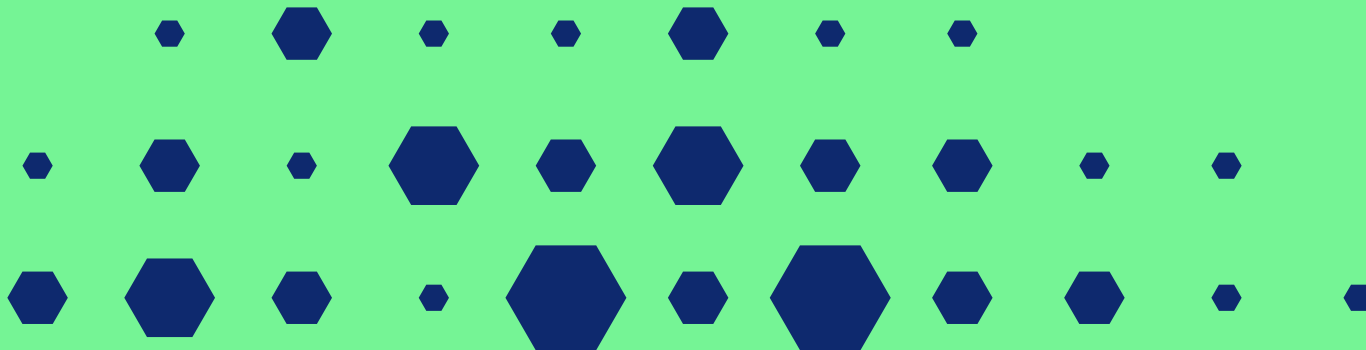


Strategische agenda en onderzoeks- programma Lexces 2023-2025



Inhoudsopgave

1. Introductie	3	5. Lexces werkprogramma 2023-2025	14
2. Visie, missie en kernwaarden van het Lexces	4	Project X1 Data-landschapsverkenning, ontsluiting, en analyse	16
Visie en missie van het Lexces	4	Project X2 Lexces Academy	19
Kernwaarden van het Lexces	5	Project 1.1 Effectieve interventie strategieën en preventiemaatregelen voor het terugdringen van blootstelling aan stoffen op de werkplek	21
3. Afbakening	6	Project 1.2 Inventarisatie van vóórkomen gevaarlijke stoffen: nieuwe methodieken (evidence synthesis)	24
Werkenden	6	Project 1.3 Gezondheidseffecten van werkgerelateerde blootstelling aan nanodeeltjes: een scoping review en onderzoeksdesign	26
Stoffengerelateerde beroepsziekten	6	Project 1.4 Innovatieve methoden voor vroegdetectie en interpretatie van chemische blootstelling met behulp van humaan biologische monitoring	28
Relatie van het werkprogramma tot het TSB	7	Project 2.1 PMO-systematiek voor vroegdetectie van allergisch astma, contactdermatitis en silicose	32
4. Strategische thema's van Lexces	8	Project 2.2 Ontwikkeling systematiek voor vroegsignalering van beroepsziekten	35
Thema A – Primaire preventie: voorkomen of beperken van blootstelling aan gevaarlijke stoffen	10	Project 3.1 Netwerkstructuur voor arbocuratieve samenwerking	38
Thema B – Secundaire preventie: voorkomen of beperken van beroepsziekten	11	Project 3.2 Naar een leidraad voor beoordeling van kennis over blootstelling aan chemische stoffen en beroepsziekten en gebruik daarvan voor de TSB	42
Thema C – Tertiaire preventie: voorkomen of beperken van risico's op complicaties bij- of verergering van beroepsziekten	13	Project 3.3 Diagnostische biomarkers voor werkgerelateerd contacteczeem	45
		Project 3.4 Ontwikkelen van een kwantitatieve methode van historische blootstellingschatting aan oplosmiddelen	47
		Contact	49

1. Introductie

Het Lexces is een samenwerkingsverband van vijf expertisecentra op het gebied van stoffengerelateerde beroepsziekten (zie Annex 1): **Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS, Universiteit Utrecht), Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), Polikliniek Mens en Arbeid (PMA, Amsterdam UMC), Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB, Amsterdam UMC) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).**

Dit document beschrijft de lange termijn onderzoeksstrategie van het Lexces, georganiseerd in drie complementaire thema's:

- **Primaire preventie:** voorkomen of beperken van blootstellingsrisico's.
- **Secundaire preventie:** voorkomen of beperken van gezondheidsrisico's.
- **Tertiaire preventie:** voorkomen of beperken van risico's op complicaties of verergering van beroepsziekten.

Binnen elk van deze drie strategische thema's zijn concrete doelstellingen geformuleerd omtrent benodigde kennisontwikkeling en verspreiding, bijdragend aan de visie van het Lexces. Op basis van deze lange termijnstrategie zijn een aantal prioritaire onderzoeksprojecten geformuleerd, die tezamen het werkprogramma vormen voor het Lexces in de periode 2023-2025.

Met deze onderzoeksprojecten 2023-2025, opgenomen in hoofdstuk 5, gaat het Lexces een nieuwe fase in, waarin concreet vorm wordt gegeven aan de hoge ambities van het samenwerkingsverband. De voorgestelde onderzoeksactiviteiten zijn onderverdeeld in 13 projecten, die ieder tot stand zijn gekomen in nauw overleg tussen de betrokken Lexces partners, alsmede met externe partijen. Elk van de projecten kent een zeer hoog ambitieniveau, waarbij nadrukkelijk de grenzen zijn opgezocht van wat mogelijk is om in het korte tijdsbestek van 2 jaar te kunnen realiseren, onder de voorwaarde dat de benodigde personele en materiële middelen beschikbaar zijn voor het Lexces.

2. Visie, missie en kernwaarden van het Lexces

Visie en missie van het Lexces

Aan de basis van het werk programma liggen de missie, visie en kernwaarden van het Lexces.

Onze visie

Het Lexces heeft als doel dat er geen mensen meer ziek worden door de stoffen waaraan ze tijdens het werk worden blootgesteld.

Onze missie

Lexces is hét expertisecentrum voor stoffengerelateerde beroepsziekten. In deze netwerkorganisatie werken verschillende organisaties samen om kennis en expertise op het gebied van gevaarlijke stoffen en gezondheidsrisico's voor werkenden te verzamelen, verder te ontwikkelen en de verspreiding ervan te bevorderen. Daarmee draagt het Lexces actief bij aan de preventie en beoordeling van stoffengerelateerde beroepsziekten.

Ieder jaar overlijden er in Nederland naar schatting rond de 3.000 mensen aan de gevolgen van blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk. Nog meer werkenden worden er ziek door; ze krijgen een beroepsziekte. Voor (ex-)werkenden met een ernstige beroepsziekte zijn de gevolgen groot. Werkenden die getroffen worden door ziekte na blootstelling aan een gevaarlijke stof hebben niet alleen directe gezondheidsproblemen, maar ervaren vaak emotionele klachten en leven in financiële onzekerheid.

Om dit urgente maatschappelijke probleem aan te pakken is meer wetenschappelijke kennis nodig vanuit verschillende vakgebieden, over deze beroepsziekten en de oorzaken daarvan. Deze kennis vanuit verschillende partijen moet beter bij elkaar worden gebracht en worden omgezet in meer effectieve preventieve maatregelen en ondersteunende technologieën en werkwijzen, die in de dagelijkse praktijk kunnen worden toegepast. Dit omvat bijvoorbeeld vroegsignalering van gevaarlijke stoffen, van beroepsziekten en het kunnen leveren van op maat toegesneden arbocuratieve zorg.

Kernwaarden van het Lexces

Het Lexces heeft **drie kernwaarden** waaraan we in al onze activiteiten willen voldoen, en die bepalen hoe wij als netwerkorganisatie acteren.

- **Gezaghebbend:** Het Lexces wordt gezien als een gezaghebbende kennispartij, door onze deskundigheid op het terrein van beroepsziekten door gevaarlijke stoffen.
- **Onafhankelijk:** We werken samen met kennisinstellingen in binnen- en buitenland, werkgevers en werknemers, kennisinstellingen, maatschappelijke organisaties en overheden maar zijn onafhankelijk in de oordeelsvorming. Dat is de basis van onze wetenschappelijke integriteit.
- **Toegankelijk:** De resultaten van ons werk en de onderbouwing ervan zijn voor iedereen toegankelijk. We zijn transparant over de manier waarop we ons werk doen en zijn open voor samenwerking met andere partijen uit de kennisketen.

3. Afbakening

De centrale begrippen in de visie en missie van het Lexces – **werkenden en stoffengerelateerde beroepsziekten** – zijn hieronder nader gedefinieerd.

Werkenden

Daar waarin dit document wordt gerefereerd aan '**werkenden**' verstaat het Lexces in dit werkprogramma *alle werkende mensen in Nederland, zonder onderscheid naar type arbeidscontract*. Daarbij, tenzij expliciet anders vermeld, worden ook *ex-werkenden* bedoeld alsmede mensen die tijdens een opleiding risico kunnen lopen op blootstelling aan gevaarlijke stoffen en gezondheidsschade. Daarbij heeft dit document dus een bredere definitie van werkenden dan onder de TSB-regeling.

Stoffengerelateerde beroepsziekten

Onder **stoffengerelateerde beroepsziekten** verstaat het Lexces alle ziekten die werkenden kunnen krijgen veroorzaakt door (te hoge) werkgerelateerde blootstelling aan stoffen. Voorbeelden van dergelijke beroepsziekten veroorzaakt door blootstelling aan stoffen in de werksituatie zijn longkanker, veroorzaakt door blootstelling aan longcarcinogenen (zoals lasrook, silica en diesel) en rhinitis, sinusitis, astma en contactdermatitis, veroorzaakt door blootstelling aan allergenen en irriterende stoffen.

Daarbij beperkt het onderzoek van het Lexces zich niet specifiek tot een geselecteerde set beroepsziekten en stoffen. De selectie van stoffen en beroepsziekten in de onderzoeksprojecten van het Lexces is dienstbaar aan de beantwoording van de specifieke onderzoeksvraag, bijvoorbeeld de ontwikkeling van technologieën of werkwijzen. Daarbij wordt gekeken welke stoffen of beroepsziekten het meest geschikt zijn als model voor het beantwoorden van de vraag.

Relatie van het werkprogramma tot het TSB

Werknemers die ziek worden door hun werk hebben conform artikel 7:658 van het Burgerlijk Wetboek recht op compensatie van de schade die ze lijden wanneer de werkgever zijn zorgplicht voor een veilige werkomgeving heeft geschonden. Om aanspraak te krijgen op dergelijke compensatie, dient de werknemer zijn/haar werkgever hiervoor aansprakelijk te stellen. Slechts een kleine groep werkenden krijgt hiervoor een passende compensatie. De processen die gericht zijn op schadevergoeding of tegemoetkoming vanuit werkgevers verlopen vaak moeizaam en stroperig. Hiervoor is de Rijksoverheid per 1 januari 2023 gestart met de regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB), waar het Lexces een belangrijke rol in heeft. Met deze eenmalige tegemoetkoming vanuit de TSB wil de overheid maatschappelijke erkenning bieden aan slachtoffers met een ernstige beroepsziekte.

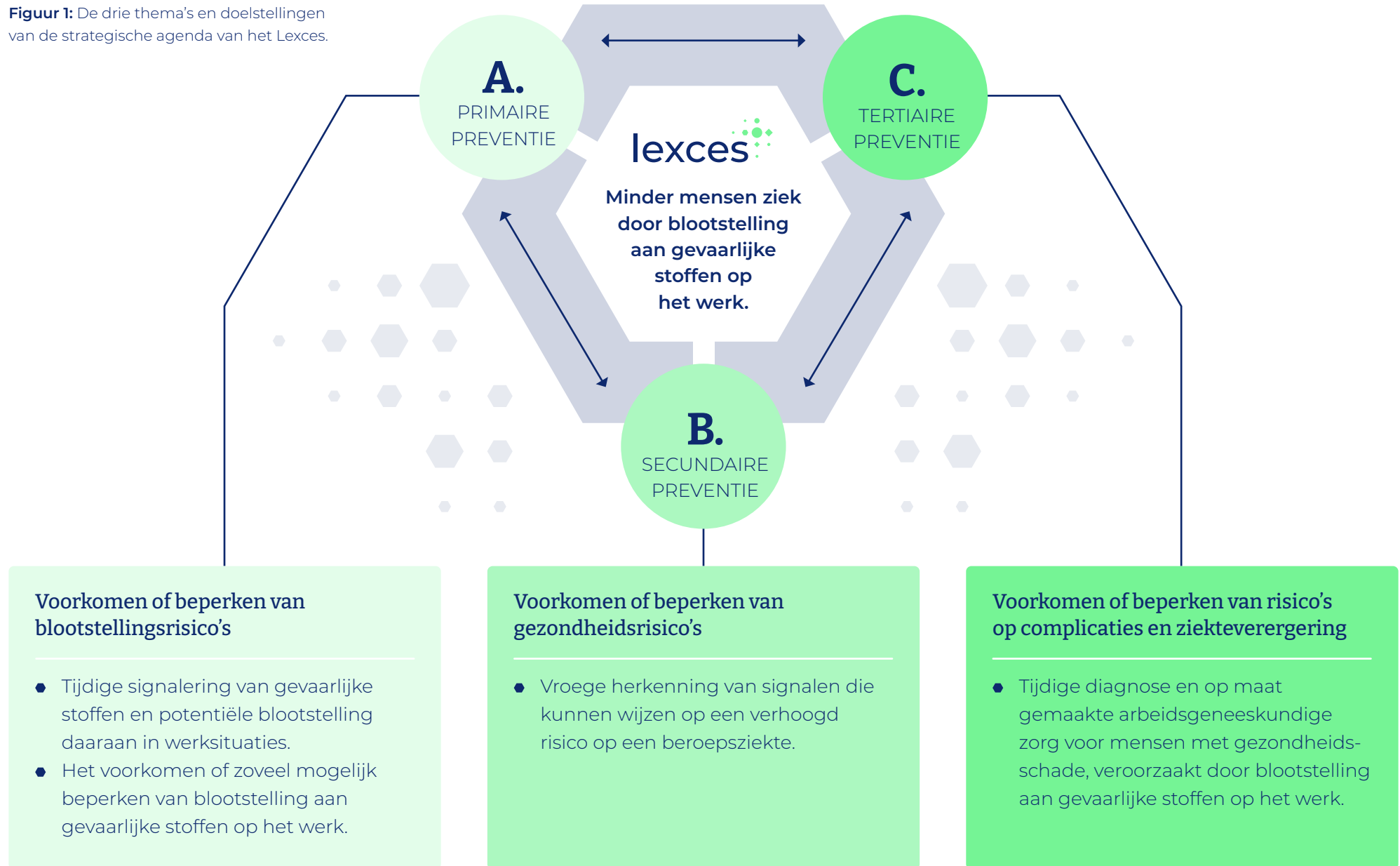
Het Lexces werkprogramma 2023-2025 richt zich op het ontwikkelen van methodologieën en kennis om de visie van het Lexces te realiseren. Namelijk het voorkomen dat mensen ziek worden door de stoffen waaraan ze tijdens het werk worden blootgesteld. Het werkprogramma is daarbij breder dan de TSB. Enerzijds is het werkprogramma dienend aan de TSB om een goede uitvoering en implementatie van de TSB nu en in de toekomst te kunnen garanderen. Anderzijds geeft het werkprogramma invulling aan de preventieopgave. Deze ligt breder dan de blootstellingen en ziekten die onder de TSB vallen.

4. Strategische thema's van Lexces

De strategische agenda van het Lexces is ontworpen langs **drie hoofdthema's** (zie figuur 1):

- A.** Primaire preventie: het voorkomen of beperken van blootstelling aan gevaarlijke stoffen in werksituaties.
- B.** Secundaire preventie: het voorkomen of beperken van risico's op beroepsziekten.
- C.** Tertiaire preventie: het voorkomen of beperken van risico's op complicaties en verergering van beroepsziekten.

Figuur 1: De drie thema's en doelstellingen van de strategische agenda van het Lexces.



Thema A – Primaire preventie: voorkomen of beperken van blootstelling aan gevaarlijke stoffen

Het voorkomen van beroepsziekten begint met het voorkomen van blootstelling aan (potentieel) gevaarlijke stoffen, of zoveel als mogelijk te beperken waar blootstelling aan gevaarlijke stoffen niet is te vermijden in de werksituatie. Hiertoe richt het Lexces zich op het ontwikkelen en verspreiden van kennis, methoden en technieken die bijdragen aan de volgende doelstellingen:

- A1: Vroeg signalering van blootstelling: Het in een zo vroeg mogelijk stadium kunnen *signaleren* van (blootstelling aan) gevaarlijke stoffen in werksituaties.
- A2: Voorkomen of beperken van blootstelling: Het voorkomen of zoveel als nodig beperken van blootstellingen aan gevaarlijke stoffen in werksituaties.

Vroeg signalering van blootstelling

Doelstelling: Het ontwikkelen en verspreiden van kennis, methoden en technieken die bijdragen aan het in een zo vroeg mogelijk stadium kunnen signaleren van (blootstelling aan) gevaarlijke stoffen op het werk.

Voor dit doel richt Lexces zich op het ontwikkelen, bijhouden en verspreiden van kennis, technologie en werkwijzen die bijdragen aan vroege signalering van (blootstelling aan) gevaarlijke stoffen op het werk. Binnen deze doelstelling richt het Lexces zich op het beantwoorden van de volgende kennisvragen ten aanzien van gevaarlijke stoffen:

- Welke (nieuwe) stoffen vormen in welke mate een gezondheidsrisico in werksituaties?
- Welke stoffen, worden waar, in welke beroepen en in welke mate of vorm gebruikt of toegepast in werksituaties.
- Waar en in welke mate worden of werden werkenden blootgesteld aan deze stoffen?
- Met welke (alternatieve) methoden en technieken kunnen de potentieel gevaarlijke stoffen en de blootstelling hieraan, tijdig en in zo laag mogelijke concentraties/volumes op het werk worden gesignaleerd?

Voorkomen of beperken van blootstelling

Doelstelling: Het ontwikkelen en verspreiden van kennis, methoden en technieken die bijdragen aan het voorkomen of zoveel als nodig beperken van blootstellingen aan gevaarlijke stoffen in werksituaties.

Het Lexces richt zich op het adresseren van de volgende kennisvragen ten aanzien van preventie van (te hoge) blootstelling:

- Ontwikkeling en ontsluiting van kennis over de mate van effectiviteit van preventiemaatregelen en interventiestrategieën en eventuele alternatieven.
- Inzichten in perceptie en gedrag van werkenden als aangrijpingspunt voor het (goed) gebruik van preventiemaatregelen of het implementeren van interventie strategieën.

Het terugdringen van het aantal beroepsziekten als gevolg van blootstelling aan stoffen begint met het reduceren van blootstelling door het toepassen van preventiemaatregelen en interventie strategieën op de werkplek. Bij voorkeur doen we dit door eliminatie of substitutie van de stof ('Safe & Sustainable by Design'). Het ontbreekt het bedrijfsleven echter aan kennis en praktische handvatten voor het implementeren van 'Safe & Sustainable by Design' strategieën. Wanneer dit niet mogelijk is dicteert de arbeidshygiënische strategie een duidelijke hiërarchie van verschillende procesmaatregelen, waaronder het beperken van verspreiding vanuit de bron of isolatie van de bron, en als laatste oplossing komt het toepassen van persoonlijke beschermingsmiddelen in beeld.

Het type maatregelen en de mate van effectiviteit kan uiteraard verschillen per bedrijfstak en per blootstellingsroute. Er zijn potentieel zeer veel maatregelen beschikbaar die via deze verschillende strategieën effectief ingezet kunnen worden, maar het is duidelijk dat niet alle mogelijkheden optimaal worden benut door werkgevers en werkenden. Ook individuele percepties (bijv. over de effectiviteit van maatregelen of kennis over het risico van de stof) en gedrag spelen hierin een belangrijke rol. Er is nog onvoldoende inzicht en ervaring in de succes- en faalfactoren voor implementatie van preventiemaatregelen in de bedrijfsvoering en verankering in innovatieprocessen van (ketens van) bedrijven.

Thema B – Secundaire preventie: voorkomen of beperken van beroepsziekten

Doelstelling: Het ontwikkelen en verspreiden van kennis, methoden en technieken die bijdragen aan het voorkomen van beroepsziekten door vroege signalering van gezondheidsschade veroorzaakt door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk.

Blootstelling aan (potentieel) gevaarlijke stoffen kan niet in alle werksituaties volledig worden voorkomen en in sommige situaties (werk-omgevingen met blootstelling aan kankerverwekkende stoffen en allergenen) wordt in veel gevallen een, gering maar zeker, verhoogd risico op gezondheidsschade geaccepteerd. Gezondheidsschade, mogelijk veroorzaakt door beroepsmatige blootstelling aan gevaarlijke stoffen wordt vaak niet of in een te laat stadium herkend. Dit geldt voor de biologische signalen die kunnen duiden op een gezondheidsrisico, als ook voor het kunnen relateren van gesignaleerde gezondheidsschade aan blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk. Hierdoor worden voorstadia van beroepsziekten niet of te laat geïdentificeerd.

Daarbij is niet iedereen even gevoelig voor gezondheidsschade door blootstelling aan gevaarlijke stoffen. In deze situaties is het zaak om in een zo vroeg mogelijk stadium eventuele gezondheidsschade en de relatie met eventuele blootstelling aan gevaarlijke stoffen te signaleren, zodat tijdige preventieve maatregelen kunnen worden getroffen om beroepsziekte te voorkomen.

Dergelijke preventieve maatregelen omvatten:

- **Vroegtijdige detectie van negatieve biologische signalen** die kunnen duiden op een gezondheidsrisico, mogelijk veroorzaakt door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk, op individueel-, beroeps- en populatieniveau (i.e. humane bio- en effectmonitoring).
- **Vroegtijdige en accurate diagnose van de gezondheidsschade** die toegeschreven kan worden aan blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk.

Daarbij moet ook aandacht worden gegeven aan eenvoudige instrumenten die tegen lage kosten en op grote schaal kunnen worden uitgerold in bijvoorbeeld ook het midden- en kleinbedrijf, waar reguliere arbozorg vaak financieel niet betaalbaar is. Daarbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan afname van korte vragenlijsten op basis waarvan een score kan worden berekend die voldoende voorspellend is voor ziekte om in een triageproces te gebruiken. Een niveau geavanceerder zijn zogenaamde prognostische regels. In dat geval gaat het om voorspellers van ziekte, die gemeten worden op het moment dat iemand nog geen ziekteverschijnselen heeft.¹

Hiertoe richt het Lexces zich binnen thema B op het ontwikkelen van kennis, omtrent:

- Het verband tussen stoffen, de mate van blootstelling en de gezondheidseffecten (op korte- en op lange termijn) op individueel-, beroeps- en populatieniveau.
- Breed toepasbare methoden en technieken voor vroeg-detectie en diagnose van gezondheidsschade die veroorzaakt kan worden door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk.

- Goede signalerings- of '*sentinel*' systemen die nieuwe risico's kunnen opsporen door een goede documentatie van mogelijke beroepsblootstellingen bij diagnose.
- Goede data-infrastructuur om gezondheidsgegevens en beroepsinformatie te koppelen voor het identificeren van mogelijke oorzaken van ziekten en het beter duiden van blootstellings-ziekte relaties.
- Barrières en mogelijke interventies ter vermindering van deze barrières voor het breder implementeren en benutten van Periodiek Arbeidsgeneeskundig Onderzoek (PAGO) en Preventief Medisch Onderzoek (PMO) en andere methoden en technieken voor vroegtijdige signalering van gezondheidsschade.

Hierbij is van cruciaal belang dat de in academische- en kennisinstellingen aanwezige kennis ook goed wordt ontsloten naar klinici, bedrijfsartsen, arbeids-hygiënisten en andere arboprofessionals, en vice versa. De nu suboptimale samenwerking tussen deze schakels in de arbocuratieve keten belemmeren vroeg-detectie van schadelijke gezondheidseffecten door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk, als ook detectie van (onbekende) gezondheidsrisico's doordat deze blootstellingsrisico's geen aandacht krijgen wanneer werknemers zich presenteren met gezondheidsklachten. De samenwerking tussen de relevante kerndeskundigen van de bedrijfsgezondheidszorg dient verder te worden geoptimaliseerd, waardoor de translatie van gezondheidsrisico's naar gezondheidseffecten waar de bedrijfsarts actief naar kan screenen verder wordt verbeterd. Vice versa dient, bij elk door de bedrijfsarts gemeten of geïdentificeerd gezondheidseffect, dit besproken te worden met kerndeskundigen om mogelijke (onbekende) blootstellingsrisico's op de werkvloer op te sporen. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan niet goed functionerende afzuiging.

¹ Zie bijvoorbeeld <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20150203/>

Thema C – Tertiaire preventie: voorkomen of beperken van risico's op complicaties bij- of verergering van beroepsziekten

Doelstelling: Het ontwikkelen en verspreiden van kennis, methoden en technieken die bijdragen aan het leveren van betere, op maat gemaakte arbeidsgeneeskundige zorg aan werknemers met een beroepsziekte.

Wanneer blootstelling aan gevaarlijke stoffen op het werk heeft geleid tot gezondheidsschade moet er op maat gemaakte arbeidsgeneeskundige zorg worden geleverd waarbij verdere gezondheidsschade wordt beperkt door zowel werk(plek) aanpassingen als passende behandeling door de curatieve arts.

Werkenden met beroepsziekten hebben thans vaak nog onvoldoende toegang tot adequate, op maat toegesneden arbeidsgeneeskundige interventies, die verdere complicaties op vergeregering van de ziekte kunnen voorkomen en – waar mogelijk – behoud van werk en/of re-integratie van de werkende kunnen bevorderen.

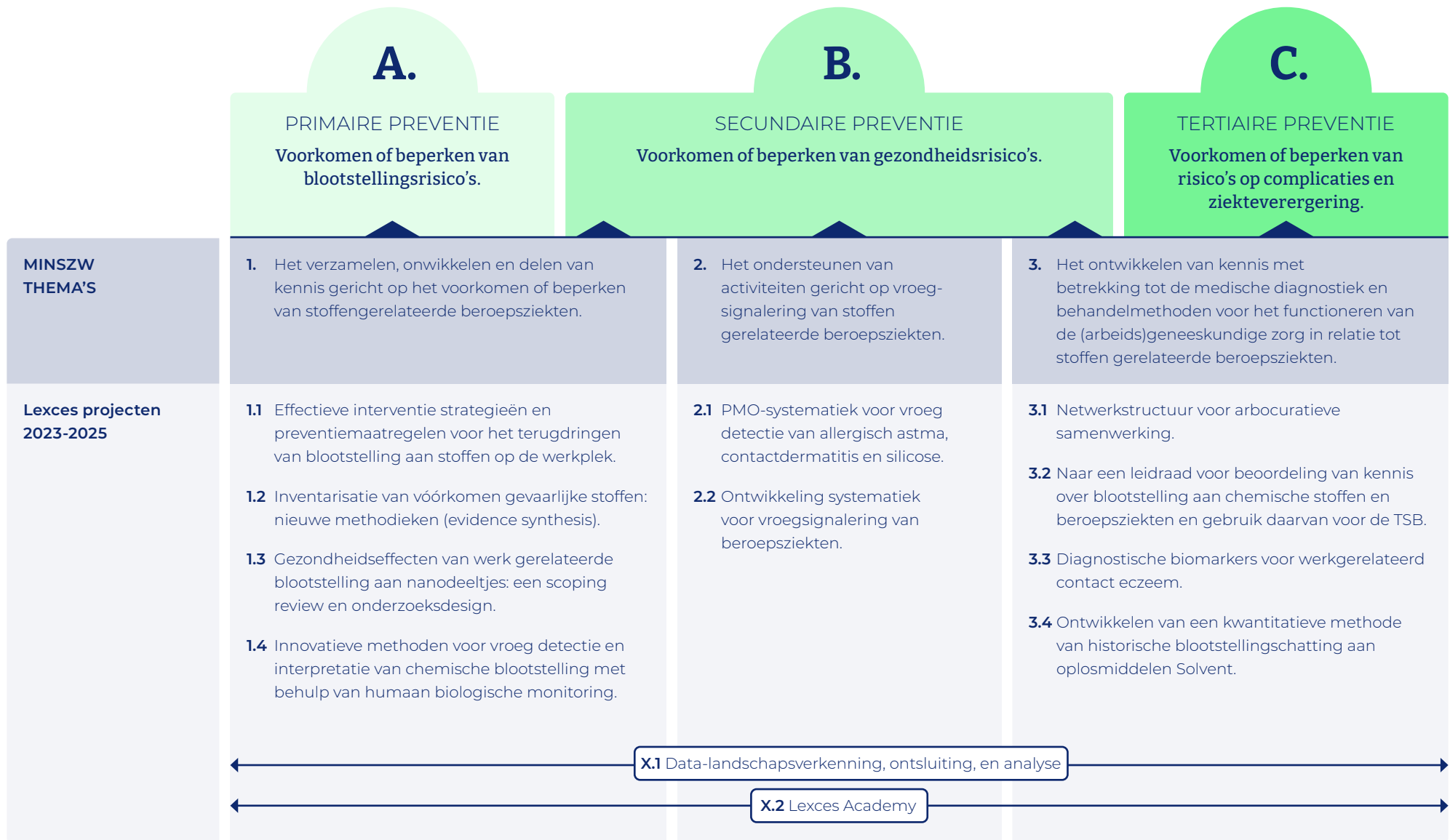
Binnen thema C wil het Lexces een bijdrage leveren aan het verbeteren van de arbeidsgeneeskundige zorg voor beroepsziekten door:

- Het ontwikkelen en verspreiden van kennis over de effecten van beheersmaatregelen (het verminderen of stoppen van de blootstelling) op het beloop van verschillende beroepsziekten rekening houdend met de invloed van werk- en persoonsgebonden factoren.
- Het bevorderen van de samenwerking tussen de arbeidshygiënist en bedrijfsarts door het ontwikkelen van een interventie die, of instrument dat bijdraagt aan een goede vertaling van gevaar naar risico voor de gezondheid van de werkende en vice versa, zodat beide professionals elkaar versterken in het voorkomen van gezondheidsschade door blootstelling aan gevaarlijke stoffen.
- Een betere aansluiting tussen de reguliere- en arbeidsgeneeskundige zorg door het opzetten van een overlegstructuur en duidelijk omschreven zorgpaden die rekening houden met individuele werkomstandigheden en persoonlijke voorkeuren van de werkende.
- Het bevorderen van communicatie en uitwisselen van kennis omtrent vroegsignalering en interventies op de werkplek tussen huisartsen, medisch specialisten, bedrijfsartsen, arbeidshygiënist en andere arboprofessionals.
- Het vertalen van diagnostiek en interventies op individueel niveau naar preventie strategieën inclusief preventief medisch onderzoek op populatieniveau.

5. Lexces werkprogramma 2023-2025

In dit hoofdstuk zijn de projecten beschreven van het Lexces en haar samenwerkingspartners voor de periode 2023-2025, als onderdeel van de financiële ondersteuning vanuit het MinSZW vanuit de Kaderregeling subsidies OCW, SZW en VWS. Deze projecten vormen de prioritaire agenda voor het Lexces in de periode 2023-2025, in lijn met de drie door MinSZW aangegeven thema's. Figuur 2 geeft een overzicht van deze prioritaire projecten en hun relatie tot de drie Lexces thema's en de drie SZW-thema's. In totaal zijn er 12 projecten: vier binnen MinSZW thema 1, twee binnen MinSZW thema 2, vier binnen MinSZW thema 3 en twee projecten die ondersteunend zijn aan alle MinSZW thema's.

Figuur 2: Overzicht Lexces prioritaire projecten in 2023-2025 in relatie tot de drie MinSZW thema's en de drie onderzoeksthema's van Lexces.



Project X1

Data-landschapsverkenning,
ontsluiting, en analyse

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB
RIVM externe partners

Projectleider: IRAS

- **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.
- **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.
- **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Er zijn veel verschillende gegevensbronnen en gegevensstromen die relevant kunnen zijn voor het Lexces. Een goed en compleet overzicht hiervan ontbreekt echter. Gedacht moet worden (maar niet gelimiteerd) aan bronnen zoals het CBS, risico-inventarisaties en evaluaties die door arbodiensten worden uitgevoerd, gegevens over hazards en blootstellingsscenario's binnen REACH en andere kaders, databases met meetgegevens (bijvoorbeeld bij IRAS, TNO, RPS), job- exposure matrices (bijvoorbeeld bij IRAS), en grote algemene populatie cohorten en surveys (bij verschillende kennisinstituten). Andere voorbeelden van systemen voor vroegsignalering van beroepsziekten zijn de New and Emerging Risks (NERCs) systematiek, Modernet, SIGNAAL, OccWatch en de Peilstations Intensief Melden (PIM) van het NCvB.

Om optimaal gebruik te kunnen maken van de bestaande kennis, deze kennis te kunnen delen en in te spelen op de vragen vanuit de samenleving, is het cruciaal een volledig overzicht te hebben van deze bronnen en hoe deze met elkaar gekoppeld kunnen worden. Bestaande initiatieven in het opzetten van een goede infrastructuur voor gezondheidsdata, zoals HEALTH-RI (zie www.health-ri.nl), kunnen als voorbeeld dienen, of daar kan bij aangesloten worden. Verder kan er ook van buitenlandse initiatieven geleerd worden.

In Nederland ontbreekt het aan een systematisch inzicht in de omvang van risicopopulaties voor wat betreft de blootstelling aan chemische en biologisch actieve stoffen. Tegelijkertijd wordt heel veel informatie verzameld in het kader van risico inventarisaties en evaluaties en nationale en Europese wetgeving zoals bv REACH, worden metingen naar beroepsmatige blootstelling verricht en worden in het kader van epidemiologisch retrospectief en prospectief cohort onderzoeken en

patiënt-controle onderzoeken systematisch beroepshistories verzameld, die door het koppelen met Job-Exposure Matrices (JEMs) en op basis van expertschattingen inzicht kunnen geven in het voorkomen van beroepsmatige blootstellingen aan stoffen. Het Nederlands Cohort Consortium (NCC), waarin de 11 belangrijkste cohorten uit Nederland zijn verenigd, is een belangrijke bron van (historische) beroepsgeschiedenissen van de werkende Nederlandse populatie.

Ondanks de gebrekkige informatie over beroepsmatige blootstellingen zijn in Nederland wel schattingen gedaan van het aantal mensen dat jaarlijks sterft door beroepsziekten (4.100 waarvan 3.000 mensen door stoffen). Beter inzicht in de prevalenties, intensiteit, frequentie en duur van beroepsmatige blootstellingen zal garant kunnen staan voor meer realistische en meer betrouwbare schattingen van de ziektelast door beroepsziekten en zal de prioritering van nieuwe onderzoeksvragen binnen het wetenschappelijk werkprogramma van het Lexces ondersteunen.

Voor een overzicht van de incidentie (en prevalentie) van beroepsziekten is het van belang om registraties van klinisch vastgestelde beroepsziekten en werkgerelateerde aandoeningen te inventariseren. Vanuit het NCVB (Peilstation Intensief Melden) kunnen incidenties van klinische vastgestelde stoffengerelateerde beroepsziekten worden geschat. Ook deze gegevens helpen bij de prioritering van nieuwe onderzoeksvragen voor Lexces.

Het bundelen van de informatie uit al deze verschillende bronnen is één van de kerntaken van het Lexces. Dit vraagt om een zeer goede data-infrastructuur. Open science en FAIR data zijn hierbij belangrijke elementen. De datalandschapsverkenning en het opzetten van een goede data-infrastructuur zal essentieel zijn voor de ondersteuning en uitvoering van alle onderzoeksprojecten binnen het Lexces.

Doelstellingen en Resultaten

De doelen van dit project zijn:

- Het in kaart brengen van alle bestaande informatiebronnen met betrekking tot intrinsieke eigenschappen van stoffen, werk, blootstellingen en gezondheid, en hoe deze bronnen met elkaar gekoppeld zijn of kunnen worden.
- Het ontwikkelen van een systematische methode om de prevalentie, intensiteit, frequentie en duur van de (historische) blootstelling aan stoffen van de werkende bevolking in kaart te brengen, alsmede de incidentie en prevalentie van beroepsziekten, teneinde informatieve beslissingen te nemen over prioritering van onderzoeksvragen voor het Lexces en betrouwbare schattingen te maken van de beroepsziektelast.
- Ontsluiting van algemene populatie cohort data uit Nederland (NCC) en het doorrekenen van de prevalentie van geprioriteerde beroepsziekten in Nederland.

De beoogde resultaten na twee jaar zijn:

- Een gedetailleerde beschrijving van het bestaande datalandschap
- Plan voor uitbreiding en verbetering van dit datalandschap. De data-infrastructuur zal de projecten binnen het Lexces optimaal van dienst moeten zijn, op alle drie de MinSZW hoofdthema's (THEMA 1-2-3).
- Verder zal een framework gereed zijn waarin de huidige kennis over de blootstellingen aan stoffen en gerelateerde ziektebeelden per beroep en per sector binnen Nederland (en daarmee ook de witte vlekken) in kaart gebracht zijn (THEMA 1).
- Eerste berekeningen van beroepsziektelast zullen gerapporteerd worden op basis van de NCC en voor een selectie van stof-ziekte combinaties binnen het opgezette framework (THEMA 2).
- Doorkijk naar het nieuwe werkprogramma van 2025 en verder.

Activiteiten

Datalandschapsverkenning (THEMA 1-2-3)

- Inventarisatie van informatiebronnen en bestaande koppelingen: mogelijkheden en onmogelijkheden. Deze inventarisatie zal een combinatie zijn van meerdere routes, zoals literatuuronderzoek/ internet screening, houden van interviews met stakeholders, en het opzetten van een netwerk (IRAS/RIVM).
- Voorstel voor inrichting van data-infrastructuur om bestaande databronnen te koppelen en beschikbaar te maken voor het Lexces. Hiervoor zullen analyses van de mogelijkheden worden uitgevoerd (IRAS/RIVM).
- Rapportage datalandschapsverkenning (IRAS).

Ontsluiting en analyse blootstellingsdata (THEMA 1)

- Ontwikkelen van een systematiek om uiteindelijk te komen tot een zo compleet mogelijk overzicht van aantallen blootgestelde werkenden per bedrijfstak inclusief schattingen van intensiteit, frequentie en duur van de blootstellingen, en de incidentie/ prevalentie van beroepsziekten (IRAS/RIVM).
 - Beschrijven welke bronnen uit de datalandschapsverkenning kunnen ingezet worden om het aantal werkenden per beroep/ industrietak in kaart te brengen.
 - Beschrijven welke bronnen met meetgegevens of hazard informatie beschikbaar zijn om blootstellingsniveaus in kaart te brengen dan wel in te schatten.
 - Beschrijven hoe deze informatiebronnen ontsloten kunnen worden om te komen tot een overzicht van aantallen blootgestelde werkenden aan chemische en biologische stoffen in het heden en recente verleden.

- Beschrijven welke bronnen uit de datalandschapsverkenning van het datalandschap kunnen ingezet worden om de beroepsziekten zo volledig mogelijk in kaart te brengen.
- Opstellen systematiek om bovenstaande bronnen aan elkaar te linken.

Ontsluiting en analyse van data over beroepsziekten uit het NCC (THEMA 2)

- Standaardisatie en coderen van beroepshistorieën en aanverwante informatie binnen het NCC (IRAS/NCC).
- Doorrekenen van het voorkomen van de geprioriteerde stoffen-gerelateerde beroepsziekten in de algemene Nederlandse bevolking (IRAS.)
- Rapportage analyses binnen NCC (IRAS).

Ontsluiting van data m.b.t. kennisontwikkeling medische diagnostiek/behandelmethode (THEMA 3)

- Ontsluiting van data ten behoeve van de netwerkstructuur (project 3.1) (IRAS/RIVM).
- Ontsluiting van data ten behoeve van het ontwikkelen van tools voor de TSB (project 3.2) (IRAS/RIVM).

Project X2

Lexces Academy

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB RIVM

Projectleider: Bureau Lexces

- **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.
- **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.
- **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

De Lexces Academy is een thema overstijgend samenwerkingsverband ('kennisinfrastructuur') van mensen uit praktijk en onderzoek analoog aan de Academische Werkplaatsen die door ZONMW worden gefinancierd. Vragen uit praktijk en beleid op het terrein van de arbeidsomstandigheden en beroepsziekten door gevaarlijke stoffen staan centraal. De onderzoeksinstellingen van het Lexces zoeken samenwerking met arbeidshygiënisten, bedrijfsartsen en andere arboprofessionals werkzaam bij Arbodiensten en brancheorganisaties op het brede terrein van de missie van het Lexces. Ook projecten gericht op het verbeteren van de samenwerking tussen arbozorg en curatieve zorg kunnen een plaats vinden in de Lexces Academy. De samenwerking tussen onderzoeksinstellingen en praktijk draagt bij aan de academisering van de bedrijfsgezondheidszorg.

Doelstellingen en Resultaten

De Lexces Academy initieert projecten waarvan het doel is om onderzoeksresultaten te implementeren in het arboveld, gezondheidsbewakingssystemen voor surveillance op te zetten, interventiestudies uit te voeren, of gezamenlijk onderzoek uit te voeren dat leidt tot het in kaart brengen van de blootstelling aan (nieuw geïntroduceerde) chemische stoffen en (vroeg) gezondheidseffecten. Het Lexces heeft daarbij het opbouwen van een "evidence based" praktijk als uitgangspunt. Dat betekent dat ieder project een wetenschappelijk element heeft om te onderzoeken of een project inderdaad de gewenste en in de praktijk bruikbare uitkomsten oplevert. Doelen van de Lexces Academy zijn:

- Versterken en verankeren van de (kennis)infrastructuur in een wederkerige en gelijkwaardige relatie tussen praktijk en wetenschap.
- Bijdragen aan de opleiding van (aanstaande) onderzoekers, werkzaam in de Arbopraktijk en de curatieve zorg, met specifieke focus op werkgerelateerde problematiek rond chemische stoffen.
- Bevorderen van kwalitatief hoogstaand wetenschappelijk- en praktijk relevant onderzoek.
- Borging van kennistransfer en implementatie van Lexces onderzoeksresultaten.
- Versterken van 'evidence based' handelen bij arboprofessionals en -diensten.

Na twee jaar zijn zeker 10 projecten gestart en afgerond, hebben arbeidshygiënist, bedrijfsartsen en andere arboprofessionals verdiepende projecten uitgevoerd die bijdragen aan de versterking van het professionele handelen en hebben alle deelnemende professionals geparticipeerd in een aantal cursussen van de Lexces Academy die tot doel hebben de samenwerking tussen verschillende professionals te bevorderen, methodologisch inzicht te versterken en toe te kunnen passen in concrete arbopraktijksituaties.

Activiteiten

- Opzet Academie: Opzetten van de structuur van de Lexces Academy, inclusief een huishoudelijk reglement, formats voor het indienen van projectvoorstellen, etc.
- Start met 7 projecten: Op dit moment zijn al meerdere Lexces Academy-projecten voorzien rond de uitwerking van Preventief Medisch Onderzoek en vroege herkenning van blootstelling, vroege herkenning van beroepsziekten en onderzoek naar medische begeleiding van blootgestelden aan fijnstof op een vliegbasis. Deze staan hieronder weergegeven als P1 t/m P7. De projecten zullen worden uitgevoerd in samenwerking met arbodiensten en brancheorganisaties. Met de start van het werkprogramma van Lexces zal een specifieke call uitgaan voor arboprofessionals en arbodiensten om onderwerpen voor aanvullende projecten te verkrijgen. Ieder Lexces Academy-project wordt door minimaal één Lexces partner begeleid.
 - P 1-4 Gezondheidsbewaking allergenen (NKAL, IRAS, externe partners)
 - P 5 Gezondheidsbewaking silicose (NKAL, IRAS, externe partners)
 - P 6 Medisch onderzoek ultrafijnstof blootgestelden (PMA, externe partner)
 - P 7 Exposoomonderzoek (IRAS, externe partner)
- Calls voor nieuwe projecten: Lexces zal een specifieke call uitbrengen voor arboprofessionals en arbodiensten om onderwerpen voor aanvullende projecten te verkrijgen.
- Organiseren van kennistafels en delen van kennis: Tweemaal per jaar worden kennistafels georganiseerd om ervaringen uit te wisselen.

Project 1.1

Effectieve interventie strategieën en preventiemaatregelen voor het terugdringen van blootstelling aan stoffen op de werkplek

Lexces Instituut(en):

◻ IRAS ◻ NKAL ◻ PMA ◼ NCVB
◼ RIVM ◼ Externe partners

Projectleider: RIVM

◼ **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.

◻ **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

◻ **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Het terugdringen van het aantal beroepsziekten als gevolg van blootstelling aan stoffen begint met het reduceren van blootstelling door het toepassen van preventiemaatregelen en interventie strategieën op de werkplek. Bij voorkeur doen we dit door eliminatie of substitutie van de stof ('Safe & Sustainable by Design'). Wanneer dit niet mogelijk is dicteert de arbeidshygiënische strategie een duidelijke hiërarchie van verschillende procesmaatregelen, waaronder het beperken van emissie vanuit de bron of isolatie van de bron, en als laatste oplossing komt het toepassen van persoonlijke beschermingsmiddelen in beeld. De type maatregelen en de mate van effectiviteit kan uiteraard verschillen per bedrijfstak en per blootstellingsroute.

Er zijn potentieel zeer veel maatregelen beschikbaar die via deze verschillende strategieën effectief ingezet kunnen worden, maar het is duidelijk dat niet alle mogelijkheden optimaal worden benut door werkgevers en werkenden. Ook individuele percepties (bijv. over de effectiviteit van maatregelen of kennis over het risico van de stof) en gedrag spelen hierin een belangrijke rol. Werkenden worden daardoor onnodig blootgesteld aan stoffen op de werkplek.

De redenen dat niet het gehele potentieel aan beheersmaatregelen en interventies worden gebruikt zijn divers:

- Er is nog onvoldoende wetenschappelijke kennis over de mate van *effectiviteit van preventiemaatregelen* en *interventiestrategieën*. Daar komt bij dat de kennis over effectiviteit van beheersmaatregelen die wel beschikbaar is, onvoldoende wordt ontsloten voor werkenden en werkgevers.
- Er is nog onvoldoende inzicht in *perceptie en gedrag* van werkenden als aangrijpingspunt voor het (goed) gebruik van

preventiemaatregelen of het implementeren van interventie strategieën.

- Er is nog onvoldoende inzicht en ervaring in de succes- en faalfactoren voor implementatie van preventiemaatregelen in de bedrijfsvoering en verankering in innovatieprocessen van (ketens van) bedrijven. Het ontbreekt het bedrijfsleven vooral aan kennis en praktische handvatten voor het implementeren van 'Safe & Sustainable by Design' strategieën via bijvoorbeeld substitutie en eliminatie van stoffen.

Doelstellingen en Resultaten

Doelstelling 1: het ontsluiten van kennis over effectieve interventies voor werkenden en werkgevers. Resultaten:

- Een database met wetenschappelijk onderbouwde preventiemaatregelen, interventie strategieën en 'best practices' met hun effectiviteitswaarden en uitgesplitst naar bedrijfstakken en blootstellingsroutes.
- Orgaan of platform met onafhankelijke deskundigen voor het beoordelen en valideren van bestaande en nieuwe, in de praktijk beschikbare preventiemaatregelen, interventie strategieën en 'best practices'. Adviezen en beoordelingen vanuit dit platform zijn transparant en openbaar.

Doelstelling 2: meer inzicht krijgen in perceptie en gedrag als aanknopingspunt voor effectieve preventie. Resultaten:

- Een raamwerk met de sociaalpsychologische perspectieven en determinanten die een rol spelen in besluitvorming en gedrag omtrent blootstelling aan stoffen op het werk en toepassing van mogelijke preventiemaatregelen.

- Een database met wetenschappelijk onderbouwde strategieën en 'best practices' om preventief gedrag bij werkenden te bevorderen.

Doelstelling 3: kennisontwikkeling en -deling over het implementeren van 'Safe & Sustainable by Design' strategieën in bedrijven. Resultaten:

- Een raamwerk met richtinggevende principes voor 'Safe & Sustainable by Design' maatregelen zoals eliminatie of substitutie van een (groep) stof(fen) in (een keten van) bedrijven of sector.
- Een strategie voor het succesvol integreren van 'Safe & Sustainable by Design' maatregelen in de bedrijfsvoering en het innovatieproces van (ketens van) bedrijven of sectoren en uittesten in een eerste casus.
- Een wetenschappelijke publicatie over de valkuilen en kansen voor 'Safe & Sustainable by Design' op basis van de eerste analyses, waarbij de verbinding wordt gezocht met de huidige Europese discussies en onderzoeksactiviteiten op het gebied van Safe & Sustainable by Design.
- Een proeftuin met (keten van) bedrijven voor het gezamenlijk experimenteren, ontwikkelen en toetsen van Safe & Sustainable by Designmaatregelen.

Bovenstaande doelstellingen komen samen en worden ontsloten via een openbare kennishub voor gebruik door bedrijven, werkenden en professionals/onderzoekers. Hierbij is specifieke aandacht voor het ontsluiten van kennis richting werkenden in begrijpelijke/leken taal.

Activiteiten

Om deze doelen te behalen beogen wij in de periode 2023-2025 onderstaande activiteiten en producten op te leveren:

Activiteiten ten aanzien van effectiviteit preventiemaatregelen (Doelstelling 1):

- Inventarisatie van bestaande databases en (grijze) literatuur over preventiemaatregelen en interventie strategieën' en synthetiseren van de informatie in een openbaar doorzoekbare 'interventie database' (Externe partner, RIVM).
- Opzetten van een platform voor betrouwbare, transparante en onafhankelijke onderbouwing van 'best practices' en preventiemaatregelen. Het platform kan bestaande blootstellingsdata en informatie over scenario's en 'best practices' beoordelen of zelfstandig validatiestudies in het veld uitvoeren. Bij de opzet van de structuur en governance van dit Lexces platform wordt gebruik gemaakt van de ervaringen met Validatie en Innovatiepunt Asbest (VIP Asbest). Beoordeelde 'best practices' worden ontsloten via de 'interventie database' (Externe partner, RIVM).

Activiteiten ten aanzien van perceptie en gedrag (Doelstelling 2):

- Interviews met populaties praktijkstudenten en werkenden in 1 of enkele bedrijfstakken om voor doelgroep relevante perspectieven te identificeren inclusief werkgever/HR/teamleiders (RIVM, NCvB).
- Interviews met Arbo professionals om voor experts relevante perspectieven te identificeren (RIVM, NCvB).
- Twee literatuur reviews naar 1) de (sociaalpsychologische) perspectieven omtrent besluitvorming en preventief gedrag en 2) wetenschappelijk onderbouwde effectieve strategieën gericht op het bevorderen van preventief gedrag (RIVM, NCvB).

Activiteiten ten aanzien van 'Safe & Sustainable by Design' (Doelstelling 3):

- Ontwikkeling van een raamwerk voor Safe & Sustainable by Design in verbinding met de Nederlandse beleidsontwikkeling en internationale ontwikkelingen die momenteel plaatsvinden. Raamwerk heeft een technische kant (o.a. toxicologische afwegingen) maar ook sociaalwetenschappelijke aspecten als ketenaanpak, verantwoordelijkheidsverdeling in de keten, awareness, etc. (RIVM, Externe partner).
- Verkenning met en bij bedrijfsleven/keten (door middel van onder andere interviews, enquêtes, focusgroepen en/of workshops) over wat er al gebeurt op het gebied van Safe & Sustainable by Design, hoe is het proces vormgegeven, welke data en instrumenten worden gebruikt, hoe vindt communicatie in de keten plaats, rol en betrokkenheid management, etc.
- Opzetten van casuïstiek en toepassing van het raamwerk rond Safe & Sustainable by Design door middel van een proeftuin met een (keten van) bedrijven of sector (Externe partner, RIVM).
- Inbrengen en aanscherpen van onze eerste ervaringen in Europese discussies/activiteiten in het kader van de Chemical Strategy for Sustainability (RIVM).

Daarnaast wordt een specifieke Lexces webpagina opgezet om de functie van kennishub op het gebied van interventie strategieën en preventiemaatregelen vorm te geven. Hierbij is specifieke aandacht voor het ontsluiten van kennis richting werkenden in begrijpelijke taal en wordt getoetst of de informatie aansluit bij de behoefte van de doelgroep. Door: RIVM, NCvB.

Om de lange termijn doelstellingen te behalen zal het project ook na 2025 voortgezet worden.

Project 1.2

Inventarisatie van vóórkomen
gevaarlijke stoffen: nieuwe methodieken
(evidence synthesis)

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB RIVM

Projectleider: RIVM

● **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.

○ **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

○ **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Dit project richt zich op ontwikkeling van methodiek en het ontsluiten van data ten behoeve van de kennistoepassing (evidence synthesis). Het gaat daarbij om het benutten van AI-methodieken (bijvoorbeeld voor systematische reviews, evidence synthesis of Hazard/risico identificatie), Cochrane methode (voor systematic reviews) of andere methodes voor het integraal meewegen van preventie by design (bv transitievraagstukken).

- Welke mogelijkheden bieden nieuwe (AI) systemen (ASREVIEW, INDRA, AOP finder) om kennis over potentieel gevaarlijke stoffen en blootstelling vroegtijdig in kaart te brengen?
- Hoe kan AI binnen uiteenlopende databronnen (bv binnen de REACH kaders en VIB) benut worden ten behoeve van de hazard (bijvoorbeeld QSARs), blootstelling/gebruik (QSUR) en risico identificatie op basis van het vóórkomen van stoffen in producten?
- Hoe kan AI binnen uiteenlopende databronnen (bv binnen de REACH kaders en VIB) benut worden ten behoeve van identificatie van New and emerging risks (ten behoeve van project 2.2)?

De beoogde resultaten na 2 jaar zijn:

- Rapport over de mogelijkheid van ASREVIEW voor het opzetten van systematische reviews voor prioritaire stoffen binnen de regeling TSB (tegemoetkoming stoffengerelateerde beroepsziekten) en werkprogramma. Als eerste casus zullen we deze uitvoeren op Chroom-6. In deze casus zullen we bekijken hoe AI-tools zoals ASREVIEW kunnen helpen bij bestaande vormen van evidence syntheses zoals scoping en/of (Cochrane) systematische reviews.
- Voor elke beroepsziekte wordt een evidence synthese opgeleverd. Afhankelijk van de hoeveelheid informatie en complexiteit zal dit zijn in de vorm van een scoping review en/of (Cochrane) systematische review.

- Een Integrated Network and Dynamical Reasoning Assembler (INDRA) REACH-omgeving (Reading and Assembling Contextual and Holistic Mechanisms from Text) voor de prioritair stoffen binnen de TSB en werkprogramma.
- Het ontwikkelen van een AI-tool om relevante signalen m.b.t. hazards, blootstelling/gebruik en/of risico's te voorspellen op basis van bestaande gegevens over productsamenstellingen (binnen bv REACH en VIB), schadelijkheidsgegevens, en functionaliteit van ingrediënten.

Activiteiten

Activiteiten ten aanzien van tools voor het screenen van literatuur:

- Het opzetten van ASREVIEW voor het opzetten van systematische reviews voor prioritair stoffen binnen de TSB en werkprogramma. ASREVIEW is een AI-tool voor het screenen van de literatuur voor relevante informatie. Binnen deze activiteit zullen we ASREVIEW opstellen voor een tweetal casussen en bekijken wat de meerwaarde is van ASREVIEW in het identificeren, en samenbrengen van informatie uit de literatuur. Dit werk zal gedaan worden door partner IRAS. Daarnaast zal binnen het project 2.2 vroegsignalering van beroepsziekten geïnventariseerd worden welke screeningspools geschikt zijn om NERCs (New and Emerging Risks) op te pikken.
- Partner NCvB zal werken aan scoping of Cochrane review voor het identificeren van individuele factoren voor het verkrijgen en verloop van werkgerelateerde contact dermatitis.
- Rapportage over de mogelijkheden van ASREVIEW (of alternatieven) in het continue evalueren van de literatuur over gezondheidsrisico's ten gevolge van chemische blootstellingen en een tweetal rapporten die systematisch de evidentie van de casussen samenvat.
- Het opzetten en implementeren van het Integrated Network and Dynamical Reasoning Assembler (INDRA) REACH-omgeving (Reading and Assembling Contextual and Holistic Mechanisms from Text). In deze activiteit zullen we door kunstmatige intelligentie (AI) kennisgrafieken ontwikkelen om de bestaande humane, experimentele, en in-vivo informatie over de geprioriteerde stoffen in de TSB en werkprogramma systematisch bij elkaar te brengen. INDRA is een systeem dat via Natural Language Processing van de bestaande literatuur op een bepaald onderwerp combineert met bestaande databases over mechanistisch inzichten in cellulaire processen en de bijbehorende gezondheidseffecten. Via INDRA wordt mechanistische informatie uit meerdere bronnen gereduceerd, gestandaardiseerd en samengevoegd tot reeksen van beweringen met een indicatie van de sterkte van bijbehorend bewijs. Deze informatie kan in zogenaamde netwerkmodellen worden gevisualiseerd. Dit werk zal uitgevoerd worden door partner IRAS in samenwerking met een externe partner.
- Het ontwikkelen van een AI-tool om relevante signalen m.b.t. hazards, blootstelling/gebruik en/of risico's te voorspellen op basis van bestaande gegevens over productsamenstellingen, schadelijkheidsgegevens, en functionaliteit van ingrediënten. Binnen deze activiteit zullen we bestaande databases m.b.t. hazards (o.a. REACH) en productsamenstelling (VIB) en gebruik benutten (o.a. sectorspecifieke MSDS, CPDat, etc.). We zullen zowel gebruik maken van unsupervised learning – om relevante patronen en signalen te identificeren – en supervised learning technieken om mogelijke risico's en geschikte alternatieven te voorspellen. Hierin zal onder andere de focus liggen op de inzet van similarity approaches (read-across o.b.v. structuur en biologische eigenschappen) en QSURs (quantitative structure use relationships). Dit werk zal gedaan worden door partner RIVM.

Project 1.3

Gezondheidseffecten van werkgerelateerde blootstelling aan nanodeeltjes: een scoping review en onderzoeksdesign.

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB RIVM

Projectleider: PMA

- Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.
- Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.
- Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Nanodeeltjes zijn zeer kleine deeltjes (<100nm) die diep in de longen kunnen doordringen en via de bloedbaan terecht kunnen komen bij andere organen. Op de werkplek kunnen verschillende nanodeeltjes voorkomen. Zo worden op sommige werkplekken nanodeeltjes (nanomaterialen) bewust in het productieproces gebruikt terwijl in andere bedrijfstakken nanodeeltjes of ultrafijne stofdeeltjes als ongewenst bijproduct bij diverse productieprocessen ontstaan (bijvoorbeeld lasrook/lasdampen, dieselmotoremissies, vliegtuigmotoremissie, stof door mechanische bewerking van materialen). Nanodeeltjes hebben door hun grootte vaak unieke fysicochemische eigenschappen vergeleken met reguliere materialen en leiden daardoor mogelijk tot andere gezondheidseffecten. De exponentiele groei in het gebruik van nanotechnologie in onder andere de gezondheidszorg, landbouw, waterzuivering en verschillende industrieën, zorgt ervoor dat werknemers in toenemende mate blootgesteld kunnen worden aan nanodeeltjes.

Er is overtuigend en consistent bewijs dat korte termijn en langdurige blootstelling aan stofdeeltjes tot 2.5 micrometer (fijnstof) geassocieerd is met schadelijke gezondheidseffecten, waarbij ultrafijnstof nanodeeltjes mogelijk een belangrijke rol spelen. De wetenschappelijke kennis over mogelijke schadelijke effecten op de gezondheid van ultrafijnstof is echter beperkt. Ultrafijnstof en nanomaterialen delen (globaal) dezelfde pathofysiologische mechanisme die tot gezondheidsschade leiden, zoals oxidatieve stress en systemische inflammatie. Het is aannemelijk dat werknemers met blootstelling aan hoge concentraties nanodeeltjes (nanomaterialen of ultrafijnstof) een verhoogd risico lopen op blijvende gezondheidsschade. Om welke gezondheidsschade het precies gaat en op welke termijn na blootstelling of bij welke mate van blootstelling deze schade te verwachten is, is op dit moment nog niet geheel duidelijk.

Om meer inzicht te krijgen in de problematiek en om te komen tot passende epidemiologische studie designs waarmee kennisvragen kunnen worden gevuld, zal een scoping review gemaakt worden, en een haalbaarheidsstudie worden uitgevoerd naar de mogelijkheden van humaan epidemiologisch onderzoek naar ultrafijnstof en nanomaterialen.

Doelstellingen en Resultaten

Onderzoeksvragen:

4. Welke gezondheidseffecten door blootstelling aan nanomaterialen en UFP zijn reeds bekend, en hoe kunnen deze vroegtijdig opgespoord worden?
5. Wat zouden mogelijke studiedesigns en methodieken kunnen zijn om de effecten van nanomaterialen en UFP op de menselijke gezondheid te kunnen onderzoeken.

De beoogde resultaten na 2 jaar zijn:

1. Een review van de mogelijke nadelige gezondheidseffecten door blootstelling aan nanomaterialen en ultrafijnstof, en de methodieken voor vroegsignalering van deze gezondheidseffecten.
2. Een scopingsdocument over mogelijke studiedesigns om meer wetenschappelijke duiding te krijgen over de mogelijke humane gezondheidseffecten van werkgerelateerde blootstelling aan nanomaterialen en ultrafijnstof in verschillende sectoren in Nederland.

Activiteiten

1. Het analyseren van de nadelige gezondheidseffecten door blootstelling aan nanomaterialen of UFP, en de methodieken voor vroegsignalering van deze gezondheidseffecten (PMA, IRAS, RIVM).
2. Het maken van scopingsdocument over mogelijke studie-opzetten om meer wetenschappelijke duiding te krijgen over de mogelijke humane gezondheidseffecten van nanomaterialen en UFP in Nederland. (PMA, IRAS, RIVM).

Project 1.4

Innovatieve methoden voor vroegdetectie en interpretatie van chemische blootstelling met behulp van humaan biologische monitoring

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB
RIVM Externe partners

Projectleider: IRAS

Thema 1: Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffengerelateerde beroepsziekten.

Thema 2: Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

Thema 3: Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Dit project is gericht op het ontwikkelen en implementeren van nieuwe technologieën voor vroegsignalering van blootstelling. Het gaat daarbij om sensing met behulp van wearables, en biomonitoring.

Doelstellingen en Resultaten

Het project richt zich op de volgende vier vraagstellingen en hiermee verband houdende resultaten:

- Vraagstelling:** Welke mogelijkheden bieden nieuwe sensing technieken door middel van wearables voor vroegdetectie van chemische blootstellingen?
Resultaten: i) Een scoping document voor identificatie van wearables die ingezet kunnen worden binnen de arbozorg voor het vroeg signaleren van chemische blootstellingen; **ii)** toepassing van bestaande wearables zoals bijvoorbeeld silicone armbandjes of andere passieve samples voor chemische blootstelling metingen in pilotprojecten.
- Vraagstelling:** Welke mogelijkheden bieden nieuwe biomonitoringstechnieken voor vroegdetectie van chemische blootstellingen.
Resultaten: i) Het opzetten van een flexibel analytisch systeem voor het meten van bekende en onbekende chemische stoffen (en metabolieten) in biologische matrices. Het resultaat is een pipeline die duurzaam ingezet kan worden in de arbozorg; **ii)** Het ontwikkelen en testen van nieuwe collectie methodieken voor biologische samples (e.g. gedroogde bloed spots, mitra sticks (capillaire zelfbloedafname), interstitial fluids, haar, etc.). Het resultaat is het

vergemakkelijken van het verzamelen van biologisch materiaal voor humane biomonitoring.

3. **Vraagstelling:** het ontsluiten van al beschikbare biomonitoringsguidances en technieken voor de praktijk. De Gezondheidsraad werkt momenteel aan een toetsingskader waarmee op inzichtelijke en systematische manier kan worden afgeleid of voor een gegeven stof een wettelijke biologische grenswaarde van toegevoegde waarde is voor de bescherming van de gezondheid van werknemers in aanvulling op de luchtgrenswaarde.

Resultaat: Een overzicht van reeds beschikbare guidances voor biomonitoring van gevaarlijke stoffen.

4. **Vraagstelling:** hoe kan biomonitoring worden ingezet om zo vroeg mogelijk, nadat een stof op de markt is gebracht, een mogelijk gezondheidseffect te detecteren zodat maatregelen kunnen worden genomen?

In de nabije toekomst wordt het gebruik van proefdieren in het toxiciteitsonderzoek steeds meer afgebouwd. Daarvoor in de plaats komen NAMs (New Approach Methodologies). Daarbij wordt gebruik gemaakt van een combinatie van in vitro en in silico modellen om het risico van een stof in kaart te brengen voordat een stof op de markt wordt gebracht. De vraag is echter of met behulp van deze NAMs de gezondheidsrisico's voor de mens vooraf voldoende in kaart kunnen worden gebracht. Biologische monitoring kan een belangrijk instrument zijn om enerzijds de blootstelling te bewaken en mogelijke gezondheidsrisico's vroegtijdig op te sporen, en om anderzijds terugkoppeling te verschaffen om de vooraf op basis van NAMs opgestelde voorspellingen te verifiëren en te verfijnen.

Resultaat: Een inventarisatie van bouwstenen voor een monitoringsprogramma waarmee door middel van biologische

(effect) monitoring veiligheidsbeoordelingen op basis van NAMs kunnen worden geverifieerd en bewaakt en kunnen worden verbeterd.

Activiteiten

Vraagstelling 1

In deze activiteit staat de ontwikkeling en testen van wearables voor het meten van bekende en onbekende chemische stoffen op de werkplek centraal. Door het gebruik van wearables wordt het verzamelen van informatie over chemische stoffen op de werkplek vergemakkelijkt en wordt het handelingsperspectief van werkgevers, werknemers, en arboprofessionals verbeterd.

In diverse projecten is ervaring opgedaan met Polydimethylsiloxane (PDMS) wearables. In deze activiteit zullen we verschillende wearables op PDMS gebaseerd testen voor gebruik in de werkomgeving. Specifiek gaat het om PDMS-polsbandjes, en de PDMS 'Fresh-Air-Clip'. Beide systemen zijn reeds toegepast binnen de werkomgeving maar nog niet uitgebreid getest binnen de Nederlandse setting. Analyse van de PDMS zullen worden geïmplementeerd in de Exposoom-Scan faciliteit van de Universiteit Leiden en Utrecht (zie vraagstelling 2).

Vraagstelling 2

De ontwikkeling van een flexibel analytisch systeem voor het meten van bekende en onbekende chemische stoffen (en metabolieten) in biologische matrices zal worden geïmplementeerd binnen de bestaande open infrastructuur Exposoom-Scan (Leiden Universiteit, Utrecht Universiteit).

In dit onderzoek ontwikkelen we een gevoelige op massaspectrometrie gebaseerde meetmethode om bekende en onbekende chemische stoffen in biologische matrices (te beginnen met bloed) te kunnen opsporen. Technologieën gebaseerd op massa-spectrometrie bieden de mogelijkheid om te screenen op de aanwezigheid van gevaarlijke stoffen en biologische responses. Dit stelt gezondheidswerkers, regelgevende instanties en beleidsmakers in staat om i) risico's te evalueren voor werknemers in een bepaalde werkomgeving, ii) het bepalen van de prevalentie van chemische blootstellingen onder werknemers, en iii) om opkomende potentieel schadelijke chemicaliën vroegtijdig op te sporen.

In het kader van deze vraagstellingen zullen de volgende activiteiten worden verricht:

- **Activiteit 2.1** Bouwen van een computationele pijplijn om mogelijke blootstelling vroegtijdig te signaleren op basis van de aanwezigheid van mogelijke chemicaliën in een specifieke omgeving, zoals chemicaliën in een bedrijf waaraan een werknemer wordt blootgesteld. Deze blootstellingsinformatie kan worden gebruikt om een geïnformeerde risicobeoordeling te maken (Partner IRAS, RIVM).

Er zal een computationele pijplijn worden opgezet om mogelijke risico's te voorspellen als gevolg van chemicaliën die in een bedrijf worden gebruikt en mogelijke biotransformatie van deze chemicaliën. We zullen hier voortbouwen op bestaande workflows en in-silico-tools om risico's te voorspellen, zoals recentelijk geïmplementeerd in CECScreen. Eerst wordt een inventarisatie gemaakt van mogelijk gevaarlijke chemicaliën en blootstelling van werknemers in een bepaalde setting. Mogelijke metabolieten van de chemische stoffen worden voorspeld met behulp van BioTransformer.

- **Activiteit 2.2** Optimalisatie van een experimentele pijplijn om specifieke beroepsmatige blootstellingen te meten, inclusief metabolieten van potentieel gevaarlijke chemicaliën. (IRAS, externe partner). Er zal een analytische workflow worden opgezet om de screening op verdachte chemicaliën mogelijk te maken. De analytische workflow is gebaseerd op geavanceerde massaspectrometrie-technieken.
- **Activiteit 2.3** Pilotstudie ter evaluatie van de ontwikkelde pijplijn voor vroegtijdige opsporing van (potentieel gevaarlijke) chemische stoffen op de werkplek (Partner IRAS). Arbo Unie gaat in samenwerking met het IRAS een pilotonderzoek organiseren. Voor deze pilot wordt een drietal bedrijven geselecteerd door Arbo Unie/IRAS. Verschillende bedrijven hebben al interesse getoond in zo'n pilotstudie. In deze pilotstudie zullen onder toezicht van een bedrijfsarts biologische monsters worden afgenomen van werknemers en geanalyseerd met behulp van de ontwikkelde workflow om mogelijke blootstelling aan chemische stoffen op de werkplek vroegtijdig op te sporen, nog voordat er signalen van gezondheidseffecten zijn. Voor de pilotstudie verwachten we minimaal 150 personen te selecteren.

Vraagstelling 3

Ten behoeve van de ontsluiting van beschikbare (RIVM, externe partner) biomonitoringsguidances en technieken voor de praktijk zal:

- Een overzicht worden gemaakt van biologische grenswaarden afgeleid door SCOEL, GR, ANSES, DFG, HSE, NIOSH, etc inclusief het medium (bloed, urine, exhaled breath condensate, haar, anders).
- Nagegaan worden of het een gezondheidkundige grenswaarde betreft.
- Het soort biologische grenswaarde worden vermeld (BM, BEM).

- De onderbouwing van de afleiding van de biologische grenswaarde worden vermeld (op basis van een OEL, achtergrondconcentratie in de open populatie, anders).
- Voor cadmium en cadmiumverbindingen en voor MOCA een guidance worden ontwikkeld (methode monsternamen, analyse, interpretatie, communicatie op groepsniveau en individueel)
NB: dit zijn twee (groepen) stoffen waarvoor onlangs de GR heeft geadviseerd om biologische grenswaarden voor af te leiden en die mede aanleiding zijn voor de adviesvraag van de GR.

Vraagstelling 4

hoe kan biomonitoring worden ingezet om zo vroeg mogelijk, nadat een stof op de markt is gebracht, een mogelijk gezondheidseffect te detecteren zodat maatregelen kunnen worden genomen (RIVM, IRAS, Externe partner(s)).

Een expertgroep zal worden opgericht die een monitoringsprogramma op basis van een literatuurstudie uitwerkt en inricht. Hierbij zal uitdrukkelijk aansluiting gezocht worden bij (inter)nationale projecten zoals VHP4Safety, Ontox en RiskHunt3R, waar gewerkt wordt aan een risicobeoordelingsstrategie gebaseerd op NAMs.

Project 2.1

PMO-systematiek voor vroegdetectie van allergisch astma, contactdermatitis en silicose

Lexces Instituut(en):

● IRAS ● NKAL ● PMA ● NCvB
○ RIVM ● Externe partners

Projectleider: NKAL

○ **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.

● **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

○ **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Beroepsziekten kunnen worden voorkomen door gezondheidsbewaking of Preventief Medisch Onderzoek (PMO). PMO beschrijft een kwaliteitscirkel waar blootstellingsonderzoek, diagnostiek en behandeling, re-integratie, interventie (beheersmaatregelen) en monitoring integraal onderdeel van uitmaken. PMO is een dynamische preventiestrategie, die zich richt op alle medewerkers met een verhoogd risico en op de blootstelling, met als doel het voorkomen of het vroegtijdig opsporen van beroepsziekten als ook op het inzetten van interventie gericht op het verminderen van de blootstelling en het beperken van verdere gezondheidsschade.

PMO's worden door de bedrijfsarts uitgevoerd en is verankerd in de Arboret. Toch vinden PMO's weinig toepassing. Dit wordt mede veroorzaakt door:

- Het ontbreken van een goed overzicht waar en hoeveel werkenden waaraan worden blootgesteld en waar dus een PMO wenselijk is.
- Onvoldoende voorlichting aan werkgevers en werknemers.
- Onvoldoende scholing en kennis van arboprofessionals over vroegsignalering van beroepsziekten.
- Een gebrek aan evidence-based en beroeps-specifieke PMO's inclusief praktische materialen voor een efficiënte uitvoering.
- Knelpunten in de arbocuratieve zorg.

Op basis van een grofmazige 3D-matrix voor gevaarlijke stoffen, aantal blootgestelde medewerkers en het voorkomen van beroepsziekten (Lexces contouren werkprogramma April 2022) zal in de periode 2023-2025 worden gestart met het ontwikkelen van PMO-modules voor beroepsziekten van de longen door allergenen en silica; en van de huid door allergenen, uitgebreid met irritatieve stoffen.

PMO-module LONGEN

Allergenen – Allergisch beroepsastma

Beroepsmatige blootstelling is beschreven voor honderden inhalatie-allergenen. Blootstelling kan leiden tot sensibilisatie en het ontstaan van allergische aandoeningen, met name allergisch beroepsastma. Sinds ruim 10 jaar wordt een PMO uitgevoerd onder meer dan 7.000 ambachtelijke en industriële bakkers die is gebaseerd op een diagnostische regel op basis waarvan de kans op sensibilisatie door allergenen kan worden voorspeld op basis van een korte vragenlijst. Dit is in de CAO vastgelegd. Daarvoor is een database ontwikkeld met blootstellings- en medische gegevens, die bovendien is uitgebreid met een managementsysteem. Medische triage vindt plaats op basis van de uitkomsten van een gevalideerde vragenlijst die elke bakker om de 4 jaar ontvangt. Bakkers met een hoog risico op sensibilisatie worden verwezen naar de bakkerspoli. Mede omdat allergisch beroepsastma onder de Regeling TSB valt, is herkenning en adequate diagnostiek van groot belang. Het PMO voor de bakkers zal als voorbeeld dienen bij het inrichten van de PMO-module Longen voor blootstelling aan allergenen.

Silica (kristallijn kwarts) – Silicose

Blootstelling aan silica kan leiden tot silicose, COPD en longkanker. De gezondheidkundige en wettelijke grenswaarde is 0,075 mg/m³ en zal in de toekomst mogelijk verder verlaagd worden. Bij hoge blootstelling kan na 5 tot 15 jaar, en soms zelfs eerder, silicose ontstaan. Eerder uitgevoerde gezondheidsbewaking door NKAL in de bouwnijverheid, de keramische industrie en de productie van minerale grondstoffen hebben laten zien dat silicose relatief vaak voorkomt in hoog blootgestelde medewerkers. Daarbij werd gebruik gemaakt van medische triage op basis van de geschatte individuele cumulatieve blootstelling en een eenvoudige diagnostische regel. PMO is echter nog

nergens structureel ingevoerd. PMO voor silicose is een geschikt model voor andere interstitiële beroepslongaandoeningen (pneumoconiosen).

PMO-module HUID

Contacteczeem is de meest voorkomende beroepsgerelateerde huidaandoening. Ondanks behandeltechnieken blijkt contacteczeem vaak te neigen tot slechte genezing en chroniciteit, niet alleen in de werksituatie maar zelfs ook na het staken van de arbeid. In de PMO-module HUID zullen aan bod komen:

Irriterende stoffen – Irritatief contacteczeem

Het irritatief contacteczeem komt binnen de groep werkgerelateerde huidaandoeningen het meest voor en wordt veroorzaakt door langdurige en frequente blootstelling aan o.a. detergentia, shampoos, schuurmiddelen, oplosmiddelen.

Allergenen – Allergisch contacteczeem

Een allergisch contacteczeem treedt op indien een daartoe gesensibiliseerde patiënt met de 'allergene' stof in contact komt. Het klinisch beeld van een allergisch contacteczeem is in het algemeen niet van een irritatief contacteczeem te onderscheiden. In de PMO-module Huid zal de vroegsignalering van beide typen contacteczeem aan bod komen.

De grootste hindernis bij de preventie van contacteczeem is de late diagnose en een gebrek aan bewustzijn van de individuele gevoeligheid, blootstelling en preventiemaatregelen op zowel niveau van werknemer als werkgever. In PMO dient rekening gehouden te worden met de beroeps-specifieke risico's, percepties van werknemers en de mogelijkheden voor preventieve maatregelen gegeven het beroep.

Doelstellingen en Resultaten

Dit project is gericht op de volgende drie doelstellingen:

- **Ontwikkeling** van een blauwdruk voor beroepsziekte-specifieke PMO's voor huid en longen, inclusief instrumenten voor vroegsignalering en adviezen aan de hand van de arbeidshygiënische strategie om verdere blootstelling aan stof(fen) zoveel mogelijk te beperken of te voorkomen.
- **Operationalisatie** van PMO door middel van het ontwerpen van een flexibele database voor het beheer en verzamelen van data (voor het selecteren van werkenden, analyseren van resultaten van het PMO) en een managementsysteem (communicatie met werkenden, zoals oproepen en uitslagen).
- **Implementatie** van PMO door middel van het ontwerpen van een generieke aanpak met informatiematerialen, scholingsaanbod, praktische hulpmiddelen en implementatiestrategieën. Implementatie van een PMO in specifieke bedrijven of sectoren zal in (toekomstige) vervolgprojecten binnen de academische werkplaats (Lexces Arbo Academy) plaatsvinden, in de vorm van pilots.

De beoogde resultaten na twee jaar zijn:

- Blauwdruk PMO HUID en PMO LONGEN, met daarin:
 - Instrumenten voor het selecteren van risicopopulaties en werkenden at risk.
 - Instrumenten voor herkenning en vroegdiagnostiek.
 - Handreiking t.a.v. implementatie en mogelijke interventies.
- Voor het PMO HUID: informatie en trainingsmateriaal voor bedrijfsartsen in herkenning en preventie van contactdermatitis.
- Voor het PMO LONGEN: het ontwerp van een flexibele database van blootstellings- en medische gegevens die voldoet aan de eisen voor privacy en persoonsgegevens.

De kennis opgedaan bij beide PMO's zal worden uitgewisseld en na 2025 verder benut. Voor beide PMO's zal een plan worden opgeleverd voor vervolgactiviteiten in de periode na 2025, op zowel korte termijn (2025-2027) als langere termijn (2025-2035) om de doorontwikkeling, implementatie en uitvoering van de PMO-modules te faciliteren.

Activiteiten

PMO LONGEN – Allergisch beroepsastma en silicose

- Ontwikkeling Blauwdruk o.a. door middel van deskresearch, systematisch verzamelen en analyseren van relevante data, consultatie stakeholders (IRAS/NKAL).
- Operationalisatie PMO LONGEN: Ontwerpen van een flexibele database en managementsysteem (IRAS).

PMO HUID – Allergisch en irriterend contacteczeem

- Ontwikkeling Blauwdruk o.a. door middel van literatuuronderzoek, analyse van best practices en richtlijnen, consultatie stakeholders (NCvB).
- Operationalisatie PMO HUID o.a. door middel van literatuuronderzoek, (groeps)interviews met stakeholders, gebruikerservaringen (NCvB).

Project 2.2

Ontwikkeling systematiek voor vroegsignalering van beroepsziekten

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB RIVM

Projectleider: RIVM

Thema 1: Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.

Thema 2: Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

Thema 3: Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Vroeg signalering van beroepsziekten is één van de kerntaken van het Lexces. Het doel van vroeg signalering is het voorkómen van gezondheidseffecten/ziekte als gevolg van blootstelling aan gevaarlijke stoffen. Het gaat dan om het identificeren van New and Emerging Risks of Chemicals (NERCs) zodat preventieve maatregelen kunnen worden genomen. Het kan gaan over stoffen met onbekende gevaars-eigenschappen, een bekend gevaar maar een andere blootstelling, of gebruik of een verhoogd risico omdat meer mensen worden blootgesteld aan de NERC. Vroeg signalering kan op twee manieren worden aangevlogen:

- *Disease first methode*; volgens deze aanpak worden gezondheidseffecten of ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium gesignaleerd.
- *Risk first methode*; hier wordt uitgegaan van het potentiële gevaar van een stof en de blootstelling eraan.

Doelstellingen en Resultaten

Het doel van dit project is de signalen uit de verschillende systemen voor vroegsignalering te bundelen, zodat deze integraal kunnen worden benut in het Lexces.

Het project richt zich daartoe op de volgende vraagstellingen:

- Welke systemen voor vroegsignalering van beroepsziekten bestaan al?
- Welke systemen voor vroegsignalering van stoffen en advanced materials bestaan al?

- Welke gegevens uit deze vroegsignaleringen zijn relevant voor het Lexces?
- Hoe kunnen we de relevante signalen met elkaar verbinden?
- Hoe kunnen we de relevante signalen benutten voor het Lexces, en andersom, welke gegevens uit Lexces kunnen relevante signalen zijn voor de andere vroegsignaleringen?
- Welke afspraken moeten worden gemaakt tussen de diverse partijen die betrokken zijn bij de vroegsignaleringen om de verbinding met het Lexces en het benutten van elkaarssignalen te borgen?

Disease first methode

Verschillende soorten signalen kunnen hiervoor benut worden, bijvoorbeeld: veranderingen in het aantal meldingen van specifieke beroepsziekten, een stijging van de preventie van een bepaalde aandoening in een bepaalde beroepsgroep, nieuwe inzichten in de toxische effecten van bepaalde stoffen, etc. Een eerste signaal kan worden gedetecteerd middels tekst mining, data mining, casestudies of actieve detectie bv tijdens een periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek (PAGO). Na signaaldetectie is signaalversterking van belang. Daarbij is (inter)nationale samenwerking van groot belang en inmiddels bestaat er al een netwerk van onderzoekers die deze signaalversterking en onderzoek van een causaal verband tussen blootstelling en gezondheidseffect/ziekte tot doel hebben gesteld (MODERNET). Bij de disease first methode speelt vigilantie van bedrijfsarts, arbeidshygiënist en andere arbodeskundigen een grote rol omdat zij signalen uit het veld moeten signaleren en doorgeven voor nader onderzoek.

Door tijdig in te spelen op zulke signalen kan de preventie van beroepsziekten verbeterd worden. Bekende voorbeelden van systemen voor vroegsignalering van beroepsziekten zijn de New and Emerging Risks (NERCs) systematiek (onderdeel REACH, RIVM), Modernet, SIGNAAL, OccWatch en de Peilstations Intensief Melden (PIM) van het NCvB. Het project zal leiden tot:

- Een rapportage van inventarisatie van diverse systemen voor vroegsignalering van beroepsziekten en de beoogde koppeling met Lexces.
- Netwerkstructuur (bijvoorbeeld een platform) waarin de verschillende systemen voor vroegsignalering met elkaar worden verbonden en dat het structureel benutten van elkaars signalen faciliteert.

Risk first methode

Door uit te gaan van potentiële gevaarseigenschappen en blootstellingsgegevens kan vroegtijdig in het innovatieproces van nieuwe stoffen het risico op gezondheidseffecten worden ingeschat. Het onderzoeksvoorstel omvat:

- Het maken van een overzicht van beschikbare screeningstools waarmee NERCs kunnen worden opgepikt. Te denken valt aan bijvoorbeeld Early4Adma (voor het identificeren van advanced materials), en screeningstools die worden ingezet in het kader van nanotechnologie.
- Het toepassen van deze screeningstools op een advanced material; bijvoorbeeld het advanced material MXenes. MXenes zijn antibacterieel doordat ze de bacteriële celwand stuk prikken. Vraag is wat dit betekent voor bijvoorbeeld alveolaire macrofagen wanneer deze stof wordt ingeademd (link met projectvoorstel SSbD).

Omdat ook conventionele stoffen regelmatig een NERC blijken te zijn op basis van de disease first methode, kan de REACH en CLP-database mogelijk een bron zijn voor het opsporen van NERCs volgens de risk first methode. Daarom zal in dit project nauw worden samengewerkt met project 1.2, waar wordt gekeken naar:

- De inzet van artificial intelligence in de REACH en CLP-databases om inzicht te krijgen in gevaarseigenschappen van geregistreerd c.q. genotificeerde stoffen in relatie tot de branches waarin deze stoffen worden gebruikt.
- De inzet van artificial intelligence in de REACH database om inzicht te krijgen in de blootstelling (tonnage en PROCs) in relatie tot de gevaarseigenschappen van die stoffen.

Activiteiten

Stap 1: Inventarisatie van bestaande systemen voor vroegsignalering (2023).

Stap 2: Opzetten van een netwerkstructuur voor het verbinden van deze systemen voor vroegsignalering van beroepsziekten (2024).

Stap 3: Borgen van de netwerkstructuur voor het omgaan met vroegsignalen van beroepsziekten binnen Lexces (2025).

Project 3.1

Netwerkstructuur voor arbocuratieve samenwerking

Lexces Instituut(en):

● IRAS ● NKAL ● PMA ● NCvB
● RIVM ● Externe partners

Projectleider: PMA

○ **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.

○ **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

● **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Beroepsziekten zijn te voorkomen, maar vroege opsporing, diagnose en interventie stuiten op diverse obstakels. Deze zijn als volgt in te delen:

1. Signalen van een verhoogd risico op ziekte bij een werkende worden niet herkend.
2. Een ziekte bij een (ex) werkende wordt niet herkend als beroepsziekte.
3. De progressie van een ziekte bij een werkende wordt niet adequaat tegengegaan.

Deze obstakels zijn grotendeels gerelateerd aan gebrekkige samenwerking tussen diverse arbo- en zorgprofessionals. Voor goede herkenning van eerste symptomen van een mogelijke ziekte door de bedrijfsarts is nauwe samenwerking met de arbeidshygiënist nodig voor het beoordelen van blootstellingsrisico's. Voor het herkennen van een beroepsziekte heeft de behandelend arts (huisarts of medisch specialist) toegang nodig tot kennis over de gezondheidseffecten door blootstelling aan gevaarlijke stoffen en moet er een handelingsperspectief worden geboden. Dit vergt afstemming tussen de behandelend arts en de bedrijfsarts of arbeidshygiënist. Deze afstemming borgt ook dat er adequate maatregelen op de werkplek kunnen worden ingezet om progressie van de ziekte te voorkomen, naast de gebruikelijke medische behandeling voor de aandoening.

Het project netwerkstructuur beoogt een bijdrage te leveren aan verbetering van de onderlinge samenwerking met en tussen betrokken professionals van de bedrijfsgezondheidszorg en de reguliere eerste- en tweede lijn gezondheidszorg. Door het ontwikkelen van een netwerkstructuur en verschillende instrumenten stimuleren we laagdrempelig overleg, arbocuratieve samenwerking en uitwisseling van kennis.

De eerste twee jaren van het project richten zich met name op de ontwikkeling van de netwerkstructuur en van de instrumenten. Dit werk zal na afloop van de huidige subsidieperiode worden voortgezet met evaluatiestudies in jaar 3 en 4, om te kunnen aantonen of het zorgpad en de ontwikkelde instrumenten daadwerkelijk bijdragen aan vroegdiagnostiek en interventie, ter voorkoming van gezondheidsschade.

Doelstellingen en Resultaten

Doelstellingen:

A: Een landelijke en regionale infrastructuur voor multidisciplinair overleg (MDO) en verwijsmogelijkheden voor diagnostiek van werkgerelateerde longaandoeningen. Hierin zijn ten minste vertegenwoordigd de longarts, bedrijfsarts en arbeidshygiënist. Het uiteindelijke doel is een adequate en efficiënte begeleiding om bij alle werkende patiënten:

- Verdere progressie van klachten en gezondheidsschade te voorkomen.
- Ziekteverzuim en verlies van inkomen te voorkomen.
- Veilige en gezonde arbeidsomstandigheden te stimuleren.
- Invulling te geven aan de samenwerking tussen professionals in de arbocuratieve zorg.

B: Ontwikkelen van een Expertsysteem voor Beroepsmatige Blootstellingen (ESBB) dat zorgverleners ondersteunt bij de vroegsignalering van werkgerelateerde longaandoeningen. Het uiteindelijke doel is dit systeem te implementeren in de praktijk van de gespecialiseerde arbozorg en 1^e en 2^e lijn gezondheidszorg, en om deze door te ontwikkelen voor andere beroepsziekten.

C: Ontwikkelen en implementeren van een innovatief digitaal opsporingsinstrument voor werkgerelateerd contacteczeem dat bijdraagt aan de secundaire preventie (vroegsignalering) en vroege behandeling van werkgerelateerde huidproblemen. Het instrument zal zich richten op de noodzakelijke versterking van de arbocuratieve samenwerking tussen de bedrijfsarts, huisarts en dermatoloog.

D: Ontwikkelen en implementeren van een praktisch toepasbaar instrument voor een optimale vertaling van gezondheidsrisico's door blootstelling aan gevaarlijke stoffen op de werkplek naar herkenning van (vroeg) symptomen en beroepsziekten. Met dit instrument wordt de samenwerking tussen arbeidshygiënisten en bedrijfsartsen gestimuleerd om gezamenlijk deze symptomen ziekten te identificeren en tijdig (werkplek)maatregelen te initiëren. Het instrument beoogt ook bij te dragen aan de identificatie van (onbekende) chemische gevaren voor de gezondheid die aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit op de werkplek kunnen veroorzaken.

De beoogde resultaten binnen 2 jaar zijn:

- A. Een landelijke en regionale netwerkstructuur voor Multidisciplinair Overleg (MDO) voor werkgerelateerde longaandoeningen en verwijsmogelijkheden.
- B. Een webapplicatie die vroegsignalering van werkgerelateerde longaandoeningen ondersteunt door relevante informatie over blootstelling en gezondheidseffecten te presenteren met zoekfuncties voor de arts vanuit een aandoening en vanuit beroep.
- C. De contouren voor de ontwikkeling van een innovatief digitaal opsporingsinstrument voor werkgerelateerde contactdermatitis voor de bedrijfsarts, met de mogelijkheid om voegtijdig digitaal de huisarts of dermatoloog in te schakelen voor tijdige behandeling en deze te informeren over de mogelijke werkplekinterventies, diagnose en adviezen.

- D. Een prototype voor een generiek en praktisch toepasbaar instrument voor de bedrijfsarts en arbeidshygiënist voor de vertaling van de resultaten van de verdiepende RI&E gevaarlijke stoffen naar bruikbare informatie voor in de spreekkamer en ten behoeve van de PAGO.

Activiteiten

A. Een landelijke en regionale infrastructuur voor werkgerelateerde diagnostiek voor MDO (NKAL en PMA)

- Op basis van een reeds eerder ontwikkeld zorgpad voorbereiden en ontwikkelen van een MDO in een aantal regio's. Het MDO wordt ingericht vanuit de afdeling longziekten in een regionaal ziekenhuis dat samenwerkt met een expertisecentrum op het gebied van beroepsziekten.
- Opzet van een projectorganisatie ten behoeve van verbinding met stakeholders. In het tweede jaar wordt een haalbaarheidsstudie verricht waarbij potentiële barrières en bevorderende factoren voor verdere brede implementatie in de praktijk van een dergelijk multidisciplinair zorgpad wordt geëvalueerd.

B. Expertsysteem voor Beroepsmatige Blootstellingen (NKAL, IRAS)

- Verzamelen, uniformeren en integreren van databases voor gevaarlijke stoffen en gezondheidseffecten op de longen.
- Vertaling van kritische beroepen naar blootstelling(en) op beroep- of taakniveau.
- Ontwikkeling van het expertsysteem voor gebruik in de praktijk.
- Infrastructuur ontwerpen voor actualiseren en verwerken van terugkoppeling vanuit de gebruikers.

C. Vroegsignalering werkgerelateerde huidproblemen (PMA en Afdeling dermatologie A-UMC)

- Fase 1. Een systematisch literatuuronderzoek naar beschikbare diagnostische instrumenten.
- voor (werkgerelateerde) contactdermatitis in de eerste lijn.
- Fase 2: Volgens de principes van design thinking worden de contouren voor een nieuw digitaal instrument voor werkgerelateerde huidaandoeningen (WHA) ontwikkeld. Hiertoe worden diverse interviews en focusgroepen gehouden met de betrokken beroepsgroepen (bedrijfsartsen, huisartsen en dermatologen en IT-specialisten).

D. Stimuleren samenwerking bedrijfsarts en arbeidshygiënist bij blootstelling aan gevaarlijke stoffen op de werkplek (PMA en RIVM)

Fase 1. "Needs assessment":

- Interviews met professionals ten aanzien van de ervaren knelpunten in de praktijk voor het vertalen van blootstelling aan gevaarlijke stoffen naar het herkennen en opsporen van gezondheidsrisico's en de onderlinge samenwerking.
- Literatuuronderzoek naar de wijze waarop in andere landen een vertaling wordt gemaakt van een arbeidshygiënische risicobeoordeling naar het tijdig herkennen van risico's van vroege signalen door bedrijfsartsen.

Fase 2. Ontwikkeling prototype instrument:

- Het overkoepelende doel van het instrument (stimuleren van samenwerking tussen bedrijfsarts en arbeidshygiënist) wordt opgeknipt in verschillende meetbare veranderdoelen die kunnen bijdragen aan een beter in- en overzicht voor de bedrijfsarts op welke zaken hij/zij moet letten in de praktijk.

- Er wordt onderzocht of het mogelijk is de gezondheidseffecten te classificeren naar de aard van de blootstelling, en of een modulaire opbouw bijv. per sector haalbaar is.
- Gelijktijdig wordt gekeken welk instrumentarium er gekoppeld kan worden in de spreekkamer om de signalen op te vangen en/of te kijken of interne blootstelling (bijv. d.m.v. biomonitoring) van een medewerker daadwerkelijk beheerst is (borgingsstap zoals beschreven in het 4 stappenmodel in de Arbeidsinspectie).
- Prototype wordt voorgelegd aan bedrijfsartsen en arbeidshygiënist(en).

Project 3.2

Naar een leidraad voor beoordeling van kennis over blootstelling aan chemische stoffen en beroepsziekten en gebruik daarvan voor de TSB

Lexces Instituut(en):

● IRAS ● NKAL ● PMA ● NCvB
● RIVM ● Externe partners

Projectleider: IRAS

🔗 **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffengerelateerde beroepsziekten.

🔗 **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

● **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

In de publicatie van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten die met Lexces partners is opgesteld “Regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten: Protocollen en inrichten deskundigenpanels” zijn allerlei aspecten van de regeling TSB die in januari 2023 van start is gegaan uitgewerkt. Een belangrijk onderdeel vormde het opleveren van een generiek afwegingskader voor het op individueel niveau diagnosticeren van stoffengerelateerde beroepsziekten dat specifiek voor asbest en longkanker is uitgewerkt en gepubliceerd ([Rapport veroorzakingswaarschijnlijkheid afkappunt longkanker asbest 30nov22def.pdf \(lexces.nl\)](#)).

Dit heeft geleid tot een van de eerste adviezen van de adviescommissie Beroepsziekten van het MinSZW voor een benaderingswijze voor berekening van de minimale blootstelling in geval van zogenaamde multi-causale aandoeningen, aandoeningen met meerdere oorzaken dan blootstelling aan chemische stoffen in de werkomgeving alleen. Zowel in het Nederland alsook in het buitenland wordt bij multi-causale beroepsziekten veelal uitgegaan van de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid. In Nederland pakken onzekerheden niet ten nadele van de werknemer uit als uitwerking aan het begrip voorshands aannemelijk. Een aspect dat niet wordt meegewogen zijn verschillen in individuele gevoeligheid tussen werknemers. Op individueel niveau kunnen grote verschillen in risico bestaan bij een vergelijkbare blootstelling. Daarbij speelt mee wanneer de blootstelling heeft plaatsgevonden. Zo zijn er aanwijzingen dat blootstelling in de verschillende levensfasen een ander effect kunnen hebben. Tevens wordt gezien dat risico's vaak geringer zijn als veel tijd sinds de laatste blootstelling is verstreken. Deze factoren kunnen theoretisch meegenomen worden in de veroorzakingswaarschijnlijkheid maar het

is niet duidelijk of dit wezenlijk uitmaakt en of er voldoende basis is om dergelijke factoren mee te nemen in de berekening.

Tevens wordt in de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid geen rekening gehouden met meervoudige blootstellingen. Dit kan ertoe leiden dat iemand die blootgesteld is aan bijvoorbeeld silica en asbest voor beide blootstellingen een te lage veroorzakingswaarschijnlijkheid heeft maar dat het additieve effect mogelijk wel voldoende zou zijn voor een tegemoetkoming. Methodes moeten dus ontwikkeld worden waarin individuele gevoeligheid, tijdaspecten en meervoudige blootstellingen worden meegenomen in de berekening van de veroorzakingswaarschijnlijkheid.

De wijze om onzekerheden te verdisconteren is voor het specifieke geval van longkanker en blootstelling aan asbest uitgewerkt. Maar, rekening moet worden gehouden met stoffen waarvoor minder informatie beschikbaar is. Dit vraagt om uitwerking van een breder kader, voor verschillende niveaus van beschikbare informatie.

Er zijn alternatieve benaderingen ontwikkeld om de gezondheidslast op populatie maar ook op individueel niveau in kaart te brengen zoals het verlies van levensjaren, en vermindering van de levensverwachting als maten voor de gevolgen van een ziekte en als alternatief voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid (zie Greenland, Relation of Probability of Causation to Relative Risk and Doubling Dose: A Methodologic Error That Has Become a Social Problem, 1999). De bedoeling is om dit in kaart te brengen voor beroepsziekten en de bruikbaarheid hiervan te evalueren als indicatie van de veroorzakingswaarschijnlijkheid en ernst van een ziekte.

Voor blootstelling aan asbest geldt dat internationale en nationale blootstellingsgegevens al eerder zijn verzameld waardoor relatief snel overgegaan kon worden tot instelling van een tegemoetkomingsregeling. Voor andere stoffen is dit vaak minder ver ontwikkeld en is behoefte aan een leidraad hoe gegevens te verzamelen en gebruiken. Te verwachten is dat instelling van de TSB-regeling ook leidt tot het ontsluiten van meer Nederlandse gegevens via onderzoeksinstituten (waaronder ook TNO) en arbodiensten die blootstellingsgegevens zullen melden voor individuele TSB-dossierbeoordelingen. Hoe deze gegevens, die gaandeweg beschikbaar zullen komen, dienen te worden toegevoegd aan de TSB-databases vraagt ook om nadere uitwerking.

Doelstellingen en Resultaten

Doelstellingen van dit project zijn:

- Verkenning van de literatuur over veroorzakingswaarschijnlijkheid en alternatieven (verloren levensjaren, vermindering levensverwachting).
- Verkenning literatuur om aspecten die betrekking hebben op verschillen in individuele gevoeligheid in kaart te brengen en te onderzoeken of deze tot verfijning kunnen leiden van de huidige beoordelingssystematiek (link met NCvB project individuele gevoeligheid).
- Uitvoering van analyses op bestaande Nederlandse (cohort) studies en/of simulatiestudies om verschillende benaderingen als alternatief voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid te onderzoeken en te evalueren.
- Uitwerken van een benadering om blootstellingsgegevens te ontsluiten (aansluitend op het project Landschapsverkenning) voor TSB-regelingen.

Deze deelprojecten samen moeten leiden tot een leidraad voor de uitwerking van de TSB- regeling in geval van multicausale aandoeningen waarbij rekening gehouden wordt met verschil in beschikbare informatie tussen verschillende stoffen en toename van blootstellingsinformatie door gevalbeoordelingen die het geval zijn van introductie van de TSB-regeling voor nieuwe beroepsziekten.

- Verkenning van frameworks en tools om te komen tot causale afwegingen. Verschillende (inter)nationale organisaties zijn belegd met het evalueren van de risico's van chemische stoffen (bijv. GR, IARC, GR, NTP, (RAC-)ECHA, EFSA etc.). Het Lexces zal zich zo veel mogelijk aansluiten bij deze programma's om kwaliteit en consistentie te borgen. Echter, te verwachten is dat rond vroege signalering van risico's het Lexces vooruit zal lopen op evaluaties van deze programma's. Het is daarom van belang dat het Lexces een leidraad ontwikkeld over hoe binnen het Lexces gegevens uit verschillende informatiebronnen worden geïnterpreteerd, hoe men komt tot een evidence synthesis (Weight-of-Evidence), en hoe nieuwe risk assessment tools (bijv. AOPS) kunnen worden ingezet.

Activiteiten

- Literatuuronderzoek veroorzakingswaarschijnlijkheid en alternatieven (IRAS en een externe partner).
- Literatuuronderzoek individuele gevoeligheid (IRAS, NCvB, RIVM).
- Analyse epidemiologische gegevens cohortstudies (Externe partner, IRAS).
- Uitwerken benadering ontsluiten blootstellingsgegevens en actualisatie Job Exposure Matrices met aanvullende Nederlandse gegevens verkregen uit TSB en andere ontsluitingsactiviteiten (IRAS, RIVM).
- Concept leidraad TSB voor multicausale aandoeningen (alle partners).
- Concept leidraad voor evidence synthese en causaliteit (alle partners).

Project 3.3

Diagnostische biomarkers voor werkgerelateerd contacteczeem

Lexces Instituut(en):

IRAS NKAL PMA NCvB RIVM

Projectleider: NCvB

- Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffen-gerelateerde beroepsziekten.
- Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.
- Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Contacteczeem (CE) is een veel voorkomende beroepsziekte. CE is een inflammatoire huidaandoening die ontstaat door direct huid-contact met irritantia (irritatief contacteczeem, ICE) of allergenen (allergisch contacteczeem, ACE). ICE en ACE hebben een verschillende pathofysiologie met ziekte-specifieke veranderingen in huidbarrière en immuunrespons. Echter, de klinische presentatie van ICE en ACE is niet te onderscheiden. Daarnaast worden in een werksetting soms meerdere irritantia en allergenen tegelijkertijd gebruikt waardoor de diagnostiek van werkgerelateerde CE verder wordt bemoeilijkt. De diagnostiek wordt nog complexer als een individu atopische eczeem (AE) heeft, wat op klinische gronden niet kan worden onderscheiden van CE.

Het onderscheid tussen ACE en ICE wordt gemaakt met behulp van huid patchtests waarbij wordt gezocht naar uitlokkende allergenen om de diagnose ACE te bevestigen dan wel te verwerpen. De uitkomsten en interpretatie van de patchtest zijn niet altijd eenduidig. Een positieve patchtest betekent dat de patiënt gesensibiliseerd is aan een bepaald allergeen, echter geeft geen uitsluitel over een causaal verband tussen een specifieke allergeen en het ontstaan van huidafwijkingen. Ook komen – door verschillende biologische en methodologische redenen – vals positieve en vals negatieve testuitslagen voor.

Doelstellingen en Resultaten

Gezien de diagnostische uitdagingen voor het vaststellen van individuele causaliteit en preventieve adviezen, is er behoefte aan het ontwikkelen van aanvullende diagnostische hulpmiddelen voor CE. Dit project beoogt identificatie en validatie van specifieke diagnostische

biomarkers te bewerkstelligen om beter onderscheid te maken tussen ICE, ACE en AE. Tevens wordt gezocht naar allergeen-specifieke biomarkers om vast te stellen of één of meerdere positieve patchtest reacties zijn toe te schrijven aan het allergeen verantwoordelijk voor ACD. De biomarkers worden gebruikt voor een eerste differentiatie tussen ICE, ACE en AE, en in het geval van ACE voor de interpretatie van de patchtest.

Dit projectvoorstel bouwt voort op recente onderzoeksresultaten uit transcriptomica, proteomica en genexpressie studies waarin specifieke biomarkers van CE en AE zijn geïdentificeerd, veelal bepaald met huidbiopsies. Echter, om de implementatie van diagnostische biomarkers beter toepasbaar te maken in de klinische arbeidsgeneeskunde wordt in dit project gebruik gemaakt van niet-invasieve tape-strips van de bovenste huidlaag.

De beoogde resultaten van dit project zijn:

- Literatuuroverzicht en selectie van kandidaat biomarkers voor ICE, ACE en AE gebaseerd op transcriptomic, proteomic en genexpressieanalyses uit huidbiopsie studies.
- Biomarker profielen in de huid van de patiënten die middels patchtests zijn blootgesteld aan werk gerelateerde allergenen en irritantia.
- Biomarker profielen in de huid van patiënten met gediagnosticeerde AE, ICE en ACE.
- Identificeren van geschikte biomarker(s) om onderscheid te maken tussen AE, ICE en ACE.
- Identificeren van allergeen-specifieke biomarkers voor patiënten met ACE.

- Protocol opzet voor het bepalen van biomarkers met non-invasieve huiddiagnostiek van CE in een arbeidsgeneeskundige setting (dermatologie en allergologie polikliniek).

Activiteiten

1. Verkenning van de literatuur over biomarkers van ICE, ACE en AE (PhD student NCvB) en selectie van de kandidaten biomarkers.
2. Identificatie van diagnostische biomarkers:
 - Het verzamelen van de huidmonsters bij patiënten die routine patchtests met allergenen en irritantia ondergaan, en in patiënten met AE. (NCvB, externe partners).
 - Het uitvoeren van de laboratoriumanalyses inclusief bepaling van morfologische – en moleculaire markers van de huidbarrière en immuunrespons met behulp van respectievelijk atoomkrachtmicroscopie en proteomica.
 - Data-analyse en ontwikkeling van voorspellende modellen.
3. Validatie van biomarkers in patiënten met bevestigde ICE, ACE of AE:
 - Het verzamelen van de SC monsters bij patiënten met gediagnosticeerde ICE, ACE of AE.
 - Het uitvoeren van de laboratoriumanalyses (zie 2).
 - Data-analyse om biomarker set te valideren.

Project 3.4

Ontwikkelen van een kwantitatieve methode van historische blootstelling-schatting aan oplosmiddelen

Lexces Instituut(en):

● IRAS ○ NKAL ● PMA ○ NCvB ○ RIVM

Projectleider: PMA

○ **Thema 1:** Het verzamelen, ontwikkelen en delen van kennis gericht op het voorkomen of beperken van stoffengerelateerde beroepsziekten.

○ **Thema 2:** Het ondersteunen van activiteiten gericht op vroegsignalering van stoffengerelateerde beroepsziekten.

● **Thema 3:** Het ontwikkelen van kennis met betrekking tot de medische diagnostiek en behandelmethoden voor het functioneren van de (arbeids) geneeskundige zorg in relatie tot stoffengerelateerde beroepsziekten.

Introductie

Er is behoefte aan een gevalideerde schattingsmethodiek voor historische blootstelling aan chemische stoffen voor de diagnostiek van stoffengerelateerde beroepsziekten. Dit omdat vaak geen historische werkplek-specifieke meetgegevens beschikbaar zijn en werkplekken of bedrijven niet meer bestaan. De uitkomst van het project is van groot belang omdat in Nederland weinig gevalideerde historische blootstelling schattings- of bepalingsmethodieken bekend zijn, naast die van het Solvent Team voor organische oplosmiddelen (Fransman et al. 2002), de lasrook-assistent voor lassen (Huizer et al. 2007) en het werk van Oostendorp en Kromhout die een algemene schattingsmethodiek ontwikkelde voor het Ministerie van SZW in de tachtiger jaren (Kromhout et al. 1987). De historische blootstelling schattingsmethodiek aan organische oplosmiddelen kan als model en voorbeeld dienen voor het ontwikkelen van een standaard methodiek voor het schatten van de historische blootstelling nodig voor de diagnostiek van beroepsziekten waarvoor historische meetgegevens ontbreken. Ook is dit van belang in het kader van de TSB-regeling bij de beoordeling van stoffengerelateerde beroepsziekten.

Doelstellingen en Resultaten

Dit project streeft ernaar:

- De mate van overeenkomst van de schattingsmethodiek voor historische blootstelling aan oplosmiddelen met beschikbare meetgegevens te onderzoeken.
- Te onderzoeken of de historische blootstelling meer objectief en kwantitatief kan worden geschat op basis van beschikbare meetgegevens (Burstyn & Kromhout, 2002).

- Te onderzoeken of deze manier van schatten van historische blootstelling model kan staan voor het schatten van blootstelling voor andere stoffengerelateerde beroepsziekten.

De beoogde resultaten van dit project binnen de looptijd van deze subsidie zijn:

- Een model om de historische blootstelling aan oplosmiddelen voor een individu of groep snel en kwantitatief te kunnen schatten.
- Een voorstel voor een vereenvoudiging in het bepalen van de historische blootstelling en daarmee een efficiency slag te slaan.

Activiteiten

In dit onderzoek zullen 100 arbeidsanamneses met de bijbehorende gevalideerde blootstellingsscores aan oplosmiddelen vergeleken worden met schattingen op basis van een statistisch model afgeleid van persoonlijke blootstellingsmetingen voor vijf belangrijke beroepen met blootstelling aan oplosmiddelen. Elke arbeidsanamnese bevat onder andere een uitgebreide beschrijving van de (historische en huidige) werkervaring met de jaartallen, waaruit de werkactiviteiten bestaan, hoe de arbeidsomstandigheden zijn (geweest), de acute intoxicatieverschijnselen en hobby's. Daarnaast worden ook meestal de datum van afname van de arbeidsanamnese weergegeven en door het Solvent Team ingeschatte blootstellingscategorie. Het beoordelingsformulier dat ingevuld is door de arbeidshygiënist, bevat voor elke blootstellingsfactor (de blootstellingsduur (in solventjaren), de vluchtigheid van een stof, de toepassingsfactor, de piekblootstellingen, het gebruik van persoonlijke beschermingsmaatregelen (PBM) en de ventilatie) een wegingsfactor. De wegingsfactoren worden voor elke werkperiode van een individu geschat en vervolgens

met elkaar vermenigvuldigd. Sommatie over alle werkperiodes resulteert uiteindelijk in een totale geschatte semi-kwantitatieve blootstellingsscore (PMA).

Deze semi-kwantitatieve schattingen zullen worden vergeleken met kwantitatieve schattingen van tolueenjaren geschat op basis van een algoritme afgeleid van een statistisch model van historische persoonlijke blootstellingsmetingen van tolueen in verschillen bedrijven en bedrijfstakken (IRAS).

Vervolgens worden de Solvent Team somscores per beroep (werkperiode) en de cumulatieve scores per individu vergeleken met de (cumulatieve) tolueenschattingen (IRAS).

In de tweede fase van dit project, die plaatsvindt buiten de scope van deze subsidie periode, zal de huidige database verder worden uitgebreid met meer recentere tolueen metingen en met persoonlijke metingen van andere oplosmiddelen. Het algoritme zal hiermee worden verfijnd en bruikbaar worden gemaakt voor meerdere beroepen dan de oorspronkelijke vijf beroepen met blootstelling aan oplosmiddelen. Hiermee beogen we uiteindelijk te komen tot:

- Een voorstel voor onderscheidende grenswaarden van blootstelling in zowel het kwantitatieve als het semi-kwantitatieve model.
- Een modelmatige benadering voor een schattingsmethodiek voor historische blootstelling van individuele (ex-) werknemers voor andere stoffengerelateerde beroepsziekten.

Meer informatie en contact

Wilt u meer weten over ons werk-
programma of over het Lexces?
Kijk dan op onze [website](#).

Heeft u een specifieke vraag?
Dan kunt u ons mailen via
info@lexces.nl.

www.lexces.nl

