken eerst uitgezocht te worden:

- Zijn namen van personen die eventueel uit de administratie van het ABP te halen zijn terug te vinden in de oudere personeelsbestanden?
- Heeft het ABP een compleet overzicht van alle (ex-)medewerkers van Defensie? Bijvoorbeeld: worden personen (ex-werknemers of nabestaanden) uit het bestand verwijderd op het moment dat zij geen aanspraak meer maken op pensioen?
- Heeft het ABP voldoende informatie over het arbeidsverleden bij Defensie? Daarbij wordt gedacht aan datum van uitdiensttreding, werklocaties of uitgevoerde functies.
- Is het juridisch gezien toegestaan om personen via het ABP te benaderen? Een juridische vraag is verder of gegevens die het ABP beschikbaar heeft, gebruikt mogen worden voor wetenschappelijk onderzoek en onder welke voorwaarden daar toestemming voor nodig is.

8.2 Beslismomenten en stappenplan

In §8.1 is een aantal beslismomenten geïdentificeerd die hieronder kort worden samengevat:

1) In het najaar van 2019 wordt meer informatie verwacht over de aantallen (ex-)medewerkers die op de onderhoudslocaties van Defensie hebben gewerkt en in PeopleSoft staan geregistreerd. Dit geeft inzicht in de grootte van de basispopulatie.
2) In december 2019 wordt duidelijk hoe nauwkeurig de blootstelling aan chroom-6 in gebracht zal worden onder zieken. Dit zal een indicatie kunnen geven over de mogelijke karakterisering van de blootstelling voor een epidemiologisch onderzoek.
3) Vóór de zomer van 2020 wordt definitief bepaald of de blootstelling ook bij andere personen dan alleen zieken in kaart wordt gebracht. Dan zal er meer inzicht komen in het totaal aantal blootgestelden in de populatie en kan daarmee de statistische zeggingskracht worden beoordeeld.

Als duidelijk is geworden dat het blootstellingsonderzoek bij Defensie voldoende input oplevert voor een epidemiologisch onderzoek, zijn de volgende stappen in elk geval ook nog nodig om de haalbaarheid verder te onderzoeken:

1) Er dient juridisch te worden uitgezocht onder welke voorwaarden welke gegevens kunnen worden gebruikt. Er moet bijvoorbeeld uitgezocht worden wat de noodzaak is van individuele toestemming. Binnen het onderzoek naar chroom-6 bij NS is al een en ander uitgezocht over deze juridische aspecten, maar het is mogelijk dat de situatie bij Defensie anders is (bijvoorbeeld omdat de werkgever een overheidsinstantie is). Daarnaast is het CEAG momenteel al aan het uitzoeken of toestemming van personeel van Defensie vereist is om wetenschappelijk onderzoek uit te voeren.
2) Mits het onderzoek toch uitgebreid dient te worden met personen die al vóór 2004 uit dienst zijn gegaan, moet o.a. worden uitgezocht over welke (personeels-)informatie het ABP beschikt (zie §8.1.3).
3) Uitgezocht moet worden of ontbrekende informatie over o.a. leefstijl en het voorkomen van gezondheid aangevuld kan worden met behulp van vragenlijsten.

Als de blootstelling aan chroom-6 voor voldoende functies in kaart zal kunnen worden gebracht, én de aantallen blootgestelden groot genoeg zijn voor voldoende statistische zeggingskracht, zal een epidemiologisch onderzoek in elk geval nog de volgende zwakheden bevatten:

- Ziekten anders dan kanker kunnen niet worden onderzocht;
- wanneer het onderzoek beperkt zal worden tot personen die zijn opgenomen in PeopleSoft, betreft het niet de meest relevante periode van blootstelling aan chroom-6;
- er zal beperkte informatie zijn over blootstellingen anders dan chroom-6;
- er is geen structurele informatie over roken en andere verstorende factoren;
- de follow-up periode zal mogelijk te kort zijn om het verband te kunnen onderzoeken tussen blootstelling en ziekten met een relatief lange incubatietijd zoals longkanker.

Een aantal van deze zwakheden zou kunnen worden ondervangen door informatie te verzamelen via vragenlijsten, maar dat zou een grote inspanning vergen en beperkingen voor het onderzoek opleveren, waaronder een lage respons en daardoor kleinere aantallen en lagere power.

9 Conclusies

Uitgezocht is wat er tot nu toe bekend is over de haalbaarheid van een epidemiologisch onderzoek bij Defensie naar de relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en ziekten. De mogelijke opzet en beschikbare gegevens zijn in kaart gebracht. Hierbij is een aantal knelpunten geïdentificeerd. De haalbaarheid kan nu nog niet definitief worden bepaald. Wel zijn beslismomenten aangegeven wanneer naar verwachting essentiële aanvullende informatie beschikbaar komt.

Het belangrijkste knelpunt betreft het karakteriseren van de blootstelling aan chroom-6. Het is nu nog onduidelijk welke informatie zal worden verzameld, en bij welke groepen personen. Het is essentieel voor een epidemiologisch onderzoek dat de blootstelling in kaart gebracht wordt en bij voldoende personen. In de loop van het onderzoek komt via andere werkpakketten essentiële informatie beschikbaar over het type blootstellingsinformatie en de mogelijke aantallen blootgestelde personen. Pas wanneer deze informatie beschikbaar komt, zal de haalbaarheid goed kunnen worden geëvalueerd.

Als dit voor voldoende personen bruikbare gegevens oplevert, zal moeten worden bekeken wat de juridische voorwaarden zijn van het gebruik van de verschillende typen gegevens voor onderzoek.

Het onderzoek zal ook een aantal beperkingen hebben die niet afhangen van bovenstaande beslispunten. De onderzoeksperiode is waarschijnlijk niet de meest relevante periode voor blootstelling aan chroom-6 bij Defensie. Daarnaast zal objectieve informatie voor alle personen in PeopleSoft over andere ziekten dan kanker ontbreken. Ook ontbreekt informatie over verstorende factoren en over blootstelling aan andere stoffen waardoor de resultaten van epidemiologisch onderzoek mogelijk vertekend zijn.

10 Referenties

CBS (2019). https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/methoden/onderzoeksomschrijvingen/korte-onderzoeksbeschrijvingen/gezondheidsmonitor . (Geraadpleegd juni 2019)

Hardij & Leenstra (2012) Zelfdoding onder veteranen. Haalbaarheidsstudie. CEAG. Commando DienstenCentra Ministerie van Defensie.

Hessel EVS, Staal YCM, Piersma AH, Ezendam J (2018). Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Indeling in categorieen van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling. RIVM Rapport 2018-0166.

NCvB (2019). https://www.beroepsziekten.nl/sites/default/files/documents/NCVB_Beroepsziekten_in-cijfers-2018.pdf . (Geraadpleegd juni 2019)

NIVEL (2019). https://www.nivel.nl/nl/zorgregistraties-eerste-lijn/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn. (Geraadpleegd juni 2019)

NL POMS 1983-2006 (CAOP melders documenten).

Leeman WR, Kwantes JH, Voogd E, KroeseR ED. Normen en recht op bescherming algemeen. Rapport TNO2016 R11839.

Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L, et al. (2013). Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health 86(8): 943-955.

Van Kempen E, Rijs K. Het vóórkomen van sterfte, ziekten, aandoeningen en gezondheidsklachten onder ex-POMS-medewerkers. RIVM Rapport 2018-0055.

Van der Meer N, Zaat V, Houba R, Kromhout H. (2018). Eindrapport WP4 Blootstelling. Blootstelling aan chroom-6 op de NL-POMS-sites 1984-2006. ISBN/EAN: 978-90-393-6994-4

Quick Scan chroom(VI)-werkzaamheden bij Defensie. XPWnr 2015022354. Commando DienstenCentra, Defensie Gezondheidszorg Organisatie, CEAG, 2015.

11 Bijlage 1: Externe gegevensbronnen van gezondheid en ziekte

- Het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) houdt een landelijke registratie bij op basis van de meldingen van beroepsziekten die arbodiensten en bedrijfsartsen in Nederland krachtens de Arbowet verplicht zijn door te geven aan het NCvB (NCvB 2019). Ziekten waarvoor de relatie met het werk moeilijk (direct) te leggen is, zijn ondervertegenwoordigd in deze registratie. Daarnaast maakt het NCvB gebruik van peilstations.

- Binnen de NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn worden routinematig Elektronische Medische Dossiers van patiënten van ruim 500 Nederlandse huisartsenpraktijken verzameld (NIVEL 2019). Deze praktijken liggen verspreid over het hele land, en ongeveer 10% van de bevolking is ingeschreven bij één van deze huisartsenpraktijken.

- De CBS Gezondheidsmonitor is een enquête die eens in de vier jaar wordt voorgelegd aan een steekproef van ongeveer 400.000 personen van 19 jaar en ouder (CBS 2019). Hierbij worden landelijke cijfers verkregen over (determinanten van) gezondheid. Rekening houdend met een respons van ongeveer 50%, betreffen de beschikbare gegevens ongeveer 1,5% van de volwassen Nederlandse bevolking. Binnen het CBS zijn gegevens uit de Gezondheidsmonitor op individueel niveau te koppelen met andere gegevens. Koppeling binnen het CBS gebeurt door gebruik te maken van de gemeentelijke basisadministratie (GBA), die eind 1994 is ingevoerd. Koppeling binnen het CBS is dus alleen mogelijk vanaf 1994.

12 Bijlage 2: CBS-gegevens over andere relevante factoren

- Inkomen:
  Het integraal huishoudens/persoonlijk inkomen is bij CBS beschikbaar voor alle Nederlanders die staan ingeschreven in de GBA vanaf 2003.

- Opleidingsniveau:
  "*Het bestand HOOGSTEOPLJJJJTABVV, ook wel bekend onder de naam Opleidings-niveaubestand, vertegenwoordigt het hoogst behaalde en hoogst gevolgde opleidingsniveau van de Nederlandse bevolking op peilmoment (1 oktober van jaar JJJJ). et bestand is gebaseerd op gegevens uit diverse registers en de Enquête BeroepsBevolking (EBB). Door het gebruik van meerdere (jaargangen van) bronnen heeft HOOGSTEOPLJJJJTABVV een zeer hoge dekkingsgraad (2015: bijna 11 miljoen personen) die bovendien jaarlijks toeneemt. Alhoewel de dekkingsgraad hoog is, vertegenwoordigt het bestand niet de gehele doelpopulatie. De informatie is voor een deel van de bevolking integraal en voor de overige personen op steekproefbasis (EBB). Het bestand bevat daarom een ophooggewicht (GEWICHTHOOGSTEOPL).*"
  (https://www.cbs.nl/nl-nl/onze-diensten/maatwerk-en-microdata/microdata-zelf-onderzoek-doen/microdatabestanden/hoogsteopltab-hoogst-behaald-gevolgd-opleidingsniveau)

- Arbeidssituatie:
  Informatie over het al dan niet hebben van een baan/uitkering/etc is onderverdeeld in werknemer particulier bedrijf, ambtenaar, directeur-grootaandeelhouder, zelfstandige, overig actief, ontvanger werkloosheidsuitkering, bijstandontvanger, ontvanger van overige sociale voorzieningen, arbeidsongeschikte, pensioenontvanger tot 65 jaar, pensioenontvanger 65 jaar e.o., student, overig niet actief, zonder inkomen.

- Beroep:
  De Enquete Beroepsbevolking, alleen een steekproef (dus geen gegevens beschikbaar voor alle Nederlanders), vanaf 1987.

- Roken (nu en in het verleden), astma en COPD:
  De gezondheidsenquete, alleen een steekproef (dus geen gegevens beschikbaar voor alle Nederlanders), vanaf 1981.

13 Bijlage 3: Details van de powerberekening

Achtergrondinformatie powerberekening
Design: Retrospectief dynamisch cohort
Populatie: (Ex-)medewerkers Defensie (optie: alleen mannen)
Startdatum individuele bijdrage aan cohort: Datum indiensttreding bij Defensie (optie voor sensitiviteitsanalyse: 2004)
Einddatum individuele bijdrage aan cohort: Ofwel datum uitdiensttreding, ofwel datum incidentie te bestuderen ziekte, ofwel 31-12-2019 (de vroegste van deze drie)
Blootstelling: Voor elke locatie-functie-kalenderjaar combinatie moet de blootstelling aan chroom-6 worden bepaald. Voor elk individu in het cohort zou dan voor elke functie die hij heeft gehad, de blootstelling aan chroom-6 kunnen worden bepaald. Voor de poweranalyse gaan we uit van een binaire blootstellingsvariabele (wel of niet). Voor elke functie is de begin- en einddatum bekend. Hierdoor kan een individu in het cohort bijdragen aan zowel het aantal persoonsjaren blootgesteld als het aantal persoonsjaren niet-blootgesteld.
Gezondheidseindpunten: Nieuw optreden van geselecteerde ziekten, waaronder longkanker. Uitgegaan wordt van een koppeling met de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).
Analyse: Vergelijking van de incidentiedichtheid van longkanker tussen (ex-)werknemers met en zonder blootstelling aan chroom-6 d.m.v. relatieve survival analyse.

Uitgangspunten voor powerberekening:
- Gemiddeld aantal persoonsjaren per deelnemer: **20 jaar**
- Alleen **mannen**
- Tweezijdig significantieniveau (1-alpha): **95%**
- Power(1-beta): **80%**
- Verhouding populatiegrootte niet-blootgestelden/blootgestelden: Nog niet bekend; voor de berekeningen kunnen we een verhouding aannemen van **10:1**.
- Verwachte incidentie onder niet-blootgestelden: **87,75** nieuwe gevallen van longkanker per 100.000 mannen per jaar (bron: IKNL)
- Risk Ratio: **1,5**. Dit is bepaald op basis van een worst-case blootstellingsscenario:
  - Uitgangspunt: Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L, et al. (2013). Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health 86(8): 943-955.
  - Hierbij is een lineaire dosis-responsrelatie afgeleid voor het verband tussen cumulatieve inhalatoire blootstelling aan chroom-6 en longkanker: RR = 1,75 $\times$ C +1. Hierbij staat RR voor relatief risico en C voor de cumulatie blootstelling in mg/m$^3\times$jaren.
  - We gaan hierbij uit van een *worst case* scenario: alle blootgestelden hebben een cumulatieve blootstelling aan chroom-6 van 300 µg/m$^3\times$jaar gehad (bijvoorbeeld 20 jaar lang werken met een daggemiddelde concentratie chroom-6 van 15 µg/m^3).
  - Volgens de dosis-respons relatie levert dit een relatief risico voor longkanker op van 1,5.

Resultaten voor twee verschillende benaderingen, berekend met *R* software:

1) Exponential Survival Function; Palta M and Amini SB. (1985), Consideration of covariates and stratification in sample size determination for survival time studies in Journal of Chronic Diseases, 38(9):801-809.
   Benodigde populatiegrootte bij hierboven vermelde uitgangspunten is 23.471 personen; bij een verhouding blootgesteld : niet-blootgesteld van 1:10 betekent dat **2134** blootgestelden.
2) Freedman's formula; L.S. Freedman (1982), Tables of the number of patients required in clinical trials using logrank test, Statistics in Medicine, 1, 121-129.
   Benodigde populatiegrootte bij hierboven vermelde uitgangspunten is 15.309 personen; bij een verhouding blootgesteld : niet-blootgesteld van 1:10 betekent dat **1392** blootgestelden.

N.B. De verhouding niet-blootgestelden/blootgestelden van 10:1 is een aanname, waar de bevindingen van het blootstellingsonderzoek uiteindelijk meer duidelijkheid over zullen geven. Echter, als de berekeningen hierboven worden herhaald met een iets andere verhouding zoals 5:1 of 20:1 veranderen de benodigde aantallen blootgestelden niet in grote mate.