Rapportage: overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten

Van:	Projectgroep: “Kennisinfrastructuur stoffengerelateerde beroepsziekten” NCvB/PMA: dr. Sanja Kezic, dr. Monique Derikx, drs. Marijke Schutte, drs. Gert van der Laan, dr. Henk van der Molen IRAS: dr. Susan Peters, dr. Johan Ohlander, prof. dr. ir. Dick Heederik NKAL: dr. Jos Rooijackers RIVM: dr. Nicole Palmen, drs. Koen Verbist
Aan:	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid
Datum:	13 juli 2022

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave 1

Samenvatting 3

Aanleiding en opdracht 3

Methode 3

Resultaten 4

Conclusie 4

1. Inleiding 5

1.1 Aanleiding en context 5

1.2 Opdracht en aanpak 5

2. Methode 7

2.1 Opstellen eerste, voorlopige overzicht ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten 7

2.1.1 Bronnenonderzoek 7

2.1.2 Indeling van stoffengerelateerde beroepsziekten per orgaansysteem 7

2.1.3 Eerste selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten gebaseerd op het aantal tegemoetkomingen in landen met een bestaand systeem voor toekenning van beroepsziekten 8

2.1.4 Beoordeling van geselecteerde ziektes aan de hand van de causaliteit op groepsniveau en de ernst van de ziekte 8

2.1.5 Categorisatie van causaliteit op individueel niveau 8

2.2 Inschatting van de te verwachten tegemoetkomingen voor de geselecteerde ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten 9

2.3 Opstellen afwegingskader voor stoffengerelateerde beroepsziekten 9

3. Resultaten 10

3.1 Overzicht ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten 10

3.1.1 Bronnenonderzoek 11

3.1.2 Indeling van stoffengerelateerde beroepsziekten per orgaansysteem 11

3.1.3 Selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten gebaseerd op het aantal toekenningen in landen met een bestaand systeem voor toekenning van beroepsziekten 11

3.1.4 Beoordeling van geselecteerde beroepsziekten aan de hand van de causaliteit op groepsniveau en de ernst van de ziekte 12

3.1.5 Categorisatie van causaliteit op individueel niveau 12

3.1.6 overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten 13

3.1.7 Beschrijving geselecteerde stoffengerelateerde beroepsziekten 18

3.2 Uitgebreide lijst van stoffen die een beroepsziekte kunnen veroorzaken 27
3.3 Verwachte aantallen tegemoetkomingen op basis van buitenlandse cijfers 28
3.3.1 Kanttekeningen in het algemeen 29
3.3.2 Kanttekeningen per ziekte 29
3.4 Notitie over causaliteit en beroepsziekten: naar een afwegingskader voor het landelijk expertise centrum stoffen-gerelateerde beroepsziekten 33
3.4.1 Inleiding en achtergrond 33
3.4.2 Causaliteit op populatieniveau 34
3.4.3 Beoordeling causaliteit op individueel niveau 35
3.4.4 Gebruik van de veroorzakingswaarschijnlijkheid 37
3.4.5 Andere aandoeningen dan tumoren 39
3.4.6 Andere Nederlandse praktijken van individuele gevalsbeoordeling 43
3.4.7 Discussie en conclusies notitie causaliteit beroepsziekten 43
4. Conclusie en beschouwing 46
Referenties 47
Bijlage I. Methode en uitleg uitgebreide lijst van stoffen 54
Bijlage II. Overzicht geraadpleegde lijsten met beroepsziekten 56
Bijlage III. Lijst van prioritaire stoffengroepen 57
Bijlage IV. Overzicht beroepsziekten uit internationale lijsten 58
Bijlage V. Overzicht beroepsziekten geëxtraheerd uit internationale lijsten (Long list) met exclusie/inclusie criteria 65
Bijlage VI. Top 15 stoffengerelateerde beroepsziekten Duitsland en Frankrijk 73
Bijlage VII. Aantallen tegemoetkomingen in Duitsland Frankijk en België in 2018 74

Samenvatting

AANLEIDING EN OPDRACHT

Mensen die door hun werk met gevaarlijke stoffen gezondheidsschade hebben opgelopen en die deze schade willen verhalen op hun (ex-)werkgever, krijgen in Nederland vaak te maken met een moeilijke en langlopende rechtsgang met een vaak ongewisse uitkomst.

Om de schadeafhandeling bij beroepsziekten als gevolg van blootstelling aan gevaarlijke stoffen beter te organiseren is de commissie Vergemakkelijking Schadeafhandeling Beroepsziekten ("commissie Heerts") ingesteld en gevraagd hierover advies uit te brengen. Zij heeft aanbevolen om een tegemoetkomingsregeling voor slachtoffers van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten te initiëren. Eén van de grondslagen van deze regeling is een lijst van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten.

De Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) heeft het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) opdracht gegeven om invulling te geven aan de lijst in overleg en samenwerking met de andere kernpartijen die zullen participeren in het Landelijk Expertise Centrum Stoffengerelateerde Beroepsziekten (LEC-SB). De andere partijen zijn de Polikliniek Mens en Arbeid (PMA), het *Institute for Risk Assessment Sciences* (IRAS), het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Gezamenlijk vormden zij voor deze opdracht de projectgroep 'Kennisinfrastructuur stoffengerelateerde beroepsziekten'. Het NCvB heeft deze opdracht in samenspraak met het Ministerie van SZW en de andere partners uit de projectgroep verdeeld in drie onderdelen: (1) opstellen van een eerste werkbare lijst stoffengerelateerde beroepsziekten; (2) inschatting maken van de te verwachten tegemoetkomingen voor deze eerste lijst van stoffengerelateerde beroepsziekten; (3) opstellen van een afwegingskader voor stoffengerelateerde beroepsziekten.

Deze rapportage bevat een overzicht, classificatie en afwegingskader ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten. Het overzicht heeft op dit moment een voorlopig karakter en is dynamisch.

METHODE

Om tot een voorlopig overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten in Nederland te komen zijn onderstaande stappen gevolgd:

(1) Bronnenonderzoek van bestaande internationale lijsten van stoffengerelateerde beroepsziekten;
(2) Indelen van stoffengerelateerde beroepsziekten uit de bestaande lijsten;
(3) Selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten gebaseerd op het aantal gecompenseerde claims in de ons omringende landen met een bestaand systeem voor toekenning van beroepsziekten;
(4) Beoordeling van geselecteerde beroepsziekten op basis van causaliteit op groepsniveau en de ernst van de ziekte;

Voor de inschatting van de te verwachten tegemoetkomingen is een extrapolatie gedaan van gecompenseerde claims in Duitsland, Frankrijk en België naar de Nederlandse populatie.

Het afwegingskader voor vaststellen van stoffengerelateerde beroepsziekten werd opgezet op basis van epidemiologische en medische literatuur over de bewijslast voor causaliteit op populatieniveau en de mate van zekerheid over de causaliteit op individueel niveau.

RESULTATEN

Overzicht stoffengerelateerde beroepsziekten

De projectgroep heeft een overzicht met vijftien ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten opgesteld waaronder long- en huidziekten en maligniteiten. Voor twee stoffengerelateerde beroepsziekten bestaat er in Nederland al een tegemoetkomingsregeling. Het gaat daarbij om de ziekte asbestose en het mesothelioom. Het overzicht heeft een voorlopig karakter en is dynamisch.
In overleg met de projectgroep en klinische experts is gekozen om een beroepsziektelijst op te stellen die uitgaat van een specifieke medische diagnose, zoals die gezien wordt bij de beroepsziektemeldingen van het NCvB en zoals die ook gesteld zal gaan worden door de diagnosticerend medisch specialist. Deze specifieke medische diagnose is het uitgangspunt voor de individuele beoordeling of er sprake is van een stoffengerelateerde beroepsziekte.

Geschatte aantal tegemoetkomingen voor ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten in Nederland

Extrapolatie van het aantal gecompenseerde beroepsziekten uit België, Duitsland en Frankrijk naar de Nederlandse situatie is een grove benadering onder andere door verschillen in criteria, beoordelingssystematiek en registratie. Het grootste aantal tegemoetkomingen kan volgens extrapolatie naar de Nederlandse situatie verwacht worden voor de longziekten pleurale plaques en pleurale fibrose (Interstitiële longziekten, 276), mesothelioom (240) en asbest-gerelateerde longkanker (186).

Afwegingskader vaststellen van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten

Er is een notitie opgesteld die als leidraad kan dienen bij het vaststellen of de aandoening behandeld moet worden als mono- of multicausaal en welke blootstellingsinformatie verzameld moet worden om tot afhandeling van de tegemoetkoming te komen. Gebaseerd op de bewijslast voor causaliteit op populatieniveau en mate van zekerheid over de causaliteit op individueel niveau worden beroepsziekten in vier categorieën ingedeeld:

(1) er is op populatieniveau sprake van een causale relatie tussen ziekte en blootstelling én causaliteit is op individueel niveau met voldoende zekerheid vast te stellen;
(2) er is op populatieniveau sprake van een causale relatie tussen ziekte en blootstelling én op individueel niveau is dit niet eenvoudig vast te stellen anders dan met een veroorzakingswaarschijnlijkheid;
(3) er is op populatieniveau sprake van een causale relatie, maar een afweging van de causale relatie op individueel niveau is (nog) niet vast te stellen;
(4) er is (nog) geen sprake van een causale relatie op populatieniveau.

Deze classificatie kan verder gebruikt worden voor de prioritering van beroepsziekten voor een soepele start van de tegemoetkomingsregeling voor slachtoffers van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten.

CONCLUSIE

Het opgestelde overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten bevat vijftien beroepsziekten waaronder longziekten, huidziekten, en kanker. Het overzicht heeft een voorlopig en dynamisch karakter. Gebaseerd op de bewijslast voor causaliteit op populatieniveau en mate van zekerheid over de causaliteit op individueel niveau zijn beroepsziekten geclassificeerd in vier categorieën met afwegingskaders voor vaststelling van een stoffengerelateerde beroepsziekte.

1. Inleiding

1.1 Aanleiding en context

Mensen die door hun werk met gevaarlijke stoffen gezondheidsschade hebben opgelopen en die schade willen verhalen op hun (ex-)werkgever, krijgen in Nederland vaak te maken met een moeilijke en langlopende rechtsgang met een vaak ongewisse uitkomst. Om dit proces te vergemakkelijken heeft de commissie Vergemakkelijking Schadeafhandeling Beroepsziekten ("commissie Heerts") hierover een advies uitgebracht in 2020.[1] Eén van de overgenomen aanbevelingen betreft het opstellen van een tegemoetkomingsregeling voor mensen met ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten. Het streven is dat deze regeling per 1 juli 2022 van start gaat.

Het doel van deze regeling is een maatschappelijke erkenning van (ex-)werkenden die gezondheidsschade hebben opgelopen door hun werk als gevolg van blootstelling aan gevaarlijke stoffen in de werkomgeving. Eén van de grondslagen van deze regeling is het opstellen van een overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten in Nederland.

De heer Bruins, in zijn hoedanigheid van verkenner, heeft geadviseerd deze onder te brengen bij een op te richten Landelijk Expertise Centrum-Stoffengerelateerde Beroepsziekten (LEC-SB). Vooruitlopend hierop heeft hij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), als een van de beoogde kernpartijen van het LEC-SB, gevraagd de werkzaamheden ter hand te nemen om te komen tot een eerste versie van deze lijst. Hetzelfde geldt voor een register van deskundigen, waaruit panels kunnen worden gevormd. Deze panels geven advies over individuele aanvragen voor de tegemoetkomingsregeling. De panelleden zijn deskundigen op het terrein van medische diagnostiek en blootstellingsrisico's.

De Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) heeft deze adviezen overgenomen en het NCvB gevraagd om concreet vorm en invulling te geven aan de lijst en de panels, in overleg en samenwerking met de andere kernpartijen die deelnemen in het LEC-SB, te weten de Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) van het Amsterdam UMC, het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht, het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
In de periode van september tot en met december 2021 heeft het NCvB in samenwerking met bovenvermelde kernpartners gewerkt aan een overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten waarvan in deze eindrapportage verslag wordt gedaan.

1.2 Opdracht en aanpak

Via opdrachtverlening (referentie 2021-0000121380) is door het Ministerie van SZW op 1 september 2021 aan het NCvB als penvoerder goedkeuring verleend voor het projectvoorstel 'Kennisinfrastructuur stoffengerelateerde beroepsziekten'. Daarin is opdracht gegeven tot het opstellen van een eerste werkbare lijst van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten conform een op te stellen plan van aanpak. In de rapportage is ook een inschatting van te verwachten claims en een afwegingskader voor het vaststellen van de ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten opgenomen.
SZW geeft aan dat een eerste lijst stoffengerelateerde beroepsziekten als bijlage bij de ministeriële regeling wordt gevoegd, op basis waarvan tegemoetkoming aan slachtoffers kan plaats vinden. Als vertrekpunt is gevraagd de Internationale Arbeidsorganisatie (ILO)-lijst van beroepsziekten te hanteren en deze stapsgewijs om te werken naar de Nederlandse situatie. Het opgestelde overzicht zal na de

oprichting van het LEC-SB verder worden vervolmaakt en geactualiseerd op basis van nieuwe wetenschappelijke inzichten.

Het NCvB heeft deze opdracht in samenspraak met SZW, PMA, IRAS, NKAL en RIVM verdeeld in drie onderdelen:

(1) Het opstellen van een voorlopig overzicht ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten in Nederland;
(2) Een inschatting maken van de te verwachten tegemoetkomingen aan de hand van het overzicht;
(3) Het opstellen van een afwegingskader voor stoffengerelateerde beroepsziekten.

2. Methode

2.1 Opstellen eerste, voorlopige overzicht ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten

Om tot een eerst overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten te komen zijn onderstaande stappen als basis genomen:

(1) bronnenonderzoek met het doel bestaande lijsten van stoffengerelateerde beroepsziekten en stoffen die kunnen leiden tot beroepsziekten te inventariseren;
(2) indeling van stoffengerelateerde beroepsziekten geëxtraheerd uit de bestaande lijsten per orgaansysteem;
(3) eerste selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten gebaseerd op het aantal claims in landen met een bestaand systeem voor toekenning van beroepsziekten;
(4) beoordeling van geselecteerde ziektes aan de hand van de causaliteit op groepsniveau en de ernst van de ziekte;
(5) categorisatie van causaliteit op individueel niveau.

Deze stappen worden hieronder achtereenvolgens beschreven.

2.1.1 BRONNENONDERZOEK

Naast de ILO-lijst[2, 3], die als vertrekpunt diende in de opdracht van het Ministerie SZW, zijn de volgende bronnen verzameld en geëvalueerd: de actuele lijsten van beroepsziekten in Duitsland[4], België[5], Frankrijk[6], het Verenigd Koninkrijk (VK)[7], Denemarken[8] en lijst van de Europese Commissie (EC)[9]. Daarnaast is voor beroepskankers de IARC-lijst[10, 11] van werkgerelateerde kankerverwekkende stoffen geraadpleegd.

Een uitgebreide lijst van stoffen die kunnen leiden tot beroepsziekten is samengesteld op basis van een aantal bestaande lijsten, aangevuld met achterliggend literatuuronderzoek. De volgende lijsten en bronnen zijn daarvoor geraadpleegd: IARC beroepsmatige kankerverwekkende stoffen [10], lijst van beroepsallergenen (IRAS intern rapport), RIVM lijst van zeer zorgwekkende stoffen,[12] *New and Emerging Risks of Chemicals* (NERCs) database, REACH lijsten, EU-CLP (classificatie en *labelling inventory*) database [13] en de Sociaal Economische Raad (SER)-website voor de grenswaarden.[14]
De aanpak voor de totstandkoming van deze lijst is beschreven in Bijlage I.

2.1.2 INDELING VAN STOFFENGERELATEERDE BEROEPSZIEKTEN PER ORGAANSYSTEEM

Stoffengerelateerde beroepsziekten die in de geraadpleegde en verzamelde lijsten van beroepsziekten (zie 2.1.1) zijn gevonden werden ingedeeld in vier clusters: longziekten, huidziekten, neurologische aandoeningen en maligniteiten. Taxonomie (indeling van ziekten naar medische classificatie) van de ziekten werd uitgevoerd door de projectgroep van het NCvB en is geverifieerd door klinische experts[1].
De keuze voor deze clusters was pragmatisch en werd mede gebaseerd op de registratie aantallen van de beroepsziekten in Nederland (NCvB) en in het buitenland. Verder is rekening gehouden met de medische expertise die aanwezig was bij de deelnemende instituten in de projectgroep.

[1] Met dank aan: dr. Gerard Hageman (neuroloog, Medisch Spectrum Twente) en prof. dr. Thomas Rustemeyer (dermatoloog, Amsterdam UMC)

2.1.3 Eerste selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten gebaseerd op het aantal tegemoetkomingen in landen met een bestaand systeem voor toekenning van beroepsziekten

De eerste selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten werd gebaseerd op het aantal compensaties in landen met een bestaand systeem voor toekenning van beroepsziekten. De keuze van landen was afhankelijk van de beschikbaarheid van de gegevens over de compensatietoekenning, en criteria die worden gebruikt om de lijst van de beroepsziekten en toekenningen vast te stellen. Voor vergelijking werd het jaar 2018 gekozen, omdat de kans bestond dat de registratie van de gegevens in 2019 en 2020 werden beïnvloed door de COVID-19 pandemie.

2.1.4 Beoordeling van geselecteerde ziektes aan de hand van de causaliteit op groepsniveau en de ernst van de ziekte

Causaliteit op groepsniveau werd beoordeeld aan de hand van de literatuurgegevens over verhoogde risico's op de beroepsziekte bij het werken met (blootstelling aan) schadelijke stoffen. Associatiematen (relatief risico, gestandaardiseerd relatief risico (SRR), odds ratio, hazards rate) van een statistisch significant verhoogd risico op ziekte bij een bepaalde stof werden op basis van wetenschappelijke literatuur (minimaal één referentie) als voldoende geacht om een beroepsziekte te selecteren. De associatiematen werden bij voorkeur gebaseerd op een systematische review gevolgd door een meta-analyse of systematische review dat deel uitmaakt van een wetenschappelijk consensusrapport (bijvoorbeeld Gezondheidsraad-rapporten, of *Opinions* van de SCOEL (The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits en RAC ECHA (The Committee for Risk Assessment (RAC).

Voor de maligniteiten werd er een cross-check gedaan met de beroepskankers op de IARC-lijst opgesteld door Loomis et al.[10] Deze lijst is afgeleid van de IARC-lijst van kankerverwekkende stoffen en bevat beroepsgerelateerde vormen van kanker waarvoor voldoende wetenschappelijk bewijs bestaat om de stof als humaan carcinogeen te classificeren (Klasse 1) en dit bewijs is volledig of deels verkregen uit epidemiologische studies bij blootgestelde werknemers. Alleen beroepskankers met een beschikbare kwantitatieve associatie tussen expositie (stoffen) en respons (ziekte) werden geïncludeerd.

De ernst van de ziekte werd met behulp van wetenschappelijke literatuur beoordeeld vanuit zowel medisch als maatschappelijk perspectief. Op individueel niveau werd gekeken naar de ernst van de ziekte (medische classificatiesysteem en/of stadia), de prognose van de ziekte (mortaliteit en het beloop van de aandoening en het effect van behandeling in termen van reversibiliteit, chronisch intermitterend, progressief), en het verlies in kwaliteit van leven. Voor sociaal-maatschappelijke impact werd gekeken naar de prevalente en de incidentie van de aandoening, de zorgkosten en de kosten als gevolg van bijvoorbeeld verzuim, arbeidsongeschiktheid en re-integratie. Voor de beoordeling van de ernst van de ziekte werd een pragmatische benadering gekozen: in de literatuur gerapporteerde (minimaal één referentie) nadelige effecten op het individueel en maatschappelijk niveau werd als voldoende geacht om ziekten aan te merken als ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten.

2.1.5 Categorisatie van causaliteit op individueel niveau

Beoordeling van de causaliteit op individueel niveau werd gebaseerd op de medische en wetenschappeljke literatuur en consensus van de projectgroep.
De door de projectgroep geselecteerde stoffengerelateerde beroepsziekten worden ingedeeld in vier categorieën aan de hand van de bewijslast over populatiecausaliteit en mate van zekerheid van de causaliteit op individueel niveau. De afwegingskaders voor het vaststellen van individuele causaliteit zijn beschreven in paragraaf 3.4.

2.2 Inschatting van de te verwachten tegemoetkomingen voor de geselecteerde ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten

Om een inschatting te kunnen maken van het te verwachten aantal tegemoetkomingen werd op het voorlopige overzicht van beroepsziekten gekeken naar de aantallen van gecompenseerde patiënten in Duitsland, Frankrijk en België in het jaar 2018. Bij de extrapolatie naar de Nederlandse situatie werd rekening gehouden met de omvang van de werkende populatie. Voor verduidelijking en aanvullende statistische informatie zijn experts bij relevante instanties in Duitsland, Frankrijk en België geraadpleegd[2]

2.3 Opstellen afwegingskader voor stoffengerelateerde beroepsziekten

Voor de opzet van een afwegingskader voor het vaststellen van stoffengerelateerde beroepsziekten werd een op epidemiologische en medische literatuur gebaseerde notitie opgesteld die tevens als afstemmingsdocument diende voor overleg met het Ministerie van SZW en de Gezondheidsraad. Het begrip causaliteit werd beschreven alsmede hoe het concept zich vanuit medisch en epidemiologische wetenschappelijke literatuur heeft ontwikkeld en wordt toegepast bij beroepsziekten.

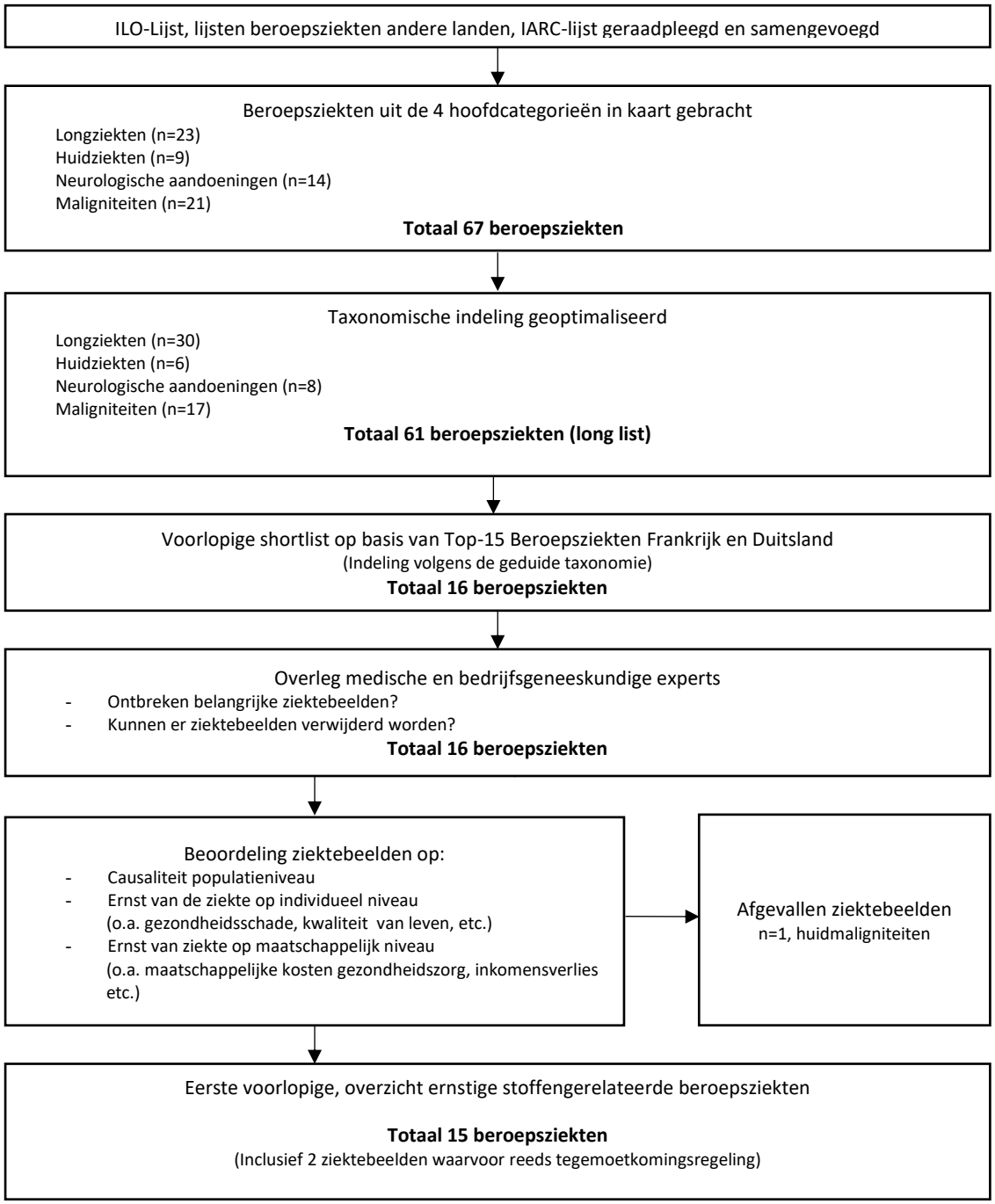
[2] Met dank aan: Andreas Kranig en Stephanie Schneider (German Social Accident Insurance, DGUV Duitsland), Christine Kieffer (Observatory and resource centre, Eurogip France), Vincent Bonneterre (Universiteit van Grenoble), Ingrid le Roux en Isabelle Binard (Federaal agentschap voor beroepsrisico's, Fedris, België).

3. Resultaten

3.1 Overzicht ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten

In de volgende paragrafen worden de stappen bij het opstellen van het overzicht stoffengerelateerde beroepsziekten beschreven. Het proces is schematisch weergegeven in het stroomdiagram (fig. 1).

Figuur 1. Stroomdiagram overzicht ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten in Nederland:



3.1.1 BRONNENONDERZOEK

De geraadpleegde lijsten van beroepsziekten betreffen, zoals beschreven in de methode (zie 2.1.1), de ILO-lijst[2, 3], en de lijsten van Duitsland[4], België[5], Frankrijk[6], het VK[7], Denemarken[8] en de EC-lijst[9]. Deze lijsten zijn gebundeld in één Excel-bestand en een samenvatting is opgenomen in de bijlagen (zie Bijlage II). De lijst van stoffen die beroepsziekten kunnen veroorzaken is een niet-limitatieve lijst die periodiek kan worden bijgewerkt. Geïnventariseerde lijsten bevatten informatie over gezondheidseffecten van de stof (bijvoorbeeld allergeen, carcinogeen, neurotoxisch, reproductie-toxisch), relevante blootstellingsroutes (inhalatoir, dermaal, oraal), waar de blootstelling voorkomt (beroep/proces) en de grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling. De lijst is, gezien de grootte ervan met zo'n 798 stoffen, niet toegevoegd aan deze rapportage, maar is indien gewenst op te vragen bij de projectgroep. Een lijst van prioritaire stoffengroepen is opgenomen in Bijlage III.

3.1.2 INDELING VAN STOFFENGERELATEERDE BEROEPSZIEKTEN PER ORGAANSYSTEEM

Na bundeling van de geraadpleegde en verzamelde lijsten van beroepsziekten (zie 3.1.1), zijn de gevonden ziektebeelden ingedeeld in de clusters longziekten, huidziekten, neurologische aandoeningen en kanker (Zie Bijlage IV). Opvallend is dat binnen de geraadpleegde lijsten onderlinge verschillen bestaan qua voorkomen van bepaalde ziektebeelden maar ook wat betreft de taxonomische indeling van de beroepsziekten. Daarnaast wordt er geen eenduidige indeling van de beroepsziekten aangehouden. Er worden bijvoorbeeld zowel overkoepelende ziektecategorieën geduid (bijvoorbeeld: *obstructive lung diseases*), als ook specifieke ziektebeelden (bijvoorbeeld: silicosis), maar ook stoffen die ziektebeelden kunnen veroorzaken zonder dat er een specifieke ziekte wordt beschreven.

In overleg met de projectgroep en klinische experts is ervoor gekozen om een overzicht van beroepsziekten te maken waarbij wordt uitgegaan van een specifieke medische diagnose zoals die gezien wordt bij de beroepsziektemeldingen van het NCvB, en zoals die gesteld zal gaan worden door de diagnosticerend medisch specialist. Deze specifieke medische diagnose is immers ook het uitgangspunt waaruit beoordeeld zal worden of er sprake is van een stoffengerelateerde beroepsziekte. Deze werkwijze heeft geleid tot een lijst van 61 beroepsziekten (de uitgebreide lijst; longlist), zie Bijlage V).

3.1.3 SELECTIE VAN STOFFENGERELATEERDE BEROEPSZIEKTEN GEBASEERD OP HET AANTAL TOEKENNINGEN IN LANDEN MET EEN BESTAAND SYSTEEM VOOR TOEKENNING VAN BEROEPSZIEKTEN

De eerste selectie van stoffengerelateerde beroepsziekten is gedaan op basis van het aantal toekenningen in Duitsland (DGUV; German Social Accident Insurance) en Frankrijk (INRS, Institut National de la Recherche Scientifique). De gegevens van deze lijsten waren het meest compleet en onderbouwd met criteria voor het vaststellen van een stoffengerelateerde beroepsziekten.
Uit deze registraties hebben we voor elk land een top 15 gedestilleerd (zie Bijlage VI), en deze lijst is gebruikt voor de eerste selectie stoffengerelateerde beroepsziekten.
Hoewel ook hier verschillen werden gezien in de taxonomische indeling kwamen dezelfde ziektebeelden naar voren. De beroepsziekten op de longlist zijn vergeleken met de top 15 en met het aanhouden van de eigen taxonomische indeling resulteerde dit in tien hoofdgroepen van beroepsziekten (zie Bijlage V). Sommige van deze hoofdgroepen kunnen echter op basis van etiologie, klinisch beeld en diagnostiek verder onderverdeeld worden in subdiagnoses. Hierdoor zijn er 16 stoffengerelateerde beroepsziekten geselecteerd (voorlopige shortlist).

Na het opstellen van een eerste voorlopige shortlist van beroepsziekten heeft er overleg plaatsgevonden met meerdere medische- en bedrijfsgeneeskundige experts op het gebied van beroepsziekten. Dit om na

te gaan of zij op basis van hun professionele ervaring en kennis er nog ziektebeelden waren waarvan zij het nodig achtten dat deze werden toegevoegd aan de lijst. Uiteindelijk heeft dit geen verandering gebracht in het aantal en in de specifieke ziektebeelden.

3.1.4 Beoordeling van geselecteerde beroepsziekten aan de hand van de causaliteit op groepsniveau en de ernst van de ziekte

3.1.4.1 Causaliteit op groepsniveau

Voor alle beroepsziekten op de voorlopige shortlist, met uitzondering van huidkanker, werd voldoende bewijs gevonden voor een causaal verband tussen de stoffen en de benoemde beroepsziekte.
Voor huidkanker kon dit bewijs niet bevestigd worden ondanks dat huidkanker, veroorzaakt door aromatische koolwaterstoffen (o.a. teer), in top 15 van geclaimde beroepsziekten in Duitsland en Frankrijk staat. Een recente systematische review met meta-analyse concludeert dat de bewijslast voor een causale relatie ontbreekt.[15] Daarnaast is er volgens de IARC-lijst [10] geen kwantitatieve relatie voor huidkanker veroorzaakt door blootstelling aan teer.[16]
Gezien deze bevindingen is ervoor gekozen om huidkanker door stoffen weg te laten uit de voorlopige shortlist (figuur 1) waardoor het eerste voorlopige overzicht op 15 stoffengerelateerde beroepsziekten uitkomt.

3.1.4.2 Ernst van de ziekte

De parameters van de ernst die in de literatuur beschreven worden verschillen per ziekte. De meest onderzochte parameter voor individuele ernst is kwaliteit van leven en verlies van inkomen, terwijl het op maatschappelijk niveau vooral gaat om directe en indirecte economische gevolgen veroorzaakt door zorgkosten en ziekteverzuim. Literatuurgegevens over de causaliteit en ernst van de ziekte van de beroepsziekten op de shortlist staan beschreven in paragraaf 3.1.7. Alle beroepsziekten op de shortlist kunnen volgens de literatuur als ernstig beschouwd worden.

3.1.5 Categorisatie van causaliteit op individueel niveau

Op het niveau van de individuele causaliteit is een indeling in vier categorieën (zie tabel 1) toegevoegd waarmee inzichtelijk is gemaakt in hoeverre de causaliteit op individueel niveau te bepalen is voor een specifiek ziektebeeld. In paragraaf 3.4 wordt hier nader op ingegaan.

Tabel 1. Categorieën van beroepsziekten met afwegingskaders van causaliteit voor vaststelling van een stoffengerelateerde beroepsziekte.

Categorie 1	Er is op populatieniveau sprake van een causale relatie tussen ziekte en blootstelling én causaliteit is op individueel niveau met voldoende zekerheid vast te stellen
Categorie 2	Er is op populatieniveau sprake van een causale relatie tussen ziekte en blootstelling én op individueel niveau is dit niet eenvoudig vast te stellen anders dan met een veroorzakingswaarschijnlijkheid
Categorie 3	Er is op populatieniveau sprake van een causale relatie maar een afweging van de causale relatie op individueel niveau is (nog) niet vast te stellen
Categorie 4	Er is geen sprake op populatieniveau van een causale relatie

3.1.6 OVERZICHT VAN ERNSTIGE STOFFENGERELATEERDE BEROEPSZIEKTEN

Bovengenoemde stappen hebben geleid tot een eerste, voorlopige overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten. Dit overzicht bevat in totaal vijftien ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten (zie tabel 2).

Voor twee van de stoffengerelateerde beroepsziekten uit dit overzicht bestaat er al een tegemoetkomingsregeling. Het gaat daarbij om de ziekte asbestose en het mesothelioom. Deze twee ziektebeelden zijn om deze redenen in deze rapportage niet verder uitgewerkt.

Naast de beroepsziekten bevat de tabel gegevens over:
(1) de stof(groep) die kan leiden tot een specifieke beroepsziekte;
(2) aanwezigheid op de top 15-lijst van gecompenseerde beroepsziekten in Duitsland en Frankrijk in 2018;
(3) bewezen causaliteit op populatie en individueel niveau;
(4) aanwezigheid van indicatoren voor de ernst van de ziekte op individueel en maatschappelijk niveau.
Wanneer een ziekte voldeed aan de selectiecriteria of wanneer er voldoende informatie over een bepaalde variabele is gevonden, wordt een “+” toegekend. Wanneer er daarentegen een gebrek is aan bewijs of aan onderliggende publicaties wordt een “?” toegekend.

Tabel 2. Overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten aangegeven als hoofd- en subcategorie van de ziekte. In deze tabel zijn verdere gegevens te vinden van de prioritaire[1] stoffen of stofgroepen die beroepsziekte kunnen veroorzaken, het vóórkomen van de ziektebeelden in de Top-15 van Duitsland (DE) en Frankrijk (F), en bewijslast[2] voor de causale relatie op populatie- en individueel niveau (met duiding van de eerdere beschreven categorieën[3]) en de ernst van de aandoening op individueel en maatschappelijk niveau.

Ziekte - Hoofdcategorie	**Ziekte - subcategorie**	**Prioritaire stoffen(groepen)**	**Top 15 beroeps-ziekten**		**Causaliteit**		**Ernst**	
			DE	**F**	**Populatie**	**Individueel**	**Individueel niveau**	**Maatschap-pelijk niveau**
1. Contact dermatitis	1. Allergische contact dermatitis	Allergenen	+	+	+	+ Cat. 1	+	+
	2. Niet-allergische contact dermatitis	Oplosmiddelen Gewasbeschermingsmiddelen, biociden en schoonmaakmiddelen Silica	+	+	+	+/? Cat. 1/2	+	+
2. Rhinitis/ rhinosinusitus	3. Allergische rhinitis/ rhinosinusitis	Allergenen	+	+	+	+ Cat 1	+	+
3. Astma	4. Allergisch astma	Allergenen	+	+	+	+ Cat. 1	+	+

Ziekte - Hoofdcategorie	Ziekte - subcategorie	Prioritaire stoffen(groepen)	Top 15 beroeps-ziekten		Causaliteit		Ernst	
			DE	F	Populatie	Individueel	Individueel niveau	Maatschap-pelijk niveau
	5. Niet-allergisch / irritant induced astma RADS / Acute irritant induced	Isocyanaten Houtstof Lasrook Oplosmiddelen; Gewasbeschermingsmiddelen, biociden en schoonmaakmiddelen Biologisch/organisch stof Individuele stoffen, die niet goed passen in de matrix	+	+	+	+/? Cat. 1/2	+	+
4. COPD en emfyseem	6. Chronische bronchitis COPD Emfyseem (incl. OB) (Toxische) (tracheo)bronchiolitis en pneumonitis	Lasrook Silica Metaalstof Biologisch/organisch stof Individuele stoffen, die niet goed passen in de matrix	+	+	+	? Cat 2/3	+	+
5. Interstitiële longziekten	7. Silicose	Silica	+	+	+	+ Cat. 1	+	+
	8. Asbestose	Asbest	+	+	+	+ Cat. 1	+	+
	9. Pneumoconiose (overig)	Metaalstof Allergenen Individuele stoffen, die niet goed passen in de matrix	-	+	+	+/? Cat. 1/2/3	+	+

Ziekte - Hoofdcategorie	Ziekte - subcategorie	Prioritaire stoffen(groepen)	Top 15 beroeps-ziekten		Causaliteit		Ernst	
			DE	F	Populatie	Individueel	Individueel niveau	Maatschap-pelijk niveau
	10. Extrinsieke Allergische Alveolitis/ Hypersensitivity Pneumonitis	Isocyanaten Allergenen Biologisch/organisch stof	+	+	+	+/? Cat. 1	+	+
6.Longkanker	11.Longkanker	Lasrook Dieselmotoremissie Oplosmiddelen Silica Metaalstof Asbest	+	+	+	+/? Cat. 1/2/3	+	+
7. Blaaskanker	12. Blaaskanker	Dieselmotoremissie Oplosmiddelen	+	+	+	? Cat. 2/3	+	+
8. Hematologische maligniteiten	13. Leukemie Lymfomen (Non-Hodgkin lymfoom, Hodgkin lymfoom, etc); Anders (multiple myoom, myelodysplastisch syndroom)	Oplosmiddelen Gewasbeschermingsmiddelen, biociden en schoonmaakmiddelen Cytostatica	+	+	+	?/- Cat 2/3	+	+

Ziekte - Hoofdcategorie	Ziekte - subcategorie	Prioritaire stoffen(groepen)	Top 15 beroeps-ziekten		Causaliteit		Ernst	
			DE	F	Populatie	Individueel	Individueel niveau	Maatschap-pelijk niveau
9. Neusholte- en neusbijholtekanker Nasopharynx	14. Neusholte- en neusbijholtekanker Nasopharynx	Oplosmiddelen Metalen Houtstof Individuele stoffen	+	+	+	+/? Cat. 1/2	+	+
Ad 5. Interstitiële longziekten	Ad 8. Asbestose*	Asbest	+	+	+	+	+	+
10. Mesothelioom*	15. Mesothelioom*	Asbest	+	+	+	+	+	+

[1] De lijst van prioritaire stoffen of stofgroepen die een specifieke beroepsziekte kunnen veroorzaken (bijlage III).

[2] Bewijslast classificatie: (+) er is voldoende informatie of bewijslast aanwezig; (?) informatie niet volledig aanwezig of er is onvoldoende bewijslast; (-) er is onvoldoende informatie of bewijslast.

[3] Categorieën zoals beschreven in paragraaf 3.1.5.

*Ziektebeelden waarvoor al een tegemoetkomingsregeling bestaat

3.1.7 BESCHRIJVING GESELECTEERDE STOFFENGERELATEERDE BEROEPSZIEKTEN

In de volgende paragrafen zal een verdere beschrijving per ziektebeeld worden gegeven.

Contactdermatitis (contacteczeem)
Contactdermatitis (CD), ook wel contacteczeem genoemd, is een ontstekingsreactie van de huid als gevolg van direct huidcontact met chemische stoffen of andere beschadigende factoren. Het is één van de meest voorkomende beroepsziekten. De belangrijkste symptomen zijn roodheid, jeuk en schilfers en blaasjes op de huid.[17] Beroeps CD wordt uitgelokt door werkomstandigheden. Het kan echter ook zo zijn dat het al aanwezige eczeem verergert door blootstelling aan deze stoffen tijdens werk of door werkomstandigheden, dit wordt werkgerelateerd CD of ook wel *work-aggravated dermatitis* genoemd.[18]
CD heeft impact op zowel de werkgever, de werknemer als de maatschappij, waaronder verminderde werkproductiviteit, kwaliteit van leven, verlies van baan, langdurig verzuim, en zorgkosten.[19-23]
Onderscheid wordt gemaakt in allergische - en irritatieve contactdermatitis (respectievelijk ACD en ICD), waarbij op de werkplek ICD veel vaker voorkomt dan ACD.[17]

Allergisch contacteczeem (ACD)
Huidblootstelling aan contactallergenen zoals nikkel, chroom, isothiazolinonen, rubberversnellers, epoxyharsen en acrylaten kan leiden tot sensibilisatie en bij herhaalde huidcontact tot een allergische reactie. Blootstelling aan deze stoffen komt met name voor bij diverse beroepen zoals kappers, bakkers en zorgmedewerkers. De causaliteit op populatieniveau is bewezen.[24, 25]
De diagnose wordt gesteld op basis van lichamelijk onderzoek. Daarnaast dient de anamnese informatie te bieden over de mogelijke blootstellingen aan contactallergenen zowel thuis als op het werk en dient de blootstelling te worden nagegaan. Allergisch contacteczeem (ACD) kan met name vastgesteld worden door plakproeven op de huid. Bij deze plakproeven wordt een allergeen direct op de huid aangebracht. Als iemand gesensibiliseerd is voor deze stof zal dat leiden tot een zichtbare reactie die vergelijkbaar is met het oorspronkelijke eczeem. Individuele causaliteit voor ACD is dus met voldoende waarschijnlijkheid vast te stellen en valt daarmee in categorie 1. Er zijn zowel nationaal als internationaal verschillende diagnostische richtlijnen beschikbaar.[17, 18, 24, 26, 27]

Irritatief contacteczeem (ICD)
Irritatief contacteczeem (ICD) ontstaat vaak als gevolg van een cumulatieve schade aan de huidbarrière door blootstelling aan irritatieve stoffen. Blootstelling van de huid aan water, zeep en oplosmiddelen zijn de belangrijkste etiologische factoren bij ICD.[17, 28] Ook hier wordt een verhoogd risico waargenomen bij kappers en zorgmedewerkers. Ondanks de verschillen in de etiologie, zijn ACD en ICD door lichamelijk onderzoek niet van elkaar te onderscheiden en tonen een vergelijkbaar klinische huidbeeld. In tegenstelling tot ACD, is er voor ICD echter geen specifieke diagnostische test. De diagnostiek is gebaseerd op het uitsluiten van ACD. Er zijn meerdere nationale en internationale richtlijnen voor het vaststellen van CD als beroepsziekte beschikbaar.[17, 18, 26, 29, 30]

Allergische Rhinitis
Rhinitis is een ontsteking van het neusslijmvlies dat gepaard gaat met periodieke of chronische symptomen zoals een verstopte neus, niezen, een loopneus en jeuk. Deze klachten kunnen alleen of in combinatie met elkaar voorkomen. Net als bij de classificatie van CD onderscheidt men beroepsrhinitis dat door het werk ontstaat en al aanwezige rhinitis dat door het werk verergert

(*Work Exacerbated Rhinitis* (WER)). Rhinitis kan zowel een allergische als niet-allergische oorzaak hebben.[31-34] De niet-allergische, irritatieve rhinitis wordt hier buiten beschouwing gelaten gezien deze niet voorkomt in de top 15 van stoffengerelateerde beroepsziekten in Duitsland en Frankrijk.

Allergische rhinitis kan optreden na blootstelling aan allergenen van bijvoorbeeld dierlijke of plantaardige oorsprong, maar ook aan stoffen als isocyanaten, acrylaten, persulfaten, metaal(zouten) en houtstof.[35, 36] Blootstelling aan allergenen leidt tot een verhoogde incidentie van rhinitis bij verschillende beroepen zoals bakkers, tuinders, dierenverzorgers en zorgmedewerkers.

De diagnose werkgerelateerde rhinitis wordt gesteld op basis van een anamnese met een duidelijke tijdsrelatie tussen het optreden van de klachten van de neus en blootstelling aan allergenen, irritantia of anderszins aspecifieke prikkels op het werk. Allergische rhinitis kan daarbij onderscheiden worden van niet-allergische rhinitis door aanvullend onderzoek zoals huidtesten of serologisch onderzoek. Daarmee valt de beoordeling van de individuele causaliteit in categorie 1. Er zijn zowel nationale als internationale diagnostische richtlijnen beschikbaar.[33, 34, 37, 38]

Rhinitis heeft een nadelig effect op onder andere de kwaliteit van leven en de werkproductiviteit waarbij het effect afhangt van de ernst van de ziekte.[39, 40] Een recente systematische review vermeldt dat beroepsrhinitis de werkproductiviteit voor 32,5% (95%CI, 20.8; 44.1%) verminderd. Dit effect was vergelijkbaar met andere chronische ziekten. Verminderde werkproductiviteit was geassocieerd met hoge indirecte kosten van 76% tot 93% van de totale zorgkosten.[39]

Astma
Astma is een chronische ontsteking van de luchtwegen die gepaard gaat met een toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen (bronchiale hyperreactiviteit (BHR)) voor aspecifieke prikkels. Dit geeft een wisselende vernauwing van de luchtwegen waardoor terugkerende klachten als piepen, benauwdheid, druk op de borst en hoesten ontstaan.[41-43] Astma is een van de meest gerapporteerde werk-gerelateerde aandoeningen in veel geïndustrialiseerde landen. Een verhoogd risico op astma is inmiddels aangetoond bij verschillende beroepen zoals bakkers, schilders en zorgmedewerkers.[44, 45] De populatie-attributieve factor (PAF) voor de bijdrage van beroepsmatige blootstelling aan stoffen in relatie tot de incidentie van astma, wordt bij volwassenen geschat op 16% (95% CI, 3.8–27.1%).[46]
Astma heeft impact op zowel de werkgever, de werknemer als de maatschappij waaronder langdurig verzuim, verlies van inkomen, verminderde kwaliteit van leven en hoge zorgkosten.[47-49]

Werkgerelateerd astma omvat astma dat door het werk is ontstaan (beroepsastma) en reeds aanwezig astma dat door het werk verergert (*work aggravated asthma (WAA)* of *work exacerbated asthma (WEA)*). Onderscheid wordt gemaakt in allergisch en niet-allergisch, oftewel irritatief, astma.[42, 43, 50] Astma, zowel allergisch als niet-allergisch komt voor in top vijftien van beroepsziekten in zowel Duitsland (BK 4301) als Frankrijk (Tableau 6A).

Allergisch astma
Allergisch astma wordt op basis van het onderliggende mechanisme van de allergische reactie onderverdeeld in wel of niet IgE gemedieerd. Het kan veroorzaakt worden door blootstelling aan allergenen met een hoog of laag moleculair gewicht (respectievelijk HMW en LMW).[44] HMW-allergenen vormen de grootste groep en betreffen vooral eiwitten van plantaardige of dierlijke oorsprong, zoals meelstof, dierlijke eiwitten, schimmels, enzymen en latex. Belangrijke LMW-allergenen zijn isocyanaten en metaalzouten.[42, 44]

De diagnose allergisch astma wordt gesteld op basis van een anamnese, afwijkende piekstroommetingen tijdens het werk, immunologisch onderzoek (intracutane huidtesten en serologisch onderzoek), en waar nodig nog een specifieke inhalatieprovocatietest met het vermoedelijk oorzakelijke agens.[42, 50] De diagnose kan daarbij op individueel niveau met voldoende zekerheid worden vastgesteld (categorie 1).

Irritatief astma
Irritatief astma kan optreden na eenmalige hoge inhalatoire blootstelling aan luchtwegirritantia, zoals chloorgas en zwaveldioxide, en wordt aangeduid met de term *Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)*.[51] Daarnaast kan irritatief astma geïnduceerd worden door herhaalde piekblootstelling of langer durende chronische blootstelling aan luchtwegirritantia zoals uitlaatgassen, schoonmaakmiddelen en rook.[51]
Voor de diagnose niet-allergisch beroepsastma door irriterende stoffen zijn geen specifieke testen beschikbaar. Door medisch onderzoek alléén kan de diagnose beroepsastma niet worden bevestigd. Voor acuut niet-allergisch beroepsastma (RADS; *acute irritant induced asthma*) moet de blootstelling eenmalig (zeer) hoog zijn geweest, meestal als gevolg van een incident. De minimale individuele blootstellingseis is voldoende, omdat er meestal sprake is van een specifieke stof met een acuut effect waarbij de hoogte van blootstelling kan worden vastgesteld. Daarnaast moet astma in het verleden voldoende kunnen worden uitgesloten. Voor RADS is daarmee de individuele causaliteit met grote waarschijnlijkheid vast te stellen (categorie 1).
Voor de overige vormen van niet-allergisch beroepsastma is de minimale individuele blootstellingseis onvoldoende omdat het tijdsbeloop (latentietijd) onbekend is en een dosis-respons relatie en grenswaarden ontbreken. In deze gevallen zal de veroorzakingswaarschijnlijkheid moeten worden vastgesteld. De individuele causaliteit is dus niet makkelijk vast te stellen (categorie 2).
Zowel nationaal als internationaal zijn richtlijnen en publicaties beschikbaar voor het vaststellen van de diagnose allergisch- en niet allergisch astma.[42, 50, 52-54]

COPD en emfyseem
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) wordt gekenmerkt door een luchtwegobstructie die niet volledig omkeerbaar is. Mensen met COPD hebben last van chronisch hoesten, kortademigheid en regelmatig episodes van acute ontstekingen of bovenste luchtweginfecties. COPD is een heterogene aandoening waarbij op basis van de pathofysiologische en de klinische presentatie drie domeinen kunnen worden onderscheiden: obstructie van de kleine luchtwegen, emfyseem en chronische bronchitis. Voor het stellen van de diagnose dient longfunctieonderzoek plaats te vinden en vastgesteld te worden dat de luchtwegobstructie niet of slechts gedeeltelijk verbetert na toediening van een luchtwegverwijder.[43, 55]
De belangrijkste oorzaak van COPD is roken maar ook een beroepsmatige blootstelling aan dampen, gas, stof en/of rook draagt bij aan de prevalentie van deze chronische aandoening. In de literatuur wordt beschreven dat de PAF (populatie attributieve fractie) voor COPD 14% bedraagt.[46]
Literatuuronderzoek bevestigt dat blootstelling aan damp, gas, stof en/of rook op het werk bijdraagt aan het ontstaan of verergeren van COPD. Echter, in reviews komt de Odds Ratio niet boven de 1,4 voor bovengenoemde blootstellingen.[56-58]

Voor de diagnostiek en het vaststellen van de ernst van de aandoening en beroepsziekte zijn op individueel niveau richtlijnen voor bedrijfsartsen en medisch specialisten beschikbaar.[53, 55, 59, 60] Het vaststellen van de individuele causaliteit is lastig omdat de oorzaak van COPD multicausaal is. Daarnaast zijn er geen specifieke medische onderzoeken beschikbaar die de diagnose COPD door blootstelling aan gevaarlijke stoffen (beroepsgerelateerde COPD) kan bevestigen. In een aantal

gevallen is het wel mogelijk om andere oorzaken van COPD uit te sluiten waardoor de diagnose beroepsgerelateerde COPD meer waarschijnlijk wordt.
Dat maakt dat COPD wat betreft het vaststellen van de individuele causaliteit behoort tot categorie 2 en voor sommige blootstellingen waar nog geen blootstellingsgegevens beschikbaar zijn zelfs tot categorie 3.

Een uitzondering hierop vormt de (toxische) (tracheo)bronchiolitis en pneumonitis door gevaarlijke stoffen. Deze aandoeningen gaan gepaard met extra klinische kernmerken waarvoor aanvullende diagnostische criteria beschikbaar zijn. De minimale individuele blootstellingseis is voldoende, omdat meestal sprake is van een specifieke stof met een acuut effect of ander herkenbaar beloop in de tijd én omdat de hoogte van blootstelling kan worden vastgesteld. Daarnaast moet COPD in het verleden voldoende kunnen worden uitgesloten. Een individuele causaliteit kan daarmee met voldoende waarschijnlijkheid worden vastgesteld (categorie 1).

COPD is een ernstige ziekte met een grote impact op onder andere kwaliteit van leven, belastbaarheid en werkvermogen. In 2020 hadden zo'n 562.700 mensen COPD waarvan 279.800 mannen en 282.900 vrouwen.[61] COPD staat in Nederland op de vierde plaats van ziektebeelden met de meeste ziektelast.[62]

Interstitiële longziekten
Interstitiële longziekten (*interstitital lung disease* (ILD)) is een verzamelnaam voor een groep van meer dan 100 verschillende aandoeningen die met elkaar gemeen hebben dat het longweefsel aangetast wordt door ontsteking en verlittekening. De oorzaken van ILD zijn divers; van aangeboren genetische afwijkingen, infecties, auto-immuunziekten tot blootstelling aan chemische stoffen. Patiënten met ILD kunnen last krijgen van toenemende kortademigheid, hoesten en een verminderde inspanningstolerantie die de kwaliteit van leven ernstig kan aantasten.[3, 63-65]
Specifieke interstitiële longziekten die geassocieerd zijn met een beroepsgerelateerde blootstelling aan chemische stoffen en die voorkomen in de top vijftien van beroepsziekten in Duitsland en Frankrijk zijn: silicose (pneumoconiose door silica), pneumoconiosen door andere chemische stoffen en de extrinsieke allergische alveolitis. Pneumoconiose door asbest valt hier ook onder.

Pneumoconiose door asbest (Asbestose)
Pneumoconiose door asbest is niet in deze rapportage opgenomen, omdat er in Nederland al een tegemoetkomingsregeling is voor asbestose.

Pneumoconiose door silica (*Silicose)*
Silicose is een van de meest voorkomende beroepsziekten ter wereld.[66] Dat komt met name doordat blootstelling aan silica in veel verschillende industrieën voor komt, zoals bij de mijnbouw, zandwinning, de bouwnijverheid, de glasfabricage, de keramische industrie, en bij het gebruik van silica als vulmiddel in de formulering van verven, elastomeren, kunststoffen en in de houtverwerkende industrie.[3, 66] Silicose wordt dan ook nagenoeg volledig veroorzaakt door een beroepsmatige blootstelling aan silica.[46] Het bewijs voor een causaal verband op populatieniveau is in vele studies vastgelegd.[66, 67]
Het ziektebeeld kent drie uitingsvormen: de acute vorm met een latentietijd van enkele maanden tot enkele jaren, de subacute vorm met een latentietijd van vijf tot tien jaar, en de chronische vorm die zich vaak pas uit na zo'n vijftien tot twintig jaar. De acute vormen zijn zeer zeldzaam en komen alleen voor bij zeer hoge blootstellingsniveaus. Bij de chronische vorm heeft de blootstelling over het algemeen langer dan tien jaar geduurd.[3, 66] De ziekte uit zich door chronisch hoesten en kortademigheid dat steeds erger kan worden naarmate de ziekte verder vordert. Daarbij kan

progressie van de ziekte optreden, ondanks dat er geen sprake meer is van blootstelling aan silica.[66] Silicose kan gelijktijdig voorkomen met andere longziekten die worden veroorzaakt door blootstelling aan silica, zoals COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) en longkanker.
De diagnose wordt gesteld aan de hand van de klinische kenmerken en typerende bevindingen bij radiologisch onderzoek, maar ook door het gebruik van blootstellingscriteria. De typische radiologische kenmerken kunnen worden ingedeeld middels een internationaal erkend classificatiesysteem.[66] Daarnaast is de individuele blootstelling goed te bepalen doordat de blootstelling aan silica voor een groot aantal functies goed is gekarakteriseerd, het tijdsbeloop (latentietijd) bekend is, er een dosis-respons relatie is beschreven, de cumulatieve blootstelling kan worden vastgesteld en er een wettelijke grenswaarde is in Nederland. De individuele causaliteit is daarmee met voldoende zekerheid vast te stellen (categorie 1).

Pneumoconiose door andere stoffen
Naast de pneumoconiose door asbest en silica, zijn er ook diverse andere oorzaken te duiden. Een bekende oorzaak is de mijnwerkers-pneumoconiose, ook wel bekend als anthraco-silicose, door blootstelling aan koolstof en silica. Zowel klinisch als bij aanvullend onderzoek onderscheidt mijnwerkers-pneumoconiose zich van de silicose, echter de beide ziektebeelden kunnen ook gelijktijdig voorkomen. Andere, minder bekende oorzaken van een pneumoconiose zijn talc, kaolin kleipoeder, mica, tinoxide, bariumsulfaat, ijzeroxide, titaniumdioxide en antimoon.[3, 64]
De diagnose wordt gesteld op basis van de klachten, bevindingen bij aanvullend (radiologisch) onderzoek en een positieve anamnese voor blootstelling. Niet voor alle pneumoconiosen zijn echter onderscheidende radiologische kenmerken te duiden. Dat maakt het vaststellen van een individueel causaal verband moeilijk. Zeker ook omdat het ziektebeeld gelijktijdig kan voorkomen met silicose, asbestose, COPD en longkanker. Het vaststellen van de individuele causaliteit met voldoende zekerheid (categorie 1) of met een veroorzakingswaarschijnlijkheid (categorie 2) of het (nog) niet vaststellen (categorie 3), is afhankelijk van de specifieke blootstelling en het daarbij behorende ziektebeeld.

Extrinsieke allergische alveolitis/Hypersensititvity pneumonitis
Extrinsieke allergische alveolitis (EAA), ook wel hypersensitiviteits pneumonitis (HP) genoemd, wordt gekenmerkt door een diffuse ontstekingsreactie in de longblaasjes en luchtwegen door inhalatie van bepaalde stoffen waarvoor mensen gevoelig kunnen worden. EEA kan veroorzaakt worden door inhalatieblootstelling aan allergenen met een hoog of laag moleculair gewicht, zoals eiwitten in de ontlasting van duiven die de zogenaamde duivenmelkerslong kunnen veroorzaken, schimmels die kunnen leiden tot een champignonkwekerslong, maar ook zuivel of graanproducten, huidschilfers van dieren, eiwitten en waterreservoirs (verstuivers en vernevelaars).[64, 68, 69]
EAA kent een acute, subacute en chronische vorm. De acute en subacute vormen leiden tot een longontsteking die terugkerend kan zijn, maar geneest door immunosuppressieve medicijnen, zoals prednison. De chronische EAA kan fibrose, emfyseem en blijvende longschade veroorzaken.[68, 70]

De klinische kernmerken van EAA, in het bijzonder radiologische patronen en pathologie, zijn beschreven. Hiervoor zijn diagnostische criteria beschikbaar, maar er is een overlap met andere ILD. EAA is een multicausale aandoening. De diagnose kan door specifieke testen gericht op sensibilisatie worden bevestigd. Voor EAA is de minimale individuele blootstellingseis voldoende, ook omdat er geen veilige ondergrens voor blootstelling bekend is. De diagnose wordt multidisciplinaire gesteld waarbij voldaan moet worden aan de classificatie criteria volgens Schuyler en Cormier.[71] De individuele causaliteit is daarmee met voldoende zekerheid vast te stellen (categorie 1)

Longkanker
Longkanker is de belangrijkste oorzaak van kankersterfte in Nederland. Elk jaar overlijden er in Nederland ongeveer 10.000 mensen aan longkanker. Vaak wordt de diagnose gesteld in een vergevorderd stadium waarbij de helft van de patiënten reeds uitzaaiingen heeft. De vijfjaarsoverleving is ongeveer 17%.[72] Longkanker staat in Nederland op de zesde plaats van ziektebeelden met de meeste ziektelast.[62] Roken is de belangrijkste oorzaak van longkanker en waarschijnlijk verantwoordelijk voor 85% van de gevallen. Er zijn echter ook diverse chemische stoffen geïdentificeerd die bij beroepsmatige blootstelling een verhoogd risico geven op longkanker. De IARC heeft 31 stoffen, blootstellingen of arbeidsprocessen geduid als categorie 1 carcinogenen, dat wil zeggen dat deze stoffen kankerverwekkend zijn voor mensen.[11] Voor asbest, silica, dieselemissie, chroom, lasrook, arsenicum, berillium en cadmium zijn blootstellingsresponse data bekend in relatie met het ontstaan van longkanker.[10] Een gecombineerde blootstelling aan roken en aan schadelijke stoffen kan een synergistisch carcinogeen effect hebben.

Het RIVM schat in dat er jaarlijks in Nederland circa 400 mensen extra overlijden aan longkanker als gevolg van asbestblootstelling en 460 mensen door blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen op het werk.[73] Wereldwijd heeft de ziektelast door longkanker ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen op het werk een grote impact.[74]
Longkanker veroorzaakt door blootstelling aan chemische stoffen op het werk is lastig te onderscheiden van longkanker ontstaan door bijvoorbeeld roken of andere schadelijke stoffen, zeker als er sprake is van een gecombineerde blootstelling. In de NCvB-registratierichtlijn 'Longkanker door werk' uit 2013, staat beschreven dat het niet mogelijk is om een onderscheid te maken qua de oorzaak van de kanker op basis van medisch onderzoek.[75]

In een aantal gevallen kunnen andere oorzaken van longkanker worden uitgesloten waardoor het wel mogelijk is om de diagnose werkgerelateerde longkanker vast te stellen. Een afweging vindt dan plaats op basis van een combinatie van medisch diagnostische en blootstellingscriteria. Daarbij is er voor een aantal stoffen zoals bijvoorbeeld silica de minimale individuele blootstellingseis voldoende omdat de blootstelling aan de gevaarlijke stof voor een groot aantal functies goed is gekarakteriseerd: het tijdsbeloop (latentietijd) is bekend, een dosis-respons relatie is beschreven, de cumulatieve blootstelling kan worden vastgesteld en/of er is een wettelijke grenswaarde in Nederland. De individuele causaliteit is categorie 1.

Voor de overige stoffen is de minimale individuele blootstellingseis voor het vaststellen van longkanker als beroepsziekte onvoldoende. Van een aantal specifieke stoffen zijn blootstellingsgegevens beschikbaar en kan de veroorzakingswaarschijnlijkheid worden vastgesteld (individuele causaliteit: categorie 2). Voor de aantal stoffen is dit (nog) niet mogelijk. De individuele causaliteit voor deze stoffen is categorie 3.

Asbest-gerelateerd longkanker
Blootstelling aan asbest is een van de meest voorkomende werkgerelateerde oorzaken van longkanker. De World Health Organization (WHO) schat in dat er wereldwijd 125 miljoen mensen worden blootgesteld aan asbest ondanks dat het gebruik van asbest in vele landen inmiddels is verboden.[76] In Nederland geldt dit verbod van asbestgebruik sinds 1993. Desondanks overlijden er jaarlijks nog steeds mensen aan de gevolgen van blootstelling aan asbest in het verleden. Het RIVM heeft met behulp van het opstellen van een aantal scenario's een schatting gemaakt van het aantal mensen dat zich tussen 2017 en 2050 nog zal presenteren met asbestgerelateerde ziekte. Daaruit kwam naar voren dat tot 2050 nog zo'n 5.300 tot 6.800 nieuwe gevallen van asbest gerelateerde ziekten verwacht worden.[77]

In het gereviseerde, internationale consensusdocument uit 2014 over asbest en asbest-gerelateerde ziekten, de Helsinki-criteria, wordt ervan uitgegaan dat het risico op longkanker na asbestblootstelling toeneemt met 4% per blootgesteld vezeljaar. Een cumulatieve blootstelling van 25 vezeljaren zou leiden tot een verdubbeling van het risico op longkanker.[78, 79]
Gegevens uit het SYNERGY-project [80] laten zien dat het risico op longkanker, bij blootstelling aan asbest, ligt op een odds ratio (OR) van 1,24 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI), 1,18-1,31) bij mannen en 1,12 (95%BI, 0,95-1,31) bij vrouwen. Hierbij is gecorrigeerd voor leeftijd, studietype, roken en andere blootstellingen in het werk. Bij mannen werd daarnaast een toenemend risico gezien bij een toenemende blootstelling aan asbest.[81]

Het vaststellen van individuele causaliteit voor het asbestgerelateerd longcarcinoom is met behulp van alleen aanvullende medische diagnostiek complex. Zowel de lokalisatie van de maligniteit in de longen als het type maligniteit zijn hierin niet onderscheidend. De aanwezigheid van zogenaamde 'brugdiagnoses' zoals asbestose, de aanwezigheid van pleurale plaques of pleurale verdikkingen maakt het stellen van een diagnose makkelijker omdat ze markers zijn voor blootstelling aan asbest.[79, 82] Dat geldt ook voor de aanwezigheid van asbestvezels in een broncho-alveolaire lavage of een longbiopt. De afwezigheid van deze markers sluit blootstelling echter niet uit.[82]
Voor een volledig beeld is het nodig om de werkgerelateerde blootstelling aan asbest te verduidelijken middels een arbeidsanamnese en een retrospectief arbeidshygiënisch blootstellingsonderzoek.

Longkanker door blootstelling aan silica (kwartshoudend stof)
Blootstelling aan silica komt voor in veel industrieën en beroepen en kan tot meerdere beroepsziekten leiden. Causaliteit op populatieniveau is gerapporteerd, echter de uitgevoerde studies zijn heterogeen van studieopzet en hebben niet in alle gevallen gecorrigeerd voor roken. Daarbij is het niet geheel duidelijk of silica direct longkanker kan veroorzaken of dat dit indirect verloopt via het ontstaan van silicose (een ILD leidend tot een chronische ontsteking van de longen).[83-85].

Een meta-analyse uit 2016 van Poinen-Rughooputh et al., laat zien dat het risico op longkanker zowel verhoogd is voor blootgestelde personen die daarnaast de diagnose silicose hebben, als blootgestelde personen die deze diagnose niet hebben.[86] Het risico werd in deze studie uitgedrukt middels de *standardized mortality ratio* (SMR). Deze bedroeg 2,32 (95% BI 1,91-2,81) voor blootgestelde met de diagnose silicose en 1,78 (95% BI 1,07-2,96) voor de blootgestelde zonder de diagnose silicose. Daarnaast werd er een positieve dosis-response relatie gevonden voor cumulatieve silica blootstelling en het risico op longkanker.[86] Het vaststellen van een individueel causaal verband zal vergemakkelijkt worden als er middels aanvullend onderzoek de diagnose silicose wordt vastgesteld.

Longkanker door Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen/dieselemissie
Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen (PAKs) ontstaan door de onvolledige verbranding van brandstoffen en organische materialen. Ze komen voor in dieseluitlaatgassen die vaak een mengsel bevatten van verschillende PAKs. PAKs bestaan uit twee of meer benzeenringen waarbij met name de PAKs met meer dan vijf benzeenringen, zoals benzopyreen en dibenzo(a,h)anthracene, schadelijk zijn voor de mens.[87]
Meerdere onderzoeken en inmiddels verrichte meta-analyses hebben het gezondheidsrisico voor blootstelling aan PAKs bewezen.[88] Een meta-analyse uit 2018 laat een gepoold relatief risico (RR) zien van 1,23 (95% BI 1,08-1,41).

Op individueel niveau is het complex om een onderscheid te maken tussen blootstelling aan PAKs en andere mogelijke oorzaken van longkanker. Voor het stellen van een beroepsziekte is het nodig om de werkgerelateerde blootstelling te verduidelijken door een arbeidsanamnese en een retrospectief arbeidshygiënisch blootstellingsonderzoek. In Duitsland bestaat hiervoor een beoordelingsrichtlijn.[89]

Longkanker door Chroom-6
Blootstelling aan chroom-6 is geassocieerd met meerdere nadelige gezondheidseffecten waaronder een verhoogd risico op het ontstaan van longkanker. Deze effecten worden onder andere beschreven in het In het Gezondheidsraad -rapport 'Chroom VI-verbindingen. Beoordeling van de carcinogeniteit' en het RIVM rapport 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6' uit 2020-2021.[90, 91]

Longkanker door lasrook
Lasrook wordt sinds 2017 door de IARC geduid als categorie 1 carcinogeen. Over de afgelopen jaren zijn er meerdere studies verricht die bewijs hiervoor hebben geleverd. Lasrook ontstaat wanneer metalen worden verhit boven hun smeltpunt en vervolgens verdampen en condenseren tot zeer fijne vaste deeltjes. Bij het lassen ontstaat er een complex mengsel van chemische verbindingen. De samenstelling van dit mengsel kan variëren door de lasmethode die wordt gebruikt, het type metaal dat wordt gelast (zacht of roestvrij staal) en de beroepsomgeving waar de werkzaamheden plaatsvinden. Een meta-analyse uit 2019 van Honaryar et al. laat zien dat lassers een verhoogd risico hebben op longkanker, ongeacht van het type staal dat wordt gelast, de lasmethode (boog- versus gaslassen) en ongeacht de blootstelling aan asbest of het roken van tabak.[92] De gevonden marginale relatieve risicos (mRR's) voor lassers versus niet blootgestelden (nooit lasser of blootstelling aan lasrook), kwamen daarbij niet hoger dan 1,87.[93]

Blaaskanker
Blaaskanker staat bij zowel mannen als vrouwen in de top tien van meest voorkomende maligniteiten in Nederland. Bij mannen komt het echter drie keer zo vaak voor als bij vrouwen.[94] De meest voorkomende oorzaak is roken, echter in 5-6% van de gevallen is een beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen de oorzaak.[95, 96]
Door de IARC zijn PAKs, een aantal aromatische amines met nitro-en aminoderivaten vanuit benzeen en arsenicum geduid als categorie 1 carcinogeen.[3, 10, 11] Niet voor elke stof zijn goed omschreven risico inschattingen beschikbaar. Enerzijds is er maar beperkt onderzoek gedaan en anderzijds bestaat in de verrichte studies een grote heterogeniteit waarmee de beroepen en blootstellingen worden beschreven. Voor een aantal beroepsgroepen zijn de risico's wel geduid zoals voor schilders, werknemers in de kleurstoffenindustrie en voor werknemers in de tabaksindustrie.[96]
In Nederland is er nog geen richtlijn beschikbaar voor het vaststellen van deze beroepsziekte. In het buitenland zijn wel enkele wetenschappelijke achtergrond- en criteriadocumenten beschikbaar voor bijvoorbeeld de blootstelling aan aromatische amines.[93]

Maligniteiten kunnen ontstaan na meerjarige blootstelling en kunnen pas na jaren tot uiting komen.[3] De ernst en gevolgen van de ziekte zijn met name afhankelijk van het stadium waarin de ziekte wordt gediagnosticeerd. Bij lokale ziekte kan door blaasspoelingen of een operatie de ziekte volledig behandeld worden. Indien er sprake is van gemetastaseerde ziekte, kan over het algemeen geen curatieve behandeling worden ingezet.[94]
Blaaskanker staat in de Nederlandse ranglijst van ziektebeelden met de meeste ziektelast (uitgedrukt in DALY's (Disability Adjusted Life Years)) op plaats 49.[62] Een in Canada verrichte

studie geeft de economische impact weer van werkgerelateerde blaaskanker en onderstreept de noodzaak tot preventieve maatregelen.[97]

De vertaling naar een individuele causaliteit bij blaaskanker is lastig en afhankelijk van de stof. Op basis van klinische kenmerken of aanvullend onderzoek is er geen onderscheid te maken in de ontstaanswijze van de maligniteit. Wel zijn een aantal biomarkers onderzocht, maar de vraag is of deze voldoende onderscheidend vermogen hebben voor het vaststellen van werk-gerelateerde blootstelling en oorzaken.[93, 98] Bij blootstelling aan chemische stoffen in het werk is daarom een uitgebreide arbeidsanamnese en verduidelijking van de blootstelling noodzakelijk. De individuele causaliteit valt daarmee in categorie 2 en soms in categorie 3.

Hematologische maligniteiten door chemische stoffen
De verzamelgroep hematologische maligniteiten omvat meerdere hemato-oncologische en lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals leukemiëen (zowel acuut versus chronisch, en myeloïd versus lymfoïd), lymfomen (waaronder Non-Hodgkin en Hodgkin lymfoom) en andere vormen zoals het multiple myeloom.
Volgens de IARC-lijst van carcinogene stoffen zijn er meerdere stoffen die met voldoende bewijs (categorie 1) een oorzakelijke rol kunnen spelen in de ontwikkeling van een hematologische maligniteit.[11] Voor een aantal van deze relaties is ook een kwantitatieve dosis-respons relatie bekend.[10] Het gaat daarbij met name om benzeen, formaldehyde, 1,3 butadieen, lindaan en pentachloorfenol. Ook blootstelling aan bestrijdingsmiddelen lijkt een rol te spelen bij het ontstaan van lymfo-hematologische maligniteiten.[99]
Risico-inschattingen zijn moeilijk te duiden omdat onderzoeken vaak heterogeen zijn en nauwelijks met elkaar te vergelijken zijn. Een systematische review met meta-analyse uit 2010 laat voor de relatie tussen blootstelling aan benzeen en de ontwikkeling van verschillende vormen van leukemie een relatief risico (RR) zien van 1,40 (95%BI, 1,23-1,57).[100] Voor formaldehyde worden vergelijkbare getallen gevonden (RR=1,54, 95%BI 1,18-2,00).[101]

In Nederland bestaat er nog geen richtlijn voor het vaststellen van deze beroepsziekte. Duitsland kent wel criteriadocumenten en wetenschappelijke achtergronddocumenten voor het vaststellen van de individuele causaliteit bij blootstelling aan benzeen en butadiëen. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de veroorzakingswaarschijnlijkheid gekoppeld aan de cumulatieve blootstelling in benzol- of butadiëenjaren.[102, 103] Kijkende naar deze criteriadocumenten zou voor deze twee stoffen de bepaling van de individuele causaliteit in categorie 2 vallen. Vaak is echter de exacte blootstelling niet goed te achterhalen of te duiden waardoor het nog steeds lastig blijft om de individuele diagnose te stellen. Voor andere stoffen is het stellen van het beroepsgerelateerde aandeel nog lastiger te bepalen en vallen daarmee in categorie 3 of 4.

De ernst en de gevolgen van de ziekte voor de (ex)werknemer zijn met name afhankelijk van het type van de hematologische maligniteit en het stadium waarin de ziekte wordt ontdekt. Op maatschappelijk niveau is de ziektelast van leukemie door blootstelling aan benzeen en formaldehyde beschreven door de WHO in samenwerking met de ILO.[74]

Neusholte- en neusbijholtekanker
Het carcinoom van de neus, de neusbijholten en de nasofarynx is een van de minder frequent voorkomende typen hoofd-halstumoren.[104] Roken is de belangrijkste risicofactor, maar daarnaast speelt blootstelling aan houtstof, leerstof, nikkel, formaldehyde en mogelijk nog andere stoffen, een rol. Voor deze bekende stoffen is op populatieniveau de causaliteit bewezen en zijn deze

stoffen door de IARC geduid als categorie 1 carcinogenen.[3, 10, 11, 105, 106] In Nederland is er nog geen richtlijn voor het vaststellen van deze beroepsziekte. Omringende landen gebruiken deze richtlijnen wel.[107]
De vertaling naar het vaststellen van een individuele causaliteit is voor hout- en/of leerstof categorie 1. Klinisch wordt hierbij namelijk altijd een specifiek histologische subtype gevonden, namelijk het intestinaal type adenocarcinoom (ITAC).[108] Het voorkomen van een plaveiselcelcarcinoom is wel mogelijk, maar veel minder waarschijnlijk. Daarnaast worden deze tumoren vaker gezien bovenin de neusholte of in de ethomoïdale sinus.[109]
De associatie tussen blootstelling aan hout- en leerstof en de aanwezigheid van een ITAC is aannemelijk. Er worden RR gevonden van 29,43 (95%BI: 16,46-52,61) en 35,26 (95%BI: 20,62-60,28) respectievelijk voor houtstof en leerstof. Patiënten die zich presenteren met dit type kanker hebben altijd te maken (gehad) met een werkgerelateerde blootstelling.[110] Het vaststellen van deze aandoening kan dus met voldoende waarschijnlijkheid plaatsvinden (categorie 1).
Bij de blootstelling aan formaldehyde en nikkel worden zowel het adenocarcinoom als het plaveiselcelcarcinoom gezien.[108] Hierdoor is de individuele causaliteit minder makkelijk vast te stellen zijn en daarmee vallen deze stoffen in categorie 2 of zelfs 3.

De ernst en de behandelopties van de ziekte zijn met name afhankelijk van het stadium waarin de ziekte wordt gevonden. Vaak wordt de ziekte gediagnosticeerd als er al sprake is van een uitgebreide ziekte. De gemiddelde vijfjaarsoverleving voor zowel het neus- en neusbijholtecarcinoom als het nasofarynxcarcinoom bedraagt ongeveer 60 %.[104]
Wat betreft de impact op maatschappelijk niveau zijn er alleen cijfers bekend voor de blootstelling aan formaldehyde. Volgens een studie van de WHO met data uit 183 landen zou deze combinatie voor 18.056 DALY's (Disability Adjusted Life Years) verantwoordelijk zijn.[74]

3.2 Uitgebreide lijst van stoffen die een beroepsziekte kunnen veroorzaken

De uitgebreide lijst van stoffen is een niet-limitatieve opsomming van stoffen die een beroepsziekte kunnen veroorzaken. De lijst wordt periodiek bijgewerkt. In de lijst is opgenomen onder welke categorie gezondheidseffect de stof valt (bijvoorbeeld allergeen, carcinogeen, neurotoxisch, reproductie-toxisch), wat de relevante blootstellingsroutes zijn (inhalatoir, dermaal, oraal), waar de blootstelling voorkomt (beroep/proces) en wat de grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling is.

3.3 Verwachte aantallen tegemoetkomingen op basis van buitenlandse cijfers

Om een inschatting te kunnen maken van het te verwachten aantal tegemoetkomingen is gekeken naar de aantallen gecompenseerde patiënten met stoffengerelateerde beroepsziekten in Duitsland, Frankrijk en België in 2018. Door verschillen in de classificatie van de aandoeningen in de statistieken van de buitenlandse claims en tegemoetkomingen, en die in het voorlopige eerste overzicht van aandoeningen, is de extrapolatie van de buitenlandse cijfers naar de Nederlandse situatie niet één-op-één mogelijk.
Beroepsziektestatistieken uit verschillende landen zijn niet eenvoudig vergelijkbaar: er zijn verschillende criteria en indeling van beroepsziekten; het gaat ook om verschillende groepen, die verschillend geadministreerd worden (fte of absolute aantallen), naast de verschillen in arbeidsomstandigheden in de verschillende landen. Wat de referentiepopulaties betreft:

- Duitsland: aantal verzekerden (iedereen in loondienst) in fte; n= 37.978.000
- Frankrijk: verzekerden/ 'salariées' (buiten de overheid); n= 19.172.000
- België: Privé (bedienden en arbeiders); n= 3.079.786 en PPO-sector (Provinciale en Plaatselijke Overheidsdiensten; n= 362 233). Totaal 3.442.019;

In tabel 3 zijn de aantallen stoffengerelateerde gecompenseerde beroepsziekten uit Duitsland, Frankrijk en België geëxtrapoleerd naar de Nederlandse beroepsbevolking. Per beroepsziekte is het aantal gecompenseerde beroepsziekten per 1 miljoen verzekerden in de drie landen weergegeven. Deze zijn geëxtrapoleerd in absolute aantallen naar de Nederlandse beroepsbevolking (n=8.857.000). Alles in peiljaar 2018. In Bijlage VII staan de gedetailleerde gegevens.

Tabel 3. Schatting van het aantal tegemoetkomingen in de Nederlandse situatie gebaseerd op de Duitse, Franse en Belgische regelingen voor beroepsziekten.

Beroepsziekte	Duitsland	Frankrijk	België	Extrapolatie naar Nederland
Pleurale Plaques, pleurale fibrose	29,0	64,3	0,3	276
Mesothelioom	23,2	22,0	36,0	240
Asbest gerelateerde longkanker (ARLC)	19,6	36,5	6,9	186
Silicose	13,0	11,2	4,6	85
Asbestose	16,1	12,0	0,3	84
Contact Dermatitis	13,2	2,7	0,6	49
Allergisch beroepsastma	6,5	4,2	5,0	46
Blaaskanker (aromatische amines. PAK's)	5,3	8,8	-	42
Irritatief beroepsastma + RAD's	5,0	-	-	40
Bloedafwijkingen. Leukemie, lymfomen (benzeen)	9,1	1,15	-	30
Neus/bijholte kanker (houtstof)	1,7	3,0	4,9	28
Allergische rhinitis	1,7	1,5	2,0	15
COPD (mijnwerkers)	2,8	0,15	-	13
Larynxkanker door asbest	1,5	0,8	-	10
Longkanker door kwartshoudend stof	1,6	0,1	-	7

3.3.1 KANTTEKENINGEN IN HET ALGEMEEN

Extrapolatie van het aantal gecompenseerde beroepsziekten uit andere landen naar de Nederlandse situatie is een wat grove benadering wegens bovengenoemde grote verschillen in criteria, beoordelingssystematiek en registratie. De statistische gegevens uit Duitsland en Frankrijk zijn daarbij transparanter en meer compleet dan de Belgische cijfers. Voor een schatting van de orde van grootte van het aantal tegemoetkomingen kunnen alle cijfers echter wel benut worden.
In de kanttekeningen per ziekte (3.3.2) is ook het percentage erkenning (na een beoordeling) op het aantal aanmeldingen/claims per beroepsziekte weergegeven. Dit is van belang voor de capaciteitsplanning. Ook hier worden forse verschillen tussen landen en beroepsziekten gezien. Het is duidelijk dat bij monocausale ziekten het percentage in het algemeen hoog is, zoals bij mesothelioom (70-90%), neuskanker door houtstof (62-76%). Bij multicausale beroepsziektes is het percentage van erkenning in het algemeen veel lager, zoals bij asbest-gerelateerde longkanker (14-28%) en blaaskanker (11-93%). Bij monocausale ziekten waarbij individuele preventie ingezet kan worden, is het percentage ook laag: allergische contact dermatitis (2-62%), allergisch beroepsastma (19-53%). Het aantal aanmeldingen is soms dus veel hoger dan het aantal erkenningen.

3.3.2 KANTTEKENINGEN PER ZIEKTE

Pleurale plaques en pleurafibrose.
Pleurale plaques zijn goedaardige, typische verdikkingen van het longvlies zichtbaar bij röntgen- en ander beeldvormend onderzoek. Ze worden niet als ziekte beschouwd, zijn een teken van blootstelling aan asbest, maar hebben geen voorspellende waarde voor het ontstaan van mesothelioom of longkanker. (ref: Hillerdal G: Pleural Plaques: Incidence and Epidemiology, Exposed Workers and the General Population. Indoor Built Environ 1997;6:86-95. doi: 10.1159/000463310). Pleurafibrose is een goedaardige verdikking van een groot deel van het longvlies, ook veroorzaakt door asbestblootstelling en kan longfunctiebeperking veroorzaken. Deze ziekten staan in Duitsland samen met asbestose onder dezelfde categorie (BK 4103), maar aparte cijfers zijn beschikbaar: 1103 gevallen van pleura afwijkingen door asbest (pleurale plaques) met longfunctiestoornis, bv in combinatie met chronische bronchitis of COPD. In Frankrijk zijn de criteria minder strikt: ook zonder longfunctiestoornis kunnen pleurale plaques als beroepsziekte worden erkend. In België wordt alleen de diffuse pleuraverdikking/pleurafibrose als beroepsziekte erkend; evenals asbestose. Dit verklaart het relatief lage aantal gevallen in België.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 29,0; Frankrijk 64,3; België 0,3
- Percentage erkenning/aanmelding voor asbestose en pleurale plaques samen: DE 49 %; FR 95%; BE 48 %
- Extrapolatie naar NL: (29+64,3+0,3)/3=31,2 x 8857000 = 276

Mesothelioom
Een vrijwel exclusief door asbest veroorzaakte kanker van het borstvlies, staat in Frankrijk samen met andere asbest gerelateerde ziektes onder één code (Tableau 30A), onderliggende statistiek is beschikbaar.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 23.2; Frankrijk 22.0; België 36.0
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 70%; FR niet beschikbaar; BE 90%
- Extrapolatie naar NL: (23,2 + 22,0 + 36,0)/3 = 27 x 8.857.000 = 240

Asbest gerelateerde longkanker (ARLC)
Een longkanker die al 75 jaar op lijsten van erkende beroepsziekten staat, vóórdat sigaretten als belangrijkste oorzaak werd ontdekt. Is in Frankrijk samengevoegd met andere asbest gerelateerde ziektes onder één code (Tableau 30A), onderliggende statistiek is beschikbaar. De 39 gevallen van

longkanker waarbij de combinatie van asbest en PAKs als oorzaak van de beroepsziekte in Duitsland onder Bk 4113 wordt geduid, is inbegrepen

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 19.6; Frankrijk 36.5; België 6.9
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 14%; FR niet beschikbaar; BE 28%
- Extrapolatie naar NL: (19,6 + 36,5 + 6,9)/3 = 21 x 8.857.000 = 186

Silicose

Een vanouds bekende pneumoconiose door inademing van kwartshoudend stof ('mijnwerkerslong') geeft typische afwijkingen bij radiologisch onderzoek (ILO-classificatie) en longfunctiestoornissen. In Duitsland en Frankrijk bestaan screeningsprogramma's waardoor gevallen in een vroeg stadium gediagnosticeerd kunnen worden. Het merendeel van de silicosegevallen in Duitsland betreft ex-mijnwerkers.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 13.0; Frankrijk 11.2; België 4.6
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 44%; FR 93%; BE 26%
- Extrapolatie naar NL: (13,0 + 11,2 + 4,6)/3 = 9,6 x 8.857.000 = 85*
  *Dit is waarschijnlijk een te hoge schatting door de sluiting van de Nederlandse mijnen in 1974.

Asbestose

Typische pneumoconiose na jarenlange inademing van asbest. Staat in Duitsland samen met pleurale plaques en pleurale fibrose onder Bk 4103: 451 gevallen van pneumoconiose door asbest en 159 combi-diagnose (pleurale plaques/fibrose + asbestose), samengevoegd als asbestose; totaal 610 gevallen. In Frankrijk zijn gegevens van verschillende asbest gerelateerde ziektes in Tableau 30A samengevoegd; onderverdeling: 230 asbestose, 137 andere kankersoorten (long, larynx, ovarium), 1235 pleurale plaques en 421 mesotheliomen.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 16,1; Frankrijk 12,0; België 0,3
- Percentage erkenning/aanmelding voor asbestose en pleurale plaques samen: DE 49%; FR 95%; BE 48%
- Extrapolatie naar NL: (16,1 + 12,0 + 0,3) /3 = 9,5 x 8.857.000 = 84

Contact dermatitis

Een veel voorkomende ziekte door werk-gerelateerde blootstelling aan stoffen. In Duitsland bestaat sterke aandacht voor vroegdiagnostiek, revalidatie en preventie van beroepshuidaandoeningen (zie case beschrijving)

- Het aantal erkenningen/1.000.000 en erkenningen/ aantal aanmeldingen: Duitsland 13.2; Frankrijk 2.7; België 0,6
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 2,4%; FR 22%; BE 62%
- Extrapolatie naar NL: (13,2 + 2,7 + 0,6)/3 = 5,5 x 8.857.000 = 49*
  *Het gaat hier om ernstige gevallen die ondanks behandeling, preventieve maatregelen tot uitval uit het oorspronkelijke werk hebben geleid

Allergisch astma

In Duitsland: 213 gevallen van allergisch astma met in zeven gevallen combinatie allergisch astma en allergische rhinitis en vier zonder gedocumenteerde primaire diagnose, in totaal 224. In Frankrijk wordt niet gedifferentieerd tussen allergische rhinitis en astma. En in dezelfde categorie *(Tableau 66) kan ook COPD als gevolg van een beroepsastma erkend worden. In analogie met cijfers uit Duitsland en Frankrijk is hier arbitrair ook uitgegaan van 30% allergische rhinitis op het totaal. Sommige vormen van allergisch astma staan onder aparte items op de lijsten, zoals allergisch astma door houtstof en bakkersastma (farinose) in België en isocyanaatastma op lijsten van alle drie de landen. Deze zijn hier samengevoegd.

- Het aantal erkenningen/1.000.000 verschilt weinig*: Duitsland 6,5; Frankrijk 4,2; België 5,0

*Het aantal erkenningen/ aantal aanmeldingen van allergische rhinitis en allergisch astma wordt hier wegens ontbreken van detailcijfers samengevoegd.

- Percentage erkenning/aanmelding: DE 19%; FR 53%; BE 33%
- Extrapolatie naar NL: (6,5 + 4,2 + 5,0)/3 = 5,2 x 8.857.000 = 46

Blaaskanker
Staat in Duitsland en Frankrijk onder verschillende items van de lijst. In Duitsland in BK 1321 door PAKs met een cumulatieve dosis als grenswaarde (80 Benzo(a)pyrenJahren [(µg/m 3) x Jahre]") en onder BK 1301 door aromatische amines. Ook in Frankrijk worden deze twee types blootstelling als oorzaak erkend: Tableau 16 bis PAKs (samen met huid en longkanker door PAKs; in 2018 30 gevallen) en Tableau 15 ter aromatische amines. Op de Belgische lijst lijkt blaaskanker niet voor te komen. Programma's voor vroege opsporing van deze aandoening worden in Duitsland en Frankrijk opgezet en met onderzoek naar betere screeningsmethodes.

- Het aantal erkenningen/1.000.000 (PAKs/Aromatische amines): Duitsland 0,8 + 4,5; Frankrijk 1,5 + 7,3; België geen gegevens
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 11%; FR ?
- Extrapolatie naar NL: (5,3 + 8,8)/3 = 4,7 x 8.857.000 = 42

Irritatief beroepsastma
Staat alleen op de Duitse lijst, inclusief RADS met 5,0 nieuwe gevallen/1.000.000 per jaar, omgerekend naar Nederland: ruim 40 gevallen per jaar. Relatief veel afwijzingen: in 12% van de gevallen erkenning.

Bloedafwijkingen Leukemie en Non Hodgkin lymfomen door benzeen
Een reeks deels kwaadaardige specifieke afwijkingen die door blootstelling aan benzeen kunnen worden veroorzaakt: beenmergdepressie, myelodysplastisch syndroom, non Hodgkin Lymfoom, Chronische Lymfatische leukemie.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 9,1; Frankrijk 1,2; België 0
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 21%, FR 100%, BE 0%*
  *8 aanmeldingen; geen erkenning
- Extrapolatie naar NL: (9,1 + 1,2 + 0)/3 = 3,4 x 8.857.000 = 30

Neuskanker (adenocarcinoom) door houtstof
Een relatief zeldzame ziekte die een sterk causaal verband heeft met blootstelling aan houtstof. Programma's voor vroege opsporing van deze aandoening bij houtbewerkers wordt in de buurlanden gestimuleerd.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 1.7; Frankrijk 3.0; België 4.9
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 62%; FR 76%; BE 100%
- Extrapolatie naar NL: (1,7 + 3,0 + 4,9)/3 = 3,2 x 8.857.000 = 28

Allergische rhinitis
In Duitsland staat het samen met allergisch astma onder één item (Bk 4301); het blijkt te gaan om 65 nieuwe gevallen van allergische rhinitis. In Frankrijk staat het ook onder hetzelfde item als allergisch astma, maar zijn vooralsnog geen aparte cijfers beschikbaar

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 1,7; Frankrijk 1,5; België 2,0
- Extrapolatie naar NL: (1,7 + 1,5 + 2,0)/3 = 1,7 x 8.857.000 = 15,3

COPD (mijnwerkers)
Dit is apart item in Duitsland en Frankrijk; verder staan ook gevallen van COPD onder andere items.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 2,8; Frankrijk 0,2; België 0

- Percentage erkenning/aanmelding: DE 31%; FR ?%
- Extrapolatie naar NL: (2,8 + 0,15)/2 = 1,5 x 8.857.000 = 13

Larynxkanker
Staat als apart item op de Duitse lijst door asbest. In Frankrijk via het supplementaire systeem; merendeel veroorzaakt door asbest, verder andere oorzaken op de IARC lijst: PAKs, Chroom-6

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 1,5; Frankrijk 0,8; België 0
- Percentage erkenning/aanmelding: Geen cijfers beschikbaar
- Extrapolatie naar NL: (1,5 + 0,8)/2 = 1,15 x 8.857.000 = 10

Longkanker door kwartshoudend stof
Staat als apart item op de Duitse lijst; in Frankrijk samen met andere beroepsziektes door kwartshoudend stof. Niet op de Belgische lijst aangetroffen.

- Het aantal erkenningen/1.000.000: Duitsland 1,6; Frankrijk 0,8; België geen gegevens
- Percentage erkenning/aanmelding: DE 13%; FR ?%; BE geen gegevens
- Extrapolatie naar NL: (1,6 + 0,8 + 0) /3 = 0,8 x 8.857.000 = 7

3.4 Notitie over causaliteit en beroepsziekten: naar een afwegingskader voor het landelijk expertise centrum stoffen-gerelateerde beroepsziekten

3.4.1 Inleiding en achtergrond

Een belangrijke taak voor het LEC is het uitkeren van een tegemoetkoming aan individuele (ex-)werknemers met beroepsziekten in het kader van de tegemoetkomingsregeling voor stoffengerelateerde beroepsziekten. De uitkering moet relatief snel plaatsvinden en moet gezien worden als vorm van erkenning van het leed dat is geleden als gevolg van een ziekte door blootstelling aan stoffen in de werkomgeving. De vraag is wat de beoordelingscriteria moeten zijn voor een uitkering.

Verschillende aspecten spelen bij de beoordeling van een ziekte en of deze is veroorzaakt (causaliteit) door een factor in de werkomgeving, ongeacht de precieze criteria. Een rol spelen onder meer: heeft een ziekte een unieke oorzaak (monocausaal) of zijn er meerdere oorzaken die tot dezelfde ziekte kunnen leiden (multicausaal), kan het oorzakelijk agens in het lichaam worden vastgesteld van de werknemer met de ziekte, of zijn er veranderingen meetbaar in het lichaam van de zieke werknemer die te relateren zijn aan de verantwoordelijke blootstelling of die andere oorzaken van de ziekte meer of minder waarschijnlijk maken. Meer fundamenteel speelt op de achtergrond wanneer sprake van een causaal verband is en hoe dit moet worden vastgesteld. Daarnaast speelt wat de intentie is van de tegemoetkoming een rol. In het buitenland vindt compensatie veelal plaats in de context van inkomensverzekering en compensatie. Het kan daarbij om aanzienlijke bedragen gaan. In de Nederlandse context betreft het een erkenning en een tegemoetkoming van het leed en heeft het toegekende bedrag een hele andere orde van grootte. Dit kan ook een andere inkleuring geven aan het antwoord op de vraag over causaliteit. Voor deze notitie is het in eerste instantie vooral van belang hoe is omgegaan met toekenningscriteria, ongeacht het doel van de uitkering.

Belangrijk is dat bij de werknemers die zich melden voor de tegemoetkoming moet worden vastgesteld dat in het beroep voorkomende blootstelling aan stoffen de oorzaak is van de ziekte. In de context van beroepsziekteregistratie wordt ervan uitgegaan dat sprake is van een beroepsziekte als deze in overwegende mate worden veroorzaakt door een factor in de werkomgeving. De commissie Vergemakkelijking Schadeafhandeling Beroepsziekten onder voorzitterschap van dhr. Heerts formuleert het anders en stelt dat ‘erkenning kan verkregen worden wanneer het voorshands aannemelijk is dat een werkende aan een (ernstige) beroepsziekte lijdt.’[111] Deze formulering wijst op minder strakke criteria voor uitkering van een tegemoetkoming. Deze notitie verkent mogelijke criteria in relatie tot de causaliteit.

Geruime tijd geleden heeft de Gezondheidsraad een aantal protocollen gepubliceerd over asbest-gerelateerde ziekten.[112, 113] Deze protocollen zijn nog steeds actueel en beschrijven de problematiek rond mono- en multicausale aandoeningen heel helder en geven de mogelijkheden weer hoe om te gaan met beoordeling van causaliteit in geval van monocausale en multicausale aandoeningen. Sinds het verschijnen van deze protocollen heeft zich in Nederland een complexe praktijk ontwikkeld rond beroepsgerelateerde ziekten. Voor mesothelioom en asbestose door blootstelling aan asbest in het beroep is een tegemoetkoming georganiseerd. Voor longkanker heeft de Gezondheidsraad een systematiek voorgesteld, maar deze is nooit ingevoerd. Parallel zijn door werknemers civiele rechtszaken aangespannen tegen de werkgever, die inmiddels ook tot uitspraken van de Hoge Raad hebben geleid. Hier heeft de rechter keuzes gemaakt voor een te volgen systematiek. Daarnaast speelt op dit moment tegemoetkoming van werknemers rond de Chroom-6-

problematiek die weer een andere insteek heeft als collectieve regeling. In het laatste geval speelt dat duidelijk is dat de werkgever niet aan de eis van zorgplicht heeft voldaan en dat leidt tot een omkering in de bewijslast.[114]

Deze notitie gaat allereerst in op het begrip causaliteit en hoe het concept zich vanuit medische/epidemiologische wetenschappelijke literatuur heeft ontwikkeld en wordt toegepast bij beroepsziekten. Ook worden de verschillende benaderingen in de Nederlandse praktijk kort besproken. Vervolgens worden in de context van causaliteit mono- en multicausale aandoeningen besproken en worden verschillende categorieën van ziekten onderscheiden die een verschillende benadering vragen bij de evaluatie van de causaliteit. De notitie wordt afgesloten met een discussie en een aantal algemene conclusies en aanbevelingen.

3.4.2 CAUSALITEIT OP POPULATIENIVEAU

Als in epidemiologisch onderzoek een associatie wordt gevonden tussen een bepaalde ziekte en een specifieke blootstelling is altijd de vervolgvraag of dit een causaal verband is. Op deze vraag kan alleen positief worden geantwoord als aan meerdere voorwaarden wordt voldaan. Epidemiologen gaan vaak uit van de criteria van Hill.[115] Dit betreffen criteria die betrekking hebben op de sterkte van het verband, de aanwezigheid van een blootstelling-respons relatie, de specificiteit van het verband, de biologische plausibiliteit, of blootstelling vooraf ging aan het effect, de reproduceerbaarheid, etc. Er is de nodige discussie over de toepassing van deze criteria in de literatuur.[116, 117] Uiteindelijk zijn in de praktijk de criteria van Hill wel belangrijk en hebben ze bijgedragen aan de ontwikkeling van protocollen om van stoffen te beoordelen of ze bijvoorbeeld tot bepaalde ziekten leiden. Met name voor de beoordeling van kankerverwekkende eigenschappen bestaan tegenwoordig ver uitgewerkte protocollen voor de beoordeling van stoffen zoals die door de WHO (International Agency for Research on Cancer) wordt uitgevoerd.[118, 119] Het protocol voor beoordeling van mogelijke oorzaken van kanker omvat benaderingen voor systematische review van de literatuur, inclusie van mechanistische informatie in de evaluatie, met een sterke nadruk op de beoordeling van de kwaliteit van epidemiologische studies, inclusief de beoordeling van de methodologie om de blootstelling aan stoffen te karakteriseren. Daarnaast ligt er veel nadruk op de harmonisatie van de criteria voor de beoordeling van de verschillende vormen van informatie (dierexperimenteel, mechanistisch, observationeel epidemiologisch). Dit laat zien dat de criteria van Hill zijn doorontwikkeld tot heldere protocollen waarin de laatste wetenschappelijke inzichten in kwaliteit van onderzoek en synthese van onderzoeksgegeven uit verschillende disciplines zijn verwerkt. In de praktijk wordt deze benadering ook voor andere dan kankerverwekkende stoffen toegepast.
Evaluatie van alle informatie leidt tot zeer expliciete beoordeling van een associatie als causaal. Feitelijk is, zoals Hill al weergaf, sprake van een expliciete beslissing. Als voorbeeld, voor asbest geldt op dit moment dat het verband tussen asbestblootstelling en mesothelioom, longkanker, larynx kanker en als causaal worden gezien.[120] Het wordt dus als onomstotelijk bewezen gezien dat asbest deze vormen van kanker veroorzaakt. Studies geven aan dat ook andere tumoren vaker voorkomen bij werknemers met asbestblootstelling (keelholte-, maag-, ovarium- en darmkanker). Deze verbanden worden (nog) niet als causaal gezien. Er is te weinig evidentie om tot classificatie van deze verbanden als causaal te komen.
Voorgenoemde evaluaties van alle evidentie vinden in de regel plaats door organisaties als de WHO (IARC), de European Chemical Agency of in Nederland de Gezondheidsraad. Daarbij wordt gebruik gemaakt van moderne methoden van literatuuronderzoek en beoordeling van de kwaliteit van studies (systematische reviews). De kwaliteit van de studies is van belang omdat uitgesloten moet kunnen worden of gerapporteerde verbanden veroorzaakt worden door beperkingen in het studie

design. In geval van longkanker in relatie tot werk-gerelateerde agentia is bijvoorbeeld van belang dat kan worden uitgesloten dat roken de oorzaak van de geobserveerde verbanden is (zogenaamde *confounding* door roken). Dit speelt vooral in observationele studies waar de controle over de uitvoering van het onderzoek minder groot is en (veranderende) gewoonten van de blootgestelde populatie niet wordt gecorrigeerd. Correctie voor verstorende variabelen in de analyse vormt dan een belangrijk onderdeel van dit soort studies.
Indien meerdere studies van voldoende kwaliteit beschikbaar zijn worden meta-analyses uitgevoerd om het risico op een ziekte per eenheid blootstelling te verkrijgen. Met deze informatie kan een risicoanalyse worden uitgevoerd, met als resultaat een voorstel voor een gezondheidskundige grenswaarde. Dezelfde informatie kan ook worden gebruik om bij individuele werknemers de kans te berekenen dat een bepaalde blootstelling tot de ziekte heeft geleid.
Classificatie van een bepaalde stof als causaal agens is een voorwaarde voor een beoordeling op individueel niveau. Als niet vaststaat op populatieniveau dat een bepaalde stof tot een ziekte leidt, kan ook geen beoordeling op individueel niveau plaatsvinden.

3.4.3 BEOORDELING CAUSALITEIT OP INDIVIDUEEL NIVEAU

Monocausale aandoeningen

Monocausale beroepsaandoeningen zijn aandoeningen die uitsluitend worden veroorzaakt door één specifieke stof(groep). Voorbeelden van monocausale aandoeningen zijn bijvoorbeeld mesothelioom en *Hard Metal Lung Disease*. Mesothelioom, kanker van het long- of buikvlies of hartzakje, wordt veroorzaak door asbestblootstelling. Volgens schattingen uit de literatuur wordt meer dan 90% van de mesothelioomgevallen veroorzaakt door asbest. Van de resterende 10% kan blootstelling niet worden aangetoond maar is in een deel van de gevallen niet uitgesloten. Van een klein deel is het onwaarschijnlijk dat asbest de oorzaak is, maar andere oorzaken van mesothelioom zijn niet beschreven.
Bij een werknemer met mesothelioom is de vraag vooral of de ziekte door blootstelling aan asbest in de werkomgeving is veroorzaakt of door blootstelling in bijvoorbeeld de hobbysfeer of door milieublootstelling.[113] Als blootstelling aan asbest in de werkomgeving kan worden aangetoond of aannemelijk gemaakt, bijvoorbeeld door evaluatie van de hele beroepsgeschiedenis (arbeidsanamnese), dan wordt al snel geconcludeerd dat het mesothelioom is veroorzaakt door asbestblootstelling in de werkomgeving. Er zijn meer voorbeelden van dit soort aandoeningen die worden veroorzaakt door een enkele stof. Hele specifieke vormen van levertumoren worden bijvoorbeeld veroorzaakt door blootstelling aan vinylchloride en ook bepaalde neustumoren worden vrijwel alleen door houtstofblootstelling veroorzaakt. Echter, dit soort aandoeningen is eerder uitzondering dan regel.

Als een monocausale aandoening goed is gediagnostiseerd en over de ziekte geen twijfel meer bestaat, dan kan het aantonen van blootstelling beperkt blijven tot een relatief simpele evaluatie, zoals in geval van mesothelioom - althans, als op populatieniveau causaliteit is vastgesteld en blootstelling aan het agens in de werkomgeving bekend is. Dit betekent dat uitkering van de compensatie kan plaatsvinden na een relatief simpele procedure.

Multicausale aandoeningen

Multicausale aandoeningen kunnen ontstaan door verschillende oorzaken, zowel endogeen (bijvoorbeeld bepaalde erfelijke aandoeningen of auto-immuunziekten) als exogeen, waaronder (beroeps)matige expositie aan stoffen. Voor multicausale aandoeningen is beoordeling van de causaliteit op individueel niveau veelal minder eenvoudig. De problemen rond het vaststellen van de oorzaak in geval van multicausale aandoeningen wordt goed duidelijk gemaakt door het voorbeeld

van longkanker in relatie tot asbestblootstelling. Longkanker heeft meerdere oorzaken met als belangrijkste oorzaak het roken van sigaretten. Maar er zijn ook andere oorzaken van longkanker. In het algemene milieu moet aan blootstelling aan luchtverontreiniging worden gedacht. In de beroepsomgeving kan blootstelling bijvoorbeeld aan stoffen als asbest, arseen, kristallijn silica, dieselmotoremissies, chroom-6 en andere metalen tot longkanker leiden. Omdat het overgrote deel van de longkankergevallen volgens epidemiologische (attributie-)berekeningen wordt veroorzaakt door het roken van sigaretten is per definitie de kans op longkanker door andere oorzaken veel kleiner, behalve in bepaalde beroepsgroepen. Er bestaan verschillende vormen van longkanker voor wat betreft het betrokken celtype; sigaretten roken en asbestblootstelling leiden bijvoorbeeld tot dezelfde typen longkanker. Dit betekent dat ook op basis van het type longkanker geen conclusie kan worden getrokken over de oorzaak van de longkanker. Of longkanker bij een patiënt (mede) is veroorzaakt door asbestblootstelling moet dus langs een andere weg worden vastgesteld. De beoordeling van de causaliteit in geval van multicausale aandoeningen op het individuele niveau is complexer.

Veroorzakingswaarschijnlijkheid bij multicausale aandoeningen

In het Gezondheidsraad-rapport over longkanker is beschreven hoe op basis van de resultaten van epidemiologisch onderzoek en informatie over de factoren die longkanker veroorzaken, een beredeneerde schatting te maken van de kans dat de kwaadaardige longtumor door een van die factoren is veroorzaakt.[112] Die kans wordt 'veroorzakingswaarschijnlijkheid' genoemd (in het Engels *Probability of Causation*, afgekort PoC). Studies naar effecten van asbestblootstelling op de gezondheid maken gebruik van de zogenaamde cumulatieve blootstelling aan asbestvezels uitgedrukt in vezeljaren/ml of m^3 blootstelling. Als het extra risico op longkanker per vezeljaar blootstelling bekend is (uitgedrukt als K, het extra risico per vezeljaar), kan voor een werknemer met een zekere blootstelling van L vezeljaar de kans worden berekend dat longkanker door asbest is veroorzaakt. Voor asbest zijn voor het risicogetal K waarden genoemd die variëren van 0,5 tot 5 procent per vezeljaar. Voor een deel vindt deze variatie zijn oorzaak in de aard van het verwerkte asbest: blootstelling aan wit asbest gaat gepaard met een lager longkankerrisico dan blootstelling aan de blauwe en bruine varianten.

De veroorzakingswaarschijnlijkheid (PoC) komt overeen met: $PoC = K*L / (1 + K*L)$
K wordt geschat op basis van de blootstelling-respons relatie uit epidemiologisch onderzoek. Als voor de asbest blootstelling in kwestie het extra risico per eenheid blootstelling (in vezeljaar) K bijvoorbeeld gelijk is aan 0,04 (4%) dan komt een cumulatieve blootstelling van 25 vezeljaar overeen met een verdubbeling van het longkankerrisico (PoC = 50%).

De relatie tussen RR en K is eenvoudig weer te geven als $RR = 1 + K*L$. Dus bij blootstelling van 25 vezeljaar resulteert dit in een relatief risico van $1 + 0,04*25 = 2$. Epidemiologen herkennen in de formule voor de PoC de etiologische fractie in de blootgestelden (*etiologic fraction in exposed (EFE))* die kan worden weergegevens als (RR / (RR - 1). Met de etiologische fractie in de blootgestelden kan ook de gezondheidslast (het aantal gevallen) door de blootstelling in een blootgestelde populatie worden vastgesteld. Schattingen van het aantal kankergevallen door het beroep zijn op basis van berekeningen op basis van aantallen blootgestelden en de etiologische fractie uitgevoerd. Dit impliceert ook dat de PoC is gekoppeld aan de gezondheidslast. Deze koppeling tussen PoC en de gezondheidslast zorgt er ook voor dat het aantal te compenseren gevallen in relatie staat tot de gezondheidslast. Hierop wordt ook gewezen door Armstong in zijn artikelen over de PoC.[121, 122]

Overigens wordt in de epidemiologische literatuur ook gewezen op beperkingen in het gebruik van de PoC. Wanneer een zekere blootstelling het manifest worden van ziekte in een populatie versnelt, dan zal de PoC als boven berekend worden onderschat.[123] Ook wordt verondersteld dat de blootstelling de sterftekansconcurrentie niet beïnvloed of een beschermend effect heeft op sommige gezondheidseffecten.[123, 124] In de literatuur is een uitgebreide theoretische discussie over geschikte alternatieve maten.[123, 125-128] Voor hier volstaat aan te geven dat dit een heel epidemiologisch-technische discussie is die niet voor alle situaties relevant is. In deze notitie (paragraaf 3.4) staat de conceptuele benadering centraal. De commissie van de Gezondheidsraad plaatste bij de formule voor de PoC dezelfde kanttekeningen die betrekking hebben op voorveronderstellingen die aan de berekening van de PoC ten grondslag lagen. Ondanks deze beperkingen was de aanbeveling van de commissie om in kwesties van financiële compensatie van de formule voor de PoC uit te gaan.

Een andere belangrijke aanname voor de PoC (maar ook de EFE) is dat de benadering toepasbaar is op subpopulaties in de blootgestelden zoals bijvoorbeeld rokers. Dat hoeft niet het geval te zijn en in het geval van asbest is bijvoorbeeld gevonden dat rokers met asbestblootstelling een sterker verhoogd risico hebben per eenheid blootstelling dan niet-rokers, sterker verhoogd dan het risico op longkanker door asbest en roken samen (een zogenaamd multiplicatief effect). Indien dergelijke associaties voorkomen moeten PoC-berekeningen idealiter apart worden uitgevoerd voor rokers en niet-rokers, omdat het risico op longkanker door het beroepsmatig agens dan (mede) wordt bepaald door de rookgewoonte.

3.4.4 Gebruik van de veroorzakingswaarschijnlijkheid

Gebruik in compensatiesystemen

De veroorzakingswaarschijnlijkheid kan worden gebruikt voor individuele beoordeling van ziektegevallen voor compensatie van beroepsziekten. Hiervan bestaan verschillende voorbeelden uit het buitenland.[121, 122, 129-132] De PoC wordt in de praktijk op verschillende manieren gehanteerd:

- De blootstelling die geassocieerd is met een verdubbeling van de kans op de ziekte (RR = 2 of PoC = 50%) gehanteerd als dé blootstellingswaarde waarboven de ziekte wordt gecompenseerd.
- Een proportionele benadering waarbij de vergoeding wordt vermenigvuldigd met de PoC (/100). Dus bij een PoC van 50% wordt 50% van het maximale bedrag vergoed.
- Combinaties van bovengenoemde benaderingen. Bijvoorbeeld bij een PoC van 50% of hoger wordt het maximale bedrag uitgekeerd. Bij een PoC <50% een vergoeding van het maximale bedrag vermenigvuldigd met PoC/100.

In de verschillende benaderingen kan rekening worden gehouden met onzekerheden op een zodanige manier dat die niet nadelig voor de werknemer uitpakken. In het kort worden de twee uitersten, de eerste twee varianten, besproken.

Als sprake is van een verdubbeling van de kans op ziekte is het aantal gevallen van de ziekte door de achtergrondblootstelling of andere factoren dan die waarvoor de berekening wordt uitgevoerd 50% en ook het extra risico door het specifieke agens uit de werkomgeving is 50%. In het Gezondheidsraad-rapport met het beoordelingsprotocol voor longkanker wordt deze berekeningswijze de ‘alles of niets benadering’ genoemd. Bij een kans lager dan 50% wordt niets uitgekeerd. Omdat deze berekening onzekerheden kent, bijvoorbeeld de inschatting van K, kan het zijn dat men de evaluatie niet onterecht ten nadele van de werknemer wil laten uitvallen en wordt de PoC ook wel berekend op basis van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de PoC.[121, 122] In

deze studie was de PoC 50% bij een cumulatieve blootstelling van 43,5 µg/m^3 maal duur in jaren benzo(a)pyrene voor blaaskanker. Indien de onzekerheid in K werd meegenomen in de analyse en met het bovenste betrouwbaarheidsinterval werd gerekend, dan zou worden gecompenseerd bij een blootstelling van 19 µg/m^3 maal duur in jaren benzo(a)pyrene. Bedacht moet worden dat blootstellings-respons relaties in de regel ook onderschat worden door misclassificatie in de blootstelling en dat dit ook een argument kan zijn om voor de laatste benadering te kiezen.

Eenzelfde analyse is ook uitgevoerd voor longkanker in relatie tot benzo(a)pyrene afkomstig van cokesovens.[121] Als op basis van het relatief risico per blootstellingsgroep werd gekeken, dan bleek meer dan 50% van de longkankergevallen (PoC>50%) te worden gevonden bij een blootstelling hoger dan 100 microgram/m^3 jaren benzo(a)pyreen. Op basis van een lineair blootstellings-respons model werd een PoC van 50% voor longkanker gerealiseerd bij een blootstelling van 342 microgram/m^3 duur in jaren benzo(a)pyreen, van 190 microgram/m^3 jaar benzo(a)pyreen als het boven betrouwbaarheidsinterval wordt gebruikt voor de berekeningen. Deze berekeningen zijn uitgevoerd op basis van een lineair relatief risicomodel. De PoC voor een *power curve model* was 210 en voor een 95% betrouwbaarheidsinterval was de PoC 46 microgram/m^3 duur in jaren benzo(a)pyreen. Met deze cijfers als compensatiecriteria zou respectievelijk 31,4%, 2,7%, 19,2%, 15,7% en 39,2% van de geconstateerde longkankergevallen worden gecompenseerd vergeleken met een overall attributie van longkanker door *coal tar pitch volatiles* van 15-26%.

Bovenstaande geeft aan dat het belangrijk is om de criteria goed te kiezen en te vergelijken met wat bekend is over het aandeel van een bepaalde beroepsmatige blootstelling in een beroepsgroep in de ziektelast. Te rigide criteria zorgen er voor dat een veel geringer aantal gevallen wordt gecompenseerd dan dat samenhangt met blootstelling in de werkomgeving. Anderzijds, te liberale criteria zorgen voor compensatie van te veel gevallen. Specifieke berekeningen zijn uitgevoerd uitgaande van mutiplicatieve en additieve relaties tussen *coal tar pitch volatiles* gemeten als de benz(a)pyreen concentratie in de lucht en roken. Deze berekeningen uit de studies van Armstrong et al. moeten gezien worden als voorbeeld van een conceptuele benadering. Modellen kunnen flexibel worden gekozen, afhankelijk van de blootstelling-respons-relatie die de samenhang het beste beschrijft en de rol van factoren zoals roken. Inmiddels zijn in de literatuur de blootstellingsrespons relaties geactualiseerd. Ook de PoC berekeningen zouden daarom moeten worden geactualiseerd en verfijnd.

Ook voor het Gezondheidsraad-rapport over asbest en longkanker dat in 2005 verscheen geldt dat verfijnder epidemiologische gegevens beschikbaar zijn gekomen die een accurater berekening voor veel blootstellings-ziektecombinaties mogelijk maken. Bijvoorbeeld, de relatie tussen asbest en longkanker is beschreven in een heel groot recent epidemiologisch onderzoek, de SYNERGY studie.[133] In deze studie is de associatie tussen asbest en longkanker op een zeer groot aantal patiënten en controles ingeschat en is de associatie ook gecorrigeerd voor rookgewoonte. Eerdere studies naar de relatie tussen asbest en longkanker waren ouder (uitgevoerd rond WOII), beduidend kleiner en voor de meeste populaties waren de rookgewoonten niet bekend waardoor geen correctie kon plaatsvinden.[120, 134] Hetzelfde geldt voor stoffen als benzeen, chroom-6, arseen, silica, lasdampen, benz(a)pyreen, etc. Veelal zijn de meest recente blootstelling-respons relaties, met informatie over toename van het risico op ziekte per eenheid blootstelling, behoudens voor enkele stoffen, beschreven in reviews van de SCOEL, ECHA of de Gezondheidsraad.[120]

In geval van de ontwikkeling van tumoren wordt het risico in veel gevallen vooral bepaald door de cumulatieve blootstelling. Ook worden veel tumoren pas enkele decennia na eerste blootstelling manifest. Het risico kan voor sommige tumoren ook weer afnemen na het stoppen van de

blootstelling. Dergelijke overwegingen kunnen worden meegenomen in de blootstellingscriteria die moeten worden gehanteerd bij afhandeling van een claim. In het algemeen kan worden gesteld dat de blootstelling over een lange periode moet worden ingeschat en dat dit complexer is dan wat bijvoorbeeld nodig is aan blootstellingsinformatie in geval van compensatie van monocausale aandoeningen zoals mesothelioom. Het vraagt om beschikbare blootstellingsgegevens over een langere periode om voor meerdere functies de blootstelling te kunnen reconstrueren en vervolgens de cumulatieve blootstelling te kunnen berekenen. Soms kan een beoordeling worden vereenvoudigd, bijvoorbeeld op basis van het aantal dienstjaren en informatie over blootstelling uit de literatuur. Voor verschillende specifieke kankerverwekkende stoffen is de nodige informatie voorhanden maar er is grote behoefte aan centrale opslag en verwerking van gegevens voor dit doel.

De veroorzakingswaarschijnlijkheid in civiele beroepsziekten zaken
In een aantal civiele rechtszaken waarin werknemers compensatie zochten voor hun ziekte hebben Nederlandse rechters wel gekozen voor een gedeelde verantwoordelijkheid en een proportionele toewijzing van de schadeclaim (zie in [112]). De zaken die in het advies van de Gezondheidsraad zijn beschreven betroffen uitspraken van lagere rechtbanken. Longkanker die kan zijn veroorzaakt door roken of door asbest, is hiervan een duidelijk voorbeeld. Het hanteren van de proportionele benadering in 'asbestzaken' houdt in dat een claim ten dele wordt toegewezen en wel in een mate die overeenkomt met de waarschijnlijkheid dat de kwaadaardige longtumor door de beroepsmatige asbestblootstelling is veroorzaakt (PoC). Startpunt van deze ontwikkeling was het vonnis uit 1999 van de Kantonrechter Middelburg in de zaak Schaier versus De Schelde. Sindsdien is de daarin gehanteerde proportionele benadering door verschillende rechtbanken gevolgd en ook in hoger beroep in een aantal uitspraken van gerechtshoven bevestigd. Inmiddels zijn ook in een aantal zaken uitspraken door de Hoge Raad gedaan die het gebruik van de proportionele toewijzing hanteren. Dit zijn belangrijke uitspraken die het gebruik van de PoC-benadering daarmee mogelijk maken.[135, 136]

3.4.5 ANDERE AANDOENINGEN DAN TUMOREN

Bovengenoemde voorbeelden betreffen tumoren. Het gaat om tumoren met aanzienlijke gevolgen voor de gezondheid van werkende populaties met blootstelling en waarover veel informatie beschikbaar is. Als gevolg hiervan is veel bekend over de risico's en zijn ook blootstelling-respons relaties beschikbaar die gebruikt kunnen worden in risicoberekeningen op populatieniveau en op individueel niveau. In verschillende voorbeelden is gerekend met de cumulatieve blootstelling, maar er zijn ook vereenvoudigingen mogelijk op basis van het aantal dienstjaren in een bepaalde (hoog blootgestelde) functie. Aanvullende eisen kunnen worden gesteld aan de tijd sinds eerste blootstelling en duur van de blootstelling om plausibel te maken dat de ziekte causaal samenhangt met de blootstelling. Immers, voor de meeste kankerverwekkende stoffen geldt dat effecten veelal jaren na de eerste blootstelling ontstaan.

Voor alle andere aandoeningen moet worden vastgesteld of het een mono- of multicausale aandoening betreft, wat de relevante werk-gerelateerde blootstelling is, of de relatie met de blootstelling als causale relatie beschouwd kan worden met de geïdentificeerde agentia, en wat de gevolgen zijn voor de systematiek die gevolgd moet worden om eventuele compensatie goed te kunnen beoordelen. Voor iedere beroepsziekte op de voorlopige lijst met beroepsziekten geldt dat dit maatwerk is en dat afhankelijk van de kenmerken van de aandoening en de relevante blootstelling een aanpak moet worden uitgewerkt. Dat vraagt de nodige kennis over de aandoening en de oorzaken, de epidemiologie, maar ook de blootstellingsaspecten. Een paar kenmerkende

voorbeelden die ook relevante en relatief omvangrijke categorieën van beroepsziekten in het buitenland vormen worden hier besproken.

Beroepsastma is een multicausale aandoening waarvoor honderden oorzaken zijn geïdentificeerd. Onder andere allergenen (natuurlijke en chemische) en irritantia kunnen astma veroorzaken. Zonder in detail alle vormen van astma en allergie de revue te laten passeren zijn er meerdere vormen van allergie en astma te benoemen waar het vaststellen van een causale relatie op individueel niveau relatief eenvoudig is omdat (a) er specifieke antilichamen (IgG, IgE) worden gevormd tegen de allergenen uit de werkomgeving of (b) acute luchtwegreacties optreden in de werkomgeving die bijvoorbeeld middels longfunctiemetingen met draagbare apparatuur kunnen worden geobjectiveerd. Het gaat in dit geval vaak om enzymen en allergenen met een natuurlijke oorsprong (planten, dieren). Anderzijds zijn er ook voorbeelden van blootstelling aan complexe mengsels zoals (reactieve) verven, lijmen en kitten waarvoor geldt dat het mechanisme niet via antilichaamontwikkeling verloopt, maar andere mechanismen die minder eenvoudig zijn vast te stellen, en waarvoor geldt dat ook het oorzakelijk agens niet eenvoudig is te achterhalen. In deze gevallen betreft het meestal zogenaamde laagmoleculaire verbindingen die door binding aan lichaamseigen eiwitten nieuwe stoffen vormen die als lichaamsvreemd door het immuunsysteem worden herkend. In die gevallen is uitgebreide medische karakterisering in combinatie met uitgebreid blootstellingsonderzoek aangewezen. In alle gevallen geldt dat causaliteit niet middels dossieronderzoek kan plaatsvinden. Maar als het klinisch onderzoek en blootstellingsonderzoek zorgvuldig wordt uitgevoerd, volgens bestaande internationale protocollen van de *European Respiratory Society* of de *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, dan kan in principe causaliteit op individueel niveau worden aangetoond.[137-139] Belangrijk bij deze categorie van aandoeningen is dat de tijd tussen eerste blootstelling en gezondheidseffect meestal korter is dan in geval van de meeste tumoren. Dit maakt blootstellingsonderzoek in de meeste gevallen veel eenvoudiger en beperkt van omvang. Cruciaal voor het vaststellen van een causale relatie is een medisch onderzoek waarin allereerst de aard van de aandoening wordt vastgesteld, en als het een allergisch astma betreft, kan ook een antilichaamrespons worden geobjectiveerd. Eventueel is nader klinisch onderzoek noodzakelijk om de causale relatie en het precieze causale agens vast te stellen. Dit kan vooral spelen bij complexe reactieve chemische mengsels (di-isocyanaten) waarvoor geldt dat werknemers op verschillende chemische componenten uit hetzelfde mengsel kunnen reageren.[140]

Ook relevant voor deze groep aandoeningen is dat een koppeling mogelijk is met preventie. Voor werk-gerelateerde astma zijn surveillance en monitoring benaderingen ontwikkeld die onder meer ook door de *European Respiratory Society* worden aanbevolen.[138, 141, 142] Ook voor andere allergische longaandoeningen geldt dat dit een optie is.[143] Maar omdat de ziekte over een relatief korte periode is ontwikkeld kunnen, door een koppeling te zoeken met het bedrijf waar de astma is ontstaan (zoals ook in een aantal buitenlandse systemen bestaat), preventieve activiteiten worden ontwikkeld waardoor de toestroom van werknemers met deze categorie beroepsziekten kan worden ingedamd. Dat heeft in geval van werk-gerelateerde tumoren weinig zin omdat de blootstelling vaak lang in het verleden heeft plaatsgevonden. Veel huidaandoeningen (contacteczeem door allergie of irritatie door een bepaalde stof) moeten op een vergelijkbare manier worden benaderd als astma en allergie.

De situatie zoals beschreven voor bepaalde vormen van astma, dat in het lichaam een specifieke respons optreedt die meetbaar is en de mogelijkheid biedt om causaliteit aan te tonen op individueel niveau, is tamelijk uniek. Andere vergelijkbare voorbeelden bestaan er vrijwel niet. Overigens zijn er ook vormen van beroepsmatige astma waarvoor geldt dat de causale relatie niet

altijd eenvoudig op individueel niveau is vast te stellen. In dat geval is aanvullend diagnostisch onderzoek noodzakelijk (bijvoorbeeld piekstroommetingen gericht op het vaststellen van werk-gerelateerde patronen), eventueel met aanvullend blootstellingsonderzoek. Relatieve uitzondering vormen toxische stoffen met een lange halfwaardetijd die door beroepsmatige blootstelling in het lichaam kunnen stapelen. In die gevallen kan de beroepsmatige blootstelling worden ingeschat door meting van bijvoorbeeld het agens in bloed of urine en kan deze informatie worden gebruikt voor analyses op het niveau van de individuele werknemer. Dit zijn echter uitzonderlijke gevallen. De meeste chemische stoffen of hun metabolieten hebben een relatief korte halfwaardetijd en daardoor kan onderzoek aan het individu geen tot weinig informatie opleveren.

Van alle aandoeningen op de beroepsziekten-lijst kan op basis van diagnostische criteria en de relatie met oorzakelijke factoren worden vastgesteld of de aandoening moet worden behandeld als mono- of multicausale aandoening. Vervolgens moet worden beschreven welke blootstellingsinformatie verzameld moet worden om tot afhandeling van de claim te komen. Dit moet worden uitgewerkt in een protocol en op basis hiervan moet worden besloten welke activiteiten bij het LEC-SB liggen en welke bij de uitvoeringsorganisatie.

Bovenstaande reflectie en overwegingen resulteren in verschillende categorieën van beroepsziekten met afwegingskaders voor vaststelling van een stoffengerelateerde beroepsziekte (zie tabel 4).

Tabel 4. Verschillende categorieën van beroepsziekten met afwegingskaders voor vaststelling van een stoffengerelateerde beroepsziekte.

Categorie 1	**Er is op populatieniveau sprake van een causale relatie tussen ziekte en blootstelling én causaliteit is op individueel niveau met voldoende zekerheid vast te stellen**
	Op individueel niveau is een causale relatie vast te stellen op basis van één of meer onderstaande criteria: - Min of meer monocausale ziekte (bijvoorbeeld mesothelioom/ asbest) en blootstelling in de werkomgeving is het meest plausibel (in tegenstelling tot bijvoorbeeld hobbysfeer, algemeen milieu, anders); - Ziektediagnose toont blootstelling aan (bv silicose en asbestose) en blootstelling is plausibel op basis van anamnese; - Bestaan van een 'brugdiagnose, (bv asbestose bij een patiënt met longkanker bij asbest-gerelateerde longkanker) en blootstelling is plausibel op basis van anamnese; - Blootstelling kan worden aangetoond door specifieke diagnostische test/verschijnselen; bijvoorbeeld bij allergische beroepsziekten van luchtwegen of huid (serologie, patch test) en blootstelling is waarschijnlijk op basis van anamnese en contextuele informatie; De minimale blootstellingseis (beroepsmatig en eventueel duur en hoogte) kan nog afhankelijk zijn van klinische bevindingen, dit vraagt specifieke uitwerking per ziekte.
	Indien een causale relatie op individueel niveau voorshands aannemelijk is, dan is voldaan aan een belangrijk criterium voor het toekennen van de tegemoetkoming.
Categorie 2	**Er is op populatieniveau sprake van een causale relatie tussen ziekte en blootstelling én op individueel niveau is dit niet eenvoudig vast te stellen anders dan met een veroorzakingswaarschijnlijkheid**
	- Er is sprake van een multicausale ziekte (longtumoren, blaastumoren, COPD, vormen van allergie en astma die niet onder categorie 1 vallen) - Er is een blootstelling-respons relatie tussen de ziekte en de blootstelling (geldt voor de meeste carcinogenen waarvoor grenswaarden zijn afgeleid en een aantal chemische allergenen) - Op basis van de relevante blootstellingsinformatie kan de veroorzakingswaarschijnlijkheid worden berekend. Dit houdt in de regel een aanzienlijke inspanning in om de blootstellingsinformatie te reconstrueren om tot eenvoudige benaderingen te kunnen komen bij de gevalsbeoordeling.
	Indien de causale relatie op individueel niveau is uitgedrukt in een veroorzakingswaarschijnlijkheid op basis van een nader vast te stellen afkappunt dan is voldaan aan een belangrijk criterium voor het toekennen van de tegemoetkoming.
Categorie 3	**Er is op populatieniveau sprake van een causale relatie maar een afweging van de causale relatie op individueel niveau is (nog) niet vast te stellen**
	- Nader literatuur onderzoek, samenstellen consensusdocument of initiëren specifieke onderzoeksprojecten
Categorie 4	**Er is geen sprake op populatieniveau van een causale relatie**
	- Nader literatuur onderzoek, samenstellen consensusdocument of initiëren specifieke onderzoeksprojecten en inschatten van mogelijkheden voor individuele gevalsbeoordeling. Het betreft hier stoffen waarvoor bijvoorbeeld wel een verband is gelegd met een kritisch effect in dieren, maar (nog) niet in de mens. Toxicologisch onderzoek kan bijdragen om een verband tussen een dergelijke stof en een kritisch effect (lees ziekte) vast te stellen.

3.4.6 Andere Nederlandse praktijken van individuele gevalsbeoordeling

Afgelopen jaren hebben zich bij verschillende bedrijven situaties voorgedaan met werknemers die gezondheidsklachten en ziekten in verband hebben gebracht met arbeidsomstandigheden en die geleid hebben tot een vorm van financiële compensatie. Het gaat om blootstelling aan oplosmiddelen bij Defensie (benzeen-houdend PX-10), en blootstelling aan Chroom-6 bij onder andere Defensie (op zogenoemde POMS-locaties waar onderhoudswerkzaamheden plaatsvonden), een re-integratietraject van de gemeente Tilburg (tROM), de Nederlandse Spoorwegen (onderzoek loopt nog bij NS/NedTrain) en de KLM (longkanker en andere aandoeningen waaronder COPD). Het is relevant om in bovengenoemde voorbeelden te bekijken welke benaderingen zijn gevolgd bij de compensatie van werk-gerelateerde ziekten.

In het geval van PX-10 is voortvarend een systematiek voor een tegemoetkomingsregeling uitgewerkt, maar die is al snel weer ingetrokken toen bleek dat voor het merendeel van de blootgestelde werknemers bleek dat de blootstelling aan met name benzeen zeer laag was en het risico op ontwikkeling van leukemie verwaarloosbaar klein was. Dat was anders bij Chroom-6, waarbij meerdere omvangrijke studies zijn uitgevoerd bij de POMS, tROM en NS/NedTrain. Deze studies richtten zich op de reconstructie van de blootstelling en de risicobeoordeling daarvan en het naleven van de zorgplicht.[144]

Voor Chroom-6 is bij Defensie een andere systematiek gevolgd voor de gevalsbeoordeling dan alle voorgaande besproken benaderingen. Een belangrijk aspect is de juridische context van de gevalsbeoordeling. Aanvullend op de Arbowetgeving gold en geldt voor werkgevers de verplichting om te zorgen voor een veilige werkomgeving: de zogenoemde zorgplicht. Deze zorgplicht houdt onder andere in dat een werkgever maatregelen moet treffen om gezondheidsschade te voorkomen wanneer bekend is dat het werken met een bepaalde stof gevaarlijk kan zijn voor de gezondheid. Op basis van de zorgplicht was Defensie vanaf het moment dat specifieke regelgeving voor Chroom-6 van kracht was geworden (dus vanaf begin jaren negentig) verplicht om maatregelen te nemen om gezondheidsschade bij zijn werknemers op de zogenaamde POMS-locaties te voorkomen. Defensie was vanaf dat moment ook verplicht om te waarborgen dat de getroffen maatregelen door de werknemers zouden worden nageleefd. Degene die schade heeft geleden wordt in die gevallen bewijsrechtelijk geholpen door de omkeringsregel, waardoor het meeste bewijs zal moeten worden geleverd door de persoon of instantie die iemand heeft laten werken met Chroom-6 onder bovengenoemde omstandigheden. Bij het uitvoeren van het onderzoek naar de blootstelling aan Chroom-6 op de POMS-locaties is de bruikbaarheid van de onderzoeksresultaten in deze juridische situatie een belangrijk aandachtspunt geweest. Dit heeft er bijvoorbeeld toe geleid dat compensatie mogelijk is, terwijl de informatie over de beroepsmatige blootstelling heel beperkt bleek. Zo geldt een collectieve regeling waarvoor geldt dat als een oud-werknemer door een arts vastgestelde gezondheidsklachten heeft die in voldoende mate kunnen worden toegeschreven aan Chroom-6, Defensie als werkgever aansprakelijk is als (a) aan te tonen valt dat de werknemer aan Chroom-6 is blootgesteld tijdens zijn of haar werk, en (b) de beschermende maatregelen op de werkvloer niet in overeenstemming waren met de voorschriften of anderszins niet voldeden aan de te stellen eisen. Verdere details hierover zijn in Chroom-6-rapportages van Defensie te vinden.[114, 144]

3.4.7 Discussie en conclusies notitie causaliteit beroepsziekten

De Gezondheidsraad heeft in het eerdere advies over longkanker en asbestblootstelling twee benaderingen beschreven voor de compensatie van longkanker; een alles-of-niets-benadering en een proportionele benadering. Compensatie van multicausale beroepsziekten op basis van een

individuele beoordeling van de causaliteit middels het vaststellen van de veroorzakingswaarschijnlijkheid en het hanteren van het alles-of-niets-criterium van 50% kans dat een specifiek agens de oorzaak is van de ziekte is de eerste benadering. De proportionele benadering, die uitgaat van een gedeeltelijke schadevergoeding waarbij het toe te kennen bedrag wordt afgeleid van de kans dat beroepsmatige asbestblootstelling de kwaadaardige longtumor veroorzaakte, is de tweede optie. De twee benaderingen hebben verschillende uitwerkingen. De alles-of-niets-benadering zal in het algemeen tot een beperkt aantal compensaties leiden. Met name voor werknemers met relatief hoge veroorzakingwaarschijnlijkheden, maar een kans kleiner dan maar in de buurt van 50%, zal dit ook onrechtvaardigheidsgevoelens kunnen voelen omdat betrokkene geen uitkering krijgt. Om hieraan deels tegemoet te komen worden op verschillende manieren ook wel lagere drempelwaarden gehanteerd - bijvoorbeeld door onzekerheden in de berekeningen mee te wegen op een manier die uitpakt in het voordeel van de werknemer of door een gemengd systeem te hanteren. De Gezondheidsraad stelt dat: “Met elke drempel blijft echter een verschil bestaan tussen diegenen die net wel en die net niet een compensatie krijgen. Dat valt lastig te rechtvaardigen, zeker als de onzekerheidsmarges van beide situaties elkaar ruimschoots overlappen.”

Bij civiele zaken is zowel de alles-of-niets-benadering als de proportionele benadering gehanteerd. In het laatste geval is dan een claim gedeeltelijk toegewezen en wel in een mate die overeenkomt met de waarschijnlijkheid dat de kwaadaardige longtumor door de beroepsmatige asbestblootstelling is veroorzaakt (de PoC). Van belang is nog dat naast eerdergenoemde voordelen (ook werknemers met een aanzienlijke kans, maar geringer dan 50%, krijgen compensatie), geldt dat de proportionele benadering op populatieniveau de beste aansluiting geeft tussen de in totaal uit te keren schadevergoeding enerzijds en het totaal aantal schadevallen anderzijds. In deze context is van belang dat de gehanteerde criteria voor compensatie van Chroom-6 (directe of achtergrondblootstelling op basis van bepaalde functies (en in individuele gevallen reconstructie van de historische blootstelling door een beoordelingspanel) en het hebben van een bepaalde aandoening) er toe kunnen leiden dat veel meer werknemers gecompenseerd kunnen worden dan de gezondheidslast in aantallen werknemers die mogen worden verwacht op basis van de blootstelling en het bij die blootstelling gehorende risico. Dit omdat alleen het hebben van een directe blootstelling als criterium geldt maar hoogte en duur van de blootstelling maar in beperkte mate worden meegenomen in de overwegingen tot het geven van de tegemoetkoming. Juist hoogte en duur van de blootstelling bepalen de veroorzakingswaarschijnlijkheid van een ziekte. Feitelijk wordt het principe van de causaliteit op individueel niveau grotendeels losgelaten.

De commissie Heerts stelde dat erkenning kan verkregen worden wanneer het *voorshands aannemelijk is* dat een werkende aan een (ernstige) beroepsziekte lijdt. Dit legt minder nadruk op het causaliteitsprincipe zoals dat uitgewerkt wordt voor vaststelling van beroepsziekten waarbij het er om gaat dat zeker is dat de ziekte *in overwegende mate* door een zeker agens wordt veroorzaakt in combinatie met een alles-of-niets-systeem (PoC>50%). Het afwegingskader voor vaststelling van een beroepsziekte en uitwerking van het door de commissie Heerts geformuleerde uitgangspunt vraagt voor multicausale aandoeningen een verdere uitwerking. De systematiek die bij Chroom-6 wordt gehanteerd lijkt niet logisch en is af te raden gezien de grote kans op een tegemoetkoming voor te grote aantallen werknemers. Grote aantallen die ook niet meer in verhouding staan tot de gezondheidslast van een zekere blootstelling in een beroepsgroep.

De commissie Heerts wijst erop dat een snelle en on-bureaucratische erkenning nodig is om het persoonlijk leed van de slachtoffers te verzachten. Compensatie van multicausale aandoeningen is complexer dan compensatie van monocausale aandoeningen. Daaraan valt per definitie niet te

ontkomen als compensatie van een heel groot aantal gevallen van werknemers met vermeende beroepsziekten, groter dan de ziektelast, moet worden voorkomen. Echter, in de uitwerking moet er rekening mee worden gehouden dat de gevolgde systematiek goed en effectief te operationaliseren is.

De commissie Heerts stelt ook dat de tegemoetkoming geen verband houdt met de materiële schade die een werkende door zijn ziekte lijdt. De weg van het aansprakelijkheidsrecht blijft open staan voor wie een schadevergoeding nastreeft. Desondanks lijkt het redelijk om de tegemoetkoming afhankelijk te maken van de veroorzakingswaarschijnlijkheid in geval van multicausale aandoeningen. Een proportionele benadering, geoperationaliseerd op een relatief eenvoudige manier, met een beperkt aantal criteria rond de beroepsmatige blootstelling, lijkt het best te voldoen aan hetgeen wordt verwacht van een systeem dat vooral een vorm van erkenning moet opleveren en een teken van betrokkenheid van de samenleving moet vormen bij het leed dat door deelname aan het arbeidsproces is ontstaan, maar tegelijkertijd ongeveer het verwachtte aantal gevallen met beroepsziekten zal compenseren. Een 'second best' alternatief kan in deze context een alles-of-niets-benadering zijn, maar met een lagere veroorzakingswaarschijnlijkheid dan 50%.

Bedacht moet worden dat in de civiele zaken voor asbest in meerdere gevallen relatief uitgebreide blootstellingsreconstructie heeft plaatsgevonden om de cumulatieve blootstelling te berekenen en de daarmee samenhangende veroorzakingswaarschijnlijkheid. Dit vraagt aanzienlijke inspanningen die niet mogelijk zijn bij beoordeling van grote groepen werknemers. Ook vereist dit de beschikbaarheid van (historische) blootstellingsgegevens. Voor asbest is hierin voorzien met de zogenaamde asbestkaart op basis waarvan op functieniveau de blootstelling kwantitatief kan worden ingeschat.[145] Voor andere, veelal kankerverwekkende stoffen zijn veel gegevens, ook Nederlandse, beschikbaar, maar deze moeten worden ontsloten en samengevoegd. In een aantal gevallen is dit voor meerdere stoffen op relatief korte termijn te realiseren (lasrook, silica, dieseldampen, etc.).

Samenvattend: voor monocausale aandoeningen kunnen relatief simpele protocollen worden ontwikkeld om tot individuele beoordelingen te komen of het *voorshands aannemelijk is* dat werk gerelateerde blootstelling de oorzaak is van de ziekte. Er zijn ook ziektecategorieën waar het op basis van de diagnose of een eenvoudige blootstellingsinschatting *voorshands aannemelijk is* dat werk-gerelateerde blootstelling de oorzaak is van de ziekte. Deze zullen klinische onderzoek of blootstellingsonderzoek nauw afgestemd op de klinische evaluatie vragen. Het lastigst zijn multicausale aandoeningen. Hier valt feitelijk niet te ontkomen aan toepassing van een proportionele benadering om tot een oordeel te komen met bijvoorbeeld een veroorzakingswaarschijnlijkheid kleiner dan 50%. Tegelijkertijd kan de blootstellingsbeoordeling hier worden vereenvoudigd als met het criterium *voorshands aannemelijk is* kan worden gewerkt. De beoordeling wordt dan minder fijnmazig en enige misclassificatie zal moeten worden geaccepteerd. Vereenvoudiging van de blootstellingsbeoordeling kan worden gerealiseerd door uit te gaan van eenvoudige blootstellingsmatrices bijvoorbeeld voor tumoren op basis van functies en dienstjaren. Of voor een proportionele uitkering wordt gekozen of toch een vast afkappunt voor de veroorzakingswaarschijnlijkheid vraagt om een politieke afweging.

Dankwoord
Met dank aan prof. dr. mr. Saskia Klosse (Faculteit Rechtsgeleerdheid, Universiteit Maastricht), dr. ir. Jan-Paul Zock (RIVM) die allen op verschillende versies van deze notitie een inhoudelijke bijdrage hebben geleverd.

4. Conclusie en beschouwing

Deze rapportage bevat het overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten dat de basis gaat vormen voor de uitvoering van de 'Regeling tegemoetkoming stoffengerelateerde beroepsziekten'. Als vertrekpunt werd de Internationale Arbeidsorganisatie (ILO)-lijst van beroepsziekten gehanteerd, en daarnaast de lijsten van omringende landen. Het combineren van deze lijsten resulteerde in 61 beroepsziekten. Een verdere selectie is gemaakt aan de hand van verschillende criteria waaronder het aantal gecompenseerde beroepsziekten in Duitsland en Frankrijk, bewezen causaliteit op populatieniveau en de ernst van de ziekte. Omdat voor de ernst van beroepsziekten geen eenduidige criteria bestaan, is voor een pragmatische benadering gekozen: een beroepsziekte met een bewezen nadelig effect op zowel maatschappelijk als individueel niveau werd als ernstig beschouwd. Het opgestelde overzicht van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten bevat vijftien beroepsziekten waaronder longziekten, huidziekten, en kanker. Het overzicht heeft een voorlopig en dynamisch karakter, met de komst van de kennisinfrastructuur en LEC-SB is een verdere uitbreiding en verfijning beoogd.

Om een inschatting te kunnen maken van het te verwachten aantal tegemoetkomingen is gekeken naar de aantallen gecompenseerde patiënten met stoffengerelateerde beroepsziekten in Duitsland, Frankrijk en België (in 2018). Asbest gerelateerde ziekten, silicose en contact dermatitis zouden volgens extrapolatie naar de Nederlandse situatie de meest voorkomende beroepsziekten zijn.

In deze rapportage is een afwegingskader geschetst voor het beoordelen van de individuele causaliteit van beroepsziekten. Gebaseerd op de bewijslast voor causaliteit op populatieniveau en mate van zekerheid over de causaliteit op individueel niveau zijn beroepsziekten geclassificeerd in vier categorieën. Deze benadering kan als leidraad dienen bij het vaststellen of de aandoening behandeld moet worden als mono- of multicausaal en welke blootstellingsinformatie verzameld moet worden om tot afhandeling van de claim te komen. Verder kan deze classificatie gebruikt worden voor de prioritering van beroepsziekten voor een soepele start van de tegemoetkomingsregeling voor slachtoffers van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten.

Referenties

1. *Commissie-Heerts. Commissie vergemakkelijking schadeafhandeling beroepsziekten: stof tot nadenken: stap vooruit, maak werk van preventie en erkenning*. 2020: Den Haag.
2. Kim, E.-A. and S.-K. Kang, *Historical review of the List of Occupational Diseases recommended by the International Labour organization (ILO)*. Annals of Occupational and Environmental Medicine, 2013. **25**(1): p. 14.
3. *Diagnostic and Exposure Criteria for Occupational Diseases - Guidance notes for diagnosis and prevention of the diseases in the ILO List of Occupational Diseases (revised 2010)*, ed. C.C. Shengli Niu, Michele Carugno, Anil Adisesh. 2022: International Labour Organization, ILO.
4. *Bundesministerium der Justiz. Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) - Anlage 1* 1997.
5. *Federal Agency for Occupational Risks, FEDRIS. Belgische lijst van Beroepsziekten*. [cited 2021; Available from: https://www.fedris.be/sites/default/files/assets/NL/Medische_documentatie_BZ/Lijsten/beroepsziektelijst_3_talen_nfd_20210302.pdf.
6. *Delépine, A. et al. Les maladies professionnelles : Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale*. 2016 [cited 2021; Available from: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20835.
7. *UK Government. Department for Work and Pensions. Industrial Injuries Disablement Benefits: technical guidance*. [cited 2021; Available from: https://www.gov.uk/government/publications/industrial-injuries-disablement-benefits-technical-guidance/industrial-injuries-disablement-benefits-technical-guidance.
8. *Labour Market Insurance (Arbejdsmarkedets Erhvervssikring, AES. List of Occupational Diseases Reported on or after January 1, 2005*. [cited 2021; Available from: https://www.aes.dk/dokument/list-occupational-diseases-reported-or-after-1st-january-2005.
9. *European Commission - Directorate-General for Employment, Social Affairs and Equal Opportunities. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis*. 2009 cited in 2021; Available from: https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/5d549879-7f75-4e89-b737-e19f530d1236/language-en].
10. Loomis, D., et al., *Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs*. Occup Environ Med, 2018. **75**(8): p. 593-603.
11. International Agency for Research on cancer, IARC. *List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–130*. [cited 2021; Available from: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf.
12. *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Zeer Zorgwekkende Stoffen*. [cited 2021; Available from: https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/zeer-zorgwekkende-stoffen.
13. *European Chemicals Agency, ECHA. Inventaris van indelingen en etiketteringen*. [cited 2021; Available from: https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database.
14. *Sociaal-Economische Raad, SER. Grenswaarden gevaarlijke stoffen*. [cited 2021; Available from: https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen.
15. Mundt, K.A., et al., *Cancer Risk Associated With Exposure to Bitumen and Bitumen Fumes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis*. J Occup Environ Med, 2018. **60**(1): p. e6-e54.
16. Onyije, F.M., et al., *Cancer Incidence and Mortality among Petroleum Industry Workers and Residents Living in Oil Producing Communities: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(8).
17. *Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Contacteczeem*. 2013 [cited 2021; Available from: https://nvdv.nl/professionals/richtlijnen-en-onderzoek/richtlijnen/richtlijn-contacteczeem.
18. *Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Registratierichtlijn - F002 - Werkgebonden Contactdermatosen*. 2016 [cited 2021; Available from: https://www.beroepsziekten.nl/datafiles/F002.pdf.

19. Cashman, M.W., P.A. Reutemann, and A. Ehrlich, *Contact Dermatitis in the United States: Epidemiology, Economic Impact, and Workplace Prevention*. Dermatologic Clinics, 2012. **30**(1): p. 87-98.
20. Chernyshov, P.V., et al., *Quality of life measurement in occupational skin diseases. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Occupational Skin Disease*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(9): p. 1924-1931.
21. Dietz, J.B., et al., *Degree of employment, sick leave, and costs following notification of occupational contact dermatitis-A register-based study*. Contact Dermatitis. 2021. **84**(4): p. 224-235.
22. Milam, E.C., et al., *Occupational Contact Dermatitis: An Update*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(10): p. 3283-3293.
23. Politiek, K., et al., *Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema*. Contact Dermatitis, 2016. **75**(2): p. 67-76.
24. Nicholson, P.J., D. Llewellyn, and J.S. English, *Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria*. Contact Dermatitis, 2010. **63**(4): p. 177-86.
25. Chu, C., J.G. Marks, Jr., and A. Flamm, *Occupational Contact Dermatitis: Common Occupational Allergens*. Dermatol Clin, 2020. **38**(3): p. 339-349.
26. *Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, NVAB. Achtergronddocument bij de richtlijn contacteczeem - Preventie, behandeling en begeleiding door de bedrijfsarts*. 2020 [cited 2021; Available from: https://nvab-online.nl/sites/default/files/bestanden-webpaginas/ADOC_Contacteczeem_2020_def.pdf.
27. *Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e.V. (DGUV). Bamberger Empfehlung - Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebserkrankungen*. 2017 [cited 2021; Available from: https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/2058.
28. Jacobsen, G., et al., *Causes of irritant contact dermatitis after occupational skin exposure: a systematic review*. Int Arch Occup Environ Health, 2021.
29. Alfonso, J.H., et al., *Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe - position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31 Suppl 4**: p. 31-43.
30. Bauer, A., et al., *Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **4**(4): p. Cd004414.
31. Vandenplas, O., V. Hox, and D. Bernstein, *Occupational Rhinitis*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2020. **8**(10): p. 3311-3321.
32. Kotz, S., et al., *Occupational rhinitis*. Allergol Select, 2021. **5**: p. 51-56.
33. Moscato, G., et al., *EAACI position paper on occupational rhinitis*. Respiratory Research, 2009. **10**(1): p. 16.
34. Bousquet, J., et al., *Allergic rhinitis*. Nat Rev Dis Primers, 2020. **6**(1): p. 95.
35. Sundaresan, A.S., et al., *Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review*. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. **5**(11): p. 996-1003.
36. Wise, S.K., et al., *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis*. Int Forum Allergy Rhinol, 2018. **8**(2): p. 108-352.
37. Nederlands Centrum voor beroepsziekten, NCvB, *Achtergronddocument bij de registratierichtlijn J001 voor werkgerelateerde rhinitis*. 2011 [cited 2021; Available from: https://www.beroepsziekten.nl/datafiles/achtergronddocuments/achtergronddocument_J001.pdf
38. Bousquet, J., et al., *Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020. **145**(1): p. 70-80.e3.
39. Vandenplas, O., et al., *Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018. **6**(4): p. 1274-1286.e9.
40. Maoua, M., et al., *Quality of Life and Work Productivity Impairment of Patients with Allergic Occupational Rhinitis*. Tanaffos, 2019. **18**(1): p. 58-65.
41. Henneberger, P.K., et al., *An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(3): p. 368-78.

42. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), *Richtlijn Werkgerelateerd astma*. 2016 [cited 2021; Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/werkgerelateerd_astma/werkgerelateerd_astma_-_startpagina.html
43. Pal, T., et al., *NVAB Richtlijn Astma COPD* 2019. [cited in 2021; Available from: https://www.researchgate.net/publication/335619205_NVAB_Richtlijn_Astma_COPD_2019
44. Baur, X. and P. Bakehe, *Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature*. Int Arch Occup Environ Health, 2014. **87**(4): p. 339-63.
45. Romero Starke, K., et al., *Are Healthcare Workers at an Increased Risk for Obstructive Respiratory Diseases Due to Cleaning and Disinfection Agents? A Systematic Review and Meta-Analysis*. International journal of environmental research and public health, 2021. **18**(10): p. 5159.
46. Blanc, P.D., et al., *The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **199**(11): p. 1312-1334.
47. Driscoll, T., et al., *Global and regional burden of chronic respiratory disease in 2016 arising from non-infectious airborne occupational exposures: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Occup Environ Med, 2020. **77**(3): p. 142-150.
48. Vandenplas, O., *Socioeconomic impact of work-related asthma*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2008. **8**(4): p. 395-400.
49. Dierick, B.J.H., et al., *Work absence in patients with asthma and/or COPD: a population-based study*. NPJ Prim Care Respir Med, 2021. **31**(1): p. 9.
50. Nederlands Centrum voor beroepsziekten, NCvB., *Registratierichtlijn G001 Werkgerelateerd astma*, 2014 [cited 2021; Available from: https://www.beroepsziekten.nl/datafiles/G001.pdf
51. Lindstrom, I., et al., *Occupations and exposure events in acute and subacute irritant-induced asthma*. Occup Environ Med, 2021. **78**(11): p. 793-800.
52. Muñoz, X., et al., *Work-related asthma: diagnosis and prognosis of immunological occupational asthma and work-exacerbated asthma*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2014. **24**(6): p. 396-405.
53. *Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB). Richtlijn Astma en COPD*. [cited 2021; Available from: https://nvab-online.nl/sites/default/files/bestanden-webpaginas/ASTMA%20en%20COPD%20ADOC.pdf.
54. Global Initiative for Asthma, GINA., *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention*. 2021. ISBN 9781329995680
55. Nederlands Centrum voor beroepsziekten, NCvB., *Registratierichtlijn - G015 - Beroepsziekte Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. 2018 [cited in 2021; Available from: https://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/aandoeningen-aan-long-en-luchtwegen/beroepsziekte-chronic-obstructive
56. Omland, Ø., et al., *Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review*. Scand J Work Environ Health, 2014. **40**(1): p. 19-35.
57. Alif, S.M., et al., *Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis*. Expert Rev Respir Med, 2016. **10**(8): p. 861-72.
58. Ryu, J.Y., et al., *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis*. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2015. **12**(4): p. 374-380.
59. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), *Richtlijn Diagnostiek en behandeling van COPD*. 2010 [cited 2021; Available from: https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie/_/COPD/Richtlijn-Diagnostiek-en-behandeling-van-COPD-maart-2010.pdf
60. Global Initiative for Asthma, GINA., *Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention*. 2020, Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease. [cited 2021; Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf
61. *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM. COPD - cijfers & context*. [cited 2022; Available from: https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/copd/cijfers-context/huidige-situatie#methoden.
62. *Centrum Gezondheid en Maatschappij van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ranglijst aandoeningen op basis van ziektelast (in DALY's)*. 2018 [cited 2021;

Available from: https://www.volksgezondheidenzorg.info/ranglijst/ranglijst-aandoeningen-op-basis-van-ziektelast-dalys.
63. Guler, S.A. and T.J. Corte, *Interstitial Lung Disease in 2020: A History of Progress*. Clinics in Chest Medicine, 2021. **42**(2): p. 229-239.
64. Perlman, D.M. and L.A. Maier, *Occupational Lung Disease*. Medical Clinics of North America, 2019. **103**(3): p. 535-548.
65. European Respiratory Society, *Occupational lung diseases*, in *European Lung White Book*. [cited in 2021; Available from: https://www.erswhitebook.org/chapters/occupational-lung-diseases/
66. Leung, C.C., I.T. Yu, and W. Chen, *Silicosis*. Lancet, 2012. **379**(9830): p. 2008-18.
67. *World Health Organization (WHO). (2000). Concise International Chemical Assessment Document 24 - CRYSTALLINE SILICA, QUARTZ*. [cited 2021; Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42297.
68. *ILD Care Foundation. Extrinsieke Allergische Alveolitis (EAA)*. [cited 2021; Available from: https://www.ildcare.nl/index.php/extrinsieke-allergische-alveolitis-eaa/.
69. Kongsupon, N., G.I. Walters, and S.S. Sadhra, *Occupational causes of hypersensitivity pneumonitis: a systematic review and compendium*. Occup Med (Lond), 2021. **71**(6-7): p. 255-259.
70. Barber, C.M., R.E. Wiggans, and D. Fishwick, *Impaired quality of life in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Chest, 2015. **147**(6): p. e230.
71. Lacasse, Y., et al., *Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(8): p. 952-8.
72. *Integraal Kankercentrum Nederland, IKNL. Cijfers longkanker*. [cited 2021; Available from: https://iknl.nl/kankersoorten/longkanker.
73. A.J. Baars, S.M.G.J.P., F.H.G.M. Hoeymans, M.T.M. van Raaij *Gezondheidseffecten en ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek – een verkennend onderzoek*. 2005, RIVM.
74. Pega, F., et al., *Global, regional and national burden of disease attributable to 19 selected occupational risk factors for 183 countries, 2000-2016: A systematic analysis from the WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury*. Scand J Work Environ Health, 2021.
75. Nederlands Centrum voor beroepsziekten, NCvB., *Achtergronddocument bij de registratierichtlijn R200 – Longkanker door werk*. 2013 [cited in 2021; Available from: https://www.beroepsziekten.nl/datafiles/achtergronddocuments/achtergronddocument_R200.pdf
76. *World Health Organization (WHO). Asbestos: elimination of asbestos-related diseases*. Fact sheet no. 343. 2010 [cited 2021; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asbestos-elimination-of-asbestos-related-diseases.
77. *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Mileu (RIVM). Gezondheidseffecten en ziektelast door blootstelling aan stoffen op de werkplek - een verkennend onderzoek*. 2006 [cited 2021; Available from: https://www.rivm.nl/publicaties/gezondheidseffecten-en-ziektelast-door-blootstelling-aan-stoffen-op-werkplek-verkennend.
78. *Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution*. Scand J Work Environ Health, 1997. **23**(4): p. 311-6.
79. Wolff, H., et al., *Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations*. Scand J Work Environ Health, 2015. **41**(1): p. 5-15.
80. *International Agency for Research on Cancer (IARC). Synergy*. [cited 2021; Available from: https://synergy.iarc.fr/.
81. Olsson, A.C., et al., *Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies*. Epidemiology, 2017. **28**(2): p. 288-299.
82. Nielsen, L.S., et al., *Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature*. Arch Environ Occup Health, 2014. **69**(4): p. 191-206.
83. Erren, T.C., et al., *Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question*. Int Arch Occup Environ Health, 2009. **82**(8): p. 997-1004.
84. Kurihara, N. and O. Wada, *Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers*. Ind Health, 2004. **42**(3): p. 303-14.
85. Pelucchi, C., et al., *Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005*. Ann Oncol, 2006. **17**(7): p. 1039-50.

86. Poinen-Rughooputh, S., et al., *Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies*. BMC Public Health, 2016. **16**(1): p. 1137.
87. Singh, A., et al., *PAH exposure-associated lung cancer: an updated meta-analysis*. Occup Med (Lond), 2018. **68**(4): p. 255-261.
88. Bosetti, C., P. Boffetta, and C. La Vecchia, *Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005*. Ann Oncol, 2007. **18**(3): p. 431-46.
89. *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(Mikrogramm/m³) x Jahre]“*. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 4113. 2009 [cited 2021; Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4113.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
90. *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Ministerie van Volksgezondheid, RIVM. Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij tROM*. 2020 [cited 2021; Available from: https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0021.pdf.
91. *Gezondheidsraad. Chroom VI-verbindingen. Beoordeling van de carcinogeniteit*. 2016 [cited 2021; Available from: https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2016/09/30/chroom-vi-verbindingen.
92. Honaryar, M.K., et al., *Welding fumes and lung cancer: a meta-analysis of case-control and cohort studies*. Occup Environ Med, 2019. **76**(6): p. 422-431.
93. *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Merkblatt zur BK Nr. 1301: Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine*. 1963 [cited 2021; Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1301.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
94. *Integraal kankercentrum Nederland, IKNL. Cijfers blaaskanker*. [cited 2021; Available from: https://iknl.nl/kankersoorten/blaaskanker/registratie.
95. Cumberbatch, M.G.K., et al., *Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncology, 2015. **1**(9): p. 1282-1290.
96. Cumberbatch, M.G.K., et al., *Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018*. Eur Urol, 2018. **74**(6): p. 784-795.
97. Jung, Y.L., et al., *The Economic Burden of Bladder Cancer Due to Occupational Exposure*. J Occup Environ Med, 2018. **60**(3): p. 217-225.
98. Oţelea, M.R., et al., *Occupational exposure to urinary bladder carcinogens - risk factors, molecular mechanisms and biomarkers*. Rom J Morphol Embryol, 2018. **59**(4): p. 1021-1032.
99. Polychronakis, I., et al., *Work-related leukemia: a systematic review*. Journal of Occupational Medicine and Toxicology, 2013. **8**(1): p. 14.
100. Khalade, A., et al., *Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis*. Environ Health, 2010. **9**: p. 31.
101. Zhang, L., et al., *Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms*. Mutat Res, 2009. **681**(2-3): p. 150-168.
102. *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit „Chronisch-myeloische oder chronisch-lymphatische Leukämie durch 1,3-Butadien bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 180 Butadien-Jahren (ppm x Jahre)“*. 2016 [cited 2021; Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Begruendung-Leukaemie-Butadien.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
103. *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol*. 2010 [cited 2021; Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1318.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
104. *Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Hoofd-halskanker*. [cited 2021; Available from: https://iknl.nl/kankersoorten/hoofd-halskanker/registratie/incidentie.

105. Gezondheidsraad, *Hardwood and softwood dust - Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity*. 2000.
106. Gezondheidsraad, *Nickel and its compounds - Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification*. 2003.
107. *Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Merkblatt zur BK Nr. 4203: Adenokarzinome der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen durch Stäube von Eichen- oder Buchenholz*. 1990 [cited 2021; Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-4203.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
108. Binazzi A, F.P., Marinaccio A., *Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis*. . BMC Cancer, 2015. **15**.
109. Cantu, G., et al., *Intestinal type adenocarcinoma of the ethmoid sinus in wood and leather workers: a retrospective study of 153 cases*. Head Neck, 2011. **33**(4): p. 535-42.
110. Gallet, P., et al., *Intestinal and non-intestinal nasal cavity adenocarcinoma: Impact of wood dust exposure*. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2018. **135**(6): p. 383-387.
111. Commissie-Heerts, *Commissie vergemakkelijking schadeafhandeling beroepsziekten: stof tot nadenken: stap vooruit, maak werk van preventie en erkenning*. 2020: Den Haag.
112. Gezondheidsraad, *Protocollen asbestziekten: longkanker*. 2005: Den Haag.
113. Gezondheidsraad, *Protocollen asbestziekten: maligne mesothelioom*. 1998: Den Haag.
114. Ministerie-van-Defensie. *Regeling uitkering Chroom-6 Defensie*. [cited 2021; Available from: https://wetten.overheid.nl/BWBR0040982/2021-06-08.
115. Hill, A.B., *The Environment and Disease: Association or Causation?* Proc R Soc Med, 1965. **58**: p. 295-300.
116. Verbeek, J., *When Work is Related to Disease, What Establishes Evidence for a Causal Relation?* Saf Health Work, 2012. **3**(2): p. 110-6.
117. Rothman, K.J., et al., *Causation and causal inference*, in *Modern Epidemiology (3rd ed.)*. 2008, Wolters Kluwer: Philidelphia, USA. p. 5-31.
118. Samet, J.M., et al., *The IARC Monographs: Updated Procedures for Modern and Transparent Evidence Synthesis in Cancer Hazard Identification*. J Natl Cancer Inst, 2020. **112**(1): p. 30-37.
119. Cogliano, V.J., *Current criteria to establish human carcinogens*. Semin Cancer Biol, 2004. **14**(6): p. 407-12.
120. ECHA, *Annex 1 in support of the Committee for Risk Assessment (RAC) for evaluation of limit values for asbestos at the workplace* 2021: Helsinki, Finland.
121. Armstrong, B. and G. Theriault, *Compensating lung cancer patients occupationally exposed to coal tar pitch volatiles*. Occup Environ Med, 1996. **53**(3): p. 160-7.
122. Armstrong, B., C. Tremblay, and G. Theriault, *Compensating bladder cancer victims employed in aluminum reduction plants*. J Occup Med, 1988. **30**(10): p. 771-5.
123. Greenland, S., *Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem*. Am J Public Health, 1999. **89**(8): p. 1166-9.
124. Beyea, J. and S. Greenland, *The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation*. Health Phys, 1999. **76**(3): p. 269-74.
125. Greenland, S., *Resolved: the probability of causation can be used in an equitable manner to resolve radiation tort claims and design compensation schemes. Con*. Radiat Res, 2000. **154**(6): p. 718-9.
126. Thomas, D.C., *Resolved: the probability of causation can be used in an equitable manner to resolve radiation tort claims and design compensation schemes. Pro*. Radiat Res, 2000. **154**(6): p. 717-8.
127. Park, R.M., et al., *An alternate characterization of hazard in occupational epidemiology: years of life lost per years worked*. Am J Ind Med, 2002. **42**(1): p. 1-10.
128. Boshuizen, H.C. and S. Greenland, *Average age at first occurrence as an alternative occurrence parameter in epidemiology*. Int J Epidemiol, 1997. **26**(4): p. 867-72.
129. Wakeford, R., B.A. Antell, and W.J. Leigh, *A review of probability of causation and its use in a compensation scheme for nuclear industry workers in the United Kingdom*. Health Phys, 1998. **74**(1): p. 1-9.
130. Wagner, L.K., et al., *Probability of causation for cancers potentially induced by ionizing radiation*. Med Phys, 1989. **16**(3): p. 406-13.

131. Chase, G.R., et al., *Evaluation for compensation of asbestos-exposed individuals. II. Apportionment of risk for lung cancer and mesothelioma.* J Occup Med, 1985. **27**(3): p. 189-98.
132. Raloff, R., *Compensating radiation victims.* . Science News, 1983(124): p. 130-131.
133. Olsson, A.C., et al., *Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies.* Epidemiology, 2017. **28**(2): p. 288-299.
134. RAC, *Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Asbestos.* 2021, European Chemicals Agency: Helsinki, Finland.
135. HogeRaad, *NEFALIT/KARAMUS*, in *81*. 2006, JAR.
136. HogeRaad, *Hollink/Eternit*, in *101*. 2006, JAR.
137. Baur, X. and T. Sigsgaard, *The new guidelines for management of work-related asthma.* Eur Respir J, 2012. **39**(3): p. 518-9.
138. Baur, X., et al., *Guidelines for the management of work-related asthma.* Eur Respir J, 2012. **39**(3): p. 529-45.
139. van Kampen, V., et al., *EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies.* Allergy, 2013. **68**(5): p. 580-4.
140. Baur, X., et al., *Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy).* Allergy, 2019. **74**(10): p. 1885-1897.
141. Heederik, D., et al., *Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection.* Eur Respir Rev, 2012. **21**(124): p. 112-24.
142. Baur, X., et al., *The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective.* Eur Respir Rev, 2012. **21**(124): p. 125-39.
143. Quirce, S., et al., *Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper.* Allergy, 2016. **71**(6): p. 765-79.
144. RIVM. *Rapporten Chroom-6 onderzoeken Ministerie van Defensie*. [cited 2021; Available from: https://www.rivm.nl/chroom6/rapporten-defensie-onderzoek-naar-chroom-6-en-carc).
145. Swuste, P., M. Dahhan, and A. Burdorf, *Linking expert judgement and trends in occupational exposure into a job-exposure matrix for historical exposure to asbestos in the Netherlands.* Ann Occup Hyg, 2008. **52**(5): p. 397-403.

Bijlage I. Methode en uitleg uitgebreide lijst van stoffen

Achtergrondinformatie bij de exposure list_use_RIVM-date
Versie 1.0 | 09-12-2021

De samengestelde lijst van stoffen is een niet-limitatieve lijst van stoffen die periodiek wordt ge-update. Het doel van deze lijst is het maken van een overzicht van stoffen die vanwege hun gevaarsaspecten zouden kunnen leiden tot een beroepsziekte. Voor de eerste versie van de lijst zijn onderstaande bronnen geconsulteerd:

- Rapporten en artikelen die gevaarlijke stoffen prioriteren:
- Weyers et al. (2018) Preventie beroepsziekten door stoffen; TNO vooronderzoek SZW programma 'Beter aan de slag met stoffen", TNO 2017 R11394; link
- EU-OSHA; Developing a data-driven method for assessing and monitoring exposure to dangerous substances in EU workplaces; European Risk Observatory Summary (2019); link
- Pauwels et al. (2018) PROBE studie; onderzoek naar de blootstelling van de Belgische werknemers aan gevaarlijke chemische producten via peilpraktijken; link
- Spaan et al. (2011) Evaluatie van sectoren op basis van werkgerelateerde gezondheidseffecten door stoffenblootstelling, TNO-rapport V9408; link
- Houtman et al. (2018) Experts over preventie van beroepsziekten door stoffen, TNO.
- Construction of job-exposure matrices for the Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA); link
- New and emerging risks of chemicals (NERCs) vanaf 2012 t/m 2021, waarvoor binnen het REACH-kader een RMOA of substance evaluation is geschreven of wordt geschreven door RIVM;
- NERCs uit de NERCs database vanaf 2012 t/m 2021heden, waarvoor aanwijzingen zijn dat ze sensibiliserend zijn voor de huid
- REACh lijsten:
- Autorisatieplichtige stoffen; Bijlage XIV REACH: link; date 25/10/2021
- Candidate list SVHC for authorization: link; date 1/11/2021
- Classificatie en Labelling inventory (EU-CLP): Deze database bevat indelings- en etiketteringsinformatie van fabrikanten en importeurs over hun aangemelde en geregistreerde stoffen, en bevat ook de lijst met geharmoniseerde indelingen (bijlage VI CLP verordening). In het excel spreadsheet zijn alleen de dermal sensitizers opgenomen met de classificaties: skin sens 1, skin sens 1A en skin sens 1B; link; date 2/11/2021

Voor Nederlandse vertalingen van Engelstalige stoffen, zie link
Opmerkingen bij de kolommen:

- 'Agent name (Dutch)': het was vaak lastig om een Nederlandse vertaling te vinden cq. maken van de stof. Verder hebben chemicaliën vaak verschillende namen. Het beste kan op CAS-nummer worden gezocht;
- 'Class': deze kolom is niet ingevuld omdat de staat van de stof gas/damp/vloeistof/aerosol/rook afhankelijk is van temperatuur en druk. Informatie kan worden gevonden in de ECHA database onder betreffende stof, en te zoeken in het 'brief profile (BP)' onder 'scientific properties'; Geadviseerd wordt deze informatie later in te vullen en uit te gaan als default uit te gaan van de fysisch chemische toestand van de stof bij kamertemperatuur en atmosferische luchtdruk.
- 'Category': deze kolom bevat zowel geharmoniseerde en niet-geharmoniseerde categorieën volgens de CLP verordening. Deze worden door ECHA regelmatig ge-update. Informatie kan worden gevonden in de ECHA database onder betreffende stof, en te zoeken in het 'brief profile (BP)'

- ‘Use of agent’ en ‘industry/process’: dit overzicht is niet compleet. Informatie kan worden gevonden in de ECHA database onder betreffende stof, en te zoeken in het ‘brief profile (BP)’, ‘substance description’, ‘uses at industrial sites’.
- ‘Exposure limits Netherlands (TGG-8u)’, ‘Target risk value Netherlands (TGG – 8u)’, ‘Exposure limits Netherlands (TGG-15min)’: Het betreft de grenswaarden per 1 december 2021 zoals gepubliceerd in bijlage XIII van de Arbeidsomstandighedenregeling;
- ‘Reference (list/website/publication)’: geeft per stof aan waar betreffende informatie is gevonden. Hierboven staan de referenties van de bronnen genoemd.
- ‘Maximum number of workers exposed in NL’: voor een aantal stoffen is een schatting gemaakt van het aantal blootgestelde werknemers in NL door Weyers et al (2018).

Bijlage II. Overzicht geraadpleegde lijsten met beroepsziekten

Overzicht van geïnventariseerde lijsten en het aantal items gerelateerd aan stoffengerelateerde beroepsziekten per lijst en het aantal items per categorie in de lijst.

Lijst	Aantal items op de lijst die kunnen duiden op stoffengerelateerde beroepsziekten	Aantal items per categorie	
International Labour Organization (ILO)	80	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	41
		Long- en luchtwegaandoeningen	12
		Huidaandoeningen	4
		Beroepskanker	21
		Andere aandoeningen	2
European Committee (EC)	83	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	54
		Long- en luchtwegaandoeningen en longkanker	19
		Huidaandoeningen en huidkanker	10
Duitsland (DE)	57	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	32
		Long- en luchtwegaandoeningen, aandoeningen van de pleura, peritoneum en ovaria.	23
		Huidaandoeningen en huidkanker	2
België (BE)	116	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	76
		Long- en luchtwegaandoeningen en longkanker	26
		Huidaandoeningen en huidkanker	10
		Andere aandoeningen	4
Oostenrijk (AU)	39	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	23
		Long- en luchtwegaandoeningen en longkanker	13
		Huidaandoeningen en huidkanker	3
Denemarken (DEN)	67	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	26
		Long- en luchtwegaandoeningen	15
		Huidaandoeningen	2
		Beroepskanker	24
Verenigd Koninkrijk (UK)	38	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	38
Frankrijk (FR)	80	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	80
European Occupational Diseases Statistics (EODS)	8	Aandoeningen veroorzaakt door chemische agentia	8
International Agency for Research on Cancer (IARC)	16	Beroepskanker	16

Bijlage III. Lijst van prioritaire stoffengroepen

Lijst van prioritaire stoffengroepen zoals opgesteld door de Werkgroep Inhoud van het LEC-SB

Stoffengroep
Lasrook
Dieselmotoremissie (DME)
Oplosmiddelen
Gewasbeschermingsmiddelen, biociden en schoonmaakmiddelen
Respirabel Kristallijn Silica
Metaalstof
Isocyanaten
Houtstof
Allergenen
Biologisch/organisch stof
Asbest
Cytostatica
Individuele stoffen, die niet goed passen in de matrix

Bijlage IV. Overzicht beroepsziekten uit internationale lijsten

Tabel 1. Overzicht van huidaandoeningen in de verschillende lijsten.

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
Irritant contact dermatitis	L24		ILO, EC, DK, DE
	L240	Irritant contact dermatitis due to detergents	
	L241	Irritant contact dermatitis due to oils and greases	
	L242	Irritant contact dermatitis due to solvents	
	L243	Irritant contact dermatitis due to cosmetics	
	L244	Irritant contact dermatitis due to drugs in contact with skin	
	L245	Irritant contact dermatitis due to other chemical products	
	L246	Irritant contact dermatitis due to food in contact with skin	
	L247	Irritant contact dermatitis due to plants, except food	
	L248	Irritant contact dermatitis due to other agents	
	L249	Irritant contact dermatitis, unspecified cause	
	L24X	Irritant contact dermatitis (specific usage for reporting reasons)	
Allergic contact dermatitis	L23		ILO, EC, DEN, FR , DE, UK
	L230	Allergic contact dermatitis due to metals	
	L231	Allergic contact dermatitis due to adhesives	
	L232	Allergic contact dermatitis due to cosmetics	
	L233	Allergic contact dermatitis due to drugs in contact with skin	
	L234	Allergic contact dermatitis due to dyes	
	L235	Allergic contact dermatitis due to other chemical products	
	L236	Allergic contact dermatitis due to food in contact with skin	
	L237	Allergic contact dermatitis due to plants, except food	
	L238	Allergic contact dermatitis due to other agents	
	L239	Allergic contact dermatitis, unspecified cause	
	L23X	Allergic contact dermatitis (specific usage for reporting reasons)	
Skin cancer	C44.80	soot, tar, bitumen, anthracene of compounds thereof, mineral and other oils, crude paraffin, carbasole of compoundsthereof, by-products of the ddistillation of oilpitch, shale oils	EC, BE, DE, IARC, AU
Vitiligo	L80	The use or handling of, or exposure to paratertiarybutylphenol(also called 4-tertbutylphenol), paratertiarybutylcatechol (also called 4-tertbutylcatechol), para-amylphenol, (also called p-pentyl phenol isomers), hydroquinone, monobenzyl ether of hydroquinone (also called 4-benzyloxyphenol) or mono-butyl ether of hydroquinone (also called 4-butoxyphenol). Arsenic or arsenic compounds.	ILO, UK,
Contact urticaria	L50.6		ILO, DE

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
Skin diseases caused by aliphatic amines, alicyclics or ethanolamines	*	Aliphatic amines , alicyclics or ethanolamines	FR
Diseases of skin or mucosa caused by tars and oils	*	Tars and oils	FR
Severe or recurrent skin diseases	*		DE
Malignant melanoma	C43.9	Polychlorinated biphenyls	IARC
Skin disease			AU
Chloracne	L70.8	Chloracnegens	UK

*Niet van toepassing omdat er geen specifieke ziekte wordt benoemd maar alleen een causale oorzaak die tot meerdere huidziekten kan leiden.

Tabel 2. Overzicht van long- en luchtwegaandoeningen in de verschillende lijsten

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
Pneumoconioses (silicosis, anthraco-silicosis, asbestosis)	J60,J61, J62	Fibrogenic mineral dust; silica	ILO; EC; FR; DE; BE; DEN
Silicotuberculosis	J65	Silica	ILO; EC; DE; BE
Pneumoconioses	J60-J70	Non-fibrogenic mineral dust	ILO; FR; DE; BE; DEN
Siderosis	J63.4	Fumes or dust of metallic iron or iron oxide	ILO; EC; FR; DE; BE
Bronchopulmonary diseases	J63	Hard metal dust; Manganese; Sulphuric acid and sulphur oxides; cobalt; tin; barium; graphite; Fluoride; diacetyl	ILO; EC; FR; BE; DEN; UK
Bronchopulmonary diseases	J66	dust of cotton (byssinosis); flax; hemp; sisal; sugar cane (bagassosis); jute; sisal;	ILO; EC; DE; BE; AU
Asthma	J45.0, J45.1, J45.9, J68.3	Recognized sensitizing agents or irritants inherent to the work process; Isocyanates; Chromium and compounds thereof; Nickel or compounds thereof; Vanadium and compounds thereof; Aromatic amines; Aliphatic amines and halogenated derivatives thereof; methylmethacrylate; dust from sintered metals; Phosphate adn derivatives thereof; cobalt and derivatives thereof; Latex	ILO; EC; FR; DE; BE; AU; DEN
Extrinsic allergic alveolitis	J67	Inhalation of organic dusts or microbially contaminated aerosols, arising from work activities; Isocyanates; Mouldy hay; Moudly pressed sugarcane; Mouldy compost and mushrooms; Mouldy cork; contaminated barley; contaminated wood pulp; contaminated wood dust; mould on tobacco; mould on grapes; cheese; esparto grass; Biomass in air-conditioning systems; contaminated humidifiers, air conditioners, heating systems; contaminated metal working fluids; grain weevils in wheat flour; silk worm larvae; rat urine; pigeon droppings; chicken feathers; toluene diisocyanate; diphenylomethane diisocyanate; hexamethylene diisocyanate; trimellitic anhydride	ILO; EC; FR; DE; BE; AU; DEN; UK
Chronic obstructive pulmonary diseases	J44, J68.4	Coal dust; dust from stone quarries; wood dust; dust from cereals; dust from agricultural work; dust in animal stables; dust from textiles; paper dust; silica	ILO; EC; FR; DE; BE; AU; DEN
Diseases of the lung caused by aluminium	J63	Aluminium	ILO; EC; DE; BE; AU
Upper airways disorders	*	Recognized sensitizing agents or irritants inherent to the work process	ILO
Other respiratory diseases not mentioned in the preceding items	*	a direct link is established scientifi cally, or determined by methods appropriate to national conditions and practice, between the exposure to risk factors arising from work activities and the disease(s) contracted by the worker	ILO; BE
Chronic berrylium disease	J63	Beryllium	EC; FR; DEN; UK
Pulmonary oedema	J68.1	Isocyanates; Carbon oxychloride; Nitric acid; Phosporus or compounds thereof; bromine; Fluorine and compounds thereof; Methyl bromide; Aliphatic hydrocarbons; Formaldehyde; Antimony; hydrogen sulphide; Phosphates and derivatives thereof	EC; FR; DEN

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
Allergic rhinitis and conjunctivitis	J30.3	Isocyanates; aliphatic amines and halogenated derivatives thereof; Methylmethacrylate; Chromium and derivatives thereof; Aromatic amines; Nickel oxide; Cobalt and derivatives thereof; Selenium and derivatives thereof	EC; FR; BE; DEN
Chemical pneumonitis	J68.0	Cadmium; Nickel carbonyl	EC; AU
Pulmonary lesions	*	Cadmium	EC; FR
Chronic bronchitis	J68.0	Phosporus and compounds thereof	EC
Potroom asthma	J45.0, J45.1, J45.9, J68.3	Fluorides; aluminium	EC
Asbestosis	J61	Asbestos	EC; FR; BE;DEN
Rhinitis	J31	Dust from sintered metals	EC
Pulmonary fibrosis	J68.4	Dust from sintered metals; silica	EC; FR; DEN

*Niet van toepassing omdat er niet uitgegaan wordt van een specifiek ziektebeeld.

Tabel 3. Overzicht van neurologische aandoeningen in de verschillende lijsten

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
Encephalopathy (acute)	G92	Borium hydrides; Organic solvents; Carbon monoxide; Mercury and derivatives thereof; Hydrogen sulphide; Bromium methyl; Lead; Carbon sulphide; Hexane; methylene chloride; Trichloroethylene; Tetrachloroethylene; Methyl bromide; Aliphatic nitrated derivatives	BE; AU; DEN; FR; EC
Organic psychosyndrome	G92	Organic solvents	BE
Polyneuropathy	G62.2	Organic solvents; Phosphorus and derivatives thereof; Aliphatic halogenic hydrocarbons	AU; DEN; EC
Neuritis (peripheral polyneuropathy)	G62.2	Arsenic and derivatives thereof; Hexane; Methylbutylketone; lead; Phosphorous; Tetrachloroethane	DEN; UK; FR; EC
Toxic brain damage/dementia	G92, F04	Carbon monoxide; Mercury and derivatives thereof; Hydrogen sulphide; thallium and derivatives thereof	DEN
Manganism (manganese-induced parkinsonism)	G21.2	Manganese and derivatives thereof	DEN; UK; FR; EC
Central nervous system toxicity	*	Methyl bromide	UK
Neuropsychiatric disease	*	Mercury or compounds thereof	UK
Tremor	R25.1	Mercury or compounds thereof	UK; FR

Cerebellar and cortical degeneration	G93, G32.81,T65	Methylmercury	UK
Peripheral neuropathy	G62.2	Carbon disulphide; Methyl bromide; Acrylamide; Hexane; butyl mehtyl ketone; Lead; Orghanophosphourus esters	UK; FR; EC
Cerebellar ataxia	G93, G32.81	Mercury and derivatives thereof; Bromium methyl	FR
Acute nerve damage	*	Halogene dervitatives and hydrocarbon aromatics; Tetrachloroethane	FR
Narcotic syndrome	F06	Hexane; Heptane; Methylene chloride; Trichloroethylene; Vinyl chloride monomer	EC

*Niet van toepassing omdat er niet uitgegaan wordt van een specifiek ziektebeeld.

Tabel 4. Overzicht van maligniteiten in de verschillende lijsten

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
Lung cancer	C34; C78.0-C78.3; D38	Bis(chloromethyl)ether; chloromethyl methyl ether (technical -grade); Coal-tar pitch; Sulfur mustard; Arsenic and inorganic arsenic compounds; Beryllium and beryllium compounds; Cadmium and cadmium compounds; Chromium (VI) compounds; Nickel compounds; Asbestos (all forms, including actinolite, amosite, anthophyllite, chrysotile, crocidolite, tremolite); Particulate matter in outdoor air pollution; Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite; Soot; Welding fumes; Engine exhaust, diesel; Outdoor air pollution; Tobacco smoke, secondhand; Plutonium; Radon-222 and its decay products; Work in iron mines; Cobalt dust associated with tungsten carbide before sintering; sintered metals	EC; IARC; FR; DE; UK; BE; DEN; AU
Mesothelioma	C45	Asbestos	IARC; FR; EC; DE; UK; BE; DEN; AU
Nasal cavity and paranasal sinus	C30	Acid mists, strong inorganic; Chromium (VI) compounds; Leather dust; Nickel compounds; Wood dust; Formaldehyde	IARC; FR; EC; DE; UK; DEN
Larynx	C32; D14.1; D02.0; D38.0	Asbestos (all forms, including actinolite, amosite, anthophyllite, chrysotile, crocidolite, tremolite); Acid mists, strong inorganic	IARC; EC; DE; BE; DEN; AU
Nasopharynx	C11; D10.6	Formaldehyde; Wood dust	IARC; FR; EC; Uk; BE; DEN
Skin cancer	C44; C79.2; D04; D23; D48.5	Coal-tar pitch; Mineral oils, untreated or mildly treated; Shale oils; Arsenic and inorganic arsenic compounds; Soot; Anthracene	IARC; FR; EC; DE; UK; DEN; AU
Angiosarcoma		Vinyl chloride monomer	FR
Malignant melanoma	C43	Polychlorinated biphenyls	IARC
Bone cancer	C40; C41; C79.5; D16; D48.0	Plutonium; Radium-224 and its decay products; Radium-226 and its decay products; Radium-226 and its decay products	IARC; DEN
Haematolymphatic system, including leukaemia, NHL	C81-C96	1,3-Butadiene; Benzene; Coal-tar pitch; Formaldehyde; Lindane; Pentachlorophenol	IARC; DE; DEN
Leukaemia	C91-C95	Benzene; Coal-tar pitch; Ethylene oxide; Rubber industry; petroleum refining; Shoe manufacture and repair	IARC; FR; UK; DEN
Non-Hodgkin lymphoma	C85	Formaldehyde; Lindane; Pentachlorophenol; pesticides	IARC; FR; DEN
Urinary bladder	C67; C79.1;	ortho-Toluidine; Arsenic and inorganic arsenic compounds; aromatic amines; 2-	IARC; FR; EC; DEN

Disease	ICD-10	Causes (hazardous substances)	Sources (lists)
	D09.1; D30.3; D41.4	Naphthylamine; 4-Aminobiphenyl; Benzidiene	
Primary tumor of the urinary epithelium		Aromatic amines; exhaustion fumes; Tar; diesel; coal oils	FR; UK
Ovary	C56; C79.6; D27; D39.1	Asbestos (all forms, including actinolite, amosite, anthophyllite, chrysotile, crocidolite, tremolite)	IARC; DE
Thyroid	C73; D34	Radioiodines, including iodine-131	IARC; DEN
Kidney	C64; D30.0; D41.0	Trichloroethylene; Coke production	IARC; EC; DEN
Stomach		Inorganic lead compounds	DEN
Liver	C22: C79.7; D01.5; D13.4; D37.6	Plutonium; Vinyl chloride: Arsenic and its compounds	IARC; FR; EC; UK; DEN
Biliary tract	C23	1,2-Dichloropropane; Aflotoxins; Trichlorethylene	IARC; DEN
All cancers combined	C00-D48	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin	IARC; DEN

Bijlage V. Overzicht beroepsziekten geëxtraheerd uit internationale lijsten (Long list) met exclusie/inclusie criteria

In de onderstaande tabellen staan alle ziekten in de vier categorieën zoals die op de longlist van stoffengerelateerde beroepsziekten zijn opgenomen.

Tabel 1. Long- en luchtwegaandoeningen. In de onderstaande tabel staan de long- en luchtwegziekten van de longlist. Per ziekte is aangegeven of deze in de shortlist is opgenomen of niet. De criteria voor de shortlist staan aangegeven: Staat de ziekte in de Top 15 van Duitsland (DE) of Frankrijk (FR)?; Is er een causaal verband op populatie/individueel niveau?; Kan de ziekte als ernstig beschouwd worden? '+' = Ja en '-' = nee. Bij 'niet van toepassing (nvt)' betekent het dat dit criteria niet is beoordeeld, omdat de ziekte op basis van eerdere criteria al van de shortlist is gehaald.

Categorie	Subcategorie	Ziekte	Beroepsziekte	Top 15 DE (+/-)	Top 15 FR (+/-)	Causaal verband (+/-)	Ernst (+/-)	Shortlist (Ja/Nee)
Luchtwegen	Bovenste luchtwegen		Allergische rhinitis	+	+	+	+	Ja
			Niet allergische rhinitis	+	+	+	+	Ja
			Rhinosinusitis	+	+	+	+	Ja
			Neus septum perforatie	-	-	nvt	nvt	Nee
	Lagere luchtwegen	Allergisch eosinofiel astma	Beroepsastma	+	+	+	+	Ja
		Niet-allergisch eosinofiel astma	Irritatief astma	+	+	+	+	Ja
		Niet-allergisch niet-eosinofiel astma	Acuut irritatief astma ((RADS)	+	+	+	+	Ja
			Niet accuut irritatief astma	+	+	+	+	Ja
Kleine luchtwegen en parenchym	Lagere kleine luchtwegen en parenchym	COPD en emfyseem	Beroeps-COPD	+	+	+	+	Ja
		Bronchiolitis	Constrictieve bronchiolitis Obliteratieve bronchiolitis Bronchiolitis obliterans	+	+	+	+	Ja
	Acute inhalatie schade (met irreversibele of chronische effecten)	Bronchiolitis en pneumonie	Toxische (tracheo)bronchitis / bronchiolitis	+	+	+	+	Ja
			Chemische pneumonitis	+	+	+	+	Ja
Diffuus parenchymaal	Interstitiële longziekten	Pneumoconiose	Silicose	+	+	+	+	Ja
			Anthraco-silicose Mijnwerkers pneumoconiosis	+	+	+	+	ja

Categorie	Subcategorie	Ziekte	Beroepsziekte	Top 15 DE (+/-)	Top 15 FR (+/-)	Causaal verband (+/-)	Ernst (+/-)	Shortlist (Ja/Nee)
			Siderose	+	+	+	+	ja
			Asbestose	+	+	+	+	Ja
	Granulomateuze ziekte		Talcose	+	+	+	+	ja
			Anders	+	+	+	+	ja
			Gemengd stof	+	+	+	+	ja
	Granulomateuze ziekte	Pneumoconiose met een immunologisch mechanisme	Longziekten door harde metalen	+	+	+	+	ja
	Granulomateuze ziekte		Andere metalen	+	+	+	+	ja
	Granulomateuze ziekte		Berylliose	+	+	+	+	ja
	Granulomateuze ziekte	Acute hypersensitiviteitspneumonitis		+	+	+	+	Ja
		Chronische hypersensitiviteitspneumonitis		+	+	+	+	Ja
		Sarcoïdose	Sarcoïdose door silica	+	+	+	+	ja
		Sarcoidose achige afwijkingen		+	+	+	+	ja
		Organiserende pneumonie	Ardystil syndroom	+	+	+	+	ja
		Gemengd	Nylon	+	+	+	+	ja
Pleuraal	Pariëtaal	Pleurale plaques		-	-	nvt	nvt	Nee
	Visceraal	Diffuse pleurale verdikking		-	-	nvt	nvt	Nee

Tabel 2. Dermatologische ziekten. In de onderstaande tabel staan de dermatologische ziekten van de longlist. Per ziekte is aangegeven of deze in de shortlist is opgenomen of niet. De criteria voor de shortlist staan aangegeven: Staat de ziekte in de Top 15 van Duitsland (DE) of Frankrijk (FR)?; Is er een causaal verband op populatie/individueel niveau?; Kan de ziekte als ernstig beschouwd worden? '+' = Ja en '-' = nee. Bij 'niet van toepassing (nvt)' betekent het dat dit criteria niet is beoordeeld, omdat de ziekte op basis van eerdere criteria al van de shortlist is gehaald.

ICD10 Categorie	**Beroepsziekte**	**Top 15 DE (+/-)**	**Top 15 FR (+/-)**	**Causaal verband (+/-)**	**Ernst (+/-)**	**Shortlist (Ja/Nee)**
L20-L30 Dermatitis en eczeem	Allergisch contact dermatitis	+	+	+	+	Ja
	Irritatief contact dermatitis	+	+	+	+	Ja
L49-L54 Urticaria en erytheem	Contact urticaria	-	-	nvt	nvt	Nee
L80-L99 Andere ziekten van de huid of de subcutis	Chlooracne	-	-	nvt	nvt	Nee
	Vitiligo	-	-	nvt	nvt	Nee

Tabel 3. Maligniteiten. In de onderstaande tabel staan de maligniteiten van de longlist. Per ziekte is aangegeven of deze in de shortlist is opgenomen of niet. De criteria voor de shortlist staan aangegeven: Staat de ziekte in de Top 15 van Duitsland (DE) of Frankrijk (FR)?; Is er een causaal verband op populatie/individueel niveau?; Kan de ziekte als ernstig beschouwd worden? '+' = Ja en '-' = nee. Bij 'niet van toepassing (nvt)' betekent het dat dit criteria niet is beoordeeld, omdat de ziekte op basis van eerdere criteria al van de shortlist is gehaald.

ICD10 Categorie	**Beroepsziekte**	**Blootstelling**	**IARC**	**Loomis *et al.* [10]** Quantitative exposure-response data available	**Top 15 DE (+/-)**	**Top 15 FR (+/-)**	**Causaal verband (+/-)**	**Ernst (+/-)**	**Shortlist (Ja/Nee)**
C00-C14 Maligne neoplasma van lip, mondholte en farynx	Nasofarynx	Formaldehyde	1	+	+	+	+	+	Ja
		Houtstof	1	+					
C15-C26 Maligne neoplasma van spijsverteringsorganen	Maag	Rubber productieindustrie	1	-	-	+ (rubber productie)	nvt	nvt	Nee
	Lever – Hepatocellulair carcinoom	Plutonium	1	+	-	-	nvt	nvt	Nee
	Lever – Angiosarcoom Hepatocellulair carcinoom	Vinyl chloride	1	+	-	-	nvt	nvt	Nee
	Galwegen	1,2-Dichloropropaan	1	-	-	-	nvt	nvt	Nee
		Aflatoxine	1	-					
C30-C39 Maligne neoplasma van luchtwegen	Neus, neusbijholten	Zure nevels, sterk anorganisch	1	-	+ (houtstof)	+ (houtstof, nickel)	+	+	Ja
		Isopropylacohol	1	-					
		Leerstof	1	-					
		Nickel verbindingen	1	+					
		Houtstof	1	+					
	Larynx	Asbest	1	+	-	+ (asbest)	nvt	nvt	Nee
		Zure nevels, sterk anorganisch	1	-					

ICD10 Categorie	Beroepsziekte	Blootstelling	IARC	Loomis *et al.* [10] Quantitative exposure-response data available	Top 15 DE (+/-)	Top 15 FR (+/-)	Causaal verband (+/-)	Ernst (+/-)	Shortlist (Ja/Nee)
	Longen	Bis(chloromethyl)ether chloromethyl, methyl ether (	1	-	+	+	+	+	Ja
		Aluminium	1	-					
		Steenkool, roet, koolteerpek	1	-					
		Zwavelmosterd	1	-					
		Arsenicum en verbindingen	1	+					
		Beryllium en verbindingen	1	+					
		Cadmium en verbindingen	1	+					
		Chroom VI	1	+					
		Nickel verbindingen	1	+					
		Asbest	1	+					
		Silica	1	+					
		Ijzer (Hematiet mijnbouw (ondergronds) ijzer- en staalgieterij)	1	-					
		Lasrook	1	+					
		Dieselmotoremissie	1	+					
		Roet	1	-					
		Schilders	1	-					
		Plutonium; Radon-222 en afbraakproducten	1	+					
		Rubber productie	1	-					
		Coke productie	1	-					
		MOPP (vincristine-prednison-mosterdzuur-procarbazine mix)	1	-					

ICD10 Categorie	Beroepsziekte	Blootstelling	IARC	Loomis *et al.* [10] Quantitative exposure-response data available	Top 15 DE (+/-)	Top 15 FR (+/-)	Causaal verband (+/-)	Ernst (+/-)	Shortlist (Ja/Nee)
	Longen	mosterd-procarbazine mix)							
C40-C41 Maligne neoplasma van bot en kraakbeen	Botkanker	Plutonium; Radium-224 en zijn afbraakproducten; Radium-226 en zijn afbraakproducten	1	+	-	-	nvt	nvt	Nee
C43-C44 Melanoom en andere maligniteiten van de huid	Maligne melanoom	Polychloorbifenyl	1	+	+	-	nvt	nvt	Nee
	Huidkanker	Arsenicum en verbindingen	1	+					
		Koolteerpek	1	-					
		Minerale oliën	1	-					
		Schalie olie	1	-					
		Roet	1						
C45-C49 Maligne neoplasma van het mesotheel en weke delen	Mesothelioom	Asbest	1	+	+	+	+	+	Ja
		Schilders	1						
C51-C58 Maligne neoplasma van de vrouwelijke voortplantingsorganen	Ovariumkanker	Asbest	1	+	-	+	nvt	nvt	Nee
C64-C68 Maligne neoplasma van de urinewegen	Nierkanker	Trichloroethyleen	1	-	-	-	nvt	nvt	Nee
	Blaaskanker	Aluminium	1	-	+ (aromatic amines)	+	+	+	Ja
		Aromatische amines - Ortho-Toluidine - Chlornaphazine - 2-Naphthylamine - 4-Aminobiphenyl - Benzidine - Auramine productie - Magenta productie	1	-					
		Arsenicum en verbindingen	1	+					

ICD10 Categorie	Beroepsziekte	Blootstelling	IARC	Loomis *et al.* [10] Quantitative exposure-response data available	Top 15 DE (+/-)	Top 15 FR (+/-)	Causaal verband (+/-)	Ernst (+/-)	Shortlist (Ja/Nee)
		Schilders	1	-					
C73-C75 Maligne neoplasma van schildklier en endocriene klieren	Schildklierkanker	Radioiodines, inclusief iodine-131	1	+	-	-	nvt	nvt	Nee
C81-C96 Maligniteiten van het hematopoëtisch systeem	Leukemie of lymfomen	Azathioprine	1	-	+	+	+/-	+	Ja
		1,3-Butadieen	1	+					
		Benzeen	1	+					
		Cyclosporine	1	-					
		Formaldehyde	1	+					
		Lindaan	1	+					
		Chemo: Etoposide met cisplatine en bleomycine	1	-					
		Chemo - alkylerende agentia : Melphalan, Thiotepa, Treosulfan, Semustine, chloorambucil, cylofosfamide,	1	-					
		MOPP (vincristine-prednison-mosterdzuur-procarbazine mix) mosterd-procarbazine mix)	1	-					
		Pentachlorofenol	1	+					

Tabel 4. Neurologische ziekten. In de onderstaande tabel staan de neurologische ziekten van de longlist. Per ziekte is aangegeven of deze in de shortlist is opgenomen of niet. De criteria voor de shortlist staan aangegeven: Staat de ziekte in de Top 15 van Duitsland (DE) of Frankrijk (FR)?; Is er een causaal verband op populatie/individueel niveau?; Kan de ziekte als ernstig beschouwd worden? '+' = Ja en '-' = nee. Bij 'niet van toepassing (nvt)' betekent het dat dit criteria niet is beoordeeld, omdat de ziekte op basis van eerdere criteria al van de shortlist is gehaald.

Hoofdcategorie	Subcategorie	Beroepsziekte	Top 15 DE (+/-)	Top 15 FR (+/-)	Causaal verband (+/-)	Ernst (+/-)	Shortlist (Ja/Nee)
Toxische encefalopathie	Acute toxische encefalopathie	Acuut narcotisch effect	-	-	nvt	nvt	Nee
		Acute toxische encefalopathie					
	Chronisch toxische encefalopathie	Organisch affectief syndroom (narcotisch syndroom)	-	-	nvt	nvt	Nee
		Mild chronisch toxische encephalopathie (organopsychosyndroom (OPS))					
		Ernstige chronische toxische encefalopathie (toxische hersenbeschadiging, dementie)					
	Cerebellaire syndromen		-	-	nvt	nvt	Nee
	Ziekte van Parkinson Parkinsonisme (manganism, carbondisulfide) Bewegingsstoornissen en andere extrapyrimidale aandoeningen (dystonie, choreatische bewegingen)		-	-	nvt	nvt	Nee
Toxische perifere en centrale neuropathie	Perifeer Centraal O.a. neuritis; polyneuropathie ototoxiciteit, optische atrofie		-	-	nvt	nvt	Nee

Bijlage VI. Top 15 stoffengerelateerde beroepsziekten Duitsland en Frankrijk

Tabel 1. Top 15 van stoffengerelateerde beroepsziekten in Duitsland en Frankrijk. Aangegeven of in de shortlist is verwerkt of niet.

Top 15 Duitsland	Shortlist (ja/nee)	Top 15 Frankrijk*	Shortlist (ja/nee)
1. Asbestosis	Ja	1. Work-related affections following the inhalation of asbestos dusts	Ja
2. Mesothelioma, Asbestos	Ja	2. Bronchopulmonary cancer caused by the inhalation of asbestos dusts	Ja
3. Lungcancer, asbestos	Ja, Long	3. Affections caused by inhalation of mineral dusts containing crystalline silica, crystalline silicates or coal.	Ja
4. Skin diseases	Ja, ACD/ICD	4. Proliferative lesions of the bladder caused by aromatic amines and their salts and N-nitroso-dibutylamine and its salts.	Ja
5. Silicosis	Ja	5. Work-related rhinitis and asthma.	Ja
6. Benzol, blood and lymphatic system	Ja, Leukemie	6. Cancerous conditions caused by coal tars, shale oils, coal pitches and soot from combustion of coal.	Ja
7. Obstructive respiratory tract diseases, allergic	Ja	7. Work-related affections caused by wood dusts.	Ja, neusholte/bijholte kanker
8. Obstructive respiratory tract diseases, toxic	Ja	8. Eczematiform lesions of allergic mechanism.	Ja, ACD
9. Aromatic amines	Ja, Blaaskanker	9. Blood diseases caused by benzene and any products containing it.	Ja, Leukemie
10. Bronchitis/Emphysema (hard coal miners)	Ja	10. Affections caused by liquid organic solvents for professional use (indicated in the table).	Ja
11. Wood dust	Ja	11. Work-related affections caused by organic isocyanates.	Ja
12. Lung cancer, quartz	Ja	12. Affections caused by cements (calcium aluminosilicates).	Ja?
13. Larynx cancer, asbestos	Nee	13. Affections as a result of the inhalation of mineral dusts or fumes containing iron or iron oxide particles.	Ja
14. Skin cancer	Nee	14. Work-related affections of allergic mechanism caused by proteins of latex (or natural rubber).	Ja
15. Lung cancer, asbestos and PAH	Ja	15. Work-related skin affections caused by nickel oxides and salts.	Ja

*Top 15 FR gebaseerd op 'Nombre de nouvelles IP'.

Bijlage VII. Aantallen tegemoetkomingen in Duitsland Frankijk en België in 2018

Tabel 1. Aantallen tegemoetkomingen voor beroepsziekten in Duitsland, Frankrijk en België in 2018. Per land staat aangegeven welke rubriek de ILO-lijst categorie onder valt (ref), het aantal verdachte gevallen (# susp), het aantal daadwerkelijke gevallen (#rec), het aantal gevallen per miljoen werkenden/verzekerden (#/miljoen).

Item op ILO lijst	**Duitsland 37.978.000 (FTE)**				**Frankrijk 19.172.000 sal.**				**België 3.442.019**			
	ref	**#susp**	**#rec**	**#/miljoen**	**ref**	**#susp**	**#rec**	**#/miljoen**	**ref**	**#susp**	**#rec**	**#/miljoen**
1. Chemische stoffen												
1.1.1 Beryllium	1110	36	4	0,1	33A	1	1	0				
1.1.2 Cadmium	1104	25	4	0,1								
1.1.4 Chroom	1103	161	27	0,71	10, bis, ter	6	4		1.105	6	6	1,7
1.1.6 Arseen	1108	5	3	0,1								
1.1.8 Lood	1101	45	2	0,1	1	4	2	0,1	1.111	7	3	0,8
1.1.11 Halogeenderivaten van alifatische of aromatische koolwaterstoffen	1302	297	8	0,2								
1.1.12 benzeen of homologen daarvan	1303	67	1	0,02	4		22	1,16	1.121.01	8	0	
1.1.16 Verstikkende middelen als koolmonoxide, zwavelwaterstof, waterstofcyanide	1201 1202	45 5	4 -	O,1	22							
1.1.24 Nickel	4109	72	3	O,1					1.109	5	5	1,4

Item op ILO lijst	Duitsland 37.978.000 (FTE)				Frankrijk 19.172.000 sal.				België 3.442.019			
	ref	#susp	#rec	#/miljoen	ref	#susp	#rec	#/miljoen	ref	#susp	#rec	#/miljoen
1.1.38 Organische oplosmiddelen	1317	139	7	0.2	84 A		13	0,7	1.701	5	0	0
2. Doelorganen												
2.1. Luchtwegen												
Pneumoconiose												
2.1.1 Silicose	4101	1116	495	13,0	12	228	212	11,2	1.301.11	61	16	4,6
2.1.2 Silico-tbc	4102	18	5	0,1					1.301.12		1	0.3
2.1.1 Asbestose	4103	3505	610	16,1	30	?	230	12,0	1.301.21	15	1	0,3
2.1.12 Pleurale plaques		3505	1103	29,0		?	1.235	64,3	9.301.20	14	13	3,7
2.1.8 Extrinsieke Allergische Alveolitis	4201	143	25	0,6	66B	2	1		1.305.05.01	4	4	1,2
2.1.9 COPD	4111	369	107	2,8	91	3	3	0,15				
2.1.7 Allergische rhinitis/astma, Farinose Houtstof Isocyanaat	4301 1315	1418 108	65 213 50	1,7 5,6 0,9	66A 62	190 14	30 72 11	1,5 3,7 0,5	1.305.06.02 1.305.06.01 1.305.02 1.305.03.01 1.103.06	12 44 20 5 3	7 6 13 1 1	2,0 1,7 3,7 0.3 0,3
2.1.12 Andere categorie, (irritatief)	4302	1533	190	5,0								
2.2 Huid												
2.2.1 Allergische contact dermatitis, Latex B	5101	21.101	505	13,2	65A	228	53	2,7	1.202 1.701	416 6	2	0,6
2.2.2 Irritant contact dermatitis	5101											

Item op ILO lijst	Duitsland 37.978.000 (FTE)				Frankrijk 19.172.000 sal.				België 3.442.019			
	ref	#susp	#rec	#/miljoen	ref	#susp	#rec	#/miljoen	ref	#susp	#rec	#/miljoen
3. Kanker												
3.1.1 Asbest gerelateerd longkanker	4104	4938	706	18,6	30 bis	866	700	36,5	9.308	84	24	6.9
3.1.1 /3.1.5 Asbest gerelateerd longkanker + blootstelling aan Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen (PAK's)	4114	414	39	1,0								
3.1.5 Longkanker t.g.v. Polycyclische Aromatische Koolwaterstoffen (PAK's)	4113	414	19									
3.1.1 Mesothelioom	4105	1262	882	23,2	30A	?	421	22,0	9.307	138	124	36,0
Larynxcarcinoom	4104		58	1,5		Al. 7	15	0,8				
3.1.5 Blaaskanker t.g.v. koolteer, roet, (PAK's?)	1321		32	0,8	16 bis	92	60? combi	3,0				
3.1.9 Blaaskanker t.g.v. aromatische amines	1301	1484	174	4,5	15 ter	151	141	7,3				
3.1.5 Huidkanker t.g.v. koolteer, roet, (PAK's?)	5102	367	51	1,3	36 bis	3	3	0,15				
3.1.7 Vinylchloride					52	1	1	0,05				

Item op ILO lijst	Duitsland 37.978.000 (FTE)				Frankrijk 19.172.000 sal.				België 3.442.019			
	ref	#susp	#rec	#/miljoen	ref	#susp	#rec	#/miljoen	ref	#susp	#rec	#/miljoen
3.1.8 Benzeen	1318	1654	349	9,1	4		22	1,15	1.121.01	8	0	0
3.1.14 Houtstof	4203	105	66	1,7	47A	77	59	3,0	2.306.01	17	17	4,9
3.1.21 Anders; Longkanker t.g.v. silica,formaldehyd, ijzeroxyde	4112	465	59	1,6	43 en 44 bis 25		15*	0,8				
Anders	§ 9 Abs. 2 SGB VII	1044	12		Alinéa 7	3979	1491			916	5	