

dr. Els De Waegeneer

Vakgroep Volksgezondheid & Eerstelijnszorg

Universiteit Gent

## 1. Reviews en meta-analyses

### 1.1 Blootstelling aan magnetische velden en leukemie bij kinderen: een systematische review en meta-analyse van case-control en cohortstudies.

Brabant, C., Geerinck, A., Beudart, C., Tirelli, E., Geuzaine, C., Bruyère, O. (2022). Exposure to magnetic fields and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Reviews on Environmental Health*. Published online March 15, 2022. doi: 10.1515/reveh-2021-0112

Achtergrond en doel: Het verband tussen kinderleukemie en extreem laagfrequente magnetische velden (ELF-MF) gegenereerd door hoogspanningslijnen en verschillende elektrische apparaten is de afgelopen 40 jaar uitgebreid bestudeerd. De omstandigheden waaronder ELF-MF een risicofactor voor leukemie vormen, zijn echter nog steeds onduidelijk. Daarom hebben de auteurs een systematische review en meta-analyse uitgevoerd om de relatie tussen ELF-MF uit verschillende bronnen en leukemie bij kinderen te verduidelijken.

Methode: De auteurs hebben systematisch gezocht in Medline, Scopus, Cochrane Database of Systematic Review en DARE om elk artikel te identificeren dat de relatie tussen ELF-MF en kinderleukemie heeft onderzocht. Ze hebben een globale meta-analyse uitgevoerd die rekening houdt met de verschillende metingen die worden gebruikt om de blootstelling aan magnetische velden te beoordelen: metingen van de magnetische fluxdichtheid ( $<0,2 \mu\text{T}$  vs.  $>0,2 \mu\text{T}$ ), afstanden tussen het huis van het kind en elektriciteitsleidingen ( $>200 \text{ m}$  vs.  $<200 \text{ m}$ ) en draadcoderingen (lage stroomconfiguratie vs. hoge stroomconfiguratie). Bovendien zijn er meta-analyses uitgevoerd, hetzij gebaseerd op magnetische fluxdichtheden, op nabijheid van hoogspanningslijnen of op draadcoderingen. Het verband tussen elektrische apparaten en leukemie bij kinderen is ook onderzocht.

Resultaten: Van de 863 geïdentificeerde referenties zijn 38 studies opgenomen in de systematische review. De globale meta-analyse duidde op een verband tussen leukemie bij kinderen en ELF-MF (21 onderzoeken, gepoolde  $\text{OR}=1,26$ ; 95% BI 1,06-1,49), een verband dat voornamelijk wordt verklaard door de onderzoeken die vóór 2000 zijn uitgevoerd (eerdere onderzoeken: gepoolde  $\text{OR}=1,51$  95% BI 1,26-1,80 vs. latere onderzoeken: gepoolde  $\text{OR}=1,04$ ; 95% BI 0,84-1,29). De meta-analyses die alleen gebaseerd waren op magnetische veldmetingen gaven aan dat de magnetische fluxdichtheidsdrempel geassocieerd met kinderleukemie hoger is dan  $0,4 \mu\text{T}$  (12 studies,  $>0,4 \mu\text{T}$ : gepoolde  $\text{OR}=1,37$ ; 95% BI 1,05-1,80; alleen acute lymfatische leukemie : zeven onderzoeken,  $>0,4 \mu\text{T}$ : gepoolde  $\text{OR}=1,88$ ; 95% BI 1,31-2,70). Lagere magnetische velden waren niet geassocieerd met leukemie (12 onderzoeken,  $0,1-0,2 \mu\text{T}$ : gepoolde  $\text{OR}=1,04$ ; 95% BI 0,88-1,24;  $0,2-0,4 \mu\text{T}$ : gepoolde  $\text{OR}=1,07$ ; 95% BI 0,87-1,30). De meta-analyses die alleen op afstanden waren gebaseerd (vijf onderzoeken) toonden aan dat de gepoolde OR's gedurende het leven binnen 50 m en 200 m van hoogspanningslijnen respectievelijk

1,11 (95% CI 0,81-1,52) en 0,98 (95% CI 0,85-1,12) waren . De gepoolde OR voor leven binnen 50 m van hoogspanningslijnen en acute lymfoblastische leukemie afzonderlijk geanalyseerd was 1,44 (95% BI 0,72-2,88). De meta-analyses die alleen waren gebaseerd op draadcoderingen (vijf onderzoeken) gaven aan dat de gepoolde OR voor de configuratie met zeer hoge stroomsterkte (VHCC) 1,23 was (95% BI 0,72-2,10). Ten slotte was het risico op kinderleukemie verhoogd na blootstelling aan elektrische dekens (vier onderzoeken, gepoolde OR = 2,75; 95% BI 1,71-4,42) en, in mindere mate, elektrische klokken (vier onderzoeken, gepoolde OR = 1,27; 95% CI 1.01-1.60).

Conclusie: Deze resultaten suggereren dat ELF-MF hoger dan 0,4  $\mu$ T het risico op het ontwikkelen van leukemie bij kinderen, waarschijnlijk acute lymfatische leukemie, kan verhogen. Langdurige blootstelling aan elektrische apparaten die magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu$ T genereren, zoals elektrische dekens, wordt in verband gebracht met een groter risico op kinderleukemie. Deze meta-analyse suggereert dat blootstelling aan residentiële magnetische velden hoger dan 0,4  $\mu$ T het risico op leukemie bij kinderen kan verhogen. Toch is het belangrijk om te benadrukken dat zeer weinig huizen worden blootgesteld aan magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu$ T die worden opgewekt door bovengrondse hoogspanningslijnen in landen met een hoog inkomen. Bovendien is de jaarlijkse incidentie van leukemie bij kinderen erg laag en varieert tussen 35 en 50 gevallen per miljoen kinderen in West-Europese landen en Noord-Amerika. Aangezien het absolute risico op kinderleukemie erg laag is en kinderen zelden continu worden blootgesteld aan magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu$ T in landen met een hoog inkomen, vormt het verhoogde risico op leukemie dat in deze meta-analyse wordt gevonden geen groot probleem voor de volksgezondheid in deze landen. Magnetische fluxdichtheden hoger dan 0,4  $\mu$ T bevinden zich gewoonlijk binnen 50 m van bovengrondse hoogspanningslijnen. Magnetische fluxdichtheidsmetingen moeten worden uitgevoerd als kinderen binnen 200 m van bovengrondse hoogspanningslijnen wonen om te garanderen dat ze niet worden blootgesteld aan ELF-MF hoger dan 0,4  $\mu$ T. Daarentegen kan het wonen op meer dan 200 m afstand van bovengrondse hoogspanningslijnen worden beschouwd als een veilige afstand voor kinderen die niet is gekoppeld aan een hoger risico op leukemie. Deze systematische review suggereert dat kinderen uit middeninkomenslanden zoals Mexico en Iran vaker blootgesteld worden aan magnetische velden boven 0,4  $\mu$ T en het risico op leukemie als gevolg van ELF-MF is in deze landen waarschijnlijk hoger. Het is opmerkelijk dat geen van de studies die in deze review zijn opgenomen, is uitgevoerd in lage-inkomenslanden of in Afrika. Meer onderzoek naar ELF-MF en kinderleukemie is nodig in deze landen, met name in Afrikaanse landen.

Deze meta-analyses suggereren dat blootstelling aan elektrische apparaten zoals elektrische dekens en elektrische klokken naast het bed het risico op leukemie bij kinderen verhoogt. Het is echter belangrijk op te merken dat de onderzoeken die een verband hebben gevonden tussen deze elektrische apparaten en leukemie bij kinderen, meer dan 20 jaar geleden zijn uitgevoerd en dat onze bevindingen moeten worden geïnterpreteerd op basis van de elektrische apparatuur die tegenwoordig wordt gebruikt. Elektrische dekens en elektrische klokken voor naast het bed die aan het einde van de twintigste eeuw werden gebruikt, konden magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu$ T opwekken en kinderen werden doorgaans meerdere uren achter elkaar aan deze elektrische apparaten blootgesteld. Haardrogers daarentegen kunnen ook magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu$ T genereren, maar worden meestal gedurende een kortere periode gebruikt en we hebben geen significant verband gevonden tussen het gebruik van haardrogers en leukemie bij kinderen. Deze bevindingen zijn vandaag relevant in die zin dat de duur van blootstelling aan ELF-MF een rol speelt en dat kinderen niet gedurende lange tijd mogen worden blootgesteld aan elektrische apparaten die magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu$ T genereren. Belangrijk is dat Magne en collega's tussen 2007 en 2009 persoonlijke blootstelling aan ELF-MF bij Franse kinderen hebben gemeten. Ze hebben ontdekt dat wekkers de belangrijkste variabele waren die verband hield met de blootstelling aan magnetische velden van de

kinderen. Het aandeel kinderen dat werd blootgesteld aan magnetische velden hoger dan 0,4  $\mu\text{T}$  was 3,1% wanneer alle kinderen in de analyse werden opgenomen en 0,8% wanneer de analyse werd beperkt tot kinderen waarvoor geen wekker was geïdentificeerd. Alles bij elkaar genomen suggereren deze resultaten en de meta-analyse dat elektrische klokken aan het bed en wekkers die op korte afstand magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu\text{T}$  genereren, op minstens 1 m afstand van het bed van het kind moeten worden geplaatst, omdat de magnetische flux dichtheid gegenereerd door elektrische klokken was lager dan 0,4  $\mu\text{T}$  op deze afstand. Er is geen recente update van de studie van Behrens et al. die betrouwbare magnetische fluxdichtheidsmetingen heeft uitgevoerd voor elektrische apparaten die recentelijk zijn geproduceerd en die ELF-MF genereren. Er zijn studies nodig met betrouwbare blootstellingskarakterisering met betrekking tot bronnen van ELF-MF, vooral voor de elektrische apparaten die recentelijk zijn geproduceerd en die we dagelijks gebruiken.

Samengevat suggereert deze studie dat blootstelling aan ELF-MF hoger dan 0,4  $\mu\text{T}$  het risico op het ontwikkelen van leukemie bij kinderen verhoogt. Acute lymfoblastische leukemie is waarschijnlijk het subtype van leukemie dat geassocieerd is met ELF-MF. Langdurige blootstelling aan elektrische apparaten die magnetische velden van meer dan 0,4  $\mu\text{T}$  genereren, zoals elektrische dekens, wordt in verband gebracht met een hoger risico op leukemie bij kinderen. De afstand tot hoogspanningslijnen die verband houden met leukemie is moeilijk te bepalen, maar meer dan 200 meter van hoogspanningslijnen wonen is waarschijnlijk een veilige afstand voor kinderen die niet gepaard gaan met een hoger risico op leukemie.

## 1.2 Magnetische velden en kanker: epidemiologie, cellulaire biologie en theranostica.

Maffei, M.E. (2022). Magnetic Fields and Cancer: Epidemiology, Cellular Biology, and Theranostics, *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1339. <https://doi.org/10.3390/ijms23031339>

Achtergrond en doel: Mensen worden thuis en op het werk blootgesteld aan een complexe mix van door de mens veroorzaakte elektrische en magnetische velden (MF's) op veel verschillende frequenties. Epidemiologische studies geven aan dat er een positief verband bestaat tussen residentiële/huishoudelijke en beroepsmatige blootstelling aan extreem laagfrequente elektromagnetische velden en sommige soorten kanker, hoewel sommige andere studies geen verband aantonen. In deze review wordt, na een inleiding over de definitie van MF en een beschrijving van natuurlijke/antropogene bronnen, de epidemiologie van residentiële/huishoudelijke en beroepsmatige blootstelling aan MF's en kanker besproken, met verwijzing naar leukemie, hersen- en borstkanker. De in vivo en in vitro effecten van MF's op kanker worden beoordeeld met inachtneming van zowel menselijke als dierlijke cellen, met bijzondere verwijzing naar de betrokkenheid van reactieve zuurstofsoorten (ROS). MF-toepassingen voor kankerdiagnostiek en -therapie (theranostiek) worden ook besproken door het gebruik van verschillende magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)-toepassingen voor de detectie van verschillende kankers te beschrijven. Ten slotte wordt het gebruik van magnetische nanodeeltjes beschreven in termen van behandeling van kanker door nanomedische toepassingen voor de precieze afgifte van geneesmiddelen tegen kanker, nanochirurgie door middel van magnetomechanische methoden en het selectief doden van kankercellen door magnetische hyperthermie.

Conclusie van de auteur: Hoewel wetenschappers het er in het algemeen niet over eens zijn dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen blootstelling aan MF en kanker, zijn MF's misschien niet de directe oorzaak van kanker, maar kunnen ze bijdragen aan de productie van ROS en oxidatieve stress veroorzaken, die kan leiden tot de (toegenomen) expressie van oncogenen.

## 2. Residentiële blootstelling

### 2.1 Residentiële extreem laagfrequente magnetische velden en huidkanker.

Khan, M.W., Juutilainen, J., Naarala, J., Roivainen, P. (2022). Residential extremely low frequency magnetic fields and skin cancer. *Occupational Environmental Medicine*, 79, 49-54. doi:10.1136/oemed-2021-107776

Achtergrond en doel: Foto-geïnduceerde radicale reacties spelen een fundamentele rol bij huidkanker veroorzaakt door ultraviolette straling, en veranderingen in radicale reacties zijn ook voorgesteld als een mechanisme voor de vermeende kankerverwekkende effecten van extreem laagfrequente (ELF) magnetische velden (MF's). De auteurs beoordeelden de associatie van melanoom en plaveiselcelcarcinoom met residentiële blootstelling aan MF.

Methode: Alle cohortleden hadden in de periode van 1971 tot 2016 in gebouwen met transformatorstations (TS'en) gewoond. MF-blootstelling werd beoordeeld op basis van de locatie van het appartement. Van de 225 492 personen werden 8617 (149 291 persoonsjaren follow-up) die in appartementen naast TS'en woonden, beschouwd als blootgesteld, terwijl personen die op hogere verdiepingen van dezelfde gebouwen woonden als referenties werden beschouwd. Associaties tussen blootstelling aan MF en huidkanker werden onderzocht met behulp van Cox proportionele risicomodellen.

Resultaten: De HR voor blootstelling aan MF  $\geq$  6 maanden was 1,05 (95% BI 0,72 tot 1,53) voor melanoom en 0,94 (95% BI 0,55 tot 1,61) voor plaveiselcelcarcinoom. Analyse van de leeftijd bij aanvang van het verblijf toonde een verhoogde HR (2,55, 95% BI 1,15 tot 5,69) voor melanoom bij degenen die in de appartementen woonden toen ze jonger waren dan 15 jaar. Deze bevinding was gebaseerd op zeven blootgestelde gevallen.

Conclusie van de auteurs: De resultaten van deze studie suggereerden een verband tussen ELF MF-blootstelling bij kinderen en volwassen melanoom. Dit is in overeenstemming met eerdere bevindingen die suggereren dat de kankerverwekkende effecten van ELF-MF's met name in verband kunnen worden gebracht met blootstelling bij kinderen.

*Opmerking: De resultaten van deze studie moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, gezien de beoordeling van de blootstelling. Het is niet eenvoudig om de bevindingen te interpreteren als ondersteuning voor de hypothese dat residentiële MF huidkanker versterkt door UV-geïnduceerde radicale reacties te beïnvloeden. Blootstelling aan UV-straling van de zon vindt buiten plaats, dus de door UV veroorzaakte radicale reacties kunnen niet direct worden beïnvloed door de MF's die in woningen aanwezig zijn. Bovendien is de mechanistische verklaring nog steeds onduidelijk.*

## 3. Beroepsmatige blootstelling

/

## 4. Menselijke experimentele studies

### 4.1 Beoordeling van het cortisolsecretiepatroon bij werknemers die chronisch zijn blootgesteld aan ELF-EMF gegenereerd door hoogspanningstransmissielijnen en -substations.

Touitou, Y., Selmaoui, B., Lambrozo, J. (2022). Assessment of cortisol secretory pattern in workers chronically exposed to ELF-EMF generated by high voltage transmission lines and substations. *Environmental International*, 161, 107103. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107103>

Achtergrond en doel: De auteurs onderzochten de effecten van extreem laagfrequente elektromagnetische velden (ELF-EMF's; 50 Hz) op de secretie van cortisol bij 14 mannen (gemiddelde leeftijd =  $38,0 \pm 0,9$  jaar) die werkten in extra-hoogspanning (EHV) onderstations. De arbeiders woonden in huizen in de buurt van onderstations en hoogspanningslijnen. Ze hadden dus een geschiedenis (1-20 jaar) van langdurige blootstelling aan ELF-EMF's.

Methode: De magnetische veldsterkte werd geregistreerd met behulp van Emdex-dosimeters die zeven dagen lang dag en nacht door de vrijwilligers werden gedragen; het geometrische gemiddelde van één week varieerde van 0,1 tot 2,6  $\mu\text{T}$ . Bloedmonsters werden elk uur genomen van 20.00 uur tot 08.00 uur de volgende ochtend. Cortisolconcentraties en -patronen werden vergeleken met op leeftijd afgestemde, niet-blootgestelde controlepersonen bij wie het blootstellingsniveau tien keer lager was.

Resultaten: De vergelijking van de controlegroep ( $n = 15$ ) en de groepen blootgesteld aan velden van respectievelijk 0,1-0,3 T ( $n = 5$ ) en  $> 0,3 \mu\text{T}$  ( $n = 9$ ) onthulde een significant effect van veldintensiteit op de cortisol secretoire patroon. Deze studie onthulde dat blootstelling aan ELF-EMF de piek-time serumcortisolspiegels verlaagde, hoewel het algemene secretoire patroon van cortisol niet werd beïnvloed.

Conclusie van de auteurs: Deze studie suggereert sterk dat chronische blootstelling aan ELF-EMF's de piek-time serumcortisolspiegels verandert. Er is onderzoek nodig naar het effect van deze verstoring bij risicopopulaties zoals kinderen, ouderen en patiënten.

## 5. Inschatting van blootstelling

/

## 6. Studies naar leukemie

### 6.1 Milieurisicofactoren voor acute lymfoblastische leukemie bij kinderen: een overzicht.

Onyije, F.M., Olsson, A., Baaken, D., Erdmann, F., Stanulla, D., Wollschläger, D., Schüz, J. (2022). Environmental Risk Factors for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: An Umbrella Review, *Cancers*, 14, 382. <https://doi.org/10.3390/cancers14020382>

Achtergrond en doel: Leukemie is wereldwijd de meest voorkomende vorm van kanker bij kinderen en adolescenten. Het doel van deze overkoepelende studie was (1) een synthese te geven van de omgevingsrisicofactoren voor het ontstaan van acute lymfatische leukemie (ALL) bij kinderen per blootstellingsvenster, (2) hun bewijskracht en omvang van het risico te evalueren, en als een voorbeeld (3) de inschatting van de prevalentie in de Duitse bevolking, die de relevantie op populatieniveau bepaalt.

Methode: Relevante systematische reviews en gepoolde analyses werden geïdentificeerd en opgehaald via PubMed, Web of Science-databases en referentielijsten.

Resultaten: Slechts twee risicofactoren (lage doses ioniserende straling in de vroege kinderjaren en algemene blootstelling aan pesticiden tijdens de preconceptie/zwangerschap van de moeder) waren overtuigend geassocieerd met ALL bij kinderen. Andere risicofactoren, waaronder extreem laagfrequent elektromagnetisch veld (ELF-MF), wonen in de buurt van nucleaire installaties, blootstelling aan aardolie, benzeen, oplosmiddelen en huishoudelijke verf tijdens de vroege kinderjaren, vertoonden allemaal enig bewijs van associatie. Koffieconsumptie door de moeder (hoge consumptie/>2 kopjes/dag) en cola (hoge consumptie) tijdens de zwangerschap, roken van de vader tijdens de zwangerschap van het indexkind, de inname van een vruchtbaarheidsbehandeling door de moeder, een hoog geboortegewicht (<\_4000 g) en een keizersnede waren bleek ook enige mate van bewijs van associatie te hebben. Inname van foliumzuur en vitamines door de moeder, borstvoeding (<\_6 maanden) en aanwezigheid op de dagopvang waren omgekeerd geassocieerd met ALL in de kindertijd, met enig bewijs.

Conclusie: Alleen lage doses ioniserende straling in de vroege kinderjaren en blootstelling van de moeder aan algemene pesticiden tijdens de zwangerschap toonden overtuigend bewijs van een verband met ALL bij kinderen. Andere risicofactoren variëren in mate van associatie.

Opmerking van de auteurs: De resultaten van deze overkoepelende review moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd; aangezien het bewijs bijna uitsluitend voortkomt uit case-control-onderzoeken, waar selectie- en herinneringsbias potentiële zorgen zijn, en of de empirisch waargenomen associatie causale verbanden weerspiegelt, blijft een open vraag. Daarom zijn verbeterde methoden voor blootstellingsbeoordeling, waaronder nauwkeurige en betrouwbare metingen, indringende vragen en betere interviewtechnieken, vereist om oorzakelijke risicofactoren voor leukemie bij kinderen vast te stellen, wat nodig is voor het uiteindelijke doel van primaire preventie.

## 6.2 Milieurisicofactoren voor kinderkanker in een tijdperk van wereldwijde klimaatverandering: een overzicht.

Buser, J.M., Lake, K., Ginier, E. (2022). Environmental Risk Factors for Childhood Cancer in an Era of Global Climate Change: A Scoping Review. *Journal of Pediatric Health Care*, 36 (1), 46-57.

Achtergrond en doel: Hedendaags onderzoek naar milieurisicofactoren in een tijdperk van wereldwijde klimaatverandering om de inspanningen voor kankerpreventie bij kinderen te informeren, is onsamenhangend. Pediatrische zorgverleners moeten een beter begrip krijgen van hoe de postnatale omgeving kanker bij kinderen beïnvloedt. De auteurs hebben recente wetenschappelijke literatuur onderzocht met als doel inzicht te krijgen in de omgevingsrisicofactoren voor kanker bij kinderen.

Methode: Ovidius Medline-, CINAHL- en Scopus-databases werden doorzocht met resultaten die beperkt waren tot de Engelse taal met publicatiejaren 2010-2021. Twee onafhankelijke reviewers screenden 771 abstracts en sloten 659 abstracts en 65 full-text artikelen uit op basis van vooraf gedefinieerde criteria.

Resultaten: De review identificeerde 47 studies over omgevingsrisicofactoren voor kanker bij kinderen met gemengde resultaten en beperkte consensus in vier hoofdcategorieën, waaronder luchtvervuiling, blootstelling aan chemicaliën, straling en woonlocatie.

Conclusie van de auteurs: De hoeveelheid literatuur die in dit overzicht is opgenomen, benadrukt recente ontwikkelingen over hoe de postnatale omgeving kanker bij kinderen beïnvloedt. Er werd echter slechts een klein aantal onderzoeken in elke categorie opgenomen, wat wijst op beperkt onderzoek naar risicofactoren en een voortdurende leemte in de huidige wetenschappelijke literatuur. De resultaten die in de onderzoeken worden gepresenteerd, blijven gefragmenteerd, wat de behoefte aan meer onderzoek aantoont, aangezien het nog niet mogelijk is om milieurisicofactoren die verband houden met kanker bij kinderen duidelijk en consistent te identificeren. In een tijdperk van klimaatverandering is aanvullend onderzoek nodig door samenwerkende internationale groepen van onderzoekers op het gebied van planetaire gezondheid over milieurisicofactoren om het wereldwijde gezondheidsbeleid voor de preventie van kanker bij kinderen te informeren.

### 6.3 Antibiotica op jonge leeftijd en pre-B-ALL bij kinderen.

Cardesa-Salzmann, T.M., Simon, A., Graf, N. (2022). Antibiotics in early life and childhood pre-B-ALL. Reasons to analyze a possible new piece in the puzzle. *Discover Oncology*, 13(5). <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00465-6>

Achtergrond en doel: Acute lymfoblastische leukemie (ALL) is de meest voorkomende kanker bij kinderen, waarbij voorloper B-cel ALL (pB-ALL) ongeveer 85% van de gevallen vertegenwoordigt. De ontwikkeling van pB-ALL bij kinderen wordt beïnvloed door genetische gevoeligheid en immuunresponsen van de gastheer. De rol van het darmmicrobioom bij leukemogenese krijgt steeds meer aandacht, aangezien het baanbrekende werk van Vicente-Duenas heeft aangetoond dat het darmmicrobioom verschillend is bij muizen die genetisch vatbaar zijn voor ALL en dat de verandering van dit microbioom door antibiotica pB-ALL in Pax5 kan activeren heterozygote muizen in afwezigheid van infectieuze stimuli. In deze review geven de auteurs een overzicht van nieuwe inzichten over de rol van het microbioom in normale en preleukemische hematopoëse, ontsteking, het effect van dysbiose op hematopoëtische stamcellen en het opkomende belang van de aangeboren immuunresponsen bij de conversie van preleukemische naar leukemische toestand in de kindertijd ALLES.

Conclusie van de auteurs: aangezien antibiotica, die een van de meest gebruikte medische interventies zijn, de microbiële samenstelling van de darm veranderen en een toestand van dysbiose kunnen veroorzaken, roept dit epidemiologische vragen op over de implicaties voor het gebruik van antibiotica in het vroege leven, vooral bij zuigelingen met een preleukemische "first hit". Een rigoureuze studie van dit stukje van de puzzel kan brede implicaties hebben voor de klinische praktijk.

### 6.4 Medicatiegerelateerde blootstelling aan ftalaten en incidentie van kinderkanker

Ahern, T.P., Spector, L.G., Damkier, P., Esen, B.O., Ulrichsen, S.P., Eriksen, K., Lash, T.L., Sorensen, H.T., Cronin-Fenton, D.P. (2022). Medication-associated Phthalate Exposure and Childhood Cancer Incidence. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac045>

Achtergrond en doel: Blootstelling aan ftalaten is wijdverbreid door contact met talloze consumentenproducten. De blootstelling is bijzonder hoog bij medicijnen die zijn samengesteld met ftalaten. Ftalaten verstoren de normale endocriene signalering en worden geassocieerd met reproductieve effecten en incidentie van sommige kankers. De auteurs maten associaties tussen zwangerschaps- en kindermedicatie-geassocieerde blootstelling aan ftalaten en de incidentie van kinderkanker.

Methode: De auteurs identificeerden alle levendgeborenen in Denemarken tussen 1997 en 2017, zowel kinderen als biologische moeders. Met behulp van gegevens over geneesmiddelingrediënten die zijn samengevoegd met het Deense nationale receptenregister, hebben ze de blootstelling aan ftalaten gemeten door middel van gevulde recepten voor moeders tijdens de zwangerschap (blootstelling tijdens de zwangerschap) en voor kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van 19 jaar (blootstelling bij kinderen). Incidentele vormen van kanker bij kinderen werden vastgesteld uit de Deense kankerregistratie en associaties werden geschat met Cox-regressiemodellen.

Resultaten: Onder 1 278 685 kinderen werden 2027 gevallen van kinderkanker gediagnosticeerd met een follow-up van 13,1 miljoen persoonsjaren. Ftalaatblootstelling bij kinderen was sterk geassocieerd met de incidentie van osteosarcoom (hazard ratio [HR] = 2,78, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] = 1,63 tot 4,75). De auteurs zagen ook een positieve associatie met de incidentie van lymfoom (HR 2,07, 95% BI = 1,36 tot 3,14), gedreven door associaties met Hodgkin- en non-Hodgkin-lymfoom, maar niet met Burkitt-lymfoom. Associaties waren alleen duidelijk voor blootstelling aan laagmoleculaire ftalaten, die naar verluidt een grotere biologische activiteit hebben.

Conclusie van de auteurs: Blootstelling aan ftalaten bij kinderen was geassocieerd met de incidentie van osteosarcoom en lymfoom vóór de leeftijd van 19 jaar. Aanhoudende vragen zijn onder meer welke specifieke ftalaten verantwoordelijk zijn voor deze associaties, door welke mechanismen ze optreden en in hoeverre gevallen van kinderkanker kunnen worden vermeden door het ftalatengehalte van medicijnen en andere consumentenproducten te verminderen of te elimineren.