



Achtergrondinformatie leukemie en lymfklierkanker

Deelrapportage leukemie en lymfklierkanker

In de Verenigde Staten (VS) is de afgelopen jaren in de media melding gedaan van meerdere gevallen van leukemie en lymfklierkanker onder jonge voetballers (in het bijzonder keepers) die hadden gesport op kunstgrasvelden met rubbergranulaat. Naar aanleiding van recente berichten in de Nederlandse media waarin werd verwezen naar dit signaal en een vergelijkbaar signaal in Schotland, wordt hierna de rol besproken van omgevingsfactoren in het ontstaan van leukemie en lymfklierkanker bij kinderen en jongeren. Vervolgens wordt het voorkomen van leukemie en lymfklierkanker in Nederland beschreven, met inbegrip van eventuele veranderingen in de tijd.

Risicofactoren voor leukemie en lymfklierkanker

Leukemie en lymfklierkanker (ook wel kwaadaardig lymfoom genaamd) zijn verzamelnamen van verschillende kwaadaardige aandoeningen van het bloedvormend weefsel respectievelijk het lymfestelsel. Beide groepen van aandoeningen zijn sterk gerelateerd. Het ontstaan van kwaadaardige aandoeningen zoals leukemie en lymfklierkanker is een complex samenspel tussen genetische factoren en omgevingsfactoren. Genetische afwijkingen in bloed- en lymfecellen maken de ene persoon gevoeliger voor externe risicofactoren dan de andere.

Risicofactoren voor leukemie bij kinderen

De Gezondheidsraad heeft eind 2012 de wetenschappelijke literatuur samengevat over de rol van omgevings- en andere factoren in het ontstaan van leukemie bij kinderen.¹ Blootstelling aan ioniserende straling is tot nu toe de enige omgevingsfactor waarmee wetenschappelijk een oorzakelijk verband met leukemie is aangetoond. Andere factoren die waarschijnlijk een rol spelen, zijn blootstelling aan hoge concentraties van kankerverwekkende stoffen, zoals benzeen, diverse bestrijdingsmiddelen en sigarettenrook. De raad stelde vast dat leukemie bij kinderen wordt veroorzaakt door een complex samenspel van genetische factoren en omgevingsinvloeden, sommige ook beschermend. De raad concludeerde dat het niet gemakkelijk is om een helder beeld te krijgen van de rol die afzonderlijke omgevingsfactoren spelen bij het ontstaan van kinderleukemie. De belangrijkste conclusie is dan ook dat het merendeel van de gevallen van kinderleukemie niet verklaard kan worden, en dat slechts een klein deel te voorkómen zal zijn.

Met behulp van een vergelijkbare zoekstrategie heeft het RIVM de wetenschappelijke literatuur tot eind 2016 op hoofdlijnen gescreend (zie Bijlage A voor de zoekstrategie). In de epidemiologische literatuur zijn geen overzichtsartikelen gevonden die tot nieuwe inzichten leiden. Zo bevestigt recent internationaal onderzoek dat vooral hoge blootstelling aan kankerverwekkende stoffen van de ouders, bijvoorbeeld door roken

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

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

¹ Childhood leukaemia and environmental factors. Health Council of the Netherlands, 2012/33

of beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, het risico op leukemie bij hun kinderen kan verhogen. Anderzijds verlagen borstvoeding en het op jonge leeftijd bezoeken van een kinderdagverblijf waarschijnlijk het risico op kinderleukemie.

Risicofactoren voor lymfklierkanker bij kinderen en jongeren

Uit het oriënterend literatuuronderzoek blijkt dat sommige auto-immuun aandoeningen het risico op bepaalde subtypen van lymfklierkanker kunnen verhogen. Omgevingsfactoren die het risico van sommige typen lymfklierkanker kunnen verhogen, zijn een hoge blootstelling aan kankerverwekkende stoffen, zoals sigarettenrook, of bijvoorbeeld intensief huishoudelijk gebruik van insecticiden. Een allergische aanleg kan daarentegen het risico op sommige typen lymfklierkanker verlagen.

Conclusie

Genetische factoren zijn belangrijk bij het ontstaan van leukemie en lymfklierkanker bij kinderen en jongeren. Deze maken de één gevoeliger voor risicofactoren dan de ander. Het gaat feitelijk om een complex samenspel van diverse genetische- en omgevingsfactoren. De meeste ziektegevallen kunnen niet worden voorkomen en het zal vermoedelijk nooit mogelijk zijn om de oorzaak van individuele ziektegevallen te achterhalen.

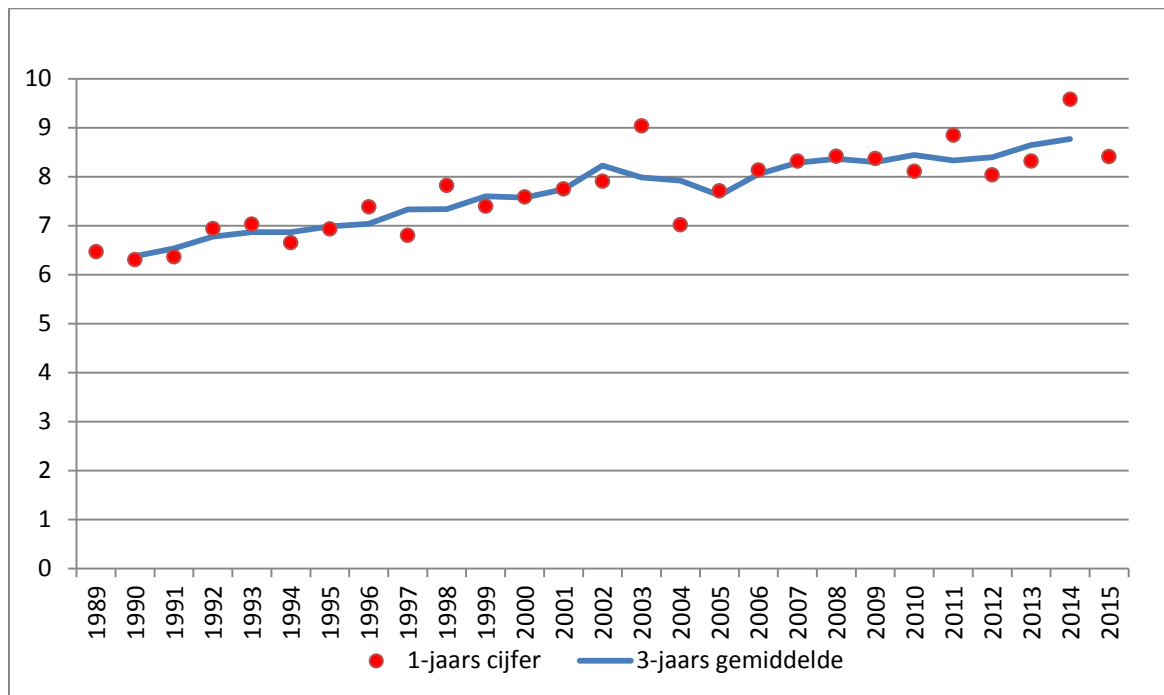
Trends in incidentie leukemie en lymfklierkanker bij kinderen en jongeren in Nederland

Het voorkomen van leukemie en lymfklierkanker kan onderzocht worden aan de hand van gegevens van kankerregistraties. In Nederland bestaan twee kankerregistraties: één registratie voor kanker op alle leeftijden (Nederlandse Kankerregistratie, NKR) en één registratie specifiek voor kinderen tot 18 jaar (Stichting Kinderoncologie Nederland, SKION). Voor deze rapportage heeft het RIVM gebruik gemaakt van de gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR), aangezien die niet alleen gegevens voor kinderen, maar ook voor de groep jongvolwassenen van 18 jaar en ouder bevat. Zie Bijlage B voor een nadere toelichting op deze data en de indeling van de relevante aandoeningen.

Uit gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat er in de periode 2006-2015 bij bijna 2300 kinderen onder de 18 jaar een diagnose leukemie of lymfklierkanker is gesteld. Het gaat hierbij om ongeveer 40% van alle soorten kanker bij kinderen onder de 18 jaar (NKR, 2016). Bij kinderen tot 15 jaar gaat het meestal om (acute lymfatische) leukemie. Vanaf 15 jaar komt vaker lymfklierkanker voor, met name (non-)Hodgkinlymfomen.

In een analyse van de NKR-gegevens is de voor leeftijd en geslacht gestandaardiseerde incidentie van leukemie en lymfklierkanker berekend voor jongeren van 10-29 jaar. De incidentie wordt uitgedrukt als het aantal nieuwe ziektegevallen per 100.000 personen per jaar. De leeftijdsgroep van 10-29 (zowel kinderen als jongvolwassenen) is geselecteerd omdat deze het meest overeenkomt met de leeftijdsgroep waarover in de VS onrust is ontstaan vanwege de veronderstelde relatie

met sporten op kunstgras (rubbergranulaat). De onderstaande analyses hebben steeds betrekking op deze leeftijdsgroep (10-29 jaar). De incidentie van leukemie en lymfklierkanker bij kinderen en jongeren van 10-29, voor de periode van 1989-2015, staat weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Gestandaardiseerde incidentie van leukemie en lymfklierkanker bij jongeren van 10-29 jaar (per 100.000); weergegeven per jaar en als 3 jaars voortschrijdend gemiddelde.

Door de relatief kleine aantallen treedt er altijd een zekere variatie op van jaar tot jaar. Naast de aantallen voor elk jaar (rode punten) is daarom eveneens een 3 jaars voortschrijdend gemiddelde bepaald en in de grafiek opgenomen (blauwe getrokken lijn). Deze lijn verbindt de punten die zijn berekend als de gemiddelde waarde van het actuele, voorafgaande en volgende jaar. De incidentie van leukemie en lymfklierkanker is sinds de jaren 90 geleidelijk toegenomen van 6,4 tot 8,8 per 100.000 jongeren van 10-29 per jaar. Aangezien de incidentie bij mannen wat hoger is dan bij vrouwen, komt dit overeen met ongeveer 200 jongens en mannen en 160 meisjes en vrouwen in 2015. Vervolgens is de trend in de incidentie onderzocht over de gehele periode waarover cijfers beschikbaar zijn (1989-2015). Over deze periode van 27 jaar is er voor de leeftijdsgroep 10-29 een lichte, maar statistisch significante toename in de incidentie aantoonbaar van gemiddeld circa 4 gevallen per jaar in Nederland. Aanvullend is onderzocht of er in deze periode ook een verandering van de trend is opgetreden in de vorm van een versnelling of vertraging. Dit bleek niet het geval, ook niet als dit voor beide geslachten apart werd bekeken. Met deze analyse zouden we naar verwachting in staat zijn geweest een verandering te detecteren in de trend van leukemie en lymfklierkanker onder de groep 10-29 jarigen in Nederland

in de orde grootte van 2 – 3 personen per jaar, zonder overigens inzicht te bieden waardoor die verandering is veroorzaakt.

Conclusie trends

Uit de analyse kwamen geen signalen naar voren dat er in de periode 1989-2015, op enig moment, een trendbreuk is opgetreden in de incidentie voor leukemie en lymfklierkanker.

Beschouwing trends in leukemie en lymfklierkanker

In 2012 concludeerde de Gezondheidsraad op basis van registratiedata van de Stichting Kinderoncoologie Nederland, dat de incidentie van leukemie bij kinderen (0-14) het laatste decennium van de 20e eeuw was gestegen. Deze toename is in het eerste decennium van de 21e eeuw gestopt of gekeerd. RIVM-onderzoek met gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie naar de variatie in leukemie bij kinderen en jongeren (0-19 jaar) in de periode 1995-2010 toonde geen statistisch significante 'clustering' in tijd of plaats (Mulder et al, 2014).

Ook internationale publicaties beschrijven het verloop in de tijd in de incidentie van leukemie en lymfklierkanker. Voor leukemie en lymfklierkanker bij kinderen en jongeren tot 19 jaar zijn wereldwijd in de periode 1978-2007 geen grote veranderingen waargenomen (Linnet, 2016). Gemiddeld over alle leeftijdsgroepen is in Australië in de periode 1980-2009 een geleidelijke toename beschreven in lymfklierkanker (van Leeuwen, 2014). In de VS wordt tegen het einde van de periode 2001 tot 2012 een daling beschreven van lymfklierkanker, maar de trends variëren per subtype (Teras, 2016). Europese cijfers zijn in voorbereiding in het kader van het ACCIS -project².

Betekenis voor eventuele relatie met sporten op kunstgras

In de vorige paragraaf is inzicht geboden in de trends van leukemie en lymfklierkanker in de afgelopen 27 jaar. Hoewel het vergelijken van trends in mogelijke risicofactoren en eventuele effecten niets zegt over een oorzakelijke relatie, is ervoor gekozen om toch inzicht te geven in het verloop van de incidentie van leukemie en lymfklierkanker in Nederland.

Kunstgrasvelden met rubbergranulaat zijn in Nederland vanaf 2001 geleidelijk geïntroduceerd. In 2015 bestond ongeveer 30% van de voetbalvelden uit kunstgras, grotendeels voorzien van rubbergranulaat. Uit de analyse van de cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat de trend in de incidentie van leukemie en lymfklierkanker voor de leeftijdsgroep 10-29 jarigen niet significant is veranderd in de afgelopen 27 jaar.

Dus ook sinds het begin van de (geleidelijke) invoering van rubbergranulaat op kunstgras in 2001 is er tot het jaar 2015 geen extra toename in leukemie en lymfklierkanker in Nederland opgetreden onder deze leeftijdsgroep, anders dan de geleidelijke toename die er al voorafgaand aan de invoering plaats vond.

² ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System

Deze trendanalyse is vrij gevoelig een eventuele verandering van enkele extra gevallen van leukemie en lymfeklierkanker per jaar in Nederland zou op deze manier al zijn gedetecteerd. Anderzijds is de zeggingskracht van de analyse beperkt omdat het slechts een beschrijving is van de afwezigheid van een trendbreuk in de incidentie. Daarbij kon geen rekening worden gehouden met bijvoorbeeld verandering in de voor leukemie en lymfeklierkanker bekende risicofactoren. De gegevens over ziekte en mogelijke risicofactoren waren namelijk in het kader van deze inventarisatie niet op individueel niveau beschikbaar. Er kon bij deze globale trendanalyse ook geen rekening worden gehouden met onder meer:

- andere verklaringen voor veranderingen in trends (bijvoorbeeld op het niveau van diagnostiek);
- latentietijd (periode tussen de blootstelling aan risicofactoren en het optreden van een ziekte).

Gezien deze onzekerheden zijn de uitkomsten van enkele lopende Amerikaanse studies van belang, ook omdat kunstgras met rubbergranulaat in de VS eerder is toegepast dan in Nederland. Indien er een relatie zou bestaan, is het aannemelijk dat deze eerder in de VS dan in Nederland aangetoond kan worden. Een toelichting op enkele lopende internationale studies en de implicaties daarvan voor de situatie in Nederland staat beschreven in de volgende paragraaf.

Onderzoek naar sporten op kunstgras en leukemie of lymfeklierkanker³?

Wat is er bekend over het verband tussen leukemie of lymfeklierkanker en voetballen op kunstgras?

Signaal uit de Verenigde Staten; database

De basis voor de ongerustheid over een verband tussen leukemie en het voetballen (keepen) op kunstgrasvelden, is een verzameling gegevens van een Amerikaanse keeperstrainer uit Washington State (VS). Zie een beschrijving van deze dataverzameling in Bijlage C. Omdat zij om zich heen enkele jonge voetbalkeepers met kanker zag, houdt ze sinds 2014 een lijst bij van kankerpatiënten die op kunstgras (met rubbergranulaat) sporten of hebben gesport. Mensen kunnen zichzelf, of hun kind, aanmelden voor deze database. De lijst is opgesteld om wetenschappelijk onderzoek naar de relatie rubbergranulaat en kanker te stimuleren. De informatie zelf is niet voor wetenschappelijke doeleinden verzameld. Door de wijze van verzamelen (zelfrapportage) heeft de database dan ook tekortkomingen om conclusies te trekken over een verband tussen voetballen/keepen op kunstgras en het optreden van leukemie of lymfeklierkanker; de volledigheid is onbekend en ook is het waarschijnlijk dat er selectie is opgetreden.

Momenteel bekijkt het Ministerie van Gezondheid van de staat Washington in de VS hoe de cijfers uit de betreffende database zijn te interpreteren. Daartoe wordt de database vergeleken met de gegevens uit de kankerregistratie van de staat Washington.

³ Kwaadaardige lymfomen

Vervolgens is het doel te onderzoeken of er sprake is van een verhoogd risico van specifieke typen kanker onder voetballers, in het bijzonder onder keepers. Hierover zal naar verwachting in het vroege voorjaar van 2017 worden gerapporteerd. Tot die tijd kan het RIVM op grond van de gegevens uit deze database geen conclusie trekken over het verband tussen het sporten op kunstgras en het risico op leukemie en lymfklierkanker.

Tweede studie in de VS (Californië)

Naar aanleiding van het hiervoor genoemde signaal is in California (VS) een wetenschappelijk onderzoek gedaan (Bleyer en Keegan; zie een beschrijving van dit onderzoek in Bijlage D). De studie is nog niet in een wetenschappelijk tijdschrift gepubliceerd, maar er is wel informatie over de resultaten beschikbaar⁴. Het onderzoek toetst de veronderstelling dat er een verband is tussen voetballen op kunstgras (met rubbergranulaat) en de incidentie van lymfklierkanker.

Daarvoor maken de auteurs gebruik van twee kankerregistraties in de VS en in Californië. Het voorkomen van lymfklierkanker wordt vergeleken met de geografische spreiding van kunstgrasvelden (VS) of de dichtheid van kunstgrasvelden met rubbergranulaat (Californië). Hierbij is gebruik gemaakt van gegevens die op ruimtelijk geaggregeerde schaal voorradig waren, maar waaraan geen individuele persoonskenmerken gekoppeld waren. Dit soort onderzoek wordt ook wel ecologisch onderzoek genoemd. De zeggingskracht van zulk soort onderzoek is minder groot dan van onderzoeken waarbij wel gebruik kan worden gemaakt van individuele persoonskenmerken (zoals leeftijd, geslacht, leefstijlgewoonten, adresgegevens etc.). Uit de voorlopige resultaten van deze studie komen geen aanwijzingen dat er een verband zou bestaan tussen het sporten op kunstgrasvelden en een verhoogd risico op lymfklierkanker. Er is geen trend in de tijd zichtbaar in de incidentie van lymfklierkanker in gebieden waar de meeste kunstgrasvelden liggen. Ook is geen sprake van een verhoogde incidentie van lymfklierkanker in die gebieden in California waar de meeste kunstgrasvelden liggen.

De auteurs geven aan dat de studieresultaten niet uitsluiten dat kunstgrasvelden kunnen bijdragen aan de incidentie van lymfklierkanker, maar dat de bevindingen consistent zijn met het ontbreken van een dergelijk effect. Het artikel over het onderzoek wordt momenteel wetenschappelijk beoordeeld; de auteur verwacht dat het nog enkele maanden zal duren voordat het artikel gepubliceerd wordt.

Verder weinig bekend

Navraag in het Europese netwerk van milieu-epidemiologen (zie Bijlage E) heeft geen andere dataverzamelingen of onderzoek aan het licht gebracht op grond waarvan het signaal van een verhoging van leukemie of lymfklierkanker door het sporten op kunstgras (met rubbergranulaat) kan worden geverifieerd. In de wetenschappelijke literatuur is geen

⁴ <http://comedsoc.org/images/Incid%20Lymph%201974-2013%201992-2013%202000-2013%20Highest%20Field%20Density%20Counties%20Sex.pdf>

onderzoek gevonden naar de relatie tussen voetballen op kunstgras (met rubbergranulaat) en leukemie of lymfklierkanker bij kinderen en jongeren. Ook in Nederland is geen onderzoek bekend naar de relatie tussen voetballen op kunstgrasvelden en het voorkomen van leukemie en lymfklierkanker.

Ziet het RIVM aanleiding epidemiologisch onderzoek te doen in Nederland?

Uit deze verkenning komen geen aanwijzingen dat het voetballen op kunstgras het risico op leukemie en lymfklierkanker verhoogt, te weten:

1. Van de kankerverwekkende stoffen die specifiek samenhangen met leukemie of lymfklierkanker is benzeen in geen enkel rubbergranulaatmonster aangetroffen. De risicoschatting voor 2-mercaptobenzothiazol geeft aan dat de blootstelling zodanig laag is dat geen risico verwacht mag worden (zie http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/december/Beoordeling_gezondheidsrisico_s_doo_r_sporten_op_kunstgrasvelden_met_rubbergranulaat). In het rubbergranulaat zijn verder ook geen styreen en 1,3-butadien aangetroffen, stoffen die op grond van studies onder werknemers in de rubberindustrie of in proefdieren worden verdacht van het veroorzaken van leukemie.
2. Het ecologische onderzoek in de VS laat geen verhoging zien van de incidentie van lymfklierkanker in gebieden waar relatief meer kunstgrasvelden liggen. Ook is geen trend aantoonbaar in de incidentie van lymfklierkanker in die gebieden in California waar de meeste kunstgrasvelden liggen.
3. Uit de cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie blijkt dat er in de afgelopen 27 jaar geen significante trendbreuk is in de ontwikkeling van het aantal mensen in de leeftijdsgroep 10-29 jaar dat leukemie of lymfeklierkanker krijgt. Met deze trendanalyse zouden veranderingen van enkele extra gevallen per jaar opgepikt kunnen worden.

Het RIVM raadt op dit moment af om in Nederland een epidemiologisch onderzoek te starten naar de relatie tussen leukemie en lymfklierkanker en het voetballen op kunstgras. In de loop van 2017 zullen verschillende resultaten van onderzoek naar de gezondheidsrisico's van het voetballen op kunstgras beschikbaar komen (onderzoek ECHA, EPA). Bovendien komt er naar verwachting spoedig meer zicht op de betekenis van de database uit Washington State. Het RIVM zal bezien of deze resultaten leiden tot bijstelling van bovenstaand advies.

Referenties

Gezondheidsraad (2012) Childhood leukaemia and environmental factors. The Hague: Health Council of the Netherlands; publication no. 2012/33. ISBN: 978-90-5549-926-7.

Joinpoint Regression Program, Version 4.3.1.0 - April 2016; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.

Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine* 2000; 19:335-351: (correction: 2001;20:655).

Linet MS, Brown LM, Mbulaiteye SM, Check D, Ostroumova E, Landgren A, Devesa SS. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int J Cancer*. 2016 Apr 15;138(8):1862-74. doi: 10.1002/ijc.29924. Epub 2015 Dec 21.

van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, Falster MO, Srasuebkul P, Meagher NS, Grulich AE, Giles GG, Vajdic CM. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. *Int J Cancer*. 2014 Nov 1;135(9):2146-56.

Mulder YM, Ameling CB, Breugelmans ORP, Dusseldorp A. Verkenning van de variatie in ruimte en tijd van de incidentie van leukemie bij kinderen en jongeren in Nederland (1995-2010). RIVM Rapport 200112002/2014

Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016 Sep 12. doi: 10.3322/caac.21357. [Epub ahead of print]

Zanetti R, Sera F, Sacchetto L, Coebergh JW, Rosso S. Power analysis to detect time trends on population-based cancer registries data: When size really matters. *European Journal of Cancer*, 2015; 51 (9), pp. 1082-1090.

Geraadpleegde deskundigen

We zijn onderstaande personen zeer erkentelijk voor hun adviezen bij het opstellen van dit document.

- Dr O Visser, hoofd Registratie van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)
- Prof Dr F van Leeuwen, NKI, hoogleraar kankerepidemiologie Vrije Universiteit Amsterdam
- Prof Dr R Pieters, Prinses Maxima Centrum, hoogleraar kinderoncologie Universiteit Utrecht

Ook willen we graag drie internationale contactpersonen bedanken, te weten:

- Amy Griffin, voor het ter beschikking stellen van de database;
- Prof. WA Bleyer, voor de toelichting bij zijn publicatie op internet;
- Dr Nigel Maguire, voor het ter beschikking stellen van zijn literatuurreferenties.

BIJLAGE A. ZOEKSTRATEGIE LITERATUUR

Ten behoeve van de literatuur-inventarisatie is een zoekopdracht opgesteld waarmee de wetenschappelijke literatuur is doorzocht. Als uitgangspunt is de zoekopdracht gehanteerd die de Gezondheidsraad heeft opgesteld ten behoeve van hun rapportage over Childhood leukaemia and environmental factors (Gezondheidsraad, 2012). In dat kader is de database van PubMed/Medline vanaf 1990 doorzocht op alle potentieel relevante artikelen. Daarbij werd gezocht (onderwerp en tekst) op leukemia (inclusief specifieke vormen ALL en AML), children, aetiology en aangevuld met specifieke agentia, risicofactoren en genetische factoren.

De totale zoekstrategie staat beschreven in Appendix 1 van de GR achtergrondrapportage.

Zie:

https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/Evidence_Summary_ALL_AML.pdf

Voor de huidige literatuurinventarisatie heeft in 4 opzichten uitbreiding plaatsgevonden:

- de zoekperiode is uitgebreid van 2010 tot november 2016
- de leeftijdsgroep voor de epidemiologische studies is uitgebreid tot jong volwassenen
- de aandoeningen zijn uitgebreid met lymfklierkanker, waaronder (non-) Hodgkin lymfoom.
- Naast Medline is ook gezocht in de databases van Embase en Scopus (wetenschapsbreed)

Leukemie en lymfklierkanker in relatie tot risicofactoren

De gevonden literatuur uit deze drie databases is met behulp van het bibliografische programma Endnote ontdebeld. Door de gecombineerde search via deze drie databases (Medline, Embase en Scopus) is een goede dekking van de wetenschappelijke publicaties in tijdschriften geborgd.

De literatuursearch naar omgevingsfactoren in relatie tot leukemie en lymfklierkanker leverde in totaal 223 artikelen op: 179 uit Medline, 19 (alleen) uit Embase en 25 (alleen) uit Scopus.

Afbakening

Gezien de korte doorlooptijd van het huidige onderzoek is de nadruk gelegd op (systematic) reviews en meta-analyses van twee internationale onderzoeksconsortia voor leukemie respectievelijk lymfklierkanker. Specifieke studies over beroepsmatige blootstelling (occupational epidemiology) zijn daarbij buiten beschouwing gelaten.

BIJLAGE B. IKNL DATA OVER LEUKEMIE EN LYMFKLIERKANKER

Voor de berekening van gestandaardiseerde incidentiegegevens en de trendanalyse zijn gegevens gebruikt die beschikbaar worden gesteld door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Deze gegevens zijn beschikbaar via de website: <http://cijfersoverkanker.nl/>

Voor de berekeningen zijn incidentiegegevens gebruikt uit de Hoofdgroep Hematologie. Daarbinnen kunnen vier voor de uitgevoerde analyses relevante groepen worden onderscheiden, te weten:

Hodgkin lymfoom (HL)

- Klassiek Hodgkin lymfoom
- Nodulair lymfocytenrijk Hodgkin lymfoom

Lymfoblastaire leukemie/lymfoom (LLL)

- B-ALL, niet anders omschreven
- B-ALL met specifieke cytogenetische afwijkingen
- B-LBL
- T-ALL
- T-LBL

Non Hodgkin Lymfoom (NHL)

- B-CLL/kleincellig B-cel lymfoom
- Indolent non-Hodgkinlymfoom
- Agressief non-Hodgkinlymfoom
- Mature T- en NK-celtumoren (excl. huidlymfomen)
- Cutane lymfomen

Myeloïde leukemie (ML)

- Acute myeloïde leukemie (AML)
- Ongespecificeerde & bifenotypische leukemie
- Myeloproliferatieve aandoeningen
- Myelodysplastisch syndroom en myelodysplastische/myeloproliferatieve aandoeningen

Voor de berekeningen zijn de gegevens van deze vier groepen gecombineerd.

Gebruikte incidentiedata over periode 1989-2015

Aangezien voor "Myelodysplastisch syndroom en myelodysplastische / myeloproliferatieve aandoeningen" voor de jaren 1989-2000 geen data beschikbaar waren (door diagnostische wijzigingen), is deze subgroep bij de joinpoint analyse over de periode 1989-2015 buiten beschouwing gelaten. Naar verwachting heeft dit weinig effect, omdat deze aandoeningen bij jongeren zeer zeldzaam zijn.

Op het moment van uitvoering van de berekeningen van de gestandaardiseerde incidentie en trendanalyses voor de groep 10-29 jarigen waren de definitieve incidentiegegevens over 2015 nog niet beschikbaar. Om dit punt te ondervangen zijn van het IKNL in november 2016 actuele data verkregen over 2015. Deze data zijn gebruikt ten behoeve van de berekeningen over 2015.

De joinpoint analyse (Kim et al., 2000) werd uitgevoerd met Joinpoint Regression Program (versie 4.3.1.0) van het National Cancer Institute (VS). Het onderscheidingsvermogen van de analyse is afgeleid uit Zanetti et al (2015).

BIJLAGE C. BESCHRIJVING DATABASE GRIFFIN

Aanleiding voor de ongerustheid over een verhoogd risico van leukemie en lymfklierkanker onder voetballers, zoals verwoord in de ZEMBLA uitzending van 5 oktober 2016, is een dataset uit de Verenigde Staten. In 2009 merkte Amy Griffin, voormalig keepster van het nationale voetbalteam (soccer) van de VS en als voetbalcoach verbonden aan de Washington University in Seattle (de staat Washington), op dat een aantal keep(st)ers voor kanker werden behandeld. Een van hen suggereerde een mogelijke samenhang met het rubbergranulaat op de kunstgrasvelden. Dit leidde ertoe dat Griffin besloot een lijst bij te houden van voetballers (en andere sporters) die met kanker waren gediagnostiseerd en die met rubbergranulaat in aanraking zijn geweest. De lijst is geleidelijk uitgegroeid tot meer dan 200 sporters. Het is nog steeds mogelijk de lijst aan te vullen door op internet een vragenlijst in te vullen. Het belangrijkste doel van de lijst is om de informatie bijeen te brengen, om daarmee normen voor het gebruik en toepassing van rubbergranulaat vorm te geven en om richting aan te brengen in onderzoek naar de risico's van kunstgrasvelden. De lijst wordt op verzoek verstrekt aan milieu- en gezondheidsorganisaties, zoals EPA en CDC, om verder onderzoek en normstelling te bewerkstelligen.

Inhoud van de database

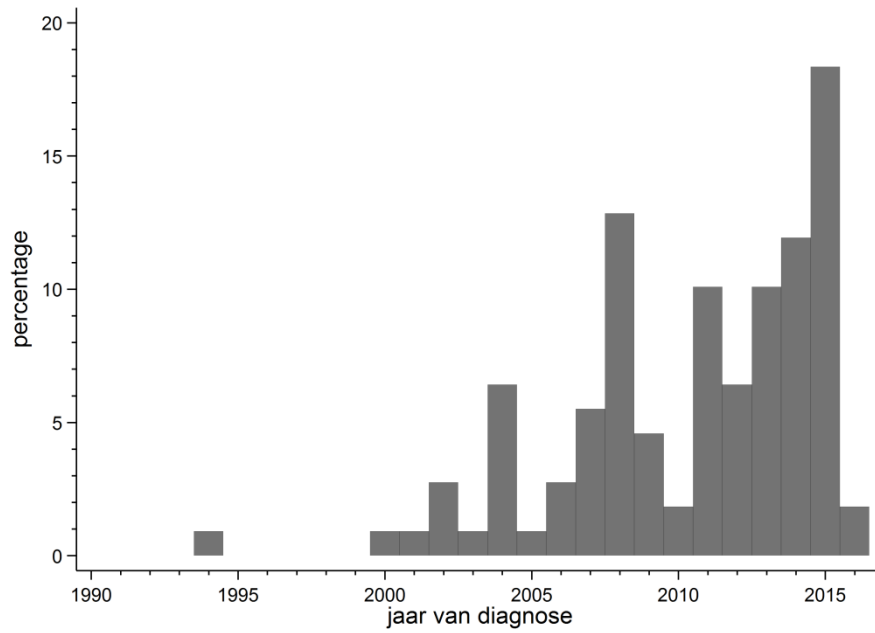
Na een verzoek heeft het RIVM in november 2016 de meest recente versie van de database van de lijst ontvangen, waarin de gegevens van 232 personen zijn opgenomen. De database is geanonimiseerd en bevat geen informatie over de woonplaats of de Amerikaanse staat van de geregistreerde atleten.

Van de 232 personen werd 185 keer (80%) vermeld dat voetbal (soccer) de primaire sport is die op kunstgras werd beoefend. American football (14%) en baseball/softball (6%) werden in mindere mate genoemd. Hieronder beperken we ons tot een verdere beschrijving van de gegevens over deze 185 geregistreerde voetballers op kunstgras, omdat deze groep het meest relevant voor de Nederlandse situatie is.

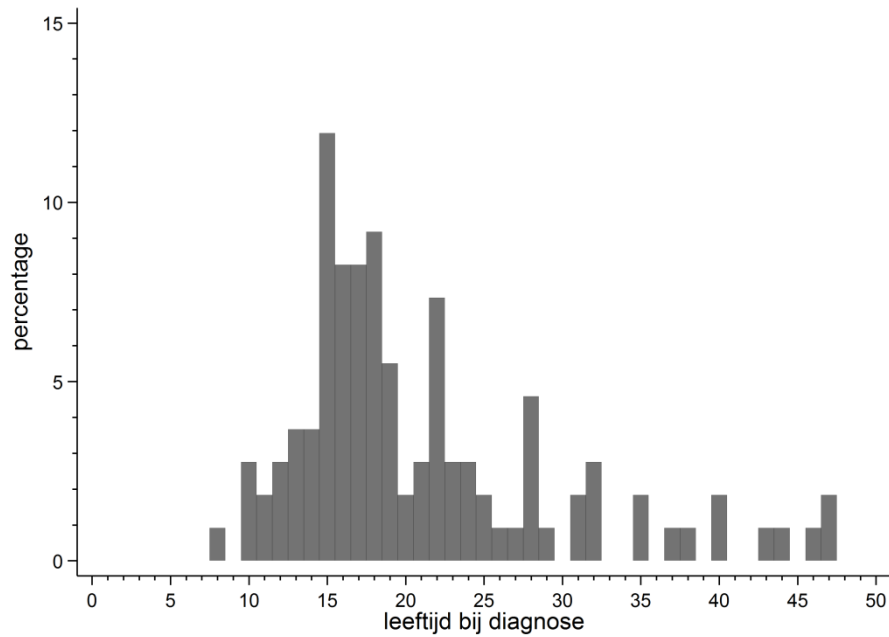
Van de 185 voetballers op kunstgras is in 60% van de gevallen keeper als belangrijkste positie aangeduid en in 40% veldspeler. Van de voetballers was 54% meisje of vrouw. Bij 109 van de 185 voetballers (59%) is leukemie of lymfklierkanker vastgesteld. Daarnaast zijn de volgende diagnoses – in aflopend percentage – in de database genoemd: sarcoom (bot- en weke delentumoren) (9%), zaadbalkanker (6%), schildklierkanker (5%), hersentumor (5%) en longkanker (2%). Bij 27 voetballers (15%) was een andere diagnose vastgesteld.

Onder de 109 met leukemie of lymfklierkanker gediagnosticeerde spelers is het percentage keepers of meisjes/vrouwen niet anders dan onder alle 185 met kanker gediagnosticeerde voetballers. In het merendeel van de gevallen is de diagnose na 2005 vastgesteld (zie figuur B1). In 92 van de 109 gevallen (84%) lag de leeftijd op tijdstip van diagnose tussen de 10 en 30 jaar (zie figuur B2). Deze leeftijdsgroep is, mede op basis van

deze beschrijving, ook voor de trendanalyse van leukemie en lymfklierkanker in Nederland gehanteerd.



Figuur B1. Jaar van diagnose



Figuur B2. Leeftijd bij diagnose

Database niet per definitie op te vatten als signaal voor een risico

Zoals eerder beschreven is de lijst opgesteld om wetenschappelijk onderzoek naar de relatie rubbergranulaat en kanker te stimuleren. De informatie is niet voor wetenschappelijke doeleinden verzameld. Dit betekent dat, vanuit wetenschappelijk oogpunt, de verzamelde informatie een aantal tekortkomingen heeft, bijvoorbeeld:

- Het is onbekend of de lijst volledig is voor een bepaalde groep (in dit geval voetballers op kunstgras). Met volledigheid bedoelen we dat alle optredende gevallen in een zekere tijdsperiode en een bepaalde regio in de lijst zijn vastgelegd. Door de wijze waarop de lijst tot stand is gekomen is het niet aannemelijk dat de lijst volledig is. Dit is door het RIVM niet te verifiëren, temeer omdat informatie over de woonplaats en/of staat vanwege privacy redenen in de database ontbreekt. Mocht in onderzoek worden aangenomen dat de lijst volledig is, terwijl dat niet het geval is, dan leidt dit tot een onderschatting van de kankerincidentie in de groep.
- Mocht de lijst niet compleet zijn, dan is het onbekend of de gegevens representatief zijn voor alle voetballers op kunstgras. Met representatief bedoelen we dat de lijst een random selectie is van een grotere groep kankerpatiënten (onder voetballers op kunstgras in een zekere tijdsperiode en een bepaalde regio). Uit de beschrijving van de totstandkoming van de lijst valt op te maken dat de eerste geregistreerde patiënten afkomstig zijn uit de directe omgeving van de voetbalcoach. Deze zijn daarna uitgebreid met personen die door haar contacten in de voetbalwereld zijn opgespoord of aangedragen. Vervolgens is er in de VS nationale aandacht voor het onderwerp gekomen, bijvoorbeeld met een nieuwsitem op NBC in oktober 2014 en een documentaire op ESPN (Entertainment and Sports Programming Network) in november 2015. Daar de verzameling is gestart naar aanleiding van enkele kankergevallen onder keepers en in deze uitzendingen keepers uitdrukkelijk worden genoemd, is het aannemelijk dat keepers oververtegenwoordigd zullen zijn in de database. Voor hen is de relevantie van het onderwerp groter dan voor veldspelers en daarom zal de barrière om zich te registreren voor de lijst kleiner zijn. Oververtegenwoordiging van keepers zou betekenen dat de risico's voor kanker onder keepers groter worden ingeschat dan voor veldspelers het geval is. In welke mate keepers oververtegenwoordigd zijn, is echter onbekend. De grootte van de optredende vertekening van het risico onder keepers is daarmee ook niet bekend.
- De lijst bevat alleen gegevens van sporters die met kunstgras in aanraking zijn geweest. Er zijn geen gegevens vastgelegd van bijvoorbeeld voetballers die op natuurlijk gras hebben gespeeld, waardoor een vergelijking van kankerrisico's op basis van de ondergrond per definitie niet mogelijk is.
- De informatie in de database is gebaseerd op zelf-rapportage. Het kan zijn dat patiënten hun ziekte niet goed omschrijven, waardoor misclassificatie optreedt. Zo troffen we enkele omschrijvingen van leukemie en lymfomen in de database aan die niet onder de hoofdrubrieken leukemie of lymfklierkanker vielen, maar onder de

categorie overige kankersoorten of niet-kwaadaardige aandoeningen waren ondergebracht.

Deze voorbeelden van tekortkomingen doen niets af aan het doel waarvoor de lijst is verzameld, noch aan de inspanningen waarmee de lijst tot stand is gekomen. Deze voorbeelden dienen alleen om te illustreren dat de aanwezigheid van de lijst en/of de cijfers ontleend aan de lijst niet zondermeer als een signaal voor een verhoogd risico voor kanker onder voetballers en/of keepers op kunstgras kan worden opgevat. Zonder aanvullende informatie over bijvoorbeeld de volledigheid of representativiteit van de gegevens, de woonplaats en/of staat van de atleten, is het voor het RIVM niet mogelijk de gegevens in de database te interpreteren of te beschouwen. Het is daarom voor het RIVM niet mogelijk bevindingen die aan de database kunnen worden ontleend op hun waarde te beoordelen.

Verificatie van de database

Het Department of Health van de staat Washington voert momenteel een onderzoek uit naar de lijst, naar aanleiding van de ongerustheid die bestaat over het optreden van kanker onder voetballers in relatie tot het spelen op kunstgras.

(<http://www.doh.wa.gov/CommunityandEnvironment/Schools/EnvironmentalHealth/syntheticTurf>) De eerste stap in het onderzoek is een beoordeling van de lijst en een verificatie van de gegevens in de database door deze te vergelijken met de gegevens uit de kankerregistratie van de staat Washington. Vervolgens is het doel te onderzoeken of er sprake is van een verhoogd risico van specifieke typen kanker onder voetballers, in het bijzonder onder keepers. Dit gebeurt door het aantal opgetreden gevallen in een zekere tijdperiode te vergelijken met het aantal gevallen dat kan worden verwacht op basis van het optreden van deze kankers in de gehele staat Washington, daarbij rekening houdend met leeftijd en geslacht. De onderzoekers geven in hun beschrijving van het onderzoek aan dat een eventuele vaststelling van een verhoogd risico op kanker onder voetballers en/of keepers nog niet de oorzaak van deze verhoging blootlegt. Het is gebleken dat het niet eenvoudig is een gemeenschappelijke oorzaak aan te wijzen in situaties waar een verhoogde incidentie voor een specifiek type kanker in bepaalde groepen is vastgesteld. Het onderzoek is in 2015 gestart. De rapportage wordt in het vroege voorjaar van 2017 verwacht.

BIJLAGE D. BESCHRIJVING ONDERZOEK VS (BLEYER E.A.)

De Oregon Health and Science University heeft, naar aanleiding van de database van A. Griffin (zie Bijlage C) onder leiding van Professor WA Bleyer onderzoek gedaan naar de relatie tussen de aanwezigheid van kunstgrasvelden met rubbergranulaat en het optreden van lymfklierkanker in de bevolking. Hierbij is gebruikt gemaakt van gegevens die op ruimtelijk geaggregeerde schaal voorradig waren, maar waaraan geen individuele persoonskenmerken gekoppeld waren. Dit soort onderzoek wordt ook wel ecologisch onderzoek genoemd. De zeggingskracht van zulk soort onderzoek wordt ondergeschikt geacht aan onderzoeken waarbij wel gebruik kan worden gemaakt van individuele persoonskenmerken (zoals leeftijd, geslacht, leefstijlgewoonten, adresgegevens etc.).

Het onderzoek wordt momenteel (december 2016) gereviewed door het tijdschrift 'American Journal of Sports Medicine' en de verwachting van de auteurs is dat het nog enkele maanden zal duren voor dat het artikel gepubliceerd wordt. Wel is er al een overzicht van het onderzoek, met resultaten, beschikbaar via internet. Op grond van de informatie op de website (Bleyer 2016) wordt in deze bijlage het onderzoek samengevat.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek testte de hypothese dat in de Verenigde Staten in regio's met relatief veel kunstgrasvelden in toenemende mate meer lymfklierkanker voorkomen onder adolescenten en jong volwassenen (Adolescents and Young Adults, AYA, leeftijdsgroep 14 -30 jaar) dan in regio's met relatief minder kunstgrasvelden.

Registratie van kanker in de VS

In de VS wordt door 18 National Cancer Institutes zogenaamde SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) data bijgehouden, waaronder ook de jaarlijkse incidentie van lymfklierkanker (kwaadaardige lymfomen). De data zijn afkomstig van regio's verspreid over de gehele VS en gebaseerd op gegevens van 28% van de Amerikaanse bevolking (met een lichte ondervertegenwoordiging van de grootste twee groepen, blanke en zwarte Amerikanen, en een oververtegenwoordiging van de andere rassen/ethniciteiten). In het onderzoek is zo veel als mogelijk de relatie per ras/ethniciteit onderzocht, omdat bekend is dat het voorkomen van de ziekte sterk samenhangt met het ras/ethniciteit (zie later). Ook is bekend dat juist in gebieden met een hoge sociaal economische status het voorkomen van kunstgrasvelden relatief hoog is, terwijl er ook een relatie is tussen het familie inkomen en de incidentie van lymfklierkanker (met de hoogste incidentie in de hoogste inkomensgroepen, onafhankelijk van ras/ethniciteit). Daarom is in de analyses ook rekening gehouden met de rol van de sociaaleconomische status in de relatie tussen de incidentie van lymfklierkanker en de dichtheid van kunstgrasvelden.

Behalve de Nationale SEER database wordt sinds 2000 in de staat Californië op county niveau de 'county-level incidence of cancer' bijgehouden. Voor alle 58 counties is in Californië ook informatie over zowel het ras/ethniciteit en het aantal kunstgrasvelden beschikbaar, waardoor voor deze counties de relatie tussen de incidentie van

lymfklierkanker en de kunstgrasdichtheid (aantal velden per populatie-eenheid) geanalyseerd kon worden.

Incidentie van lymfklierkanker

Voor de 18 SEER regio's werd de hoogste incidentie van lymfklierkanker gevonden onder de "Non-Hispanic White" in alle leeftijdsgroepen met grotere verschillen in incidentie tussen de rassen/ethniciteit in de hogere leeftijdscategorieën. "Black" vertoonde de op een na hoogste incidentie. Er was in deze twee groepen een trend in toenemende incidentie bij toenemende leeftijd. De laagste incidentie werd gezien onder de "North American Natives". "Hispanic" en "Asian" hadden vergelijkbare incidenties voor alle leeftijdscategorieën. In alle groepen werd de hoogste incidentie gevonden bij de hoogste inkomenscategorie.

Relatie met aantal kunstgrasvelden

In geen van de groepen werd een verband gevonden tussen de incidentie van lymfklierkanker en de dichtheid van kunstgrasvelden: de incidentie in SEER gebieden met veel kunstgrasvelden was binnen hetzelfde ras/ethniciteit vergelijkbaar met die in SEER gebieden met weinig kunstgrasvelden.

Een soortgelijke bevinding werd gedaan wanneer, binnen de ras/ethniciteit per inkomensgroep naar de relatie tussen de incidentie van lymfklierkanker en het voorkomen van kunstgrasvelden werd gekeken: geen verschil in incidentie tussen de gebieden met veel of weinig kunstgrasvelden.

Op basis van deze analyses concluderen de auteurs dat er geen relatie kan worden aangetoond tussen incidentie van lymfklierkanker en de mate van voorkomen van kunstgrasvelden in de 18 regionale gebieden van de SEER database.

Trends in incidentiecijfers

Het onderzoek dat heeft plaats gevonden in Californië heeft zich vooral gericht op trends in incidentiecijfers voor en na de invoering van kunstgras met granulaatkorrels sinds 1997. In tegenstelling tot de analyses van de 18 SEER gebieden, waarin gesproken wordt over "kunstgrasvelden", wordt in de beschrijving van het Californische onderzoek gesproken over "kunstgrasvelden met rubbergranulaat". Onduidelijk blijft in hoeverre beide studies wat dat betreft vergelijkbaar zijn. Ook in de Californische studie is gekeken naar de leeftijdsgroep 14-30 jarigen (AYAs). Wanneer de incidentie van lymfklierkanker over 40 jaar (1974 tot 2013) wordt geanalyseerd voor de twee Californische counties met de hoogste kunstgrasdichtheid (San Mateo en Marin; 29 velden per 100.000) is er geen toename of afname van de incidentie over de tijd. Dit bleek ook niet het geval voor de periode vanaf 1992 voor de acht counties met de hoogste dichtheid (San Mateo en Marin plus counties waarvoor kunstgrasgegevens in 1992 beschikbaar kwamen; 23 velden per 100.000). Opsplitsing van de gegevens voor jongens en meisjes veranderde de resultaten niet. Eventuele veranderingen in de bevolkingssamenstelling (ras/ethniciteit) over de jaren heen hadden volgens de onderzoekers geen invloed op de conclusie. Alhoewel

halverwege de onderzoeksperiode de proportie blanken iets was afgenomen hetgeen bij een niet wijzigende incidentie zou kunnen wijzen op een toename van de incidentie onder de andere bevolkingsgroepen, bleek bij een toenemende proportie blanken aan het einde van de observatieperiode de incidentie ook niet te wijzigen.

Conclusie Bleyer e.a.

De overall conclusie van de auteurs is dat de afwezigheid van een ruimtelijke correlatie tussen incidentie van lymfklierkanker en kunstgrasdichtheid en de afwezigheid van een trend in de incidentiecijfers in de counties met het hoogste aantal kunstgrasvelden, bewijs is tegen een causale relatie tussen kunstgrasvelden en lymfklierkanker. De auteurs geven aan dat de studieresultaten niet kunnen uitsluiten dat kunstgrasvelden bijdragen aan de incidentie van lymfklierkanker, maar dat de bevindingen consistent zijn met het ontbreken van een dergelijk effect. In hun eindconclusie benoemen de auteurs nogmaals expliciet het rubbergranulaat, suggererend dat ook in de SEER gebieden de kunstgrasvelden van rubbergranulaat waren voorzien.

Referentie

Bleyer and Keegan, 2016. Incident of Malignant Lymphoma in Adolescents and Young Adults (AYAs) in 18 States and Regions of the United States with Varying Synthetic Turf Field Density and Selected Counties in California with Highest Densities.

<http://comedsoc.org/images/Incid%20Lymph%201974-2013%201992-2013%202000-2013%20Highest%20Field%20Density%20Counties%20Sex.pdf>

BIJLAGE E. BESCHRIJVING NAVRAAG NETWERK EUROPA

In november 2016 heeft het RIVM navraag gedaan bij collega-onderzoekers en instituten in Europa of er buiten de database in de VS ergens anders dergelijke gegevens zijn verzameld en/of epidemiologisch onderzoek is of wordt gedaan naar de risico's van het voetballen op kunstgras. De volgende instituten/netwerken zijn benaderd:

International Network on Public Health and Environment Tracking (INPHET; <http://www.epiprev.it/INPHET/home>)

ERA-ENVHEALTH (<http://www.era-envhealth.eu>)

Verder is de vraag aan de orde gesteld bij een bijeenkomst van de WHO Environment and Health Task Force op 31 november 2016. Hier waren bijna alle 53 lidstaten van de WHO Europese regio bij, hetzij het ministerie van gezondheid, hetzij het ministerie van milieu (soms beiden), evenals een aantal NGOs. (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/pages/european-environment-and-health-process-ehp/governance/european-environment-and-health-task-force-ehf>)

Ook heeft de Gezondheidsraad navraag gedaan bij de Belgische leden van de commissie Kinderleukemie en omgevingsfactoren.

Er is naar aanleiding hiervan geen ander relevant onderzoek of dataverzameling aan het licht gekomen.

Geraadpleegde leden INPHET:

- PHE - Public Health England, United Kingdom
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control, Sweden
- ARPA Emilia-Romagna, Italy
- University of Copenhagen, Denmark
- University of Basel, Swiss Tropical and Public Health Institute, Switzerland
- CDC, American Centre for Disease Prevention and Control, USA
- Santé Publique France, France

Geraadpleegde leden ERA-ENVHEALTH netwerk:

- ADEME - French Environment and Energy Management Agency, France
- ANSES - French agency for food, environmental and occupational health safety, France
- BelSPO - Belgian federal Science Policy Office, Belgium
- CNR – Italian National Research Council, Italy
- EPA- Environmental Protection Agency, Ireland
- FPS - Federal Public Service Health, Food Chain Safety and environment, Belgium
- MEDDE – French Ministry of Ecology, Sustainable Development and Energy, France

- NERC - Natural Environment Research Council, United Kingdom
- Folkhalsomyndigheten, Public Health Agency of Sweden, Sweden
- SPW - Service Public de Wallonie, Belgium
- Swedish EPA - Swedish Environmental Protection, Sweden
- UA - University of Aveiro, Portugal
- UBA - Federal Environment Agency, Germany
- UoWM - University of Western Macedonia, Greece
- UVZ - Public Health Authority, Slovak Republic