



Longkanker en asbest

Veroorzakingswaarschijnlijkheid en advies
afkappunt ten behoeve van de Regeling TSB

Colofon

© LEXCES 2022

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding:
Landelijk Expertisecentrum Stoffengerelateerde Beroepsziekten (LEXCES), Longkanker en asbest:
veroorzakingswaarschijnlijkheid en advies afkappunt ten behoeve van de Regeling TSB.

Het Lexces hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden.

LEXCES-2022-001

Contact:

Bureau Lexces
info@lexces.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid in het kader van de Regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten over de beroepsziekte longkanker door asbest.

Dit is een uitgave van:

Landelijk Expertisecentrum voor Stofgerelateerde Beroepsziekten
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.lexces.nl

Publiekssamenvatting

Longkanker en asbest

Veroorzakingswaarschijnlijkheid en advies afkappunt

Elk jaar sterven naar schatting 3.000 mensen doordat ze tijdens hun werk in contact hebben gestaan met gevaarlijke stoffen. Nog meer werkenden worden er ziek door. Op 1 januari 2023 gaat de Regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB) in. Het doel is om slachtoffers van stoffengerelateerde beroepsziekten de erkenning te geven dat ze ziek zijn geworden door blootstelling aan bepaalde schadelijke stoffen op hun werk. Zij hebben eenmalig recht op een financiële tegemoetkoming van de overheid. De regeling begint met drie beroepsziekten: longkanker door asbestblootstelling, allergisch beroepsastma en de zogenaamde schildersziekte (CSE). In de toekomst wordt het aantal beroepsziekten uitgebreid.

Mensen die denken een van deze beroepsziekten te hebben, kunnen een aanvraag doen voor de regeling. Bij elke aanvrager wordt beoordeeld of het om een van de drie ziekten gaat en of de blootstelling op het werk tot die ziekte heeft kunnen leiden.

Longkanker heeft verschillende oorzaken en één daarvan is blootstelling aan asbest. Om in aanmerking te komen voor een tegemoetkoming dient de blootstelling aan asbest op het werk dusdanig hoog te zijn geweest dat deze een wezenlijke bijdrage heeft gehad op het ontstaan van de longkanker. De Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) heeft het Lexces gevraagd een berekening op te stellen die de bijdrage van de asbestblootstelling aan de longkanker kan bepalen. Daarnaast wil zij graag een advies voor een drempel. Die drempel geeft aan hoe groot de blootstelling minimaal geweest dient zijn om in aanmerking te komen voor de tegemoetkoming.

Het Lexces heeft de laatste wetenschappelijke kennis en inzichten gebruikt en verschillende berekeningen naast elkaar gelegd. Die berekeningen verschillen in aannames. Een berekening houdt rekening met verschillen tussen de studies en dit vindt het Lexces de geschiktste berekening. Verder heeft het Lexces op basis van wetenschappelijke overwegingen geconcludeerd dat een blootstellingsdrempel van minimaal 5 vezeljaren verdedigbaar is.

Kernwoorden: preventie, beroepsmatige blootstelling, gevaarlijke stoffen, asbest en longkanker, Regeling TSB, veroorzakingswaarschijnlijkheid

Inhoudsopgave

1.	Introductie	6
2.	Gezondheidslast	9
3.	Veroorzakingswaarschijnlijkheid	13
4.	Advies voor een afkappunt blootstelling aan asbest	20
Bijlagen		
A	Commentaren van externe deskundigen	23
B	Longkanker en asbest	27
C	Doorrekening van de PoC met gegevens van de SYNERGY-studie	31
D	Relatie cumulatieve blootstelling en veroorzakingswaarschijnlijkheid	33
	Literatuur	34

Samenvatting

Op 1 januari 2023 gaat de Regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB) van start. De regeling houdt in dat mensen die ernstig ziek zijn geworden door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk, eenmalig recht hebben op een financiële tegemoetkoming van de overheid. Eén van de stoffengerelateerde beroepsziekten waarvoor de regeling gaat gelden is longkanker door beroepsmatige asbestblootstelling. De beoordeling van de individuele aanvragen wordt uitgevoerd door het Deskundigenpanel. Dit deskundigenpanel gebruikt hiervoor een protocol, waarin staat welke medische en blootstellingsgegevens minimaal nodig zijn om te kunnen vaststellen of sprake is van de betreffende beroepsziekte, en hoe je dit het beste vaststelt.

Voor longkanker en asbestblootstelling speelt een specifiek aspect. Omdat longkanker naast asbestblootstelling meerdere oorzaken kan hebben, dient het Deskundigenpanel na te gaan hoe waarschijnlijk het is dat de asbestblootstelling wezenlijk heeft bijgedragen aan het ontstaan van de longkanker. Deze veroorzakingswaarschijnlijkheid wordt uitgedrukt in een getalsmatige kans. Die kans moet een minimale waarde hebben (het afkappunt) waarboven een aanvrager in aanmerking komt voor een tegemoetkoming. De minister van Sociale Zaken en werkgelegenheid heeft het Lexces gevraagd om haar advies te geven voor zo'n afkappunt met inachtneming van de laatste inzichten over de methode om de veroorzakingswaarschijnlijkheid te berekenen en dat de individuele beoordeling gestoeld moet zijn op voorshands aannemelijk.

De Gezondheidsraad heeft in 2005 geadviseerd over zo'n rekenmethode van de veroorzakingswaarschijnlijk voor longkanker en asbestblootstelling. Het Lexces bouwt voort op dit advies en maakt daarbij gebruik van recent beschikbaar gekomen onderzoeksgegevens uit een internationaal project naar longkanker door beroepsmatige blootstelling aan kankerverwekkende stoffen, waaronder ook asbest. Deze gegevens heeft het Lexces gebruikt om berekeningen uit te voeren met het rekenmodel van de Gezondheidsraad, met de aanpassing dat het Lexces rekening houdt met onzekerheden in de blootstellingsresponsrelatie. Dit aangepaste rekenmodel komt niet alleen tegemoet aan de intentie van de regeling, ook wordt vermeden dat onzekerheden ten nadele van de werknemer uitwerken.

Het Lexces heeft een aantal afwegingen gemaakt voor het advies voor een afkappunt van de blootstelling. De overwegingen zijn dat 1) de keuze gestoeld is op de laatste wetenschappelijke inzichten en gegevens, 2) dat het aantal te verwachten tegemoetkomingen vergelijkbaar moet zijn met schattingen van de gezondheidslast in de bevolking, en 3) dat met het afkappunt voldoende onderscheid is te maken tussen (substantiële) beroepsmatige blootstelling en incidentele of niet-beroepsmatige blootstelling. Deze overwegingen in ogenschouw nemend vindt het Lexces een afkappunt van 5 vezeljaren asbestblootstelling gedurende het werkzame leven, verdedigbaar.

1. Introductie

1.1 Regeling TSB

Op 1 januari 2023 gaat de Regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB) in. Deze regeling houdt in dat slachtoffers die ernstig ziek zijn geworden door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk een eenmalige financiële tegemoetkoming kunnen aanvragen. Het gaat om door de overheid erkende beroepsziekten, die zijn opgenomen op de Lijst Beroepsziekten van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW). De regeling is gestart met drie beroepsziekten: longkanker door asbestblootstelling, allergisch beroepsastma en chronic solvent-induced encephalopathy (CSE).

De procedure van aanvraag tot en met toekenning volgt een aantal stappen waarbij verschillende organisaties zijn betrokken: het Instituut Slachtoffers Beroepsziekten door Gevaarlijke stoffen (ISBG) die de benodigde gegevens verzamelt, het Deskundigenpanel dat beoordeelt of sprake is van de erkende beroepsziekte en de Sociale Verzekeringsbank (SVB) die de aanvraag ontvangt, een besluit neemt en tot eventuele betaling overgaat.

1.2 Het Deskundigenpanel

De individuele beoordelingen zullen worden uitgevoerd door deskundige leden (arbeidshygiënist en blootstellingsdeskundigen, bedrijfsartsen en andere medisch specialisten) van het Deskundigenpanel. Het Deskundigenpanel is ingericht in kamers en daaronder vallen meerdere kleinere specialistische panels. Voor elke erkende beroepsziekte is er een kamer. Om ervoor te zorgen dat de beoordelingen door deze specialistische panels op een consistente en kwalitatief goede wijze tot stand komen wordt per stoffengerelateerde beroepsziekte een protocol opgesteld. Daarin staan criteria over welke medisch-diagnostische gegevens minimaal nodig zijn om de ernstige ziekte te kunnen vaststellen, hoe de arbeidsanamnese en het beoordelen van de mate van blootstelling het beste kunnen worden uitgevoerd en hoe het causaal verband moet worden bepaald tussen de opgelopen ziekte en beroepsmatige blootstelling aan een gevaarlijke stof.

De protocollen worden opgesteld door de Adviescommissie Lijst Beroepsziekten, die door de minister van SZW is ingesteld. Deze adviescommissie heeft aan het Bureau Lexces gevraagd de voorbereidende werkzaamheden voor een protocol te verrichten. Het Lexces is het Landelijke Expertisecentrum Stoffengerelateerde Beroepsziekten. Dit is een samenwerkingsverband van kennisinstellingen en het expertisecentrum op het gebied van preventie en vroegsignalering op de werkvloer en in de arbocuratieve zorg ter voorkoming van stoffengerelateerde beroepsziekten.

1.3 Uitgangspunten voor een goede beoordeling

Het Deskundigenpanel beoordeelt of de persoon die een aanvraag voor de TSB heeft gedaan:

- 1) de aandoening heeft die voorkomt op de Lijst Beroepsziekten,
- 2) beroepsmatig is blootgesteld (geweest) aan de gevaarlijke stof die de betreffende aandoening kan veroorzaken, en
- 3) het aannemelijk het is dat de ziekte is veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling aan die specifieke gevaarlijke stof.

Insteek van de regeling is dat het Deskundigenpanel beoordeelt of "het voorshands aannemelijk is dat deze ernstige aandoening in het geval van de aanvrager het gevolg is van blootstelling aan één of meer gevaarlijke stoffen bij het verrichten van de arbeid" (citaat uit de Regeling TSB). Bij voorshands aannemelijk gaat het "om het risico dat de aanvrager tijdens de arbeid is blootgesteld aan stoffen, in een dergelijke mate dat dit volgens de gangbare wetenschappelijke inzichten oorzakelijk verband houdt met de gediagnosticeerde aandoening".

Het aantonen van aannemelijkheid zal in de regel bij monocausale ziekten minder een probleem zijn dan bij multicausale ziekten. In die laatste gevallen kunnen namelijk andere risicofactoren (persoonlijke factoren, leefstijl- en milieufactoren en andere arbeidsgerelateerde factoren) of een combinatie ervan, bepalend zijn geweest voor het ontstaan van de ziekte. Dit betekent dat bij multicausale ziekten het Deskundigenpanel bij elke individuele aanvrager moet vaststellen in hoeverre het waarschijnlijk is dat de stofblootstelling de ziekte heeft veroorzaakt.

1.4 Veroorzakingswaarschijnlijkheid en afkappunt

Bij een aantal multicausale ziekten is het mogelijk om aan de hand van een rekenmodel te bepalen hoe waarschijnlijk het is dat er in het individuele geval een causaal verband is, uitgedrukt in veroorzakingswaarschijnlijkheid. Zo'n rekenmodel wordt opgesteld met wetenschappelijke onderzoeksgegevens van de algemene of beroepsbevolking over de kwantitatieve relatie tussen ziekte en blootstelling. Als verder op voldoende betrouwbare wijze de blootstelling van de individuele aanvrager kan worden ingeschat, dan kunnen de blootstellingsgegevens van de aanvrager worden ingevoerd in het rekenmodel om de hoogte van de veroorzakingswaarschijnlijkheid te bepalen. De hoogte van de veroorzakingswaarschijnlijkheid wordt uitgedrukt in een getalsmatige kans. De hoogte ervan bepaalt of de individuele aanvrager in aanmerking komt voor een tegemoetkoming. Daarvoor stelt de minister van SZW een afkappunt vast volgens het principe van voorshands aannemelijk. Als de kans gelijk of hoger is dan het afkappunt dan zal de beoordeling ten gunste van de aanvrager uitvallen. Het rekenmodel en het afkappunt worden opgenomen in het protocol.

1.5 Veroorzakingswaarschijnlijkheid longkanker en asbestblootstelling

Ten aanzien van de drie beroepsziekten waarmee de TSB-regeling start speelt veroorzakingswaarschijnlijkheid bij longkanker en asbestblootstelling. In tegenstelling tot het optreden van mesothelioom en asbestose door asbestblootstelling is longkanker een typisch voorbeeld van een multicausale ziekte.

Op verzoek van SZW heeft de Gezondheidsraad in 2005 in een *Protocol asbestziekten: longkanker* zich al gebogen over de vraag hoe kan worden vastgesteld hoe longkanker aan asbestblootstelling op het werk is toe te schrijven.[1] Daarbij heeft de raad voorgesteld het begrip veroorzakingswaarschijnlijkheid te hanteren. Daarnaast heeft de raad voorgesteld een berekeningsmethode te hanteren die ook in het buitenland wordt gebruikt en heeft zij ook voorstellen gedaan voor aanscherping van die berekening. Voor dat laatste heeft de raad aan de hand van onzekerheden in de gegevens met het rekenmodel twee scenario's uitgewerkt, die inzichtelijk maken hoeveel gevallen in aanmerking zouden komen voor een tegemoetkoming bij een fictief gestelde afkappunt. Hoewel SZW in die periode tegemoetkomingsregelingen heeft ingesteld voor mesothelioom (TNS-regeling) en asbestose (TAS-regeling) is het er voor longkanker nooit van gekomen. Nu longkanker en asbestblootstelling in de Regeling TSB is opgenomen wordt het punt van de veroorzakingswaarschijnlijkheid weer actueel.

1.6 Vraagstelling van SZW aan het Lexces

Om een keuze voor een afkappunt te kunnen maken voor longkanker en asbestblootstelling, heeft het ministerie van SZW aan het Lexces gevraagd om daarover een advies te geven, met inachtneming van de laatste inzichten over de rekenmethode voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid en het principe dat de beoordeling van de individuele gevallen gestoeld moet zijn op het *voorshands aannemelijk* principe.

1.7 Werkwijze

Dit rapport van het Lexces beschrijft de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen ten aanzien van de veroorzakingswaarschijnlijkheid voor longkanker en asbestblootstelling en geeft vanuit het wetenschappelijk gezichtsveld een advies en afwegingen voor een afkappunt.

Een concept van het rapport is getoetst op inhoudelijke kwaliteit en compleetheid middels een werkconferentie met externe deskundigen, die verder geen belang hebben gehad bij de totstandkoming van dit rapport. De externe deskundigen zijn op 11 november 2022 bijeengewees. Een overzicht van hun commentaren en de namen van de deskundigen zijn opgenomen in bijlage A. Deze commentaren zijn vervolgens verwerkt in het eindrapport.

1.8 Inhoud van het rapport

Het rapport gaat eerst in op de vraag wat de gezondheidslast is van longkanker en asbestblootstelling in de algemene en beroepsbevolking (Hoofdstuk 2). Dit geeft inzicht hoeveel gevallen van longkanker door beroepsmatige asbestblootstelling te verwachten zijn en geeft een eerste richting voor de keuze van een afkappunt. Hoofdstuk 3 gaat in op de laatste stand van wetenschap voor de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Daarin wordt een aantal rekenmodellen gepresenteerd waaruit het wetenschappelijk best onderbouwde model wordt gekozen. In hoofdstuk 4 komen de overwegingen en de keuze voor een afkappunt aan de orde.

2. Gezondheidslast

Om een goede indruk te krijgen of de rekenmodellen voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid in combinatie met een nog te kiezen afkappunt het aantal daadwerkelijke longkankergevallen door beroepsmatige blootstelling aan asbest benaderen, zijn gegevens nodig van het aantal asbestgerelateerde longkankergevallen (sterfte en/of ziekte) in de algemene bevolking. Dit aantal kan op een paar manieren worden berekend. De eerste is met epidemiologische gegevens over het extra risico op longkanker bij blootstelling aan asbest, in combinatie met het aantal asbestblootgestelden en het aantal longkankergevallen in Nederland (berekening van de populatie attributieve fractie). De tweede is op basis van de verhouding in aantallen mesothelioom- en longkankergevallen. Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten van wetenschappelijke onderzoeken, voor een deel vertaald naar de Nederlandse bevolking.

Tabel 1. Aantal longkankergevallen dat per jaar vermeden kan worden door stopzetten van beroepsmatige blootstelling aan asbest (berekend op een aantal verschillende manieren).

Berekeningswijze	Aantallen vermijdbare Nederlandse longkankergevallen door asbest (t.o.v. totaal 14.000 longkankergevallen (alle oorzaken) per jaar)	Opmerkingen	Referentie
Populatie attributieve fractie-berekening	871 mannen (onder 7.507 mannelijke longkankergevallen)	Populatie attributieve fractie van 11,6% onder een representatieve steekproef mannen van 55-73 jaar op basis van een Nederlandse studie in de periode 1986-1990 (NLCS-studie, 1999). Geen cijfers voor vrouwen beschikbaar.	[2]
Populatie attributieve fractie-berekening	588 mannen (onder 7.507 mannelijke longkankergevallen)	Populatie attributieve fractie van 5,2% in een recentere analyse onder een representatieve steekproef mannen op basis van een Nederlandse studie in de periode 1986-2003 (NLCS-studie, 2014). Geen cijfers voor vrouwen beschikbaar.	[3]
Populatie attributieve fractie-berekening	605 mannen en 91 vrouwen, totaal 696	Risico onder mannen en vrouwen als attributieve fracties van 8,9% voor mannen en 1,7% voor vrouwen (analyse van Health and Safety Executive (UK), op Nederlandse longkanker incidentiecijfers toegepast van 2016)	[4, 5]
Populatie attributieve fractie-berekening	2.250 mannen en vrouwen	Risico onder mannen en vrouwen op basis van associatie longkanker en asbestblootstelling (ja/nee) en aantal blootgestelden geschat op basis van gegevens uit SYNERGY-project	Zie Bijlage C
Longkankersterfte			
Verhouding longkanker / mesothelioom van 2	940 (830-1.050) mannen en vrouwen	Sterfte onder Nederlandse mannen en vrouwen aan longkanker door gemengd asbest	[6]

Verhouding longkanker / mesothelioom van 2	1.340 (1.200-1.480) mannen en vrouwen	Sterfte onder Nederlandse mannen en vrouwen aan longkanker door gemengd asbest, na correctie voor roken	[6]
Verhouding mesothelioom/ longkanker (tussen de 1 en 2)	528-1.056 mannen 91-182 vrouwen	Sterfte onder Nederlandse mannen en vrouwen aan longkanker door asbestblootstelling op basis van de cijfers van 2016 (piek mesothelioomsterfte). Deze cijfers impliceren dat 7,2-14,4% van de longkankergevallen bij mannen asbest gerelateerd is en 2,1-4,2% bij vrouwen	[5]

De gezondheidslast door beroepsmatige asbestblootstelling is volgens een Nederlands cohortonderzoek uit 1999 naar schatting 11,6% van alle longkankergevallen onder mannen.[2] Een recentere analyse (2014) van hetzelfde onderzoek over de periode 1986-2003 laat een lager percentage zien (5,2%) met als gevolg minder longkankergevallen onder mannen.[3] In de analyse van 1999 werd de blootstelling voor iedere individuele studiedeelnemer gescoord door experts, in de recentere analyse werd een zogenaamde Job Exposure Matrix gebruikt. Een overzicht van vergelijkbare analyses op basis van buitenlandse onderzoeken is te vinden in een RIVM-rapport.[5] Er is bijvoorbeeld een Finse analyse, gebaseerd op meerdere afzonderlijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken, die iets hoger uitkomt, op 14%.[7] In een recent en omvangrijk onderzoek in Groot-Brittannië naar de bijdrage van het beroep aan het voorkomen van kanker, is geschat dat 5,9% van de geregistreerde longkankergevallen vermeden kan worden als geen asbestblootstelling meer voor zou komen.[4] Dit is een lager percentage dan is gevonden in Nederland. Een groot Europees patiënt-controle onderzoek uitgevoerd in Europa en Canada (SYNERGY-project) leidt daarentegen tot een hogere populatie attributieve fractie, van 16 % onder mannen en vrouwen samen (bijlage C).

Berekening op basis van de verhouding (ratio) mesothelioom/longkanker, en uitgaande van een longkanker/mesothelioom ratio van 2,0 voor Nederland in combinatie met blootstelling aan gemengd asbest, wordt de sterfte aan longkanker door asbest geschat op 8,3–10,5% (ongecorrigeerd) van alle Nederlandse longkankergevallen en 12,0-14,8% na rekenkundige correctie voor roken.[6] Dit betekent dat er jaarlijks 836 tot 1.490 sterftegevallen aan longkanker zijn door beroepsmatige blootstelling aan asbest voor mannen en vrouwen samen op basis van het aantal mesothelioomgevallen. Dit op basis van de jaarlijks ruim 14.000 longkankergevallen (in 2021 14.720 gevallen) en iets meer dan 10.000 sterftegevallen (in 2020 10.070 gevallen).[8] Een aantal andere onderzoeken komt tot veel hogere longkankergevallen doordat met onrealistische hogere ratio's is gerekend (ratio's longkanker/mesothelioom van meer dan 5).[9] Deze verhouding lijkt niet realistisch gezien het asbestgebruikspatroon in Nederland, met een hoog gebruik aan chrysotiel en een veel lager gebruik van crocidoliet en amosiet, die in geval van blootstelling tot een hoger risico op mesothelioom leiden.

2.1 Interpretatie van de gegevens

De verschillen in onderzoeksuitkomsten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat de gezondheidslast voor de benadering op basis van berekening van de populatie attributieve fractie wordt bepaald door de sterkte van het verband tussen asbestblootstelling en longkanker en door het percentage aan asbestblootgestelden in de populatie. Dit hangt bijvoorbeeld weer samen met de mate van industrialisatie in het gebied waar de onderzoeken zijn uitgevoerd. Het verband tussen beroepsmatige asbestblootstelling en longkankerrisico en het percentage blootgestelden hangt verder af van hoe de blootstelling in kaart is gebracht. Hierdoor kunnen de resultaten in de sterkte van het verband en de aantallen

blootgestelden tussen de verschillende onderzoeken aanzienlijk zijn. Voor studies op basis van de verhouding longkanker en mesothelioom is de uitkomst sterk afhankelijk van de gekozen ratio. Deze blijkt op basis van verschillende studies sterk te kunnen variëren met de meest plausibele waarden voor Nederland tussen de 1 en 2. Verder hebben studies vaak alleen betrekking op mannen, soms op mannen en vrouwen, of betreft het toepassing van buitenlandse cijfers over asbestblootstelling op Nederlandse mannen en vrouwen. Dit compliceert het beeld over de gezondheidslast door blootstelling aan asbest.

Dat uitkomsten tussen studies aanzienlijk kunnen verschillen blijkt onder meer uit de Nederlandse NLCS-studie die laat zien dat respectievelijk 871 en 588 longkankergevallen onder mannen in Nederland vermeden kunnen worden door asbestblootstelling te voorkomen (Tabel 1). Het verschil van 871 en 588 komt vooral doordat in de NLCS-studie twee verschillende benaderingen zijn gebruikt om de blootstelling aan asbest te karakteriseren (internationale job exposure matrix op basis van een groot aantal blootstellingsmetingen (2014) en deskundig oordeel *versus* alleen deskundig oordeel voor elke studiedeelnemer (1999)).

Op basis van de relatie tussen blootstelling aan asbest en het optreden van longkanker afkomstig van het SYNERGY-project wordt voor Nederland het aantal vermijdbare longkankergevallen door beroepsmatige blootstelling aan asbest geschat op 2.200 (mannen en vrouwen). Dit is hoger dan in de NLCS-studie, omdat volgens schattingen uit het SYNERGY-project bijna 35% van de populatie blootgesteld is (geweest) aan asbest in combinatie met een steile blootstellings-respons relatie, terwijl in de NLCS-studie dit bij mannen is ingeschat op 9,9% (op basis van expert judgement) en 29% (job exposure matrix).[2, 10] Wat bij het SYNERGY-project opvalt is het hoge aantal aan asbest blootgestelde vrouwen. Hoewel betrouwbare Nederlandse gegevens ontbreken is hier mogelijk sprake van een overschatting, gegeven de lage mesothelioom incidentie bij Nederlandse vrouwen (5,1 respectievelijk 0,9 per 100.000 bij mannen en vrouwen).

Het effect van het Asbestverbod

In 1993 is er een asbestverbod ingesteld dat het toepassen en verwerken van asbest in producten verbiedt. Dit heeft tot nu toe tot een beperkte afname van de gezondheidslast geleid, vanwege de lange latentietijd tussen eerste blootstelling aan asbest en het optreden van longkanker. De verwachting is echter dat de komende jaren de gezondheidslast door mesothelioom- en longkanker verder gestaag zal afnemen.[5, 11] Modelberekeningen geven aan dat voor longkanker deze daling al is ingezet. Het piekjaar van het aantal longkankergevallen viel in 2016 of 2017 en betrof in totaal 600 tot 690 gevallen in Nederland (mannen en vrouwen samen), afhankelijk van de rekenmethode.[5, 11] Na het piekjaar neemt het aantal gevallen door beroepsmatige blootstelling gestaag af. Voor de periode 2017-2050 is de verwachting, uitgedrukt als het totaal aantal gevallen in Nederland, geschat op: 4.500 voor mannen en ruim 800 voor vrouwen, berekend met de met de ratio longkanker/mesothelioommethode; en bijna 7.800 voor mannen en bijna 2.400 voor vrouwen berekend met de populatie attributieve fractie-methode. Deze verandering in de incidentie en sterfte van door asbest blootstelling in het beroep veroorzaakte mesothelioom en longkanker sterfte is in de meeste studies naar de gezondheidslast niet meegenomen. Gezien de geschatte daling in aantallen longkankergevallen door het asbestverbod (tussen 2011 en 2022)[5, 11], moet met een overschatting van de populatie attributieve fractie in veel van de oudere studies worden rekening gehouden. Voor berekening van de populatie attributieve fractie op basis van de SYNERGY-studie kan dit betekenen dat deze fractie momenteel tot wel 25% lager kan uitvallen.[11]

Door de afname van het aantal longkankergevallen zal ook de ratio mesothelioom/longkanker naar verwachting veranderen, omdat de latentietijd voor mesothelioom langer is dan voor longkanker. De consequentie ervan is dat onderzoeken die de gezondheidslast hebben geschat op

basis van de ratio gecompliceerder wordt. Overigens laten vergelijkingen van benaderingen om de gezondheidslast te berekenen, ook geïllustreerd met resultaten uit Tabel 1, zien dat aanzienlijke verschillen kunnen bestaan in uitkomsten.[11]

2.3 Samenvatting gezondheidslast longkanker en asbestblootstelling

De beschikbare onderzoeken geven voor komende jaren een schatting van het aantal Nederlandse longkankergevallen door asbestblootstelling van zeker 600 tot 690 gevallen, mannen en vrouwen samen, per jaar op basis van de populatie attributieve fractie en tot iets meer dan 1.000 op basis van de verhouding longkanker en mesothelioom.

De schattingen variëren doordat verschillende rekenkundige methoden zijn gebruikt om tot die schattingen te komen en vaak suboptimale methoden zijn gebruikt om de blootstelling aan asbest te karakteriseren. Veel van de eerdere studies zijn gebaseerd op gegevens van meer dan een decennium geleden. De aantallen longkankergevallen door beroepsmatige blootstelling aan asbest zijn volgens modelstudies inmiddels aan het dalen doordat in 1993 het asbestverbod in werking is getreden en sindsdien minder mensen beroepsmatig zijn blootgesteld.

3. Veroorzakingswaarschijnlijkheid

3.1 Rekenmodel

In het buitenland wordt in de context van compensatie voor multicausale aandoeningen, zoals longkanker, gebruik gemaakt van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Dit is de kans dat een beroepsziekte wordt veroorzaakt door een zekere oorzaak. Deze kan voor een individu worden berekend op basis van wetenschappelijk onderzoek naar de kwantitatieve relatie tussen (extra) risico op ziekte en de hoogte van de blootstelling (blootstellingsresponsrelatie). Voor longkanker en asbestblootstelling heeft de Gezondheidsraad in 2005 in detail beschreven hoe de veroorzakingswaarschijnlijkheid berekend moet worden.[1] Een samenvatting daarvan is gegeven in bijlage B.

Ook in een aantal omliggende landen (o.a. België, Duitsland en Denemarken) hanteert men de veroorzakingswaarschijnlijkheid als basis voor compensatie van longkanker door asbestblootstelling. In veel landen wordt uitgegaan van de Helsinki-criteria voor de cumulatieve blootstelling met een afkappunt van minimaal 25 vezeljaren aan cumulatieve blootstelling, die overeenkomt met een veroorzakingswaarschijnlijkheid gelijk of hoger dan 50%.[12] Dit percentage komt weer overeen met een extra risico op longkanker van 100% (verdubbeling van het achtergrondlongkankerrisico), en dat betekent per vezeljaar blootstelling een extra risico van 4% (=100% extra risico/25 vezeljaren).

De Helsinki-criteria zijn de uitkomst van een expertevaluatie. Een gedetailleerde en transparante onderbouwing van de 4% extra risico per vezeljaar is nooit gepubliceerd.[12-14] De Gezondheidsraad heeft in 2005 een uitgebreide analyse van Hodson & Darnton als uitgangspunt genomen en op basis van deze studie voor een extra risico van 1% per vezeljaar gekozen.[15] Dit extra risico per vezeljaar werd gezien als een wetenschappelijk te verantwoorden uitgangspunt voor het schatten van de verhoging van de kans op longkanker. Voor gevaarlijkere soorten asbest (blauw en bruin) werd door de Gezondheidsraad een hogere waarde voorgesteld van 5%.[1] In het advies van de Gezondheidsraad wordt over de Helsinki-criteria en het extra risico van 4% per vezeljaar opgemerkt dat bij de keuze voor een 4% extra risico mogelijk meespeelde dat die waarde vooral bedoeld was voor gebruik bij compensatie binnen een verzekeringsstelsel voor beroepsziekten. In die context wilden de experts de werknemers niet benadelen en daarom werd een hoger risicogetal gekozen dan op basis van de epidemiologisch gegevens kon worden afgeleid. Deze keuze heeft dus feitelijk geleid tot een lagere drempelwaarde. In sommige landen is ervoor gekozen het uit te keren bedrag afhankelijk te maken van de omvang van de veroorzakingswaarschijnlijkheid: hoe kleiner de kans, des te lager het uit te keren bedrag.[1] Voor de TSB-regeling geldt dit niet: een aanvrager krijgt een volledige tegemoetkoming of helemaal niets.

3.2 Nieuwe gegevens: het SYNERGY-project

Na de publicatie van de Gezondheidsraad zijn internationaal nieuwe gegevens gepubliceerd over aantallen longkankergevallen door asbest en beroepsmatige blootstellingen daaraan. De meest recente komen uit het SYNERGY-project, gecoördineerd door de International Agency for Research on Cancer van de Wereldgezondheidsorganisatie. Het SYNERGY-project is een zogenaamde gepoolde analyse van 14 verschillende afzonderlijke patiënt-controle studies uit Europa en Canada; uit Nederland is de MORGEN-studie opgenomen. In de analyse zijn de effecten onderzocht van kankerverwekkende stoffen waaraan werknemers tijdens hun

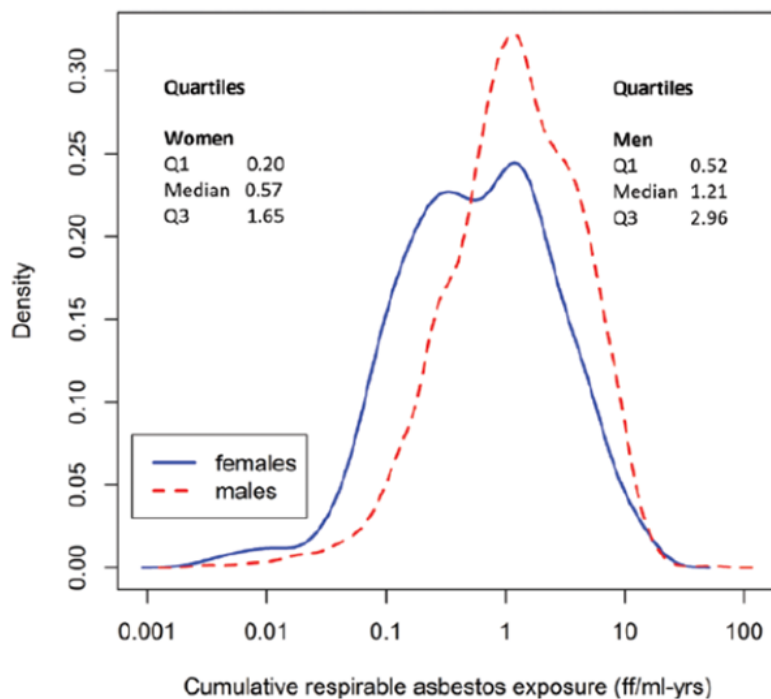
beroepsuitoefening bloot hebben gestaan, of nog steeds staan in relatie tot het ontwikkelen van longkanker. In deze studie is gecorrigeerd voor de rookgewoonte van de deelnemers en ook is naar het combinatie-effect van roken op de ontwikkeling van longkanker door kankerverwekkende stoffen op het werk gekeken. Het SYNERGY-project omvat individuele gegevens van werknemers over blootstelling, rookgewoonten en longkanker. In totaal zijn 17.700 gevallen van longkanker vastgesteld onder de deelnemende werknemers en 21.800 gevallen van longkanker in een controlegroep, die niet beroepsmatig is blootgesteld. Het SYNERGY-project focust op blootstelling aan onder meer asbest, polycyclische aromatische koolwaterstoffen, respirabele kristallijne silica en metaalverbindingen zoals chroom. Er zijn inmiddels verschillende publicaties over dit project verschenen, onder over de blootstellingsresponsrelatie tussen asbest en longkanker[16] en over de ontwikkeling van de SYN-JEM[10, 17], een job exposure matrix-gegevensbestand met daarin onder meer de kwantitatieve blootstellingsgegevens voor verschillende beroepen voor verschillende blootstellingsperiodes.

Om meerdere redenen vindt het Lexces dat dit onderzoek gebruikt kan worden om nieuwe berekeningen van veroorzakingswaarschijnlijkheid uit te voeren met het rekenmodel van de Gezondheidsraad:

- Er is uitgebreid gepubliceerd over dit project, ook over de blootstellingsresponsrelatie tussen longkanker en asbestblootstelling. De relatie tussen asbest blootstelling en longkanker is gecorrigeerd voor rookgewoonte.
- Het project wordt door anderen als een kwalitatief zeer goed en informatief onderzoek beschouwd (European Chemicals Agency).[18, 19]
- Voor alle deelnemers is informatie beschikbaar over de cumulatieve blootstelling aan asbestvezels. Het is een van de weinige algemene populatiestudies met gedetailleerde kwantitatieve blootstellingsinformatie. De cumulatieve blootstelling is op dit moment de basis van de tegemoetkomingsregeling voor asbestose (TAS) en zal de basis vormen voor de TSB-regeling voor longkanker en asbest. Door het asbestverbod is het overigens de verwachting dat tegenwoordig nog maar weinig werknemers een hoge cumulatieve blootstelling zullen oplopen.
- De studiepopulatie is recenter blootgesteld dan de meeste beschikbare en eerder gepubliceerde cohortstudies (blootstelling rond de tweede wereldoorlog) waarin risico's van asbest op het voorkomen van longkanker zijn beschreven. De deelnemers zijn geïnccludeerd tussen 1985–2010; beroepsmatige blootstelling aan asbest van de deelnemers heeft dus in de jaren voor inclusie in de studie plaatsgevonden.
- De blootstelling is grotendeels op recentere metingen en meettechnieken gebaseerd (fasecontrastmicroscopie), in tegenstelling tot de genoemde oudere cohortstudies (bijvoorbeeld meettechnieken gericht op het vaststellen van aantallen deeltjes of de massaconcentratie waarvan de gegevens geconverteerd moeten worden naar vezels/m³). Daarmee is de karakterisering van de blootstelling van een hogere kwaliteit dan van de meeste oudere studies zoals beschreven in een advies van de Gezondheidsraad uit 2010 over milieu- en werkpleknormen.[20]
- De meeste deelnemers blijken over het arbeidsleven te zijn blootgesteld aan gemengde vezels. Dit is een realistische blootstelling die tegenwoordig domineert bij werknemers in bijvoorbeeld de bouw en gerelateerde industrieën. Dit in tegenstelling tot blootstelling in het verleden in bepaalde productie-industrieën. Daar kon ook blootstelling plaatsvinden aan een enkel vezeltype of aan een zeer goed gedefinieerd mengsel van vezels.

Cumulatieve blootstelling en blootstellingsresponsrelatie

Figuur 1 geeft de verdeling van de cumulatieve blootstellingsconcentratie (in vezeljaar) van asbest weer. De mediane cumulatieve blootstellingsconcentratie ligt voor mannen op 1,21



Figuur 1. Verdeling van de dichtheid van de cumulatieve asbestblootstelling voor de SYNERGY-populatie (vergelijkbaar met een histogram; rode lijn, mannen; blauwe lijn, vrouwen; bron[16]).

vezeljaren en voor vrouwen op 0,57 vezeljaar. Kijkend naar de 25% hoogst-blootgestelden (Q3, 75% percentiel) dan komt de cumulatieve blootstelling uit op respectievelijk 2,96 en 1,65 vezeljaren. Hoge cumulatieve blootstellingen komen maar bij een zeer beperkt aantal personen voor. Naar verwachting zal dat ook voor de huidige Nederlandse populatie het geval zal zijn.

De gegevens van het SYNERGY-project leveren een steile blootstellingsresponsrelatie op, die vergelijkbaar is met de analyse van een vrij recent en goed uitgevoerde Zweedse algemene populatiestudie.[21] De steile relatie valt op omdat die steiler is dan die van de meeste eerdere onderzoeken met een cohortdesign. Als voor de SYNERGY-studie op basis van een lineair model het extra risico per vezeljaar wordt berekend, dan komt het extra risico per vezeljaar uit op 6,1% voor gemengd asbest.[16] Dit is hoger dan de 4% per vezeljaar volgens de Helsinki-criteria en beduidend hoger dan de 1% die in het Gezondheidsraad advies wordt voorgesteld.

Asbest en roken

In de literatuur is wel gesuggereerd dat asbest en het roken van sigaretten samen een zogenaamd multiplicatief effect op het longkankerrisico hebben (sterker effect dan de onafhankelijke effecten van asbest en het roken van sigaretten opgeteld). De Gezondheidsraad maakt hier ook melding van in het advies over longkanker en asbest.[1] Echter, een multiplicatief effect wordt niet consistent gevonden in de beschikbare epidemiologische studies.[20, 22] Van belang is dat de SYNERGY studie geen duidelijke aanwijzingen oplevert voor een multiplicatief effect.[16] Daarom wordt in dit rapport geen multiplicatief effect verondersteld en wordt er vanuit gegaan dat het risico door blootstelling aan asbest op longkanker bij rokers en niet-rokers door dezelfde blootstellingsresponsrelatie kan worden beschreven.

Beperkingen gebruik veroorzakingswaarschijnlijkheid

In de epidemiologische literatuur wordt gewezen op beperkingen in het gebruik van de rekenmethode voor het bepalen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Wanneer een zekere blootstelling het ontstaan van ziekte in een populatie versnelt dan zal de veroorzakingswaarschijnlijkheid worden onderschat.[23] Ook wordt in het rekenmodel verondersteld dat de blootstelling de sterftkansconcurrentie niet beïnvloedt of een beschermend effect heeft op sommige gezondheidseffecten.[23, 24] In de literatuur is een uitgebreide theoretische discussie over geschikte alternatieve epidemiologische parameters.[23, 25-27] Voor hier volstaat dat dit een epidemiologisch-technische discussie is, die niet voor alle situaties relevant is. In dit rapport staat daarom de conceptuele benadering centraal.

De Gezondheidsraad plaatste bij de rekenformule voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid dezelfde kanttekeningen die betrekking hebben op voorveronderstellingen die aan de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid ten grondslag lagen. Ondanks deze beperkingen was de aanbeveling om in kwesties van financiële compensatie van deze formule voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid uit te gaan. Tegelijkertijd leek het de raad verstandig verder onderzoek hiernaar te starten gezien de toekomstige toepassing van de veroorzakingswaarschijnlijkheid in de Nederlandse regelgeving.

3.3 Toepassen onzekerheden bij het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid

Een blootstellingsresponsrelatie heeft altijd een statistische onzekerheid, omdat de gegevens en het onderzoek zelf nooit perfect zijn en op een steekproef van blootgestelden betrekking heeft. De onzekerheid uit zich in de vorm of helling van de curve die de relatie beschrijft en in de mate van betrouwbaarheid van de beschikbare gegevens. In de regel wordt daarom een betrouwbaarheidsinterval van 95% (onder- en bovengrens) gehanteerd rondom de schatting van het gemiddelde effect om de mate van onzekerheid in de schatting te beschrijven. Het rekenmodel van de Gezondheidsraad houdt geen rekening met onzekerheden, maar de raad wijst er wel op dat de onzekerheden meegewogen kunnen worden. Op basis van een in 2000 gepubliceerde analyse concludeert de raad dat een variatie in de helling van de blootstellingsresponsrelatie goed beschreven kan worden met een factor 5.[15] Dit verschil kwam door verschillen in potentie om longkanker te veroorzaken door verschillende typen asbest (chrysotiel (witte asbest) *versus* amfibolen (crocidoliet en amosiet (blauwe en bruine asbest))). Voorgaande heeft consequenties voor het aantal gevallen dat in aanmerking zou komen voor een tegemoetkoming: hoe steiler de helling van de blootstellingsresponsrelatie hoe meer gevallen in aanmerking zullen komen, omdat al bij lagere blootstelling een afkappunt wordt bereikt. De Gezondheidsraad geeft in haar advies twee rekenvoorbeelden om dit te verduidelijken.

Wat het toepassen van bovengenoemde onzekerheden heeft op de uitkomst als gebruik wordt gemaakt van de gegevens uit het SYNERGY-project, is in Tabel 2 te zien. Daarbij zijn verschillende scenario's uitgewerkt. De uitkomst is uitgedrukt in drie maten: 1) het aantal geschatte tegemoetkomingen per 100.000 longkankergevallen (op basis van gegevens uit het SYNERGY-project), 2) het aantal geschatte tegemoetkomingen per 100.000 longkankergevallen (omgerekend naar de Nederlandse situatie met correctie voor de trend in daling van het aantal longkankergevallen sinds de introductie van het asbestverbod van 25% op basis van [5, 11]) en 3) de cumulatieve blootstellingsconcentratie bij een veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50%. Net als de Gezondheidsraad is het Lexces in alle scenario's uitgegaan van een waarde voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50%. Tegemoetkoming vindt dan plaats als de blootstelling van een individuele werknemer hoger is dan de berekende blootstelling bij een veroorzakingswaarschijnlijkheid gelijk aan 50%.

Tabel 2. Het aantal tegemoetkomingen per 10.000 longkankergevallen volgens verschillende scenario's (totaal 16.901 deelnemers) op basis van de SYNERGY-studie, berekend voor een veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50% en hoger.

Aantal tegemoetkomingen			
Scenario	Geëxtrapoleerd naar Nederlandse situatie	Geëxtrapoleerd naar Nederlandse situatie Met correctie voor trend in aantal longkankergevallen[5]	Cumulatieve blootstelling ⁴ in vezeljaren ⁵ bij gehanteerde modelbenadering
1 Geen onzekerheid toegepast	17	13	18,6
2 Statistische onzekerheid ¹	55	41	14,4
3 Factor 1,5 voor onzekerheid blootstellingsresponsrelatie ²	80	60	12,5
4 Statistische onzekerheid ¹ en factor 1.5 voor onzekerheid blootstellingsresponsrelatie ²	220	165	9,5
5 Factor 2 voor onzekerheid blootstellingsresponsrelatie ²	228	171	9,4
6 Statistische onzekerheid ¹ en factor 2 voor onzekerheid blootstellingsresponsrelatie ²	486	365	7,1
7 Scenario 1 met predictie- intervallen van de meta-analyse uitgaande van een centrumeffect ³	1.183	887	4,3

¹ Betreft bovengrens van onzekerheid op basis van betrouwbaarheidsinterval van de blootstellingsresponsrelatie.

² Betreft mate van onzekerheid (bovengrens; uitgedrukt in factoren 1,5 of 2) van de blootstellingsresponsrelatie. Bron: Consensusrapport van de European Chemicals Agency.[18]

³ Betreft een meta-analyse van de deelnemende centra aan het SYNERGY-project, met gebruik van de bovengrens van het predictie-interval van de meta-analyse waarmee de heterogeniteit tussen de centra wordt gekarakteriseerd als maat voor onzekerheid van de uitkomst van de meta-analyse.

⁴ Cumulatieve blootstelling bij exact 50% veroorzakingswaarschijnlijkheid.

⁵ 1 Vezeljaar komt overeen met blootstelling aan 1 vezel per kubieke centimeter lucht gedurende een arbeidsjaar.

De tabel toont dat het wel of niet toepassen van onzekerheden van grote invloed is op de uitkomsten: zonder correctie voor onzekerheden is het aantal te verwachten tegemoetkomingen zeer laag (13 in getal). Dit tegen de achtergrond dat in hoofdstuk 2 is geschat op minimaal 600 longkankergevallen per jaar door beroepsmatige asbestblootstelling zijn te verwachten. Het kleine aantal van 13 gaat samen met een cumulatieve blootstelling van 18,8 vezeljaren, het hoogste van de in de tabel genoemde scenario's, hoewel lager dan de 25 vezeljaren volgens de Helsinki-criteria. Het verschil wordt verklaard doordat de Helsinki-criteria uitgaan van een lineaire blootstellingsresponsrelatie, terwijl vaak, ook in de SYNERGY-studie, deze relatie beter wordt beschreven door een niet-lineaire blootstellingsresponsrelatie (logistische). Dit betekent dat bij lage blootstelling het longkankerrisico in het logistisch model hoger wordt ingeschat dan in het lineaire model.

Dat het toepassen van onzekerheden leidt tot hogere aantallen te verwachten tegemoetkomingen en tot lagere cumulatieve blootstellingen waarbij de fictieve veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50% wordt bereikt, heeft te maken met het feit dat steeds de bovengrens van de blootstellingsresponsrelatie wordt gebruikt. Daarnaast geldt dat hoe hoger de gebruikte factor voor onzekerheid is, hoe steiler de gehanteerde blootstellingsresponsrelatie zal zijn.

Een punt van aandacht is dat de in de tabel getoonde uitkomsten gaan over werknemers die voor een belangrijk deel zijn blootgesteld vóór het ingaan van het asbestverbod in 1993. Het aantal blootgestelden, de duur en het niveau van blootstelling is in veel beroepen voor die tijd hoger geweest dan in de huidige situatie. Dit zal in de SYNERGY-studie tot een overschatting van de aantallen longkankergevallen door asbest hebben geleid als de cijfers vergeleken zouden worden met een huidig blootgestelde populatie. Het is niet goed mogelijk een onderbouwde inschatting te geven van de mate van overschatting van de blootstelling, omdat gedetailleerde en vooral recente Nederlandse blootstellingsgegevens ontbreken. Gezien de geschatte daling in aantallen longkankergevallen door het asbestverbod, moet met een overschatting in de SYNERGY-studie ten opzichte van de huidige situatie met een omvang van 25% rekening worden gehouden (zie hoofdstuk 2).

Keuze rekenmodel

Als geen onzekerheden worden verondersteld en dus wordt uitgegaan van de schatting van de zogenaamde puntschatting van de relatie tussen asbestblootstelling en extra longkankerrisico, kan dit voor individuele gevallen nadelig uitvallen in het kader van de regeling. Daarom heeft dit scenario voor het Lexces niet de voorkeur. Ook de Gezondheidsraad wijst in haar advies op dit aspect.

Het meest wetenschappelijk-zuivere rekenmodel is volgens het Lexces het model dat zo min mogelijk leunt op de interpretaties van de onzekerheden in betrouwbaarheidsintervallen en blootstellingsrespons-relaties door verschillende experts, die vaak standaard factoren kiezen. In een meta-analyse, waarbij de resultaten van verschillende afzonderlijke studies worden samengevoegd, kan dit ondervangen worden door het berekenen van een zogenaamd predictie interval in geval van een meta-analyse. Hierin wordt de heterogeniteit van de studies als maat van onzekerheid verdisconteerd.[28] Daarom geeft het Lexces een voorkeur voor deze benadering. De blootstelling bij een veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50% of hoger is in dit geval 4,3 vezeljaren (scenario 7).

Deze benadering komt verder tegemoet aan het principe van op voorshands aannemelijk van de TSB-regeling, waarbij de methode niet ten nadele van de werknemer uitvalt.

Rekening houden met andere individuele risicofactoren

De rekenmodellen houden geen rekening met de aanwezigheid van mogelijke andere individuele risicofactoren die kunnen hebben bijgedragen aan het ontstaan van longkanker door asbestblootstelling. Een voorbeeld is roken van tabak, een bekende risicofactor voor het krijgen van longkanker of andere beroepsmatige blootstellingen. Zoals in Hoofdstuk 2 genoemd wijzen meerdere studies op een multiplicatief effect op het ontstaan van longkanker door asbestblootstelling en roken. Ook blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen of onderliggende ziekten zouden het risico op longkanker door asbestblootstelling kunnen verhogen. Verwijzend naar het advies van de Gezondheidsraad kan worden geconstateerd dat het op grond van de huidige gegevens niet goed mogelijk is om rookgedrag te relateren aan de mate waarin dat het risico vergroot op de vorming van kwaadaardige longtumoren wanneer daarnaast ook blootstelling aan asbest heeft plaatsgevonden.

Blootstellingsniveau en veroorzakingswaarschijnlijkheid

Een percentage veroorzakingswaarschijnlijkheid is altijd gekoppeld aan een bijbehorend cumulatief blootstellingsniveau (zie voor de details van deze relatie bijlage D). Dit betekent dat de drempel kan worden uitgedrukt in zowel dat percentage als een blootstellingsconcentratie. In het buitenland beoordeelt men meestal of in het individuele geval wordt voldaan aan de minimale cumulatieve blootstelling aan asbest. Het voorkeursrekenmodel (scenario 7) laat zien dat bij

50% veroorzakingswaarschijnlijkheid de cumulatieve asbestblootstelling op 5 vezeljaren (afgerond naar boven) uitkomt. Voor het idee, het afkappunt voor de bestaande tegemoetkomingsregelingen voor asbestose en mesothelioom (TAS- en TNS-regeling) ligt in Nederland op 5 vezeljaren.

3.4 Samenvatting veroorzakingswaarschijnlijkheid

Het advies uit 2005 van de Gezondheidsraad over de benadering en de systematiek voor het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid is nog steeds bruikbaar. Daarom bouwt het Lexces hierop voort in dit rapport.

Vrij recent zijn nieuwe onderzoeksgegevens over longkanker en beroepsmatige blootstelling aan asbest beschikbaar gekomen uit het grote internationale SYNERGY-project. De gegevens uit dit project heeft het Lexces gebruikt om nieuwe berekeningen voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid uit te voeren, met het rekenmodel van de Gezondheidsraad. Daarbij houdt het Lexces rekening met onzekerheidsmarges in de blootstellingsresponsrelaties.

Het Lexces vindt dat wetenschappelijk gezien het rekenmodel waarin de heterogeniteit van de studies is meegewogen, het meest transparant is en het best onderbouwde beeld geeft van de onzekerheid. Daarom heeft zij een voorkeur voor dit model. Het model komt tevens het beste tegemoet aan de intentie van de regeling.

4. Advies voor een afkappunt blootstelling aan asbest

Het lijkt logisch om tegen de achtergrond van het criterium *voorshands aannemelijk*, zoals in de TSB bedoeld, een afkappunt te kiezen waarbij het enerzijds duidelijk gaat om beroepsmatige blootstellingen en anderzijds dat het aantal tegemoetkomingen in de richting gaat van de gezondheidslast door beroepsmatige blootstelling aan asbest. Bij een te laag gekozen afkappunt is het lastig nog onderscheid te maken tussen de beroepsmatige blootstelling, incidentele beroepsmatige blootstelling en niet-beroepsmatige blootstelling. Tegenwoordig zal incidentele en niet-beroepsmatige blootstelling zelden leiden tot een cumulatieve blootstelling die hoger is dan een enkel vezeljaar. Dus hiermee kan al snel onderscheid worden gemaakt tussen beroepsmatige blootstelling en niet-beroepsmatige blootstelling aan asbest. Bij een te hoog gekozen afkappunt, zal het aantal tegemoetkomingen veel lager zijn dan op grond van de cijfers over gezondheidslast is te verwachten. Het doet daarmee geen recht aan het uitgangspunt van de TSB-regeling.

4.1 Advies Gezondheidsraad

In het advies uit 2005 van de Gezondheidsraad wordt ten behoeve van compensatieregelingen uitgebreid ingegaan op het toepassen van compensatiesystemen, het gebruik van een afkappunt bij de veroorzakingswaarschijnlijkheid en de voor- en nadelen ervan.[1] De raad komt tot de conclusie dat "het inderdaad mogelijk is om een gefundeerd oordeel te geven over de waarschijnlijkheid dat iemand longkanker heeft ontwikkeld door beroepsmatige blootstelling aan asbest. In individuele gevallen zal er wel steeds beredeneerd een keuze moeten worden gemaakt van de meest waarschijnlijke blootstelling en het meest toepasselijke risicogetal". De raad doet verder geen voorstel voor een concreet afkappunt.

4.2 Overwegingen van het Lexces

Het Lexces heeft in dit rapport een aantal rekenmodellen uitgewerkt bij een afkappunt van 50% veroorzakingswaarschijnlijkheid, op basis van de meest recente informatie over de relatie asbestblootstelling en longkanker. Een veroorzakingswaarschijnlijkheid wordt op basis van deze informatie bereikt bij 18,6 vezeljaren, terwijl in het buitenland men uitkomt op 25 vezeljaren. Het verschil wordt verklaard doordat in het rekenmodel van de Helsinki-criteria van een lineair blootstellingsresponsrelatie is uitgegaan, terwijl de relatie in de SYNERGY-studie het best beschreven wordt met een curve. Dit laatste leidt bij een lagere blootstelling tot een hoger risico dan in het lineaire model. Ten tijde van het opstellen van de Helsinki-criteria waren de gegevens van het SYNERGY-project nog niet beschikbaar. Vanuit wetenschappelijk oogpunt vindt het Lexces dat het logistische model beter de relatie beschrijft dan het lineaire model en houdt zij dus vast aan het eigen model. Zij verwacht dat dit model robuust genoeg is om de komende jaren gehanteerd te kunnen worden.

Terugkomend op het afkappunt van 50% en ongeacht de keuze voor een lineair of logistisch model, zijn de bijbehorende minimale cumulatieve blootstellingen van 18,6 en 25 vezeljaren zo hoog dat in de praktijk maar weinig mensen in aanmerking komen voor een tegemoetkoming. Dit is niet in balans met het aantal te verwachten longkankergevallen door asbest uit populatiestudies (gezondheidslast van jaarlijks zo'n 600 tot 1000 gevallen) en doet geen recht aan het uitgangspunt van voorshands aannemelijk in de TSB.

In Nederland worden voor de compensatie van asbestose (TAS-regeling) door het Instituut Asbestslachtoffers een drempel voor de cumulatieve blootstelling gehanteerd van 5 vezeljaren. Die 5 vezeljaren heeft het instituut overgenomen van een advies uit 1999 van de Gezondheidsraad over een protocol voor asbestose.[29] Een overweging om bij longkanker hier ook voor te kiezen is eenduidigheid tussen de regelingen. Vanuit wetenschappelijk perspectief is de situatie voor asbestose echter niet vergelijkbaar met longkanker. Asbestose wordt alleen veroorzaakt door asbestblootstelling en kent geen andere oorzaken, in tegenstelling tot longkanker. Dus bij asbestose speelt de veroorzakingswaarschijnlijkheid niet. Verder heeft de Gezondheidsraad in 1999 opgemerkt dat in relatie tot asbestose er geen goed onderbouwde blootstellingsresponsgegevens zijn en dat daarom "genoegen genomen kan worden met de kwalitatieve vaststelling dat de betrokkene in zijn beroep blootgesteld is geweest in een mate die groter is dan de drempelwaarde die voor het ontwikkelen van een asbestose noodzakelijk wordt geacht. Dit kan worden bepaald door, op grond van een af te nemen arbeidsanamnese en met behulp van de wél aanwezige historische blootstellingsgegevens uit binnen- en buitenland voor een aantal belangrijke bedrijven en beroepen, een benadering te maken van de mogelijke totale blootstelling en vast te stellen of deze de drempelwaarde overschrijdt. Op grond van recente buitenlandse epidemiologische onderzoeksgegevens komt de commissie tot de conclusie dat deze drempelwaarde overeenkomt met een minimale blootstelling van vijf vezeljaren. Daarnaast dient de blootstelling aan asbest van de zieke minstens vijftien jaar voor het manifest worden van de ziekte te zijn aangevangen."

Voor longkanker zijn wel goed onderbouwde en betrouwbare blootstellingsresponsgegevens beschikbaar en dat dient volgens het Lexces dan ook het uitgangspunt te zijn. Het rekenmodel waar de keuze van het Lexces op is gevallen voor het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid is daarin de beste keuze (zie hoofdstuk 3, scenario 7)). Bij een veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50% (zoals ook gehanteerd door de andere landen) levert dit rekenmodel een cumulatieve blootstelling van ruim 4 vezeljaren op. Veel lager dus dan in andere landen die de 50% als drempel hanteren zonder onzekerheden in de blootstellingsresponsrelatie mee te nemen. Dit komt omdat een logistisch regressiemodel is gebruikt voor de berekening. Daarnaast is een predictie-interval van de meta-analyse gebruikt, die de mate van heterogeniteit tussen studies weergeeft. Het predictie-interval is een schatter voor de onzekerheid in de blootstellingsresponsrelatie. Dit pakt gunstiger uit voor het aantal te verwachten tegemoetkomingen. Immers bij 50% kans is de bijbehorende cumulatieve blootstelling niet 18,6 maar 4,3 vezeljaren, en daar zullen meer aanvragers aan voldoen. Daarnaast ligt het aantal te verwachten tegemoetkomingen met dit rekenmodel op jaarbasis in de range van de geschatte gezondheidslast (zie hoofdstuk 2). Uit bijlage D valt dit af te leiden uit Figuur 2 en tabel 3 wat de kans is als voor een hoger aantal vezeljaren wordt gekozen, of andersom wat het aantal vezeljaren zou zijn bij andere percentages veroorzakingswaarschijnlijkheid. Hoe dan ook, het Lexces is van mening dat met een drempel van afgerond vijf vezeljaren voldoende onderscheid kan worden gemaakt tussen beroepsmatige blootstelling en incidentele blootstelling. Het afronden naar 5 vezeljaren - en daarmee de drempel voor cumulatieve blootstelling in lijn brengen met de compensatie voor asbestose - is daarmee verdedigbaar.

4.3 Conclusie

Het Lexces vindt een afkappunt voor longkanker en beroepsmatige blootstelling aan asbest van 5 vezeljaren verdedigbaar. Dit komt overeen met een veroorzakingswaarschijnlijkheid van 50% bij gebruik van het rekenmodel waarin is gecorrigeerd voor onzekerheden. Op deze manier werken onzekerheden niet ten nadele van de werknemer en wordt recht gedaan aan het uitgangspunt dat

voorshands aannemelijk moet zijn dat een relatie bestaat bij een individuele werknemer, tussen zijn of haar blootstelling aan asbest en longkanker.

4.4 Nabeschuwing

Het Lexces heeft zoveel mogelijk gekeken naar wat vanuit wetenschappelijk oogpunt aanvaardbaar is en wat een stevige basis biedt op grond van huidige inzichten. Voor de keuze van een afkappunt is te overwegen ook oog te hebben voor sociale en maatschappelijke overwegingen. Daarvoor is maatschappelijk debat nodig in een breder gremium dan het Lexces.

Een nadeel van het gebruik van een afkappunt waarbij het alles-of-niets-principe geldt, is dat de regeling nooit 100% rechtvaardig kan zijn, omdat er altijd onzekerheid is in het toepassen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid en er altijd mensen zullen zijn die net buiten de boot vallen of toch longkanker hebben gekregen door asbestblootstelling, hoe beperkt de blootstelling mogelijk ook is geweest. Er bestaan nu eenmaal verschillen in individuele gevoeligheid tussen mensen, maar er bestaan nog geen methoden om die goed in beeld te brengen. In die zin zou het proportionaliteits- of categorieënprincipe meer recht doen aan het rechtvaardigheidsgevoel. Geen enkele methode of principe is echter waterdicht. Daarnaast moet er in het kader van de TSB ergens een grens worden gesteld.

4.6 Ten slotte

Voor longkanker en asbest zijn veel onderzoeken gepubliceerd en is relatief veel blootstellingsinformatie beschikbaar om tot een benadering te komen die zoveel mogelijk recht doet aan de huidige inzichten in de uitwerking van de Regeling TSB. Dat zal niet voor alle stoffen die longkanker veroorzaken, mogelijk zijn. In veel gevallen zijn minder blootstellingsgegevens beschikbaar om een goede inschatting van de veroorzakingswaarschijnlijkheid te kunnen maken. Dit geldt ook voor andere multicausale ziekten dan longkanker. In die gevallen is een simpelere of pragmatischere benadering nodig. Afhankelijk van de situatie kan dat een ander rekenmodel betekenen of als dat zelfs niet mogelijk is, benaderingen op basis de beroepshistorie in combinatie met het aantal dienstjaren. Ook in omringende landen wordt een relatief breed spectrum aan benaderingen gebruikt, afhankelijk van de beschikbare informatie. Beroepsmatige asbestblootstelling vormt een interessante casus omdat voor asbest door de vele beschikbare gegevens verschillende benaderingen kunnen worden vergeleken op basis van de cumulatieve blootstelling, maar ook simpelere benaderingen. Het gegeven dat de Regeling TSB in de toekomst wordt aangevuld met nieuwe beroepsziekten en dat een aantal van die ziekten een multicausaal karakter heeft, is het nuttig om meer onderzoek te verrichten naar de mogelijkheden van het gebruik van die simpelere benaderingen en de beperkingen daarvan. Het Lexces stelt voor dit in haar kennisprogramma op te nemen.

Bijlage A

Commentaren van externe deskundigen

Het Lexces heeft op 11 november 2022 een werkconferentie georganiseerd waarin inhoudsdeskundigen werden uitgenodigd commentaar te geven op een concept van dit rapport aan de hand van een aantal vooraf-gestelde vragen. Hun reacties zijn hieronder samengevat. Het Lexces heeft deze betrokken bij de eindversie van het rapport. Aan het eind van deze bijlage treft u een lijst van deelnemers aan.

Verslag

Vraag. *Over compensatie van longkanker door asbestblootstelling gaat de Gezondheidsraad uit van het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid, op basis van informatie over de cumulatieve asbestblootstelling (in vezels/ml-jaar) en de (beschikbare en gepubliceerde) blootstellingsresponsrelatie (uitgedrukt als het extra risico op longkanker per toename per eenheid blootstelling). Is deze benadering nog steeds geschikt om in het kader van de TSB-regeling de veroorzakingswaarschijnlijkheid te berekenen?*

- De uitgangspunten van de Gezondheidsraad zijn helder. De benadering en systematiek van het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid is nog steeds bruikbaar.
- Zou het niet beter en mogelijk zijn om bij de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid uit te gaan van *years (of working) life lost*? Reactie Lexces: Dit is een interessante optie die in recente wetenschappelijke literatuur wordt genoemd en waarover kort is nagedacht. Er is echter geen goed antwoord op, omdat er nauwelijks onderzoek naar is gedaan en geen uitwerking in de context van beroepsziekte bekend is. Naar verwachting kost het een aantal jaren om dit uit te kunnen werken voor de TSB-regeling. Dit geldt overigens voor alle beroepsziekten. Reactie deelnemers: Er kan op dit moment geen koppeling worden gemaakt tussen arbeidsverleden met de *cause of elimination* strategie op ziekte- en determinatenniveau. Verder vragen de deelnemers zich af of dit niet eerder bij aansprakelijkheidsprocedures speelt dan bij erkenning.
- In het algemeen zie je dat als meer blootstellingsgegevens beschikbaar komen, de vorm van de blootstellingsresponsrelatie ook wat verschuift. Daarnaast variëren ook de attributieve fracties in de tijd, bijvoorbeeld door veranderingen in rookgewoonten. Ook dit leidt tot verschuiving van de vorm van de blootstellingsresponsrelatie. Het is daarom belangrijk om bij de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid uit te gaan van de meest recente gegevens en inzichten. Over longkanker en asbest is de SYNERGY-studie (meta-analyse) het meest recent en naar de mening van de deelnemers geschikt om te gebruiken ten behoeve van de TSB-regeling. Dus het rekenmodel van de Gezondheidsraad kan worden gebruikt, maar dan met gebruik van de gegevens uit de SYNERGY-studie.
- Belangrijk voor de regeling is dat de rekenmethode langer houdbaar is en niet over een aantal jaar weer aangepast hoeft te worden. Op dit moment lijkt voorgaande wel het beste wat er is.
- Omdat veel landen de Helsinki-criteria gebruiken is het belangrijk om in de tekst goed te beargumenteren waarom het Lexces dit anders wil aanpakken en daar een argumentatie voor heeft.
- Over de asbestkaart wordt opgemerkt dat die is verouderd ten opzichte van de blootstellingsgegevens uit de SYNERGY-studie en dat deze daarom beter niet meer gebruikt kan worden.

- Het zou goed zijn om de SYNERGY-studie wat uitgebreider te beschrijven, vooral de meta-analyse, omdat die bepalend is voor de berekeningen en omdat die (nog) niet is gepubliceerd.

Conclusie. *Er is steun voor gebruik van het rekenmodel van de Gezondheidsraad (advies uit 2005) en de gegevens uit de SYNERGY-studie voor het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Belangrijk is om de meest recente gegevens te gebruiken, want die sluiten het beste aan bij de huidige realiteit.*

Vraag. *De Gezondheidsraad geeft aan dat onzekerheden bestaan in de relatie tussen asbestblootstelling en longkanker die samenhangen met verschillende oorzaken en dat in de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid hiermee rekening kan worden gehouden. De Gezondheidsraad gebruikte hierbij argumenten die raken aan sociale zekerheid en rechtvaardigheid. Wat denkt u over het principe van het rekening houden met onzekerheden?*

- De deelnemers vinden dit een retorische vraag. Het gaat om herkenning dat er verschillende oorzaken zijn en hoe je daar vervolgens mee omgaat bij de berekeningen. En hoe je dit aanpakt bij het toewerken naar een afkappunt. Over de onzekerheden wordt opgemerkt dat als je bij elke stap (in blootstelling, in diagnostiek, in rekenmodel), bij het berekenen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid, een onzekerheid inbouwt de onzekerheden zich opstapelen en je mogelijk een te voorzichtige uitkomst krijgt. Wellicht is het beter om pas in de allerlaatste stap te corrigeren voor onzekerheden. Reactie Lexces: Dit sluit aan bij waar de ECHA uiteindelijk op is uitgekomen: één vaste onzekerheidsfactor die betrekking heeft op een uit een meta-analyse verkregen blootstellingsresponsrelatie (1,5-2,0), zoals in scenario's 3-6 is toegepast (zie tabel 2). In scenario 7 is de heterogeniteit in blootstellingsresponsrelaties tussen de verschillende centra meegenomen als maat voor onzekerheid. Die laatste methode is transparanter en controleerbaarder, en sluit ook beter aan bij de hedendaagse inzichten hoe de onzekerheden in het blootstellingsverleden het beste (empirisch) kunnen worden ingeschat.

Vraag. *Meerdere factoren dragen bij aan onzekerheden (steekproefgrootte, misclassificatie van de blootstelling en het gezondheidseffect, studie design, uitvoering van het onderzoek, etc.). Behalve de eerste vorm van onzekerheid, zijn de andere in de meeste gevallen in arbeidsepidemiologische studies groter dan de statistische onzekerheden. Vindt u dat met de verschillende vormen van onzekerheid rekening moet worden gehouden?*

- Er zitten in de verschillende stappen die worden doorlopen om tot een beoordeling te komen allerlei onzekerheden en belangen. Om dan in de laatste stap (gebruiken van rekenmodel veroorzakingswaarschijnlijkheid) veel discussie te voeren over het gebruik en de hoogte van de onzekerheid voelt onevenredig. Bij de keuze voor een scenario is het daarom wellicht realistischer om het scenario te kiezen waarbij de uitkomst (aantal te verwachten tegemoetkomingen) de schatting van de gezondheidslast benadert.
- Kun je bij de stap van populatie naar individuele causaliteit ook rekening houden met andere individuele risicofactoren, zoals rookgewoonte? De Gezondheidsraad heeft over longkanker en asbest iets gezegd over longkanker. Reactie Lexces: Bewijs dat roken significant bijdraagt aan longkanker door asbestblootstelling is niet groot, maar daar zou Lexces nog een keer goed naar kunnen kijken. In ieder geval kan in de tekst opgenomen worden waarom roken wel of niet in het rekenmodel is meegenomen. Wat verder speelt is dat het roken van sigaretten onder de bevolking sterk is afgenomen, zeker ten opzichte van de eerste studies naar de effecten van asbest. Ook dat zal worden genoemd.
- Voorkom echter het gevoel van 'naar een scenario toewerken', een keuze dient allereerst zoveel mogelijk te worden gemaakt op basis van empirie (verwijzing naar tabel 2); wees daarin transparant.
- Het zou goed zijn als bij het bepalen van de blootstellingsresponsrelatie met de gegevens van de SYNERGY-studie ook wordt gekeken naar het predictie interval van de meta-analyse op

basis van de deelnemende centra, als manier om de heterogeniteit tussen de studies als maat voor de onzekerheid in de analyse te verdisconteren, zoals in scenario 7 (tabel 2).

- SYNERGY-studie en predictie intervallen. Bij het bepalen van de blootstellingsresponsrelatie zijn de gegevens van alle afzonderlijke studies uit de SYNERGY-studie gebruikt. Sommige van die afzonderlijke studies hebben echter een grotere onzekerheidsmarge dan andere studies, bijvoorbeeld omdat ze veel kleiner zijn en beperktere blootstellingsgegevens hebben, waardoor misclassificatie in blootstelling mogelijk is. In plaats van rekening te houden met statistische onzekerheden in betrouwbaarheidsinterval en blootstellingsresponsrelatie (scenario's 2-6) zou daarom als alternatief de meta-analyse op basis van de meest complete en kwalitatief goed uitgevoerde recente studies kunnen worden gebaseerd om een meta-blootstellingsresponsrelatie te bepalen. Die relatie heeft dan automatisch minder onzekerheden en dus een kleinere heterogeniteit tussen studies. Reactie Lexces: Lexces zal een sub-analyse uitvoeren.¹

Conclusie. *Er is voorgesteld om een sub-analyse van de SYNERGY-studie uit te voeren om de onzekerheden in de blootstellingsresponsrelatie als gevolg van bijdragen van kleinere studies te verkleinen. Hier is uiteindelijk vanaf gezien. De studies die zijn opgenomen in de SYNERGY-studie zijn allen van voldoende kwaliteit er is een kleinere studie, maar het effect op de uitkomst van de meta-analyse zal verwaarloosbaar klein zijn.*

Vraag. *Heeft u een voorkeur voor de benadering die moet worden gevolgd om rekening te houden met onzekerheden in blootstellingsresponsrelaties? En zo ja, welke en waarom?*

- De deelnemers hebben de voorkeur voor scenario 7, met de kanttekening om alleen de beste studies uit de SYNERGY-studie mee te nemen voor de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid en dat de blootstellingsresponsrelatie van de meta-analyse wordt gebruikt als blijkt dat die afwijkt van de huidige relatie.

Conclusie. *De deelnemers hebben een voorkeur voor scenario 7, eventueel aangepast afhankelijk van de uitkomst van de sub-analyse.*

Vraag. *Meerdere studies tonen aan dat het risico op longkanker hoger is bij lagere blootstelling en dat die toename van het risico niet lineair verloopt. Tot nu toe wordt bij de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid hier geen rekening mee gehouden. Kunt u zich vinden in de conclusie dat in afwijking van de benadering die in de meeste landen wordt gevolgd en gebaseerd is op de Helsinki-criteria, hier rekening mee moet worden gehouden en dus niet per se een lineaire blootstellingsresponsrelatie moet worden gehanteerd?*

- De Helsinki-criteria gaan uit van een lineaire blootstellingsresponsrelatie; de SYNERGY-studie van een logistische curve. Het gaat volgens de deelnemers om de best en meest betrouwbare beschrijvende relatie en dat lijkt de logistische analyse te zijn op basis van de kwalitatief beste studie.

Afkappunt

- Voor asbestose is het afkappunt 5 vezeljaren. Scenario 7 komt daarbij in de buurt met ruim 4 vezeljaren. De vergelijking gaat niet helemaal op, omdat er andere modellen/keuzes aan ten grondslag liggen.
- Als een (te) laag afkappunt wordt gekozen leidt dat tot veel meldingen (want meer mensen zullen qua blootstelling tegen het achtergrondniveau zitten), terwijl de regeling is bedoeld voor mensen die duidelijk beroepsmatig zijn blootgesteld. Zou dit bij scenario 7 kunnen spelen?
- Nadeel van een afkappunt is dat de regeling nooit 100% rechtvaardig zal zijn, omdat er altijd onzekerheid is in toepassen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Dit goed benoemen in de

¹ Uit navraag blijkt dat in de analyse van de SYNERGY-studie de 'zwakkere' studies al geëxcludeerd zijn. Het heeft daarom geen zin om een sub-analyse uit te voeren.

tekst. Bij de beoordeling zelf [in de protocollen] in de formulering hier mee rekening houden (voorbeeld bij mesothelioom: "... past het meest waarschijnlijk wel/niet bij de diagnose mesothelioom/asbestose").

Conclusie. *De deelnemers hebben zich niet uitgesproken over een specifiek afkappunt. Belangrijk is dat het rekenmodel voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid een solide wetenschappelijke basis heeft.*

Overige opmerkingen en suggesties

- Wees duidelijk dat het stuk over veroorzakingswaarschijnlijkheid over longkanker over de relatie met asbestblootstelling gaat. Er zijn histologische types longkanker ((atypisch) carcinoïd) die niet gerelateerd zijn aan blootstelling aan asbest (of rook). Het lijkt goed verdedigbaar deze uit te sluiten voor de tegemoetkoming. Reactie Lexces: in het protocol wordt de diagnose longkanker in relaties tot asbestblootstelling gespecificeerd.
- In Nederland zijn relatief weinig vrouwen blootgesteld geweest aan asbest. Op basis van de SYNERGY-studie wordt in het discussiestuk daarom gesproken van onderschatting van het aantal longkankergevallen onder Nederlandse vrouwen. Dit moet overschatting zijn.
- SZW heeft voor de TSB-regeling gekozen voor een alles-of-niets-principe. Hoewel geen enkele methode honderd procent waterdicht is, zijn de deelnemers van mening dat een proportionaliteitsprincipe of een indeling in klassen tegemoet zou komen aan het rechtvaardigheidsgevoel.
- Communicatie. Zorg dat het stuk niet te technisch is en dat de afwegingen en consequenties ervan goed zijn beschreven. Dit is nodig om het aan mensen die een aanvraag doen, goed te kunnen uitleggen en hen een rechtvaardigheidsgevoel te geven (eerlijk zijn dat niet iedereen in aanmerking komt voor tegemoetkoming, omdat er ergens een grens moet worden gesteld).

Deelnemers aan de werkconferentie

- Prof. dr. F.G.M. Russel, voorzitter van de bijeenkomst, hoogleraar farmacologie en toxicologie, Radboud Universiteit, Nijmegen
- Prof. dr. A. Burdorf, hoogleraar determinanten volksgezondheid, Erasmus MC, Rotterdam
- Dr. J.A. Burgers, longarts, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. A. Pronk, epidemioloog, programmacoördinator Health & Environment, TNO
- Dr. G.B.G.J. van Rooy, bedrijfsarts en toxicoloog, Radboudumc polikliniek klinische arbeidstoxicologie, Nijmegen
- Prof. dr. T. Smid, emeritus-hoogleraar arbeidsomstandigheden, Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam UMC

Geen van de deelnemers heeft belangen bij het Lexces.

Bijlage B

Longkanker en asbest

Relatie asbest en longkanker

De relatie asbest en longkanker is uitgebreid beschreven in rapporten van de Gezondheidsraad en een recente evaluatie van de European Chemicals Agency (ECHA) op basis van meerdere meta-analyses.[1, 15, 18-20, 30, 31] In deze evaluaties wordt asbest als humaan carcinogeen geclassificeerd en de relatie tussen asbestblootstelling en longkanker als een causale relatie beschouwd.

De meeste risicoanalyses laten zien dat het risico op longkanker toeneemt met de duur van de blootstelling en het blootstellingsniveau (dosis). In vrijwel alle gevallen wordt het toenemende risico beschreven voor het product van de intensiteit van de (gemiddelde) blootstelling voor de verschillende werkgerelateerde taken die iemand heeft vervuld en de duur van de blootstelling, uitgedrukt in een cumulatieve blootstellingsmaat: vezels/ml*jaar (of vezeljaar: 1 vezeljaar komt overeen met blootstelling aan 1 vezel per kubieke centimeter lucht gedurende een arbeidsjaar).

Eerdere meta-analyses suggereren een verschil in longkankerrisico, afhankelijk van het type asbestvezel (chrysotiel (of witte asbest) versus amfibolen (crocidoliet en amosiet (of blauwe en bruine asbest))), van een grootteorde van 1:10 tot 1:50.[15] Recentere meta-analyses, die ook de kwaliteit van de studies in ogenschouw nemen en gedetailleerdere modellen gebruiken om de (niet lineaire) vorm van de blootstellingsresponsrelatie te verdisconteren, rapporteren veel geringere (en vaak niet statistisch significante) verschillen tussen de verschillende asbestsoorten.[31, 32] In de meest recente update van de literatuur door ECHA wordt slechts een gering verschil in risico gevonden tussen chrysotiel en amfibool enerzijds en longkanker anderzijds.[19] Dit in tegenstelling tot mesothelioom, waarvan vaststaat dat deze ziekte vaker wordt veroorzaakt door crocidoliet of amosiet dan door chrysotiel en waarvoor geldt dat het verschil in risico aanzienlijk is.[15]

Blootstelling aan asbest is de laatste decennia veranderd. Sinds het verbod op het gebruik van asbest in 1993 is de populatie blootgestelde werknemers verschoven van productiebedrijven, die asbest gebruikten voor de productie van asbesthoudende producten, naar werknemers die door renovatie of sloopwerkzaamheden in industrieën (o.a. bouwsector en scheepsonderhoud) blootgesteld zijn aan asbest, maar als het gevolg daarvan blootstelling aan wisselende mengsels van asbest hebben.[33] Voor mesothelioompatiënten betekent dit dat deze vaker uit beroepen met de laatste blootstellingsprofielen komen dan uit de productie van asbesthoudende industrieën, waar specifieke asbest soorten werden gebruikt in het productieproces. De ECHA is daarom uitgegaan van blootstelling aan een mengsel van soorten asbestvezels ('mixed asbestos') en heeft in de voorstellen voor een grenswaarde geen onderscheid meer gemaakt tussen verschillende soorten asbest en alleen voor 'mixed asbestos' risicoberekeningen uitgevoerd.

Een belangrijk aspect bij de risicoanalyse vormt de onzekerheid in het vaststellen van de blootstellingsresponsrelatie. Veel studies zijn in het verleden gebaseerd op epidemiologisch onderzoek, waarin met name de blootstelling aan asbest moest worden gereconstrueerd op

eerder verzamelde meetgegevens. Daarnaast liepen grote epidemiologische studies meerdere decennia en kenden die meerdere 'update' publicaties als weer een deel van de populatie was overleden. Verder bleken in de looptijd van die studies dat door technische ontwikkelingen nieuwe meetmethoden werden ontwikkeld en gebruikt.

De belangrijkste onzekerheden in de blootstellingsresponsrelatie zitten in de kwaliteit van de blootstellingsgegevens, doordat verschillende meetmethoden zijn gebruikt over de tijd om de blootstelling in kaart te brengen, en die moeten vervolgens worden geconverteerd in de huidige modelleringen. Daarnaast wordt in veel studies niet de gehele blootgestelde periode gedekt door metingen op de werkvloer en moet de blootstelling alsnog aanvullend worden ingeschat. Dit kan leiden tot zogenaamde 'misclassificatie van de blootstelling', die gevolgen kan hebben voor de te onderzoeken associaties tussen blootstelling en een effect in epidemiologische studies. Willekeurige misclassificatie van longkankergevallen en misclassificatie van de blootstelling kunnen tot onderschatting van blootstellingsresponsrelaties leiden. Door ECHA worden onzekerheden in de blootstellingsresponsrelatie uitgebreid besproken en globaal ingeschat.[18, 19] Misclassificatie van de blootstelling kan volgens de ECHA tot onderschattingen leiden van de blootstellingsresponsrelatie met een factor 1,5 tot 2. Deze schattingen worden ingegeven door analyses die ook door de Gezondheidsraad zijn uitgevoerd, waarbij de raad naar de relatie asbest en longkanker heeft gekeken en heeft onderzocht of de kwaliteit van de studie (en met name de kwaliteit van de karakterisering van de blootstelling aan asbestvezels) van invloed was.[20, 32] Methodologisch beter uitgevoerde studies met een kwalitatief betere blootstellingskarakterisering hebben in het algemeen steilere blootstellingsresponsrelaties. Ook ECHA verwijst naar dit fenomeen.

Advies van de Gezondheidsraad over veroorzakingswaarschijnlijkheid

In het advies van de Gezondheidsraad (2005) is de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid (PoC) in detail uitgewerkt en komt overeen met:

$$\text{PoC} = K \times L / (1 + (K \times L))$$

K is het extra risico per eenheid blootstelling (of de helling van de blootstellingsresponsrelatie) en wordt geschat op basis van de blootstellingsresponsrelatie uit epidemiologisch onderzoek. Voor asbest wordt de (cumulatieve) blootstelling L , berekend over het gehele arbeidsleven, uitgedrukt in vezeljaren. Als bijvoorbeeld het extra risico per eenheid blootstelling K (in vezeljaren) bijvoorbeeld gelijk is aan 0,04 (4%) dan komt een cumulatieve blootstelling van 25 vezeljaren overeen met een verdubbeling van het longkankerrisico (PoC=50%).

De relatie tussen het relatief risico en K is eenvoudig weer te geven als $RR = 1 + (K \times L)$. Dus bij blootstelling van 25 vezeljaren resulteert dit in een relatief risico van $1 + (0,04 \times 25) = 2$.

Epidemiologen herkennen in de formule voor de PoC de etiologische fractie in de blootgestelden ('etiologic fraction in exposed'), die kan worden weergegeven als ($EFE = RR / (RR - 1)$). Met de etiologische fractie in de populatie blootgestelden kan ook de gezondheidslast of het aantal gevallen door de blootstelling in een blootgestelde populatie worden vastgesteld. Schattingen van de gezondheidslast door een bepaalde blootstelling zoals asbest zijn door gebruik te maken van de etiologische fractie uitgevoerd.

Onzekerheid opnieuw beschouwd

In een van de weinige uitgebreidere artikelen over de PoC wordt door Armstrong e.a. gewezen op onzekerheden in de schatting van de PoC.[34] Zo kan een onbetrouwbaarheidsinterval van de PoC worden berekend voor de 'sampling error', een specifieke bron van onzekerheid ('sampling error' wordt voor een belangrijk deel bepaald door de studiegrootte). Armstrong e.a. beschrijven ook andere onzekerheden, die vrijwel allemaal relevanter, en vaak ook omvangrijker, zijn dan alleen de statistische onzekerheid:

- De vorm van de blootstellingsresponsrelatie kan afwijken van een lineaire relatie;
- Er kan gebruik gemaakt zijn van een suboptimale maat voor de blootstelling (vezels van een bepaalde afmeting per volume), de cumulatieve blootstelling is mogelijk niet de beste maat voor de historische blootstelling, de relatie tussen de blootstelling aan asbest en longkanker en bijvoorbeeld het roken van sigaretten kan afwijken van een multiplicatief verband;
- De gebruikte studies voor afleiding van de blootstellingsresponsrelaties kunnen vertekende resultaten hebben opgeleverd door methodologische beperkingen;
- En als belangrijk element van dit laatste aspect kan de evaluatie van de historische blootstelling in de gebruikte studies beperkingen hebben met als gevolg onzekerheden en vertekeningen in de blootstellingsresponsrelatie.

Naast deze onzekerheden rondom de berekening van de PoC is ook de reconstructie van de blootstelling omgeven met onzekerheden. Dit element wordt ook expliciet aangestipt door de Gezondheidsraad. Omdat in de Nederlandse situatie weinig onderzoek is gedaan naar de effecten van asbest en de gezondheid van werknemers niet is gevolgd t.b.v. onderzoeksdoeleinden, is er beperkte informatie over de blootstelling van werknemers beschikbaar en zullen de schattingen van de blootstelling met grote onzekerheid omgeven zijn. In een aantal landen (VS, UK) zijn wel grote epidemiologische studies uitgevoerd naar de effecten van asbest en dit heeft geleid tot gedetailleerde informatie over de blootstelling in relatie tot functies en taken van werknemers in de industrieën die participeerden in deze studies.

Ontwikkelingen sinds het advies van de Gezondheidsraad

Sinds de publicatie van het advies van de Gezondheidsraad in 2005 zijn er een aantal belangrijke ontwikkelingen geweest, die relevant zijn voor de berekening van de PoC:

- Een meer systematische analyse van alle bewijs voor een relatie tussen blootstelling en respons is afgelopen decennia ingeburgerd geraakt. Tegenwoordig worden meta-analyses of meta-regressie analyses uitgevoerd om blootstellingsresponsrelatie op basis van meerdere studies te verkrijgen, in combinatie met een beoordeling van de kwaliteit van studies. Dit laatste klinkt misschien voor de hand liggend; beperkingen van individuele studies naar de effecten van asbest zijn al langer bekend en ook vaak besproken in consensusdocumenten, maar pas recent heeft dit geleid tot meta-analyses waarin studies met minder kwaliteit niet zijn meegenomen. Deze ontwikkelingen hebben in het Gezondheidsraadadvies over een milieu- en werkpleknormen voor asbest (2010) geleid tot de conclusie dat de relatie tussen asbestblootstelling en longkanker steiler is als alleen naar studies van hogere kwaliteit wordt gekeken in plaats van alle beschikbare studies (afhankelijk van de criteria voor kwaliteit tot een factor 2,3 steiler).[20]
- De Gezondheidsraadanalyse uit 2010 maakt geen verschil in risico door blootstelling aan asbest voor chrysotiel en amfibool asbest voor longkanker. Dit was niet mogelijk omdat te weinig studies van goede kwaliteit beschikbaar waren om een zinvolle analyse uit te voeren voor verschillende soorten asbest.[20] Het verschil tussen asbestsoorten zou deels ook verklaard kunnen worden door verschillen in kwaliteit tussen studies en mogelijk de statistische analysemethode die is gevolgd. Recentere meta-analyses, met geavanceerder

analyses van de metablootstellingsresponsrelatie, laten zien dat de verschillen in risico voor de verschillende asbestsoorten vermoedelijk kleiner zijn en ook niet altijd statistisch significant.[31] Dergelijke analyses wijzen in dezelfde richting, maar worden ook lastiger te interpreteren als de analyse wordt beperkt tot studies van een hogere kwaliteit.[32] ECHA meldt in de meest recente update van alle beschikbare studies vergelijkbare waarnemingen en maakt bij de afleiding van een grenswaarde daarom ook geen onderscheid meer tussen verschillende asbestsoorten.[18, 19] Een belangrijk aspect is dat de huidige blootgestelde populatie sinds het asbestverbod niet meer in productie-industrieën werkzaam is en tegenwoordig de nog blootgestelde werknemers meestal aan verschillende asbestsoorten blootstaan.

- In de meta-analyse van de Gezondheidsraad uit 2010 was een nieuwe en recente Zweedse algemene populatie case-control studie van Gustavsson opgenomen met een bijna 30 keer steilere blootstellingsresponsrelatie dan alle individuele studies samen.[20, 21] De werknemers in deze kwalitatief zeer goed geclassificeerde studie kwamen vooral uit industrieën waarin asbesthoudende producten werden gebruikt ze zijn ook recenter blootgesteld dan in de meeste andere kwantitatieve blootstellingsresponsstudies. De case-control studie wijst op hogere risico's door asbestblootstelling dan eerder is verondersteld op de beschikbare gegevens tot dan toe. Deze verontrustende uitslag heeft tot meerdere nieuw studies geleid. Die zijn uiteindelijk samengevoegd in de SYNERGY-studie (gecoördineerd door de IARC (WHO)).[16] Ook de uitkomst van de SYNERGY-studie laat een relatief steile helling zien van de blootstellings-responsrelatie. Weliswaar minder steil dan in de Zweedse studie, maar nog altijd steiler dan in veel van de eerdere studies (factor 8,5 voor mannen; een vergelijking voor vrouwen is niet mogelijk omdat eerdere cohortstudies alleen betrekking hadden op mannen).[16] Een belangrijk kwaliteitskenmerk van de SYNERGY- en de Zweedse studie is dat de relatie tussen asbestblootstelling en longkanker is gecorrigeerd voor rookgewoonte. In de meeste andere studies met kwantitatieve blootstellingsresponsrelaties was die informatie niet beschikbaar en werd dus niet voor rookgewoonte gecorrigeerd. In de SYNERGY-studie week het effect van asbest en sigaretten roken niet af van een multiplicatief effect bij mannen en was meer dan additief bij vrouwen.
- Samenvattend, het risico per eenheid blootstelling is hoger als alleen kwalitatief goede studies worden betrokken in de analyse. Recente algemene populatiestudies naar de relatie asbest en longkanker wijzen op hogere risico's dan eerdere studies van net na WO II. De recentere studies zijn ook van hogere kwaliteit dan de meeste retrospectieve cohortstudies die in het verleden zijn uitgevoerd.
- De ECHA heeft in een recente evaluatie (2021), waarin alle beschikbare studies met kwantitatieve blootstellingsinformatie over asbest zijn betrokken, de onzekerheid in de blootstellingsresponsrelatie ingeschat op een factor 1,5-2.[18, 19] De ECHA beschouwt de karakterisering van de blootstelling als belangrijkste bijdragende factor in de onzekerheid (op basis van expert judgement).
- Een andere manier om onzekerheden in kaart te brengen is een statistische analyse van de gegevens die aan de basis liggen van een meta-analyse. Hiervoor is de benadering van de 'prediction intervals' potentieel geschikt, omdat hiermee alle onzekerheden in een meta-analyse in beeld worden gebracht en gekarakteriseerd.[28] De benadering maakt gebruik van zogenaamde predictie intervallen, een inschatting van de heterogeniteit tussen studies in een meta-analyse om de onzekerheid in de analyse te verdisconteren, en was ten tijde van het advies van de Gezondheidsraad over compensatie van longkanker en asbest (2005) nog niet beschikbaar.

Bijlage C

Doorrekening van PoC met gegevens SYNERGY-studie

Het SYNERGY-project

Het SYNERGY-project is een internationale studie die gebruik maakt van 14 gepoolde patiëntcontrole studies (13 uit Europa en 1 uit Canada) naar longkanker en beroepsmatige blootstelling van onder meer asbest. Details over het design zijn te vinden in de publicatie waarin associaties tussen longkanker en asbest worden beschreven.[16] De Nederlandse bijdrage aan de SYNERGY-studie bestond uit de MORGEN- studie. De geïncludeerde studies hadden voor alle deelnemers de beschikking over een volledige beroepsgeschiedenis en informatie over rookgewoonte gedurende het leven. De gegevens werden verzameld tussen 1985 en 2010 en daarmee is deze populatie relatief recenter beroepsmatig blootgesteld aan asbest dan de meeste (cohort)studies waarop risicoanalyse zijn uitgevoerd voor het afleiden van grenswaarden. De SYNERGY-studie is ook opgenomen in de recente risicoanalyse door de EU (ECHA, 2021).[18, 19] De gegevens over het beroep bestonden uit: perioden waarin deelnemers hadden gewerkt met informatie over het beroep; industriële activiteit (gecodeerd volgens de International Standard Classification of Occupations from 1968 (ISCO-68) en de International Standard Classification of Industries, Revision 2); en start- en eindjaren. Er zijn in totaal 71.816 blootstellingsmetingen beschikbaar. Deze zijn gebruikt om een Job Exposure Matrix (JEM) op te bouwen, waarmee de blootstelling per functie naar periode kan worden beschreven en gebruikt om per werknemer de cumulatieve asbestblootstelling over het gehele arbeidzame leven te berekenen. De details over de gevolgde benadering om tot een JEM te komen is in de literatuur beschreven.[10, 17]

Alle analyses gaan uit van het gebruik van de cumulatieve blootstelling voor de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. Ten aanzien van longkanker zijn gegevens beschikbaar van 37.866 personen (16.901 longkankerpatiënten, 20.965 controles); 15.052 daarvan betrof aan asbest blootgestelden (7.440 patiënten en 7.312 controles). De gemiddelde blootstelling aan asbest was 2,42 vezeljaren (mediaan 1,33; 25 percentiel 0,55; 75 percentiel, 3,22; maximum, 64,6). De gemiddelde blootstellingsduur was 18,38 jaar (mediaan 15 jaar; 25 percentiel, 6 jaar; 75 percentiel, 30 jaar; maximum 63 jaar). Daarmee is SYNERGY-populatie lager blootgesteld dan de populaties uit de meeste industriële cohortstudies die rond en na de tweede wereldoorlog zijn blootgesteld geweest.[19]

Vergelijkbaarheid blootstellingsresponsrelatie SYNERGY-studie met andere schattingen

De blootstellingsresponsrelatie op basis van een logistische regressie en cumulatieve blootstelling heeft een regressiecoëfficiënt van 0,0371 (Odds Ratio 1,037) voor mannen en vrouwen samen.[16] In de discussie van het artikel over de SYNERGY-studie resultaten voor asbest en longkanker is ook een lineaire blootstellingrespons relatie berekend en die levert een extra risico op van 6,1% (95% CI, 4,1%, 8,1%), steiler dan de 4% per vezeljaar volgens de Helsinki-criteria. Dit is duidelijk hoger dan eerdere schattingen van meerdere meta-analyses, inclusief het laatste advies van de Gezondheidsraad in 2010.[20] Op basis van verschillen in potentie van verschillende soorten asbest kwam de Gezondheidsraad in 2005 uit op 5% (hoogste schatting).[1] Voor enkel de blootstellingsduur is geen significante blootstellingsresponsrelatie gevonden; bovendien was de relatie met duur niet consistent. Daarom zijn geen scenarioanalyses gepresenteerd op basis van de blootstellingduur.

Met de studiegegevens is ook de populatie attributieve fractie berekend op basis van onderstaande tabel.

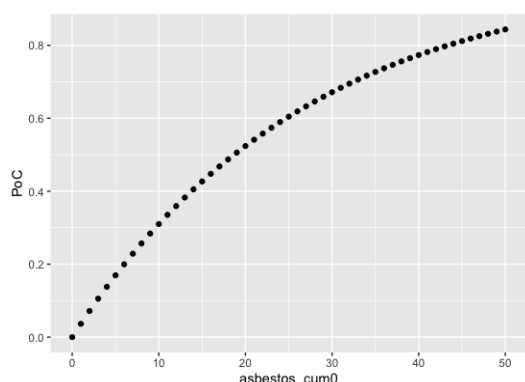
Asbest					
	Longkanker	Controle	Totaal	Odds ratio	Populatie Attributieve Fractie
Blootgesteld	7.440	7.312	37.866	1,47	16,09%
Niet- blootgesteld	9.461	13.653			

De blootstellingsresponsrelatie is berekend op basis van de informatie over de cumulatieve asbestblootstelling in vezeljaren, en de longkanker case en controle status, gecorrigeerd voor geslacht, leeftijdsgroep, rookgewoonte (pack years) en tijd sinds laatste keer roken sinds interview/diagnose middels logistische regressieanalyse. De meta-analyse is uitgevoerd met een 'generalized mixed effect model' met random effecten voor studie en random intercepten en hellingen van de blootstelling-respons relaties voor de verschillende studies. In de analyse is gecorrigeerd voor geslacht, leeftijdsgroep, pakjaren gerookt, en tijd sinds laatste keer roken sinds interview/diagnose. De predictie intervallen, als maat voor onzekerheid op basis van de studie heterogeniteit is berekend volgens Higgins et al.[28] De resultaten van deze analyses worden separaat gepubliceerd.

Bijlage D

Relatie cumulatieve blootstelling en veroorzakingswaarschijnlijkheid

In figuur 2 is de relatie tussen de veroorzakingswaarschijnlijkheid en cumulatieve blootstelling aan asbest weergegeven. Hiervoor is bij een aantal blootstellingsniveaus de veroorzakingswaarschijnlijkheid berekend (in stappen van telkens 5 vezeljaren tot 50 vezeljaren) op basis van de blootstellingsresponsgegevens uit het SYNERGY-project.



Figuur 2. Relatie cumulatieve asbestblootstelling (in vezeljaren) en veroorzakingswaarschijnlijkheid (PoC).

Tabel 3 toont bij welk blootstellingsniveau een bepaalde waarde van de veroorzakingswaarschijnlijkheid hoort (uitgaande van figuur 2). Als voorbeeld laten de getallen zien dat de veroorzakingswaarschijnlijkheid bij een cumulatieve asbestblootstelling van 5 vezeljaren gelijk is aan 17%. Voor het idee, het afkappunt voor de bestaande tegemoetkomingsregelingen voor asbestose en mesothelioom (TAS- en TNS-regeling) ligt in Nederland op 5 vezeljaren.

Tabel 3. Veroorzakingswaarschijnlijkheid bij verschillende blootstellingsniveaus (in vezeljaren).

Cumulatieve asbestblootstelling	Veroorzakingswaarschijnlijkheid
50	84
45	81
40	77
35	73
30	67
25	60
20	52
15	43
10	31
5	17
0	0

Literatuur

1. Gezondheidsraad, *Protocolen asbestziekten: longkanker*. 2005: Den Haag.
2. van Loon, A.J., et al., *Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study*. *Occup Environ Med*, 1997. **54**(11): p. 817-24.
3. Offermans, N.S., et al., *Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Netherlands cohort study*. *J Occup Environ Med*, 2014. **56**(1): p. 6-19.
4. Rushton, L., et al., *Occupation and cancer in Britain*. *Br J Cancer*, 2010. **102**(9): p. 1428-37.
5. Eysink, P.E.D., T.A. Hulshof, and M.J.J.C. Roos, *Gezondheidseffecten van asbest: huidige en toekomstige omvang in Nederland*. 2017, RIVM: Bilthoven.
6. McCormack, V., et al., *Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality*. *Br J Cancer*, 2012. **106**(3): p. 575-84.
7. Nurminen, M. and A. Karjalainen, *Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland*. *Scand J Work Environ Health*, 2001. **27**(3): p. 161-213.
8. IKNL. *Cijfers over kanker*. 2022; Available from: <https://www.kanker.nl/algemene-onderwerpen/cijfers-over-kanker/bekijk-de-cijfers/cijfers-van-de-verschillende-kankersoorten>.
9. Furuya, S., et al., *Global Asbestos Disaster*. *Int J Environ Res Public Health*, 2018. **15**(5).
10. Peters, S., et al., *Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment*. *Ann Occup Hyg*, 2012. **56**(1): p. 70-9.
11. Van der Bij, S., et al., *Expected number of asbestos-related lung cancers in the Netherlands in the next two decades: a comparison of methods*. *Occup Environ Med*, 2016. **73**(5): p. 342-9.
12. Tossavainen, A., *Consensus report. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution*. *Scand J Work Environ Health*, 1997. **23**: p. 311-316.
13. Wolff, H., *Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations*. *Scand J Work Environ Health*, 2015. **41**: p. 5-15.
14. Baur, X., et al., *Asbestos, asbestosis, and cancer: The Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Critical need for revision of the 2014 update*. *Am J Ind Med*, 2017. **60**(5): p. 411-421.
15. Hodgson, J.T. and A. Darnton, *The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure*. *Ann Occup Hyg*, 2000. **44**(8): p. 565-601.
16. Olsson, A.C., et al., *Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies*. *Epidemiology*, 2017. **28**(2): p. 288-299.
17. Peters, S., et al., *SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens*. *Ann Occup Hyg*, 2016. **60**(7): p. 795-811.
18. RAC, *Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Asbestos*. 2021, European Chemicals Agency: Helsinki, Finland.
19. ECHA, *Annex 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for asbestos at the workplace 2021*: Helsinki, Finland.
20. Gezondheidsraad, *Asbest, risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling*. 2010: Den Haag.
21. Gustavsson, P., et al., *Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden*. *Am J Epidemiol*, 2002. **155**(11): p. 1016-22.
22. Lee, P.N., *Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer*. *Occup Environ Med*, 2001. **58**(3): p. 145-53.
23. Greenland, S., *Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem*. *Am J Public Health*, 1999. **89**(8): p. 1166-9.
24. Beyea, J. and S. Greenland, *The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation*. *Health Phys*, 1999. **76**(3): p. 269-74.

25. Greenland, S., *Resolved: the probability of causation can be used in an equitable manner to resolve radiation tort claims and design compensation schemes*. *Con. Radiat Res*, 2000. **154**(6): p. 718-9.
26. Thomas, D.C., *Resolved: the probability of causation can be used in an equitable manner to resolve radiation tort claims and design compensation schemes*. *Pro. Radiat Res*, 2000. **154**(6): p. 717-8.
27. Park, R.M., et al., *An alternate characterization of hazard in occupational epidemiology: years of life lost per years worked*. *Am J Ind Med*, 2002. **42**(1): p. 1-10.
28. Higgins, J.P., S.G. Thompson, and D.J. Spiegelhalter, *A re-evaluation of random-effects meta-analysis*. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*, 2009. **172**(1): p. 137-159.
29. Gezondheidsraad, *Protocolen van asbestziekten: asbestose*. 1999, Gezondheidsraad: Den Haag.
30. Berman, D.W. and K.S. Crump, *Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and mesothelioma*. *Crit Rev Toxicol*, 2008. **38 Suppl 1**: p. 1-47.
31. van der Bij, S., et al., *Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship*. *Cancer Causes Control*, 2013. **24**(1): p. 1-12.
32. Lenters, V., et al., *A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships?* *Environ Health Perspect*, 2011. **119**(11): p. 1547-55.
33. Rake, C., et al., *Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study*. *Br J Cancer*, 2009. **100**(7): p. 1175-83.
34. Armstrong, B., C. Tremblay, and G. Theriault, *Compensating bladder cancer victims employed in aluminum reduction plants*. *J Occup Med*, 1988. **30**(10): p. 771-5.