
Asbest

Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling





Aan de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening
en Milieubeheer

Onderwerp : Aanbieding advies *Asbest: Risico's van milieu- en
beroepsmatige blootstelling*

Uw kenmerk : SAS/DBU/200627185

Ons kenmerk : I-637/06/SD/fs/459-F63

Bijlagen : 1

Datum : 3 juni 2010

Geachte minister,

Per brief (kenmerk SAS/DBU/200627185) vroeg uw ambtsvoorganger mij om advies over de risico's van milieublootstelling aan asbest. In aansluiting daarbij vroeg de toenmalige staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid naar de risico's van beroepsmatige blootstelling aan asbest. Het gevraagde advies, dat is opgesteld door de Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (GBBS), bied ik u hierbij aan, gehoord de beraadsgroep Gezondheid & Omgeving. Ook is in juni 2009 een conceptversie voorgelegd aan een aantal nationale en internationale gremia. Het commentaar dat voortvloeide uit deze "openbare concept ronde" is na bespreking in de commissie in het advies verwerkt.

In het advies doet de commissie voorstellen voor nieuwe waarden die overeenkomen met risiconiveaus die in het milieu- en arbeidsbeleid worden gehanteerd. De commissie heeft daartoe een nieuwe meta-analyse laten uitvoeren, waarbij een selectie van onderzoeken heeft plaatsgevonden aan de hand van vooraf opgestelde criteria. Door deze "state of the art" analyse is de onzekerheid in de berekende waarden weliswaar niet weggenomen, maar wel zoveel mogelijk beperkt.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 64 87
E-mail: sies.dogger@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands



Onderwerp : Aanbieding advies *Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling*

Ons kenmerk : I-637/06/SD/fs/459-F63

Pagina : 2

Datum : 3 juni 2010

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie.

Dit advies heb ik ook aangeboden aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid en aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. ir. D. Kromhout
waarnemend voorzitter Gezondheidsraad

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 64 87
E-mail: sies.dogger@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Asbest

Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling

aan:

de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2010/10, Den Haag, 03 juni 2010

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Asbest: Risico's van milieu- en beroepsmatige blootstelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. 2010/10.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Asbestos: Risks of environmental and occupational exposure. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/10.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-800-0

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *17*

1 Inleiding *23*

1.1 Achtergrond *23*

1.2 Adviesvragen *24*

1.3 Opzet van het advies *24*

2 Asbest en de effecten van blootstelling *27*

2.1 Eigenschappen, productie en toepassing van asbest *27*

2.2 Blootstelling aan asbest en achtergrondgehalten *30*

2.3 Gezondheidseffecten *32*

3 Huidige normstelling *37*

3.1 Risiconiveaus voor milieu en arbeid *38*

3.2 Blootstelling-responsrelatie asbest-kanker *40*

3.3 Huidige normen voor het milieu *44*

3.4 Afleiding grenswaarden voor arbeid *51*

4	Aard en kwaliteit van het epidemiologische onderzoek	53
4.1	Meting van asbest in epidemiologische onderzoeken	53
4.2	Gebruik van conversiefactoren om onderzoeksresultaten te kunnen vergelijken	54
4.3	Bepaalde informatie over de aard van de blootstelling in de beroepsmatig blootgestelde cohorten	55

5	Recente risicoanalyses	57
5.1	Recente meta-analyses	57
5.2	Bruikbaarheid van de recente analyses voor de afleiding van nieuwe normen voor asbest	58
5.3	Nieuwe meta-analyse nodig	61

6	Meta-analyse en berekeningen voor longkanker	63
6.1	Meta-analyse voor longkanker	64
6.2	Berekening voor longkanker van de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie	71

7	Meta-analyse en berekeningen voor mesothelioom	77
7.1	Meta-analyse voor mesothelioom	77
7.2	Berekening voor mesothelioom van de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie	81

8	Conclusies: voorstellen voor nieuwe waarden voor asbest	87
8.1	Nieuwe meta-analyse voor zowel longkanker als voor mesothelioom	87
8.2	Voorstellen voor nieuwe MTR- en VR-waarden voor het milieu	89
8.3	Voorstellen voor nieuwe waarden voor de arbeidssituatie	90

	Literatuur	93
--	------------	----

	Bijlagen	101
A	De adviesaanvragen VROM en SZW	103
B	De commissie	105
C	Commentaar op het Openbare Concept	109
D	Sterftecijfers en overlevingstabel	111
E	Milieublootstelling en asbestgerelateerde gezondheidsrisico's	113
F	Berekening K_L -waarden	115
G	Overzichtstabel van de blootstellingvariabelen voor alle cohorten	117

Samenvatting

Achtergrond

Blootstelling aan asbest kan in diverse organen kanker veroorzaken. Het meest voorkomende gevolg is longvlies- en buikvlieskanker (mesothelioom) en longkanker. Omdat beide typen kanker vaak pas decennia na blootstelling tot uiting komen, leidt de (beroepsmatige) blootstelling aan asbest uit de vorige eeuw nog steeds tot sterfte.

In Nederland zijn in de vorige eeuw ongeveer acht miljoen ton asbesthoudende producten geproduceerd en gebruikt – veelal als asbestcementproducten in de bouw, maar ook in een groot aantal andere toepassingen. Twee hoofdgroepen asbest zijn: serpentijn (chrysotiel: wit asbest) en amfibolen (waaronder crocidoliet blauw: asbest en amosiet: bruin asbest). Bij meer dan negentig procent van de toepassingen van asbest is chrysotiel gebruikt. De twee meest toegepaste amfibolen zijn amosiet en crocidoliet.

Hoewel het gebruik van asbest in 1993 is verboden, vindt blootstelling nog steeds plaats; het in het verleden toegepaste asbest is immers nog op veel plaatsen aanwezig. In de werkomgeving kan blootstelling nog plaatsvinden bij het slopen van gebouwen en woningen, bodemsanering, en de reparatie van objecten (schepen, boorplatforms, machines) die met asbest zijn geïsoleerd. Blootstelling

in de leefomgeving vindt onder andere plaats door verbouwingen en de aanwezigheid van asbest in het milieu.

De adviesaanvraag

In een briefadvies van 2006 over asbest constateerde de Gezondheidsraad dat er nieuwe kennis beschikbaar is gekomen die aanleiding zou geven tot een herziening van de normen voor blootstelling aan asbest in de lucht. De toenmalige staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer verzocht de raad naar aanleiding van het briefadvies om voor asbest de concentraties te berekenen die overeenkomen met de in het milieu- beleid gehanteerde risiconiveaus: het Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR) en het Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR). Daarnaast verzocht de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid de Gezondheidsraad om ook voor de arbeidsituatie de noodzaak voor nieuwe grenswaarden voor asbest te onderzoeken, en indien nodig de concentraties die overeenkomen met de door de overheid vastgestelde risiconiveaus te berekenen.

Risicoanalyses die aan het huidige beleid ten grondslag liggen

De concentraties die overeenkomen met een bepaald risiconiveau* worden berekend in zogenoemde risicoanalyses. Dat gebeurt op basis van gegevens over (in de vorige eeuw) beroepsmatig blootgestelde groepen mensen. Uit de gevonden verbanden tussen blootstelling aan asbest en het optreden van longkanker of mesothelioom, zijn zogenoemde K_L - waarden (voor longkanker) en K_M -waarden (voor mesothelioom) afgeleid. Deze waarden geven de toename in risico per blootstellingseenheid weer.

Het huidige beleid is gebaseerd op de rapporten van de WHO en het RIVM uit 1987. Die rapporten hebben twee kenmerken die in dit verband van belang zijn. Ten eerste wordt in de diverse berekeningen het gemiddelde genomen van de K_L - en K_M -waarden uit alle afzonderlijke onderzoeken. Met andere woorden, er vindt geen helder omschreven weging plaats naar de methodologische kwaliteit van de afzonderlijke onderzoeksuitkomsten. Ten tweede heeft men er indertijd voor gekozen om, mede gezien de onzekerheden die in het spel zijn, intervallen van concentraties weer te geven. Hoe die intervallen precies samenhangen met de desbetreffende berekeningen is niet nader toegelicht.

* Een risiconiveau geeft de kans op overlijden aan kanker door blootstelling aan een bepaalde kanker-
verwekkende stof, in dit geval asbest.

De risicoanalyses van de commissie

De commissie beargumenteert in dit advies uitvoerig dat niet alle onderzoeken even geschikt zijn voor een risicoanalyse. Zo laat de karakterisering van de blootstelling dikwijls te wensen over. Ook in andere opzichten loopt de kwaliteit van de beschikbare epidemiologische onderzoeken soms sterk uiteen. De commissie achtte het daarom onontkoombaar om meta-analyses te laten uitvoeren voor zowel longkanker als mesothelioom, waarbij selectie van onderzoeken plaatsvindt aan de hand van vooraf opgestelde criteria. Uiteindelijk blijven alleen de kwalitatief betere onderzoeken over. Zo wordt de best mogelijke puntschatting verkregen en worden de onzekerheden weliswaar niet weggenomen, maar wel zoveel mogelijk beperkt.

Longkanker

De commissie heeft in de meta-analyse voor *longkanker* een selectie gemaakt uit de 18 beschikbare cohortonderzoeken. Na toepassing van de selectiecriteria bleven er 4 onderzoeken over, en bleek geen onderscheid te zien tussen K_L -waarden en type asbest (chrysotiel, amfibolen). Het gewogen gemiddelde van de K_L -waarden uit de geselecteerde 4 onderzoeken is gebruikt als basis voor de berekening van de uiteindelijke waarden, die in het geval van longkanker gelden voor alle soorten asbest.

Mesothelioom

Voor *mesothelioom* zijn overtuigende verschillen in potentie geconstateerd tussen chrysotiel en de amfibolen. Daarom zijn voor beide asbestsoorten K_M -waarden afgeleid. De commissie heeft in de meta-analyse voor *mesothelioom* een selectie gemaakt uit de 12 beschikbare cohortonderzoeken. Na toepassing van de selectiecriteria bleven in de meta-analyse slechts 2 cohortonderzoeken over: 1 met uitsluitend blootstelling aan chrysotiel en 1 met een gemengde blootstelling aan amosiet en grotendeels chrysotiel. De commissie heeft de K_M -waarden uit deze onderzoeken gebruikt voor het afleiden van 1 waarde voor chrysotiel en 1 voor een gemengde blootstelling aan chrysotiel en (maximaal 20 %) amfibolen. Aangezien in de Nederlandse situatie tegenwoordig in een aantal situaties blootstelling aan 100% amfibool is te verwachten, heeft de commissie daarom, hoewel deze onderzoeken niet voldoen aan de criteria die in de meta-analyse worden gehanteerd, uit de 2 beschikbare onderzoeken waarin alleen amfibolen zijn gebruikt ook een K_M -waarde voor amfibool afgeleid. Uit de K_M -waarden die de

commissie gebruikt, blijkt dat de carcinogene potentie van amfibolen 50 maal hoger is dan die van chrysotiel.

Risicoanalyses voor het milieubeleid

Onderstaande tabel bevat de uitkomsten van de risicoanalyses die de commissie uitgevoerd heeft voor blootstelling aan asbest in het milieu. Daarbij heeft zij onderscheid gemaakt naar type vezels en blootstelling en telkens vermeld welke concentratie met welk door de overheid gehanteerd risiconiveau correspondeert. Ook heeft zij haar uitkomsten vergeleken met de huidige waarden.

Voorstel voor nieuwe MTR- en VR-waarden en de huidige waarden voor asbest naar asbestsoort. De waarden gelden voor blootstelling gedurende het leven voor het algemene milieu, uitgedrukt in vezels per m³ gemeten met TEM (Transmissie-ElektronenMicroscopie). De waarden zijn gebaseerd op de eindpunten mesotheliom en longkanker tezamen. De huidige MTR- en VR-waarden zijn gebaseerd op het eindpunt mesotheliom.

Voorstel voor nieuwe MTR- en VR-waarden en de huidige waarden voor asbest naar asbestsoort. De waarden gelden voor blootstelling gedurende het leven voor het algemene milieu, uitgedrukt in vezels per m³ gemeten met TEM (Transmissie-ElektronenMicroscopie). De waarden zijn gebaseerd op de eindpunten mesotheliom en longkanker tezamen. De huidige MTR- en VR-waarden zijn gebaseerd op het eindpunt mesotheliom.

	Voorstel nieuwe MTR- en VR-waarden			Huidige MTR- en VR-waarden	
	Chrysotiel in vezels per m ³	Gemengde blootstelling aan chrysotiel en maximaal 20% amfibool in vezels per m ³	100% amfibool in vezels per m ³	Chrysotiel in vezels per m ³	Amfibool in vezels per m ³
MTR	2 800	1 300	300	100 000	10 000
VR	28	13	3	1 000	100

De door de commissie afgeleide waarden voor het Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR) zijn voor chrysotiel ongeveer een factor 40, en voor amfibool asbest ongeveer een factor 30 lager dan de huidige MTR-waarden. De commissie wijst er op dat de verschillen niet zozeer voortvloeien uit hogere K_L- en K_M-waarden – dat is maar beperkt het geval –, maar vooral te maken hebben met beleidsmatige keuzes. Daarbij spelen twee beslissingen een rol. Ten eerste werden, zoals de commissie eerder in deze samenvatting al opmerkte, in het tot nog toe geldende beleid intervallen van concentraties als vertrekpunt gekozen, in plaats van puntschattingen, zoals de commissie in haar analyses geeft. Ten tweede – en dat geeft een grote bijdrage aan het verschil – viel de keuze destijds bovendien telkens op de bovengrens van die intervallen voor de bepaling van de MTR- en VR-waarden.

Naast de gemaakte keuze voor de bovengrens is er ook de beleidsmatige keuze gemaakt om voor de buitenlucht de grenswaarde vast te stellen op het niveau van het VR (bij andere stoffen vindt dit plaats op het niveau van het MTR). De grenswaarde geeft het kwaliteitsniveau aan dat in acht moet worden genomen, overschrijding is niet toegestaan. Dus hoewel enerzijds het MTR voor de buitenlucht aanmerkelijk hoger is dan de commissie heeft berekend, is destijds voor asbest beleidsmatig voor een 100 maal lagere waarde als grenswaarde gekozen (het VR).

Risicoanalyses voor het arbobeleid

De voorgestelde waarden voor *arbeid* voor: chrysotiel; een gemengde blootstelling chrysotiel en maximaal 20% amfibolen); en amfibool asbest staan vermeld in onderstaande tabel.

Blootstellingconcentraties naar asbestsoort voor mesothelioom en longkanker tezamen overeenkomend met de risiconiveaus 4.10^{-3} en 4.10^{-5} . De waarden gelden voor werkgerelateerde blootstelling (gedurende 40 jaar, 8 uur per dag, vijf dagen per week), uitgedrukt in vezels per m^3 (tussen haakjes in vezels/ml) gemeten met Transmissie-ElektronenMicroscopie (TEM).

Risiconiveau	Concentraties overeenkomend met risiconiveau voor arbeidgerelateerde blootstelling gemeten met TEM		
	Chrysotiel in vezels per m^3 (vezels/ml)	Gemengde blootstelling aan maximaal 20% amfibool in vezels per m^3 (vezels/ml)	100% amfibool in vezels per m^3 (vezels/ml)
4.10^{-3}	200 000 (0,2)	130 000 (0,13)	42 000 (0,042)
4.10^{-5}	2 000 (0,002)	1 300 (0,0013)	420 (0,00042)

De huidige grenswaarde is uitgedrukt in metingen met FaseContrastMicroscopie (FCM): 10 000 vezels/ m^3 ofwel 0,01 vezels/ml; uitgedrukt in metingen met TEM, is de huidige grenswaarde: 20 000 vezels/ m^3 ofwel 0,02 vezels/ml.

Nota bene: de huidige Nederlandse grenswaarde voor arbeidgerelateerde blootstelling is niet gebaseerd op een berekening van concentraties die overeenkomen met een bepaald risiconiveau.

Voor werkgerelateerde blootstelling is de huidige Nederlandse grenswaarde 0,01 vezels/ml gemeten met fasecontrastmicroscopie (dit komt overeen met 0,02 vezels/ml voor metingen met Transmissie-ElektronenMicroscopie (TEM)); deze grenswaarde geldt voor alle soorten asbest. De huidige Nederlandse grenswaarde voor arbeidgerelateerde blootstelling is niet gebaseerd op een berekening van concentraties die overeenkomen met een bepaald risiconiveau, maar is een bijstelling (een factor 10 lager) van de EU-norm die momenteel geldt voor chrysotiel; een norm die mede is gebaseerd op de bepalingsondergrens van metingen met fasecontrastmicroscopie. De door de commissie berekende concentraties die overeenkomen met het risiconiveau van 4.10^{-5} zijn beduidend lager dan de huidige Nederlandse grenswaarden.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Asbestos: Risks of environmental and occupational exposure. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/10.

Background

Exposure to asbestos can cause cancer in various organs. The conditions most commonly associated with asbestos exposure are cancer of the pleura and peritoneum (known as mesothelioma) and lung cancer. Because these types of cancer often do not develop until years after exposure, environmental and occupational exposure to asbestos in the past continues to cause mortality.

In the Netherlands about eight million tons of asbestos-containing products were produced and consumed, in the previous century – much in the form of asbestos-cement products for use in the building industry, but also in a wide variety of other applications. Two main forms of asbestos are distinguished: serpentine asbestos (also known as chrysotile or white asbestos) and amphibole asbestos (which includes crocidolite, or blue asbestos, and amosite, or brown asbestos). Chrysotile asbestos accounts for more than 90 per cent of asbestos applications. The two most widely used types of amphibole asbestos are amosite and crocidolite.

Although the use of asbestos was prohibited in 1993, people are still being exposed, because asbestos used in the past is still present in many settings. Occupational exposure can still occur when homes and other buildings are demolished, when soil purification activities are undertaken, and when ships, drilling

platforms and other machines with asbestos insulation are repaired. Incidental exposure may take place in the context of building renovations and if asbestos is present in the environment.

Ministerial request for advice

In an advisory letter on asbestos submitted in 2006, the Health Council pointed out that new knowledge was available, which might justify revision of the standards governing exposure to airborne asbestos. The State Secretary for Housing, Spatial Planning and Environmental Management at that time accordingly asked the Council to calculate the asbestos concentrations consistent with the risk levels defined in the context of Dutch environmental policy: the maximum permissible risk level (*maximaal toelaatbaar risiconiveau*, *MTR*) and the negligible risk level (*verwaarloosbaar risiconiveau*, *VR*). The State Secretary for Social Affairs and Employment additionally asked the Health Council to consider whether new occupational exposure limits for asbestos were necessary and, if so, to specify the concentrations corresponding to the risk levels defined by the government.

The risk analyses underpinning existing policy

The concentrations corresponding to a given risk level* are calculated by means of risk analysis. Such analysis is based on data concerning groups of people who experienced occupational exposure in the last century. On the basis of the observed associations between asbestos exposure and lung cancer or mesothelioma incidence, so-called K_L values (for lung cancer) and K_M values (for mesothelioma) are calculated. These values are expressions of the increase in risk per unit of exposure.

The existing policy is based on reports published by the WHO and the RIVM in 1987. Those reports share two characteristics that are important in this context. First, the various calculations used the average of the K_L and K_M values from the individual studies. In other words, no clearly defined allowance was made for the methodological quality of the studies in question. Second, both advisory bodies chose to make recommendations for various concentration intervals, partly because of the uncertainties that existed. However, it was not made clear how the intervals related to the corresponding calculations.

* A risk level is an expression of the likelihood of dying of cancer as a result of exposure to a particular carcinogen (in this case, asbestos).

The Committee's risk analysis

In this report, the Committee presents detailed arguments for concluding that not all studies are equally suitable as sources of risk analysis data. In many cases, for example, the way the exposure is characterised introduces substantial measurement error. The quality of the available epidemiological data can vary considerably in other respects as well. The Committee therefore considered it essential that meta-analyses are performed for both lung cancer and mesothelioma, using only data from studies selected on the basis of predefined criteria. In this way the best possible point-estimate is obtained, and although the uncertainties are not eliminated, they are reduced as much as possible.

Lung cancer

For the *lung cancer* meta-analysis, the Committee made a selection from eighteen available cohort studies. On the basis of the Committee's selection criteria, four studies were considered suitable for inclusion. The K_L values calculated using the data from these studies did not differ with the type of asbestos (chrysotile or amphibole). The weighted average of the K_L values from the four selected studies has been used as the basis for defining the ultimate values for lung cancer, as associated with all types of asbestos.

Mesothelioma

Where *mesothelioma* is concerned, clear differences in carcinogenic potential were discernible between chrysotile asbestos and the amphiboles. Separate K_M values were therefore calculated for these two general forms of asbestos. For its *mesothelioma* meta-analysis, the Committee made a selection from twelve available cohort studies. Application of the Committee's selection criteria led to just two of these cohort studies being deemed suitable for inclusion: one concerned exclusively with exposure to chrysotile asbestos and one concerned with exposure to a mixture of amosite and chrysotile asbestos, in which the latter was predominant. The Committee used the K_M values from these studies to calculate a single value for chrysotile asbestos and a single value for exposure to a mixture of chrysotile asbestos and up to 20 per cent amphibole asbestos. However, in the Netherlands, various situations may occur that could result in exposure to amphibole asbestos on its own. The Committee has therefore calculated a K_M value for amphibole asbestos from the two available studies that looked exclusively at amphiboles, even though the studies in question did not satisfy the criteria for

inclusion in the meta-analysis. The K_M values used by the Committee indicate that the carcinogenic potential of amphiboles is fifty times as great as that of chrysotile asbestos.

Risk analyses for environmental policy

The following table summarizes the conclusions of the Committee's risk analyses for exposure to asbestos in the environment. Distinction has been made according to the type of fibre to which a person is exposed, and the concentration that corresponds to the risk levels defined by the government is stated in each case. The existing values are also presented for comparison.

Proposed new *MTR* and *VR* values and the existing values for asbestos by type. The values are for lifetime exposure from the general environment, expressed in fibres/m³ as measured using TEM (Transmission Electron Microscopy). The proposed values are for the two health effects (mesothelioma and lung cancer) combined. The existing *MTR* and *VR* values are for mesothelioma only.

	Proposed new <i>MTR</i> and <i>VR</i> values			Existing <i>MTR</i> and <i>VR</i> values	
	Chrysotile in fibres per m ³	Mixed exposure to chrysotile and up to 20% amphibole in fibres per m ³	100% amphibole in fibres per m ³	Chrysotile in fibres per m ³	Amphibole in fibres per m ³
<i>MTR</i>	2 800	1300	300	100 000	10 000
<i>VR</i>	28	13	3	1 000	100

The Maximum Permissible Risk (*MTR*) values calculated by the Committee for chrysotile asbestos are about forty times lower than the existing *MTR* values; the Committee's *MTR* values for amphibole asbestos are roughly thirty times lower. The discrepancies are attributable not so much to higher K_L and K_M values – where the divergence is relatively small – but mainly to methodological differences. Two such differences are of particular significance. First, as indicated above, the current policy is based upon concentration intervals, as opposed to estimates for specific concentrations, which the Committee prefers to work with. Second, the existing *MTR* and *VR* values have been assigned to the upper confidence interval of the calculated concentration; this has a particularly pronounced effect.

On the other hand, the existing environmental quality objective is derived from the *VR* value, whereas, where other substances are concerned, the limit is derived from the *MTR* value. Consequently, although the existing *MTR* value for environmental exposure is considerably higher than the Committee's value, the fact that the existing environmental quality objective for asbestos is based upon

the VR value instead of the MTR value means that it is a hundred times lower than the limit proposed by the Committee.

Risk analyses for occupational safety policy

The proposed occupational exposure limits for chrysotile, for a mixture of chrysotile and up to 20% amphibole asbestos, and for amphibole asbestos on its own are presented in the table below.

Exposure levels by asbestos type for mesothelioma and lung cancer combined, corresponding to risk levels of 4.10^{-3} and 4.10^{-5} . The values are for occupational exposure (eight hours per day, five days per week, for a period of forty years) and are expressed in fibres per m^3 (with fibres/ml between brackets), as measured by TEM.

Risk level	Occupational exposure levels (as measured by TEM) corresponding to the risk level		
	Chrysotile in fibres per m^3 (fibres/ml)	Mixed exposure to up to 20% amphibole in fibres per m^3 (fibres/ml)	100% amphibole in fibres per m^3 (fibres/ml)
4.10^{-3}	200,000 (0.2)	130,000 (0.13)	42,000 (0.042)
4.10^{-5}	2,000 (0.002)	1,300 (0.0013)	420 (0.00042)

The existing occupational exposure limit is expressed in the form of values as measured by PCM: 10,000 fibres/ m^3 or 0.01 fibres/ml; these figures equate to TEM values of 20,000 fibres/ m^3 or 0.02 fibres/ml.

NB: the existing Dutch occupational exposure limit is not based on a calculated concentration corresponding to a given risk level.

The existing Dutch occupational exposure limit is 0.01 fibres/ml, as measured by phase contrast microscopy (which equates to a TEM value of 0.02 fibres/ml); this limit applies to all types of asbestos. The existing Dutch occupational exposure limit is not based on a calculated concentration corresponding to a given risk level, but is derived from (and ten times lower than) the current EU standard for chrysotile. The latter standard is based partly on the detection threshold for phase contrast microscopy. The concentrations calculated by the Committee to correspond to a risk level of 4.10^{-5} are substantially lower than the existing Dutch occupational exposure limits.

Inleiding

1.1 Achtergrond

In Nederland zijn in de vorige eeuw ongeveer acht miljoen ton asbesthoudende producten geproduceerd en gebruikt: veelal als asbestcementproducten in de bouw, maar ook in een groot aantal andere toepassingen. Hoewel het gebruik van asbest in 1993 is verboden, vindt door de aanwezigheid van asbest in onze leefomgeving nog steeds blootstelling plaats.

Blootstelling aan asbest kan leiden tot longvlies- en buikvlieskanker (mesothelioom) en longkanker. Omdat deze typen kanker vaak pas decennia na blootstelling tot uiting komen, leidt de (beroepsmatige) blootstelling aan asbest uit de vorige eeuw nu nog steeds tot veel sterftegevallen.

In 2007 stierven in Nederland zo'n 400 mensen door mesothelioom; blootstelling aan asbest is de enige bekende oorzaak voor dit type kanker. Modelberekeningen geven aan dat in Nederland de sterfte door mesothelioom nog kan oplopen tot 490 mensen per jaar, uitmondend in een totale sterfte door mesothelioom van ruim 12 400 in de periode 2000-2028.¹

Het aantal sterftegevallen aan longkanker door blootstelling aan asbest is moeilijk in te schatten, aangezien longkanker niet exclusief door asbest wordt veroorzaakt. Schattingen geven aan dat jaarlijks ongeveer 12 % minder gevallen aan longkanker zouden voorkomen als er geen blootstelling aan asbest had plaatsgevonden.²

Kortom: het gebruik van asbest is verboden, maar de gezondheidseffecten zijn nog niet voorbij.

Uit onderzoek van het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, het Integraal Kankercentrum Stedendriehoek Twente én de Twentse ziekenhuizen, bleek dat de voortdurende blootstelling aan asbesthoudend afval (de zogenoemde asbestwegen) in het gebied rond Goor de belangrijkste verklaring is van de sterk verhoogde incidentie van mesotheliom onder vrouwen in dit gebied.³ Dit onderzoek was voor de staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM) aanleiding om in 2006 over deze situatie de Gezondheidsraad om advies te vragen.⁴

Het briefadvies van de Gezondheidsraad van 2006 gaf antwoord op de vraag of er sinds 1987, toen de huidige milieukwaliteitseisen voor asbest werden voorgesteld, nieuwe kennis beschikbaar is gekomen die een herziening van de eisen legitimeert. De raad concludeerde dat dat het geval was.

Kortom: er is aanleiding om de huidige milieukwaliteitseisen opnieuw te bezien.

1.2 Adviesvragen

Naar aanleiding van het briefadvies heeft de staatssecretaris van VROM de Gezondheidsraad gevraagd de huidige milieukwaliteitseisen voor blootstelling aan asbest te herevalueren, en indien nodig voorstellen te doen voor herziening. Daarnaast heeft de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) de raad verzocht om voor asbest óók de concentraties te berekenen die overeenkomen met de in het arbobeleid gehanteerde risiconiveaus. Tenslotte verzocht de staatssecretaris van SZW enkele aspecten over de blootstelling en meetmethodes voor de arbeidsituatie mee te nemen in het advies. Beide adviesaanvragen staan weergegeven in bijlage A.

1.3 Opzet van het advies

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (zie voor de samenstelling bijlage B) algemene kenmerken van asbest en asbestblootstelling, inclusief de gezondheidseffecten – en speciaal de prevalentie van mesotheliom – ten gevolge van de blootstelling aan asbest. In hoofdstuk 3 bespreekt zij de risicoanalyses waarop de huidige Nederlandse en buitenlandse normen zijn gebaseerd en in hoofdstuk 4 de grote verschillen in aard en kwaliteit van de beschikbare epidemiologische onderzoeken die in risico-

analyses worden gebruikt. In hoofdstuk 5 concludeert de commissie – na de recente risicoanalyses van asbest tegen het licht te hebben gehouden – dat in geen van deze analyses (voldoende) rekening is gehouden met de verschillen in kwaliteit tussen de epidemiologische onderzoeken; de commissie heeft daarom voor het afleiden van nieuwe concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en arbeid, voor zowel longkanker als voor mesotheliom nieuwe meta-analyses laten uitvoeren, waarbij de kwalitatief betere onderzoeken gescheiden worden van de onderzoeken die de toets der kritiek niet kunnen doorstaan (paragraaf 6.1 en 7.1). Gebaseerd op de kwalitatief beste onderzoeken berekent de commissie vervolgens voor longkanker (paragraaf 6.2) en voor mesotheliom (paragraaf 7.2) de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en arbeid. De in hoofdstuk 8 gegeven uiteindelijke voorstellen voor de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus zoals die in het milieu- en arbeidsbeleid worden gehanteerd, zijn gebaseerd op de doodsoorzaken longkanker en mesotheliom tezamen.

Asbest en de effecten van blootstelling

In dit hoofdstuk geeft de commissie informatie over de eigenschappen, productie en toepassing van asbest (paragraaf 2.1), blootstelling aan asbest en achtergrondgehalten (paragraaf 2.2), en gezondheidseffecten tengevolge van blootstelling aan asbest (paragraaf 2.3).

2.1 Eigenschappen, productie en toepassing van asbest

2.1.1 Eigenschappen van asbest

Asbest is een delfstof die vooral vanwege zijn verstevigende, duurzame en hittebestendige eigenschappen gebruikt wordt; het is de verzamelnaam voor een groep van in de natuur voorkomende fijne anorganische vezels (minerale, anorganische metaalsilicaten die splijting over de lengte vertonen). De lengte en vorm van de vezels varieert sterk en hangt onder andere af van het type bewerking, de mijn van herkomst en het soort asbest. De chemische samenstelling en de kristalstructuur bepalen de eigenschappen van de vezels, en daarmee de technische toepassingsmogelijkheden van de verschillende soorten asbest. Men onderscheidt twee hoofdgroepen asbest: de serpentijn (chrysotiel)- en de amfiboolgroep:

- Chrysotiel (wit asbest) is een magnesiumhoudend plaatsilicaat waarbij de vlakke structuur rond een schijnbare as is gerold en een buis vormt: een fibril. Een vezel bestaat uit meerdere fibrillen en is vaak krulvormig. De fibril
-

geeft de vezel sterkte en buigzaamheid. Chrysotiel heeft een zijdeachtige structuur en microfibrillen kunnen een diameter hebben die kleiner is dan 0,03 μm .

- Amfibolen bevatten minder magnesium, maar vooral ijzer, calcium en mangaan en hebben meestal een starre structuur, waardoor ze minder buigzaam, brozer en ruwer zijn dan wit asbest. De diameter van de fibrillen is niet kleiner dan 0,1 μm , met uitzondering van crocidoliet (ca. 0,05 μm) De twee meest toegepaste amfibolen zijn crocidoliet (blauw asbest) en amosiet (bruin asbest).
- Tabel 1 geeft een overzicht van de fysische en chemische eigenschappen van de verschillende soorten asbest.

Tabel 1 Fysische en chemische eigenschappen van de verschillende soorten asbest.

	Serpentijnen	Amfibolen				
Eigenschap	Chrysotiel (wit asbest)	Amosiet (bruin asbest)	Tremoliet	Actinoliet	Anthophylliet	Crocidoliet (blauw asbest)
Kleur	Wit, grijs, groen, gelig	Bruin, grijs, groenig	Wit tot bleekgroen	Groen	Grijs, wit, bruigrijs, groen	Lavendel, blauw, groen
Flexibiliteit	Goed	Redelijk	Breekbaar	Redelijk tot breekbaar	Redelijk tot breekbaar	Goed
Smeltpunt, ontledings- temperatuur °C	800-850	600-900	1 040	Onbekend	950	800
Soortelijke massa (g/cm^3)	2,55	3,43	2,9-3,2	3,0-3,2	2,85-3,1	3,37

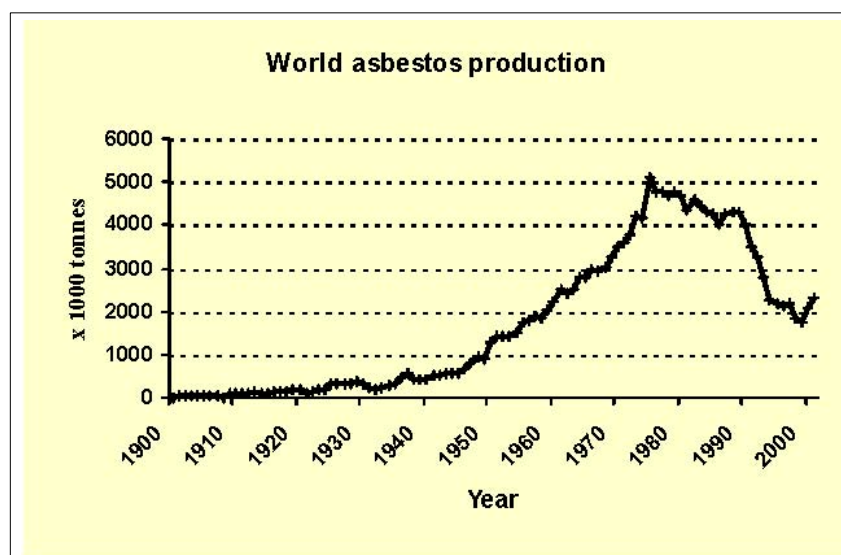
Met name amfibool-asbestvezels zijn in hoge mate chemisch inert. Hetzelfde geldt in iets mindere mate voor chrysotiel: in een zure oplossing lost het magnesium in de buitenste laag van de vezel op. De lengte en de diameter van de verschillende typen vezels bepalen voor een deel de gezondheidseffecten. Lengtes van asbestvezels in praktijksituaties bedragen doorgaans tot enkele tientallen micrometers. Voor chrysotiel en amfibolen zijn typerende diameters weergegeven in tabel 2. Ter vergelijking zijn de diameters weergegeven voor glas- en steenwol en keramische vezels.

Tabel 2 Een aantal typerende vezeldiameters voor de verschillende asbestsoorten en andere vezels.

Vezeltype	Diameter in micrometer
Chrysotiel fibril	0,02-0,04
Chrysotiel vezel	0,75-1,5
Amfibool fibril type crocidoliet	0,05-0,07
Amfibool 'fibril' overige typen	0,1-0,2
Amfibool vezel	1,5-4,0
Keramische vezels	0,5-4
Glasvezel	1-5
Steenwol vezel	4-7

2.1.2 Productie en toepassing van asbest

Al in de oudheid werd asbest toegepast in aardewerk, lijkwades en lampenpitten. Omstreeks 1880 begon het moderne industriële gebruik en sinds 1910 zijn de winning en de toepassing enorm toegenomen. Rond 1900 was de wereldproductie ongeveer dertigduizend ton per jaar; in 1975 piekte deze tot ongeveer vijf miljoen ton per jaar (zie figuur 1).



Figuur 1 Wereldproductie van asbest van 1900 tot heden.⁵

Het gebruik van asbest is verboden in Europa: in Nederland sinds 1993 en in de Europese Unie sinds 2005. In de Verenigde Staten en Canada is er geen verbod op het gebruik van asbest; desondanks wordt het zeer weinig gebruikt. In Nederland is in de loop der tijd naar schatting bijna acht miljoen ton asbesthoudende producten verbruikt. Veruit het grootste gedeelte daarvan betrof asbestcement-producten.

Ondanks het verbod van asbest in een deel van de westerse wereld is de wereldproductie nog steeds circa twee miljoen ton per jaar; de laatste jaren is de wereldproductie zelfs weer stijgende. De grootste producenten zijn Zuid-Afrika, Canada en Rusland; Canada is de grootste exporteur.

Bij meer dan negentig procent van de toepassingen van asbest gaat het om chrysotiel (wit asbest); dit type asbest is goedkoop en het vezeltype is het meest flexibel. Amosiet (bruin asbest) is vooral voor isolatiedoeleinden en brandwering gebruikt, en crocidoliet (blauw asbest) in isolatie- en asbestcementproducten. In tabel 3 is een overzicht gegeven van de toepassingen van asbest in het verleden. Naast het gebruik van asbest gebonden in asbestcement, plastics en harsen, zijn er ook toepassingen van asbestvezels in de vorm van geweven textiel.

2.2 Blootstelling aan asbest en achtergrondgehalten

Beroepsmatige blootstelling aan asbest heeft in Nederland veelal pas na de jaren dertig van de vorige eeuw plaats gehad. Nederland heeft een aanzienlijke asbestverwerkende industrie gehad, met name isolatiebedrijven, scheepswerven en de asbestcementindustrie. De totale risicopopulatie van werknemers met relevante blootstelling aan asbest in het verleden, is minimaal 330 000 werknemers (in de scheepsbouw en -reparatie is nagenoeg iedere werknemer ooit blootgesteld aan asbestisolatie in diverse vormen).

Tabel 3 Enkele vaak aangetroffen toepassingen van asbest.

golfplaten dakbedekking op schuren	remvoeringen
gevelbeplating	koppelingsplaten
onderlaag van vinyl-vloerbedekking	afscheidingswanden en plafonds
plantenbakken	isolatie rondom cv-ketels
vensterbanken	brandwerend board
sputlagen op staalconstructies	asbesttextiel (branddekens, lasdekens,
isolatiemateriaal in oude elektrische apparaten (zoals broodroosters, haardrogers, strijkijzers)	handschoenen, enzovoort)

Grootschalige toepassingen van asbestisolatie zijn naast de scheepsbouw bekend in de chemische industrie, de rubber- en kunststofindustrie, de machinebouw, de metaalproductenindustrie, de elektrotechnische industrie en bij installatiebedrijven. Asbestcement is op grote schaal toegepast in de bouw en de bio-industrie, waarbij asbestcementplaten op maat zijn gezaagd, veelal met een slijpschijf. Bij het werken met asbesthoudende remvoeringen, koppelingsplaten en trilbanden was het tot 1990 een routine om deze te reinigen met perslucht.

Werknemers van asbestverwerkende bedrijven namen asbestvezels via hun bedrijfskleding mee naar huis; als gevolg hiervan kon ook thuis aanzienlijke blootstelling aan vezels plaatsvinden. In de woonomgeving vond blootstelling verder plaats door gebruik van asbesthoudende producten zoals bepaalde vormen van vloerbedekking, asbestcement plaatmateriaal, isolatiematerialen van elektrische apparatuur, verwarmingsinstallaties en vulmiddelen in de woningbouw.

Ten gevolge van de toegenomen bezorgdheid over de schadelijke gezondheidseffecten, verminderde na 1980 het gebruik van asbest en asbestproducten snel. In 1993 werd het beroepsmatig be- en verwerken van alle asbest in Nederland verboden, met als gevolg dat ook de invoer stopte.

Niettemin vindt nog steeds blootstelling plaats; het in het verleden toegepaste asbest is immers nog op veel plaatsen aanwezig. In de werkomgeving kan blootstelling nog plaatsvinden bij het slopen van gebouwen en woningen, bodemsanering, en reparatie van met asbest geïsoleerde objecten (schepen, boorplatforms) en machines. Blootstelling in de leefomgeving vindt plaats door onder andere verbouwingen en de aanwezigheid van asbest in het milieu. Zo is in de omgeving van de voormalige asbestcementfabrieken (Eternit) in Goor en Harderwijk tot begin jaren zeventig op grote schaal asbestcementafval gebruikt om wegen en erven te verharderen.

Het RIVM-basisdocument asbest uit 1987 vermeldt achtergrondconcentraties van asbest (door TNO gemeten met Transmissie-ElektronenMicroscopie – TEM in de jaren tachtig van de vorige eeuw).⁶ In de *landelijke gebieden* waren de achtergrondconcentraties rond de detectiegrens van 500 vezels/m³ van de toen gebruikte TEM-methode. In de eerdergenoemde streken van het land is in het verleden asbest gebruikt bij de verharding van wegen; hoewel in deze streken hogere concentraties van asbestvezels voor kunnen komen, is de belasting in vergelijking met ‘beroepsmatige blootstelling in het verleden’ in de regel veel lager. In de *stedelijke gebieden* lagen de achtergrondconcentraties in de buitenlucht tussen 1 000 tot 16 000 vezels/m³ (0,001-0,016 vezels/ml), bij drukke wegen en tunnels tot 80 000 vezels/m³ (0,08 vezels/ml) en in landelijke gebieden 100 tot 1 000

vezels/m³ (0,0001-0,001 vezels/ml).^{*} Bij de hogere concentraties gaat het strikt genomen niet om achtergrondconcentraties, aangezien de metingen zijn verricht in de buurt van bronnen, verkeersknooppunten bijvoorbeeld (in een tijd dat vrijwel alle voertuigen asbesthoudende remvoeringen hadden).

In het verleden zijn in beroepssituaties concentraties van enkele miljoenen tot 200 miljoen vezels/m³ (200 vezels/ml) gemeten. De metingen in het RIVM-basisdocument asbest hebben betrekking op metingen uitgevoerd vóór 1981 (toen het gebruik van asbest op zijn hoogtepunt was lang voor het verbod op het gebruik van asbest in 1993).⁶

De algemene bevolking wordt tegenwoordig behoudens enkele uitzonderingen (zoals in de omgeving van Goor) in geringe mate blootgesteld aan asbestvezels. Na eind jaren zeventig van de vorige eeuw zijn er geen systematische metingen meer naar achtergrondconcentraties van asbest verricht. Bij metingen in werksituaties, die sindsdien door TNO zijn verricht, is geregeld als referentie gemeten in onbelaste gebieden: zowel stedelijke als niet-stedelijke. Uit deze ongepubliceerde metingen blijkt dat de huidige achtergrondconcentratie ongeveer 10-20 vezels/m³ is (persoonlijke mededeling J. Tempelman, TNO).

2.3 Gezondheidseffecten

2.3.1 Toxiciteit en carcinogeniteit

Ingeademde asbestvezels kunnen tot in de kleinste luchtwegen en de longblaasjes komen. Daar worden zij, mits ze niet te groot zijn, opgenomen door macrofagen. Vezels die hiervoor te groot zijn, kunnen migreren in het weefsel.

Opgehoeste vezels kunnen worden ingeslikt, waarna ze via het darmstelsel het lichaam verlaten. Zij kunnen zich echter ook via de lymfebanen door het weefsel verplaatsen en zo terechtkomen op plaatsen die ver verwijderd liggen van de longen.

Na verloop van tijd zetten macrofagen op de grotere vezels in de longen ijzerhoudende eiwitten (ferritines) af. Door deze 'coating' ontstaan karakteristieke asbestlichaampjes in het longweefsel. De hoeveelheid asbestlichaampjes is een globale aanduiding van de mate van asbestblootstelling die iemand heeft ondergaan. Als reactie op de in de long opgehoopte asbestvezels treedt bindweef-

* De conventie is dat een vezel wordt meegeteld als deze langer is dan 5 µm en een lengte:diameter-verhouding heeft van tenminste 3:1. Bij de genoemde waarden die zijn gemeten met elektronenmicroscopie gaat het dus om vezels met minimaal de genoemde dimensies.

selvorming op: longfibrose; de diffuse longfibrose die het gevolg is van blootstelling aan asbest wordt asbestose genoemd. Verondersteld wordt dat aanwezigheid van reactieve zuurstofradicalen en het directe contact van asbest met aanliggende cellen bijdraagt aan het verdere ontstaan van asbestose.⁷ In het omliggende weefsel kan asbest vervolgens aanleiding geven tot het ontstaan van kwaadaardige gezwellen.

De meest voorkomende kwaadaardige gezwellen als gevolg van blootstelling aan asbest zijn longkanker en (pleuraal) mesothelioom (longvlieskanker). Een groot aantal mogelijke werkingsmechanismen is onderzocht zoals: directe interactie met macromoleculen (eiwitten, RNA, DNA, membraanlipiden); productie van zuurstofradicalen door macrofagen; en een groot aantal cel-gemedieerde processen. Voor geen van deze mechanismen is er echter sluitend bewijs dat daarmee het ontstaan van longkanker of mesothelioom verklaard kan worden.⁷⁻⁹

In de literatuur wordt veelal aangenomen dat asbestvezels die kleiner zijn dan 5 µm een aanmerkelijk lagere potentie hebben om kanker te veroorzaken dan de langere.⁷ Dat vooral langere vezels kanker veroorzaken, hangt mogelijk samen met het onvermogen van macrofagen om grotere asbestvezels op te nemen (de afmetingen van macrofagen bij de mens liggen tussen de 14 en 21 µm).

2.3.2 *Diagnose en prognose van mesothelioom en longkanker*

Mesothelioom is een kwaadaardige ziekte die in de meeste gevallen binnen één tot twee jaar na diagnose tot de dood leidt. Het treedt meestal op in het longvlies, maar kan ook in het buikvlies voorkomen. In Nederland werd voor de eerste keer een relatie tussen blootstelling aan asbest en het voorkomen van mesothelioom gelegd in de onderzoeken van de bedrijfsarts Stumphius bij werknemers van een scheepswerf in Zeeland¹⁰ en in een patiënt-controle-onderzoek van Zielhuis e.a.¹¹ In Zuid-Afrika werd al in 1960 door Wagner e.a. een relatie gelegd tussen het voorkomen van mesothelioom en de blootstelling van werknemers aan crocidoliet.¹²

De diagnose mesothelioom wordt gesteld op basis van een weefselstukje (biopt) uit het gezwel. Als over de beoordeling van het biopt twijfel bestaat, kan een oordeel worden gevraagd van het Nederlandse Mesotheliomen Panel (NMP), dat een groot deel van de van mesothelioom verdachte biopten in Nederland herbeoordeelt. Wanneer de ziekte zover is voortgeschreden dat het nemen van een biopt van de aangedane pleura (long- en borstvlies) voor de patiënt niet meer gewenst is, is het veelal wel mogelijk tot een waarschijnlijkheidsdiagnose te komen op grond van de presentatie en het klinisch beloop van de ziekte. Behandeling heeft slechts in zeer uitzonderlijke gevallen tot genezing geleid.

Bij omstreeks 80% van de patiënten is een mogelijke relatie vast te stellen met blootstelling aan asbest in het verleden; voor de overige 20% zijn er geen gegevens die de blootstelling bevestigen (hoewel andere oorzaken niet zijn uit te sluiten, is het aannemelijk dat in Nederland vrijwel 100% van de mesotheliompatiënten is veroorzaakt door asbest)*.¹⁴

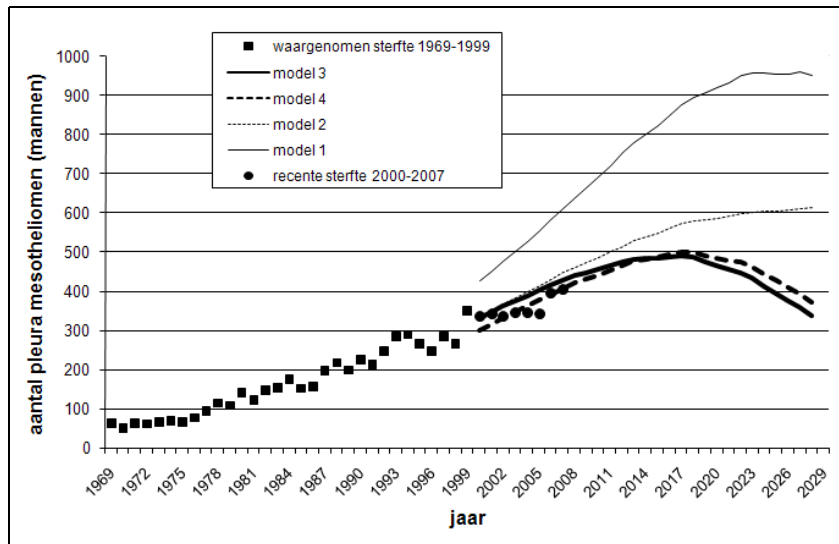
Sinds de jaren vijftig is bekend dat ook longkanker vaker voorkomt bij mensen die met asbest hebben gewerkt. Anders dan bij mesotheliom is er een hoge achtergrondincidentie van longkanker bij de niet-blootgestelde populatie (algemene bevolking). Binnen de algemene bevolking is bij mannen longkanker van alle typen kanker de meest voorkomende doodsoorzaak. De jaarlijkse incidentie in Nederland is zeventig per 100 000 mannen en dertig per 100 000 vrouwen. Voor zware rokers ligt het risico op longkanker vijftien of meer keer hoger dan voor niet-rokers.

2.3.3 *Vóórkomen van mesotheliom en longkanker door blootstelling aan asbest*

De te verwachten sterfte aan mesotheliom in de komende jaren, wordt voorspeld aan de hand van sterftecijfers zoals die beschikbaar zijn voor verschillende geboortecohorten. Het meest waarschijnlijke model, op basis van recente gegevens, voorspelt in Nederland 490 pleuraal-mesotheliom sterfgevallen per jaar onder mannen met een totaal van circa 12 400 gevallen tussen 2000 en 2028. De totale pleurale mesotheliomsterfte onder vrouwen bereikt naar schatting 800 gevallen tussen 2000 en 2028.¹ In figuur 2 is het aantal werkelijke sterfgevallen door mesotheliom bij mannen vanaf 1969 tot 1999 weergegeven. Aan de oorspronkelijke grafiek van Segura e.a. (2003) is het aantal sterfgevallen van 2000 tot 2007 door de commissie toegevoegd.¹

Een recent international vergelijkend onderzoek laat zien dat de huidige sterfte aan mesotheliom in Nederland relatief hoog is, hoewel het asbestgebruik in het verleden vergelijkbaar is met andere landen.¹⁵ Een verklaring hiervoor is niet beschikbaar. In figuur 2 staan de geschatte sterfgevallen vanaf 2007 gebaseerd op modellen – ieder model is gebaseerd op andere aannames.¹ De gegeven schattingen zijn wel omgeven door onzekerheden. In vergelijking met een eerdere analyse door Burdorf en Swuste (gebaseerd op sterfgevallen tot 1993) resulteerde de toevoeging van de gegevens over de periode 1994 tot 1999 al tot een daling van de geschatte sterftegevallen door mesotheliom van 44%.¹⁶ De

* Potentiële andere oorzaken die in de literatuur worden genoemd zijn radiotherapie, het SV40 virus en genetische predispositie.^{7,13}



Figuur 2 Het aantal sterfgevallen bij mannen door mesotheliom in Nederland. De schattingen vanaf 1999 zijn gebaseerd op verschillende aannames bij het gebruikte model*.¹ Aan de oorspronkelijke grafiek is het aantal sterfgevallen van 2000 tot 2007 toegevoegd (zwarte rondjes).

auteurs geven aan dat de aannames bij model 3 de meest plausibele schatting geeft.¹ Het aantal sterfgevallen tussen 2000 tot 2007 door de commissie toegevoegd aan de grafiek ondersteunt de juistheid van deze schatting.

Het aantal longkankerpatiënten als gevolg van asbestblootstelling is moeilijker te berekenen dan het aantal mesotheliompatiënten. Vaak wordt aangenomen dat de sterfte aan longkanker gelijk op gaat met die van maligne mesotheliom. Deze schatting gaat op voor beroepsgroepen met relatief lage blootstellingen; bij beroepsgroepen met hoge asbestblootstelling lijkt de longkankersterfte door asbest meerdere malen hoger te zijn dan de sterfte aan maligne mesotheliom.¹⁷

Een omvangrijk Nederlands epidemiologisch onderzoek suggereert dat 12% van alle longkankergevallen onder mannen te voorkomen is door het vermijden van beroepsmatige blootstelling aan asbest.² Het betrof in dit onderzoek mannen

* Model 1 maakt gebruik van leeftijd- en jaar-specifieke sterftecijfers in de periode 1969-1993 en veronderstelt dat onder werknemers geboren vanaf 1962 geen mesotheliom meer zal optreden. In model 2 zijn sterftecijfers toegevoegd tot en met 1998 (5 jaar extra) en wordt verondersteld dat alle werknemers geboren vanaf 1962 een zelfde (gering) risico op mesotheliom behouden als de werknemers die zijn geboren in de periode 1957-1961. Model 3 is een uitbreiding van model 2, waarin het risico op mesotheliom voor alle werknemers geboren vanaf 1962 op 0 is gesteld. Model 4 is een uitbreiding van model 3 en houdt bovendien rekening met een geleidelijke afname van de totale populatie blootgesteld aan asbest, geschat op basis van het risico op mesotheliom in bepaalde kalenderperiodes van 5 jaar, na correctie voor leeftijd en geboortjaar.

tussen de 55-69 jaar die in 1986 voor het onderzoek zijn gerekruteerd en die rond, maar vooral na de tweede wereldoorlog aan asbest zijn blootgesteld. Deze schatting van de bijdrage van asbestblootstelling aan longkankersterfte komt globaal overeen met wat uit buitenlands onderzoek bekend is: 6 % in Schotland¹⁸; 14 % in Noord-Italië¹⁹; 16% in Göteborg, Zweden²⁰; en 19% in Helsinki, Finland.²¹

Uitgaande van het Nederlandse onderzoek betekent dit in Nederland ongeveer 900 vermijdbare gevallen per jaar. Aangezien het in het genoemde onderzoek om een cohort ging van oudere werknemers die aan hoge concentraties asbest zijn blootgesteld, is voor de toekomst een afname van de bijdrage van asbestblootstelling aan het aantal sterfgevallen door longkanker te verwachten. Maar net als voor mesothelioom zal een dergelijke daling vele jaren op zich laten wachten door de latentietijd.

Huidige normstelling

De International Agency for Research on Cancer (IARC) heeft recentelijk het standpunt herhaald dat asbest een humaan carcinogeen is en dat alle typen asbest causaal geassocieerd zijn met mesothelioom en longkanker.²² Inmiddels is er volgens de IARC²² ook voldoende bewijs dat asbest eierstok- en strottenhoofd-kanker veroorzaakt. De risico's op longkanker en mesothelioom zijn echter aanmerkelijk groter dan voor andere typen kanker^{7,23-25} en zijn daarom bepalend voor normstelling. Asbestose treedt pas op bij blootstellingconcentraties (meer dan 10 vezeljaar gemeten met TEM^{14,24}) die doorgaans aanmerkelijk hoger zijn dan de voor normstelling berekende concentraties voor longkanker en mesothelioom.

De commissie bespreekt in paragraaf 3.1 eerst de risiconiveaus voor kankerverwekkende stoffen die in het milieu- en arbeidsbeleid worden gehanteerd. In paragraaf 3.2 bespreekt de commissie de blootstelling-responsrelatie tussen asbest en kanker, en de uitgangspunten en aannames die voor de berekening van het risico op kanker worden gebruikt. In paragraaf 3.3 bespreekt de commissie de huidige normstelling voor het milieu, in paragraaf 3.4 beschrijft de commissie de huidige waarden voor de werkomgeving.

3.1 Risiconiveaus voor milieu en arbeid

3.1.1 Risiconiveaus voor milieu

Een centrale rol in het risicobeleid voor stoffen in het milieu speelt een tweetal risicogrenzen: het ‘maximaal toelaatbaar risiconiveau’ (MTR) en het ‘verwaarloosbaar risiconiveau’ (VR). Voor genotoxische carcinogenen wordt aangenomen dat er bij elk niveau van blootstelling een kans op kanker is, met andere woorden: voor carcinogenen bestaat er geen veilige blootstelling. Voor dit type stoffen is er (beleidsmatig) gekozen voor een bepaalde, nog toe te stane kans op het optreden van de specifieke tumor na blootstelling aan het carcinogeen*. De met het MTR overeenkomende concentratie leidt naar verwachting bij blootstelling gedurende een jaar tot (ten hoogste) een kans om te overlijden aan kanker van 1 per miljoen (10^{-6})**. De met de VR-waarde overeenkomende concentratie leidt naar verwachting bij blootstelling gedurende een jaar tot (ten hoogste) een kans om te overlijden aan kanker van 1 per 100 miljoen (10^{-8}).

In risicoanalyses van asbest (waaronder de in dit advies door de commissie gemaakte risicoanalyse) wordt echter een concentratie berekend die overeenkomt met een kans op het optreden van mesotheliom of longkanker (later in het leven) bij blootstelling gedurende het hele leven. Uit de beleidsnotitie ‘Omgaan met Risico’s’ valt af te leiden dat een kans om te overlijden aan kanker van 1 per 10 000 (10^{-4}), bij blootstelling gedurende hele leven, beleidsmatig overeenkomt met het MTR.²⁶ Aangezien het verwaarloosbaar risiconiveau (VR) gedefinieerd is als zijnde 100 maal lager dan het MTR, komt het VR (beleidsmatig) overeen met een kans van 1 op de miljoen (10^{-6}), bij levenslange blootstelling.

Met andere woorden: de commissie berekent in dit advies de concentraties die overeenkomen met :

- Een kans om te overlijden aan kanker van 1 per 10 000, *bij blootstelling gedurende het hele leven*. In dit advies afgekort tot: het 10^{-4} risico (levenslange blootstelling). Beleidsmatig komt deze waarde overeen met de MTR-waarde.

* Het precieze werkingsmechanisme van asbest is niet bekend; uit voorzorg wordt ervan uitgegaan dat er voor asbest geen veilige grens is af te leiden.

** In de beleidsnotitie waarin het MTR is gedefinieerd, wordt als aanname vermeld dat alle geïnduceerde kankers een dodelijke afloop hebben.²⁶ De commissie berekent in het huidige advies waarden die gelden voor longkanker en mesotheliom, waarvan aangenomen mag worden dat deze inderdaad tot sterfte lijden.

- Een kans om te overlijden aan kanker van 1 per 1 000 000, *bij blootstelling gedurende het hele leven*. In dit advies afgekort tot: het 10^{-6} risico (levenslange blootstelling). Beleidsmatig komt deze concentratie overeen met de VR-waarde.

De concentraties die overeenkomen met de genoemde risiconiveaus voor het milieu (10^{-4} en 10^{-6} levenslange blootstelling) gelden in dit advies voor blootstelling die wordt gemeten met behulp van transmissie-elektronenmicroscopie (TEM)*.

3.1.2 Risiconiveaus en grenswaarden voor arbeid

In de huidige procedure vraagt de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid de Gezondheidsraad bij twee risiconiveaus de overeenkomende blootstellingconcentratie in de lucht te berekenen:

- 1 extra sterfgeval door kanker per 250 algemene sterfgevallen, uitgaande van veertig jaar beroepsmatige blootstelling. Anders gezegd komt dit niveau overeen met een risico van $4 \cdot 10^{-3}$ voor blootstelling gedurende het hele arbeidsleven. Uitgedrukt *per jaar* is dit gelijk aan een risico van 1 per 10 000 sterfgevallen ($1 \cdot 10^{-4}$ per jaar)
- 1 extra sterfgeval door kanker per 25 000 algemene sterfgevallen, uitgaande van veertig jaar beroepsmatige blootstelling. Anders gezegd komt dit niveau overeen met een risico van $4 \cdot 10^{-5}$ voor blootstelling gedurende het hele arbeidsleven. Uitgedrukt *per jaar* is dit gelijk aan een risico van 1 per 1 000 000 sterfgevallen ($1 \cdot 10^{-6}$ per jaar)**.

Voor de specifieke situatie van asbest hebben de waarden betrekking op de extra sterfte aan mesothelioom of asbestgerelateerde longkanker (de blootstelling wordt gemeten met FCM).

Vervolgens wordt in de standaardprocedure de Sociaal-Economische Raad (SER) om advies gevraagd over de technische en economische haalbaarheid van

* Aangezien de kans op het voorkomen van niet-asbestvezels (zoals papier- katoen-, steenwol- en glasvezels) in het milieu groot is, moet gemeten worden met TEM of met ScanningElektronenMicroscopie (SEM) om voldoende discriminerend vermogen te bereiken. Metingen in de werkomgeving waar die kans op andere vezels minder groot wordt geacht, worden uitgevoerd met fasecontrastmicroscopie. De commissie bespreekt de omrekening van waarden gemeten met FCM naar die gemeten met TEM in hoofdstuk 4).

** Dit risiconiveau is gelijk aan het MTR voor milieu, bij blootstelling gedurende een jaar.

de concentraties die overeenkomen met beide risiconiveaus. De minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid stelt tenslotte een grenswaarde vast.

3.2 Blootstelling-responsrelatie asbest-kanker

Uit epidemiologisch onderzoek zijn associaties (en blootstelling-responsrelaties) afgeleid tussen de (mate van) blootstelling aan de verschillende typen asbest én het optreden van longkanker en mesotheliom. Uitgaande van bepaalde aannames – over ondermeer latentietijd, interacties met roken (voor longkanker), gemiddelde levensduur – kan aan de hand van deze blootstelling-responsrelaties een risicoanalyse worden uitgevoerd, waarin het risico op het optreden van mesotheliom of longkanker wordt berekend bij een zeker blootstellingsniveau.

3.2.1 Blootstelling-responsrelaties tussen vezelblootstelling en longkanker

Uit epidemiologisch onderzoek komt naar voren dat het risico op longkanker stijgt met de totaal ingeademde hoeveelheid asbest, meestal uitgedrukt als de cumulatieve blootstelling. De cumulatieve blootstelling – met als gebruikelijke eenheid ‘vezeljaar’: (vezels/ml) x jaar – is het product van de blootstellingconcentratie in vezels/ml en de blootstellingduur in (arbeids)jaar*. Uit een meta-analyse van Hodgson en Darnton (2000) is een relatie tussen cumulatieve blootstelling en longkankersterfte gevonden die tussen een lineair en kwadratisch verband in ligt.²⁷ Echter in onderzoek met kwalitatief goede blootstellinginformatie is gevonden dat een lineair verband de relatie tussen blootstelling en longkankerrisico goed beschrijft.²⁸ In risicoanalyses voor longkanker wordt – conform bovengenoemde onderzoeksresultaten – verondersteld dat het effect van asbestblootstelling op de longkankerincidentie lineair toeneemt met toenemend blootstellingsniveau. Dit lineaire verband wordt weergegeven met K_L : de helling van de blootstelling-responsrelatie, gewoonlijk uitgedrukt als de toename in longkankerrisico per vezeljaar blootstelling.

Zo zal een K_L -waarde van 0,01 bij een cumulatieve blootstelling van 100 vezeljaren leiden tot een verdubbeling van het relatieve risico op longkanker**.

* De ‘eenheid’ vezeljaar staat dus voor vezels/ml maal jaar. Aangezien het binnen de literatuur gangbaar is om deze eenheid te hanteren, rekent de commissie in dit advies deze eenheid niet om naar vezels/m³ maal jaar.

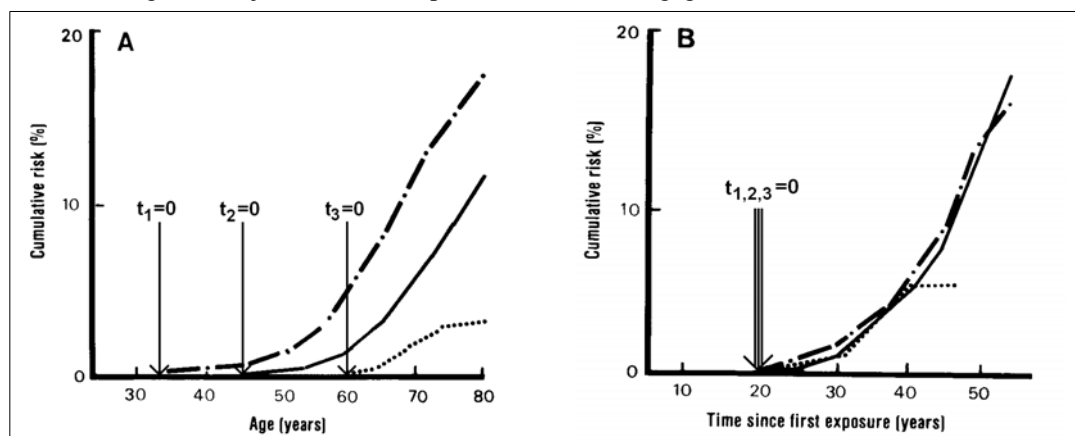
** De in cohortonderzoeken gevonden risico's op longkanker worden in de regel uitgedrukt als een relatief risico (RR). Dit RR is een schatting van het aantal malen dat de kans op longkanker groter is bij blootstelling aan asbest dan bij de niet-blootgestelde populatie (algemene bevolking of een controlegroep). In formule: $RR=1+K_L \times f \times d$ waarin $f \times d$ = cumulatieve blootstelling in vezels/ml x jaar en K_L : de carcinogene potentie in (vezels/ml x jaar)-1

De K_L -waarde wordt vaak gerapporteerd als $100 \times K_L$ vanwege de lage waarde van K_L .

Voor een risicoanalyse van asbest in relatie tot longkanker is het ook van belang de interactie tussen roken en asbest te kennen. Een in 1968 gepubliceerd onderzoek toonde aan dat de combinatie van blootstelling aan asbest en roken tot een hogere kans op longkanker leidt dan de optelsom van de afzonderlijke risico's.²⁹ Het huidige inzicht op grond van een recente meta-analyse is dat het gecombineerde risico ligt tussen de optelsom (additiviteit) en de vermenigvuldiging (multiplicatief) van de afzonderlijke risico's, en dus niet eenvoudig te beschrijven valt met een simpele functie.^{27,30} Ook in een recent onderzoek bij een langdurig gevolgd groot cohort chrysotiel-blootgestelden wordt de conclusie getrokken dat het gezamenlijk effect van rookgewoonte en asbest minder dan multiplicatief is.³¹ Om praktische redenen wordt echter veelal wel van een multiplicatief effect voor roken en asbestblootstelling uitgegaan.

3.2.2 Blootstelling-responsrelaties tussen vezelblootstelling en mesotheliom

Voor kanker wordt het risico bepaald door de blootstellingconcentratie en -duur. Bij mesotheliom is sprake van een zeer lange latentietijd, in de orde van grootte van 30 tot 40 jaar. Naar alle waarschijnlijkheid heeft dit onder andere te maken met de tijd die nodig is voor de vezels om door longweefsel naar het longvlies (pleura) te migreren. In figuur 3 is de associatie tussen tijd sinds eerste blootstelling én leeftijd én het risico op mesotheliom weergegeven.



Figuur 3 Associatie tussen tijd sinds eerste blootstelling en leeftijd en het risico op mesotheliom. In afbeelding A zijn drie (deel)cohorten (afkomstig uit hetzelfde onderzoek) aangegeven waarbij de eerste blootstelling op een verschillende leeftijd plaatsvindt (aangegeven als $t_1=0$, $t_2=0$ en $t_3=0$). Bij afbeelding B zijn de curven verschoven naar eenzelfde leeftijd van eerste blootstelling ($t_1, t_2, t_3=0$); ze blijken dan samen te vallen (overgenomen uit ³²).

De incidentiedichtheid van mortaliteit door mesothelioom kan adequaat worden beschreven door (EPA 1986)²⁴:

$$\begin{aligned}
 I(t,f,d) &= K_M \times f \times [(t-10)^3 - (t-10-d)^3] && \text{als } t > 10+d \\
 &= K_M \times f \times (t-10)^3 && \text{als } 10+d > t > 10 \\
 &= 0 && \text{als } 10 > t
 \end{aligned}$$

Waarin $I(t,f,d)$ gelijk is aan de sterftedichtheid (uitgedrukt in de sterfte aan mesothelioom in jaar t), afhankelijk van t (het aantal jaren sinds eerste blootstelling), f (het niveau van de blootstelling in vezels/ml), d (de duur van de blootstelling in jaren); 10 is de minimaal vereiste latentietijd tussen blootstelling en effect (in jaren). Deze formule geeft de verwachte kans op mesothelioom weer in een bepaald jaar, bijvoorbeeld gedurende het 70ste levensjaar van een ex-werknemer die vanaf 20-jarige leeftijd 40 jaar is blootgesteld aan asbest. Het cumulatieve risico gedurende het gehele leven van een persoon wordt berekend door allereerst het risico te berekenen voor elk jaar sinds eerste blootstelling en vervolgens deze risico's op te tellen. Zo'n berekening zal leiden tot een ernstige overschatting omdat rekening moet worden gehouden met de sterfte aan mesothelioom en andere doodsoorzaken gedurende het leven. Daarom kan deze formule niet rechtstreeks leiden tot een risico-analyse, maar zal de formule in een levenstafel-benadering moeten worden toegepast (zie verder bijlage D).

De achtergrondincidentie van mesothelioom onder de algemene bevolking is zeer laag. De blootstellings-responsrelatie voor mesothelioom laat zich dan ook het eenvoudigste beschrijven met een zogeheten Absoluut Risico.*

Doordat bovenstaande formule de incidentiedichtheid van mesothelioom uitdrukt in het aantal gevallen per 100 000 persoonjaren, heeft K_M een zeer kleine waarde. Vaak wordt K_M uitgedrukt in een getal $\times 10^8$.**De relatie tussen de incidentiedichtheid en de blootstellingstuur is niet lineair maar exponentieel, zoals indirect kan worden afgeleid uit figuur 3. De waarden voor K_M en de exponent

* Bij longkanker gebruikt men voor de beschrijving van die relatie het Relatief Risico (RR) vanwege de – verhoudingsgewijs – hoge achtergrondincidentie van longkanker, zie paragraaf 3.2.1.

** In de eerder gegeven formule is de incidentie(dichtheid) van mesothelioomgevallen beschreven die door de commissie wordt gebruikt voor de berekeningen met zogeheten *LifeTables* (zie bijlage D). Voor berekening van de cumulatieve incidentie moet de formule worden geïntegreerd, de dimensie die hoort bij de K_M -waarde wordt dan: (vezels/ml \times jaren⁴)⁻¹.

van de factor tijd zijn met verschillende modellen en met gegevens van verschillende cohorten geschat.

Binnen een model hangen de waarden voor K_M , de exponent van de factor tijd en de gebruikte latentietijd met elkaar samen. Het meest gebruikte model is dat van de EPA waarin een waarde van 3 voor de exponent en een minimale latentietijd van 10 jaar het beste op de gegevens aansloten (beste 'fit').²⁴ Recentelijk hebben Berman en Crump (2008) de meest recente gegevens van de cohorten getoetst aan dit model; zij vonden wederom een goede fit.³³ De commissie gebruikt daarom het EPA-model voor de berekeningen in dit advies (met bijbehorende waarde voor de exponent van de factor tijd van 3 en een minimale latentietijd van 10 jaar). De combinatie van de exponent en de modelmatig gekozen latentietijd van 10 jaar, benadert de 'werkelijke latentietijd' waarvan algemeen wordt aangenomen dat deze zo'n 30 tot 40 jaar is.

3.2.3 *Uitgangspunten en aannames bij de berekening van het risico op kanker*

Met behulp van de blootstelling-responsrelaties voor longkanker en mesotheliom kunnen de concentraties worden berekend die overeenkomen met de genoemde risiconiveaus voor milieu en de arbeidsituatie. Alle daarvoor benodigde informatie wordt afgeleid uit de epidemiologische literatuur. Vervolgens kunnen de berekeningen onder bijvoorbeeld de volgende aannames worden uitgevoerd:

- Voor de arbeidssituatie wordt in de regel uitgegaan van een blootstellingduur van 40 jaar waarbij de blootstellingduur in een jaar 1920 uur bedraagt. Voor blootstelling in het milieu wordt uitgegaan van een blootstellingduur gedurende het gehele leven.
- Berekeningen worden gemaakt uitgaande van een bepaald gemiddelde of maximale levensduur van de mens. Een betere benadering is gebruik te maken van de levensverwachting op basis van zogeheten overlevingstabellen (*life tables*). In deze tabellen wordt rekening gehouden met de sterfterisico's aan andere doodsoorzaken (*competing risks*). In het geval van asbest wordt voor elke leeftijd berekend hoe groot de kans op overlijden is door mesotheliom of longkanker (gecorrigeerd voor sterfte door andere doodsoorzaken).
- In de berekening wordt doorgaans een minimale latentietijd van 10 jaar gebruikt.
- Voor longkanker zijn aannames nodig over de interactie tussen de effecten van roken en blootstelling aan asbest.
- De blootstellingsniveaus die zijn vastgesteld in epidemiologische onderzoeken onder werknemers in het verleden, zijn in het algemeen naar huidige

begrippen hoog. Doorgaans is een extrapolatie nodig naar een veel lager blootstellingsniveau behorende bij het risico waarvan wordt uitgegaan bij het afleiden van een norm. In de regel gaat men voor deze extrapolatie uit van lineariteit tussen de blootstelling en het optreden van effecten.

- De door de commissie gebruikte uitgangspunten en aannames staan beschreven in de paragrafen 6.2. en 7.2.

3.3 Huidige normen voor het milieu

Voor Nederland is de afleiding van huidige MTR- en VR-waarden voor asbest beschreven in het basisdocument van het RIVM (1987);⁶ over dit document en de afleiding heeft de Gezondheidsraad in 1988 geadviseerd.³⁴ In het RIVM-basisdocument wordt de WHO-richtlijn²⁵ (opgesteld in 1987) behoudens een aanpassing voor chrysotiel, overgenomen.

De commissie beschrijft eerst de richtlijn van de WHO²⁵ en vervolgens de voorstellen voor de MTR- en VR-waarden in het basisdocument 'asbest' van het RIVM.⁶

Voor het opstellen van de richtlijn gebruikte de WHO voor mesothelioom ondermeer de risicoanalyses van de National Research Council (NRC, 1984) en de Environmental Protection Agency (1986), beide uit de VS.^{24,35} Voor longkanker maakte de WHO een eigen berekening.

Zowel de WHO als de Academy of Sciences én de EPA geven aan dat uitkomsten van eventuele risicoanalyses voor longkanker en mesothelioom afzonderlijk, variërende uitkomsten geven.^{24,35,36} De berekening is gebaseerd op epidemiologische gegevens uit de beroepsbevolking. Om een vergelijking mogelijk te maken tussen enerzijds de in het WHO-rapport gegeven richtlijn en de in het WHO-rapport besproken analyses en anderzijds de concentraties die overeenkomen met het risiconiveau voor milieu, rekent de commissie in deze paragraaf alle waarden om naar een concentratie die overeenkomt met het risiconiveau 10^{-4} (levenslange blootstelling), gemeten met TEM*.

* De commissie gaat er vanuit dat de waarden voor metingen met TEM tweemaal zo hoog zijn als de waarden voor metingen met FCM: zie paragraaf 6.2.1

3.3.1 Risicoanalyse van de WHO voor longkanker

Beschikbaarheid analyses ten tijden van de risicoanalyse van WHO

In tabel 4 zijn de K_L -waarden gegeven die zijn gebruikt in risicoanalyses die vóór het opstellen van de WHO-richtlijn²⁵ zijn uitgevoerd door de EPA, de US Consumer Product Safety Commission (CPSC), de NRC, de Ontario (Canada) Royal Commission (ORC) en de Health and Safety Executive in het Verenigd Koninkrijk (HSC).^{17,24,35-37} Uit het overzicht blijkt dat vooral de verschillen tussen onderzoeken in geschat risico per eenheid blootstelling groot zijn (verticaal). Ook worden verschillen in K_L -waarden binnen één onderzoek gevonden. Deze laatste verschillen hebben te maken met verschillen in de gekozen conversiefactoren en statistische analyse (en soms de gebruikte heranalyse van het cohort).

Tabel 4 Vergelijking van longkankerrisico's zoals die zijn geschat op basis van eerdere risicoanalyses (overgenomen uit ¹⁷) op basis van cohortonderzoeken onder blootgestelde werknemers. Gegeven zijn de $100 \times K_L$ -waarden: toename in longkankerrisico per eenheid asbestblootstelling (vezeljaar).

Auteur	$100 \times K_L$ -waarde in (vezels/ml \times jaar) ⁻¹				
	EPA	CPSC	NRC	ORC	HSC
Dement e.a. ³⁸	2,8	2,3	5,3	4,2	
McDonald e.a. ³⁹	2,5				1,25
Peto e.a. ⁴⁰	1,1	1,0	0,8	1,0	0,54
McDonald e.a. ⁴¹	1,4				
Berry & Newhouse ⁴²	0,058	0,06		0,058	
McDonald e.a. ⁴³	0,010				
McDonald e.a. ⁴⁴	0,06	0,06	0,06	0,02-0,046	
Nicholson e.a. ⁴⁵	0,17	0,12	0,15		
Rubino e.a. ⁴⁶	0,075	0,17			
Seidman ⁴⁷	4,3	6,8	9,1		
Selikof e.a. ⁴⁸	0,75	1,0	1,7	1,0	
Henderson & Enterline ⁴⁹	0,49	0,50	0,3	0,069	
Weill e.a. ⁵⁰	0,53	0,31			
Finkelstein ⁵¹	6,7	4,8		4,2	
Newhouse & Berry ⁵² , (Mannen)			1,3		
(Vrouwen)			8,4		
(geometrisch gemiddelde) waarde gebruikt voor uiteindelijke risicoanalyse ($100 \times K_L$)	1,0	0,3-3	2,0	0,02-4,2	1,0

EPA (1986): Environmental Protection Agency (VS); CPSC (1983): Consumer Product Safety Commission (VS); NRC (1984): National Research Council (VS); ORC (1984): Ontario (Canada) Royal Commission; HSC (1979): Health and Safety Executive (Verenigd Koninkrijk) ^{17,24,35-37}

De WHO²⁵ kwam in 1987 voor haar schatting voor de $100 \times K_L$ -waarde uit op een gemiddelde waarde van 1; gebaseerd op een overzicht van K_L -waarden door Liddell (1985)⁵³. De EPA-risicoanalyse van 1986 wordt veel geciteerd in de literatuur in verband met de uitgebreide afleiding van de K_L -waarden.²⁴ Voor longkanker is men uitgekomen op een gemiddelde $100 \times K_L$ -waarde van 1. Deze waarde is verkregen door van alle beschikbare epidemiologische onderzoeken, behalve die onder mijnwerkers, de K_L te middelen, eventueel na bepaalde correcties (bijvoorbeeld voor verschillen in de achtergrondsterfte aan longkanker tussen een cohortonderzoek ten opzichte van de nationale of regionale sterftecijfers). Onderzoeken onder mijnwerkers⁴⁴⁻⁴⁶ laten over het algemeen een lager risico zien; gesuggereerd is wel dat dit verschil is mogelijk te herleiden tot andere lengte/diameterverhoudingen van de vezels bij winning.

Alle door de EPA gebruikte onderzoeken betreffen werknemers met een relatief hoge cumulatieve blootstelling. De gemiddelde blootstelling varieert tussen de 31 en 400 vezeljaar. Voor bijvoorbeeld longkanker zijn door de NRC in eerste instantie 9 onderzoeken gebruikt voor afleiding van de $100 \times K_L$ -waarde die varieerde van 0,06 tot 9,1.³⁵ De mediane waarde voor $100 \times K_L$ bedroeg 1,1 maar de NRC besloot voor de risicoanalyse een waarde voor $100 \times K_L$ van 2 te gebruiken. Zowel de EPA, HSC als de WHO gebruiken 1 als waarde voor de $100 \times K_L$.^{17,24,36}

Berekening voor longkanker door de WHO

Enkele door de WHO²⁵ gehanteerde aannames en uitgangspunten voor de berekening van het risico op longkanker:

- Rokers hebben een 10 maal hogere kans op het krijgen van longkanker in vergelijking met niet-rokers. Het effect van asbest en roken samen wordt multiplicatief verondersteld.
- Voor $100 \times K_L$ is een waarde genomen van 1, hetgeen een verdubbeling van het risico op longkanker betekent bij een cumulatieve blootstelling van 100 vezeljaren.
- Levenslange blootstelling duurt 70 jaar; voor rokers gaat men ervan uit dat zij de eerste 20 jaar niet gerookt hebben.
- De schattingen zijn gebaseerd op metingen met FCM; de waarden voor metingen met TEM zijn 2 maal zo hoog (conversiefactor = 2).

De WHO geeft behalve de eigen risicoanalyse ook de uitkomsten weer van 3 andere risicoanalyses, waaronder die van de EPA en de NRC.^{24,35,36} Omgerekend* naar het in dit advies (en het basisdocument) gehanteerde risiconiveau van 10^{-4} (bij levenslange blootstelling) en gemeten met TEM**, variëren de uitkomsten voor mannelijke rokers volgens de WHO, NRC en EPA tussen de 260 en 1000 vezels/m³.^{24,35,36} Dat de variatie tussen de risicoanalyses beperkt is, ligt voor de hand aangezien in de verschillende risicoanalyses vrijwel dezelfde $100 \times K_L$ waarde is gebruikt: 1 (EPA en WHO) of 2 (NRC). Voor niet-rokers ligt het risico volgens de WHO een factor 10 lager dan voor rokers.

De WHO leidt uit de eigen analyse (waarbij een K_L -waarde van 1 is gebruikt) en die van anderen, omgerekend naar een risiconiveau van 10^{-4} (levenslange blootstelling en gemeten met TEM), een blootstellingconcentratie af van 10 000 tot 100 000 vezels/m³. Daarbij gaat zij ervan uit dat 30% van de populatie rookt.

3.3.2 *Risicoanalyse van de WHO voor mesothelioom*

De WHO²⁵ gebruikte voor het opstellen van de richtlijn voor mesothelioom ondermeer de risicoanalyses van de National Research Council (NRC, 1984) en de Environmental Protection Agency (1986).^{24,35} Deze risicoanalyses zijn gebaseerd op een beperkt aantal cohortonderzoeken; lang niet alle onderzoeken laten namelijk een voldoende hoge sterfte zien om betrouwbaar blootstelling-responsrelaties te berekenen. Alleen bij cohorten met een gemengde blootstelling (aan chrysotiel en amfibolen) of alleen blootstelling aan amfibolen, was de sterfte door mesothelioom voldoende hoog om een blootstellings-responsrelatie te kunnen berekenen.

Omgerekend naar een concentratie die overeenkomt met het risiconiveau van 10^{-4} (levenslange blootstelling) variëren de uitkomsten van de 4 risicoanalyses die in het WHO-rapport vermeld zijn voor mesothelioom gemeten met TEM van 500 tot 2000 vezels/m³. De WHO geeft als richtlijn een range van 1 000 tot 10 000 vezels/m³ (omgerekend naar concentraties overeenkomend met het risiconiveau van 10^{-4} levenslange blootstelling en gemeten met TEM).²⁵

* Dergelijke omrekeningen zijn eenvoudig te maken doordat in al deze modellen een lineaire relatie tussen blootstelling en risico wordt verondersteld.

** De WHO hanteert een conversiefactor tussen FCM en TEM van 2.

Conclusies WHO over mesotheliom en longkanker

Samenvattend worden voor longkanker en mesotheliom door de WHO²⁵ – omgerekend naar concentraties overeenkomend met het risiconiveau van 10^{-4} (levenslange blootstelling en gemeten met TEM) – de volgende waarden gegeven:

Tabel 5 Richtlijn van de WHO (1987)²⁵ omgerekend naar een concentratie overeenkomend met het risiconiveau 10^{-4} levenslange blootstelling en gemeten met TEM.

	Richtlijn van de WHO ²⁵ omgerekend naar concentraties overeenkomend met het risiconiveau (10^{-4})
Longkanker	10 000 tot 100 000 vezels/m ³
Mesotheliom	1 000 tot 10 000 vezels/m ³

Hoewel de WHO constateert dat amfibolen een grotere potentie hebben om mesotheliom te veroorzaken, gaat zij er uit voorzorg vanuit dat chrysotiel hetzelfde risico geeft als amfibolen. Ook voor de berekening van het risico op longkanker maakt de WHO geen onderscheid tussen verschillende types asbest.

3.3.3 Kanttekeningen bij het WHO-rapport

Vlak voordat het WHO-rapport uitkwam, bleek dat de analyse van de National Research Council (NRC)³⁵ een aantal fouten bevatte, die in het tijdschrift Science zijn gepubliceerd en gecorrigeerd.⁵⁴ Die correcties zijn meegenomen in het WHO-rapport. Het risico op mesotheliom werd door de NRC onderschat doordat men het levenslange risico niet had berekend op basis van de cumulatieve incidentie, maar op basis van de incidentie in een bepaald jaar. Dit leidde tot een onderschatting met een factor 17,4. In een reactie in Science gaf de NRC aan dat ook het risico voor longkanker onderschat was doordat bij de milieublootstelling niet was uitgegaan van een totale blootstellingduur per jaar van 8 760 uur, maar van het aantal werkuren per jaar voor een beroepsmatig blootgestelde werknemer, in die tijd geschat op gemiddeld 1 920 uur.⁵⁵ In onderstaande tabel zijn de gecorrigeerde waarden (door het NRC zelf gegeven) voor mesotheliom en longkanker weergegeven.⁵⁵

Tabel 6 Geschat risico na levenslange blootstelling aan een mediaan (400 vezels/m³; 0,0004 vezel/ml) en een hoog niveau asbestvezels in de lucht (2 000 vezels/m³; 0,002 vezel/ml). Gecorrigeerde waarden uit NRC,1984;⁵⁴). (Berekend met: $100 \times K_L = 2$; $K_M = 2,53 \times 10^{-8}$).

Type effect	Blootstellinggroep	Geschatte sterfte per 10 ⁶ overledenen	
		Mediane blootstelling 400 vezel/m ³ (0,0004 vezel/ml)	Hoge blootstelling 2000 vezel/m ³ (0,002 vezel/ml)
Longkanker	Man roker	292	1 459
Longkanker	Vrouw roker	105	524
Longkanker	Man niet roker	27	132
Longkanker	Vrouw niet roker	14	60
Mesothelioom	Alle groepen	156	780

Toelichting tabel 6. De tabel laat de schattingen zien over hoeveel extra sterfgevallen per miljoen sterfgevallen zullen optreden ten gevolge van een levenslange milieublootstelling aan 400 vezels per m³ en van 2 000 vezels per m³. In een groep van 1 miljoen mannen die roken en die levenslang blootgesteld zijn aan 400 vezels per m³ wordt dus geschat dat er 292 extra aan longkanker zullen overlijden ten gevolge van de asbestblootstelling. Hierbij dient men in ogenschouw te nemen dat in een dergelijke groep van 1 miljoen rokende mannen er uiteindelijk circa 70 000 zullen overlijden ten gevolge van longkanker (schatting gebaseerd op⁵⁶). In een groep van 1 miljoen niet rokende mannen is het geschatte aantal dat zal overlijden aan longkanker uiteraard veel kleiner, namelijk 9 000.

De NRC geeft in de reactie in *Science* ook aan dat uit de tabel blijkt dat de risico's op longkanker en mesothelioom globaal vergelijkbaar zijn.⁵⁴ Ook de uitkomsten van de risicoanalyses die vermeld staan in het WHO-rapport²⁵, geven geen duidelijke verschillen tussen de risico's voor longkanker en mesothelioom. Toch wordt in het WHO-rapport voor longkanker uiteindelijk voor een range gekozen van 10 000 tot 100 000 vezels/m³ *. Men gaf destijds de voorkeur aan een richtlijn gebaseerd op hogere waarden dan de waarde die de WHO zelf had berekend, omdat men vond dat vanwege de grote spreiding in K_L -waarden geen goede schatting was te geven (de WHO noemt een onzekerheid die vele orden van grootte beslaat) en omdat eerdere schattingen overeenkwamen met een range van 10 000-100 000 vezels/m³.

De WHO geeft in de richtlijn die is gebaseerd op mesothelioom (omgerekend naar een concentratie die overeenkomt met het risiconiveau voor milieu) een range van 1 000 tot 10 000 vezels/m³ gemeten met TEM.²⁵ De uitkomsten van de risicoanalyses in het WHO-rapport liggen (omgerekend naar een concentratie die overeenkomt met het risiconiveau voor milieu) tussen de 500 en 2 000 vezels/m³ (voor metingen met TEM), zie ook tabel 18. Het is onduidelijk waarom voor de range van 1 000-10 000 vezels/m³ is gekozen. Mogelijk dat de correctie van de

* Zoals eerder vermeld zijn de door de WHO gegeven en besproken waarden door de commissie omgerekend naar concentraties die overeenkomen met het risiconiveau voor milieu: 1×10^{-4} bij levenslange blootstelling.

risicoanalyse van de NRC⁵⁴, die vlak voor het uitkomen van het WHO-rapport verscheen, niet in de range is meegenomen. De zojuist genoemde ondergrens van 500 vezels/m³ is de gecorrigeerde uitkomst van de NRC risico-analyse⁵⁴: voor de correctie bedroeg de uitkomst van de NRC-analyse 8 700 vezels/m³.³⁵ De range in de uitkomsten van de door de WHO genoemde risicoanalyses is zonder de correctie 833-8 700 vezels/m³ (zie ook tabel 18), hetgeen ongeveer overeenkomt met de door de WHO gegeven range van 1 000-10 000 vezels/m³.

3.3.4 Afleiding huidige MTR en VR in Nederland

Het MTR en VR zijn afgeleid uit de in het basisdocument van het RIVM (uit 1987) voorgestelde waarden⁶; over dit document en de afleiding heeft de Gezondheidsraad in 1988 geadviseerd (GR88).³⁴ In het RIVM-basisdocument wordt uitgegaan van de besproken WHO-richtlijn (WHO, 1987)*.²⁵

In het basisdocument van het RIVM zijn de waarden van het WHO-rapport overgenomen (zie tabel 5), maar wordt op een onderdeel tot een aanpassing besloten: voor chrysotiel asbest gaat het RIVM voor de berekeningen voor mesothelioom uit van een 10 maal lagere potentie dan voor de amfibolen (dit wordt beargumenteerd aan de hand van een werkhypothese die een verschil in potentie van een factor 20 tussen chrysotiel en amfibolen suggereert.⁵⁷

De concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus 10⁻⁴ en 10⁻⁶ (voor levenslange blootstelling) uit het basisdocument zijn gegeven in tabel 7 (de waarden zijn gebaseerd op metingen met TEM; voor de conversie van FCM naar TEM hanteert het RIVM evenals de WHO een factor 2).

Tabel 7 Voorstellen voor blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor het milieu (10⁻⁴ en 10⁻⁶ bij levenslange blootstelling) voor mesothelioom en longkanker in het basisdocument asbest van het RIVM (in vezels/m³ gemeten met TEM).⁶

Risico na levenslange blootstelling	Mesothelioom Vezels per m ³	Longkanker Vezels per m ³
10 ⁻⁴ voor chrysotiel (wit)	10 000-100 000	
10 ⁻⁴ voor amfibolen (blauw en bruin)	1 000-10 000	10 000-100 000
10 ⁻⁶ voor chrysotiel (wit)	100-1 000	
10 ⁻⁶ voor amfibolen (blauw en bruin)	10-100	100-1 000

* De auteurs van het basisdocument ⁶ baseerden zich volgens de appendix van het basisdocument op een conceptversie van het WHO-rapport waarin de in paragraaf 3.3.3 besproken correctie nog niet was verwerkt; zonder de correctie variëren de uitkomsten van de in het WHO rapport besproken analyses van 833 tot 8700 vezels/m³.

De commissie van de Gezondheidsraad die het basisdocument asbest toetste, stemde in met de in het basisdocument voorgestelde waarden; deze waarden gelden voor vezels die langer zijn dan 5 µm.³⁴ De commissie plaatste als kanteekening dat er niet zonder meer van uitgegaan mag worden dat vezels kleiner dan 5 µm geen carcinogeen risico vormen. De MTR- en VR-waarden zijn in de notitie 'Asbest in het milieu'⁵⁸ als volgt afgeleid uit de door het RIVM afgeleide concentraties. Zoals eerder vermeld komen het MTR en VR formeel overeen met risiconiveaus 10⁻⁴ en 10⁻⁶ bij een levenslange blootstelling. Verder is er voor gekozen om naast de verschillen in potentie tussen chrysotiel en amfibolen ook de verschillende vezellengtes tot uitdrukking te laten komen in de waarden met behulp van een weegfactor. Bij deze systematiek gaat men uit van een MTR van 100 000 vezels/m³ (de bovengrens van de range van de concentraties voor het 10⁻⁴ risico voor chrysotiel) en een concentratie overeenkomende met het VR van 1000 vezels /m³ (de bovengrens van de range van de concentraties voor het 10⁻⁶ risico voor chrysotiel) en de volgende weegfactoren:

1 chrysotiel vezel met een lengte >5 µm	equivalentiefactor 1
1 chrysotiel vezel met een lengte <5 µm	equivalentiefactor 0,1
1 amfibool vezel met een lengte >5 µm	equivalentiefactor 10
1 amfibool vezel met een lengte <5 µm	equivalentiefactor 1

Deling van het MTR door een equivalentiefactor geeft een specifieke MTR voor een bepaald type vezel met een bepaalde lengte.

In de notitie "Asbest in het milieu" is voor de buitenlucht de grenswaarde vastgesteld op het niveau van het VR.⁵⁸ Deze grenswaarde geeft het kwaliteitsniveau aan dat in acht moet worden genomen, overschrijding is niet toegestaan.

3.4 Afleiding grenswaarden voor arbeid

In de werkomgeving geldt op dit moment in Nederland een grenswaarde van 0,01 vezels per ml (10 000 vezels/m³) voor alle soorten asbest bij een middellingsduur van de blootstelling van 8 uur. De vezelconcentratie moet met behulp van meting met een fasecontrastmicroscop worden vastgesteld conform de door de WHO beschreven methoden of een equivalent daarvan.⁵⁹ Door de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid is de EU-norm een factor 10 naar beneden bijgesteld. De norm van de EU van 0,1 vezels/ml (100 000 vezels/m³) is wettelijk vastgelegd in Richtlijn 2003/18/EG van het Europese Parlement en de Raad. In het voorstel voor deze richtlijn (EU 2001/0165) worden twee redenen

gegeven voor de keuze van deze waarde. Ten eerste wordt ervan uitgegaan dat het vooral om blootstelling aan chrysotiel gaat, aangezien amfibolen al langere tijd van de markt worden geweerd. Ten tweede is het moeilijk om met de voorgestelde meetmethode, zoals vastgelegd door de WHO, concentraties te meten die lager zijn dan 0,1 vezels/ml (100 000 vezels/m³). De huidige grenswaarde in Nederland is dus niet gebaseerd op een risico-analyse waarin concentraties worden berekend die overeenkomen met bepaalde risiconiveaus.

De American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) hanteert eenzelfde grenswaarde van 0,1 vezels per ml (100 000 vezels/m³) voor asbestvezels.⁶⁰ Volgens de ACGIH beschermt deze grenswaarde tegen de ontwikkeling van asbestose (stoflong als gevolg van blootstelling aan asbest). De reden om uit te gaan van asbestose is, zo stelt de ACGIH, dat er voor mesotheliom geen adequate blootstelling-responsgegevens zijn om daar een norm voor vast te stellen. Verder stelt de ACGIH dat deze norm voor asbestose ook het risico op longkanker en mesotheliom minimaliseert.

Ook de Occupational Safety and Health Administration in de VS heeft een Permissible Exposure Limit (PEL) op hetzelfde niveau gedefinieerd.

Stayner berekende een additionele sterfte voor longkanker door blootstelling gedurende 45 jaar aan de bovenbeschreven concentratie van 0,1 vezels/ml (100 000 vezels/m³) op 5 extra sterftegevallen per 1000 blootgestelde.²⁸ Dit komt ongeveer overeen met het risiconiveau voor arbeid van $4 \cdot 10^{-3}$.

Aard en kwaliteit van het epidemiologische onderzoek

Risicoanalyses met betrekking tot asbest maken gebruik van gegevens afkomstig van beroepsmatig blootgestelde cohorten. Deze onderzoeken zijn sinds 1960 in de open literatuur beschreven en besproken. Niet alle onderzoeken zijn altijd even geschikt om te gebruiken als uitgangspunt van een risicoanalyses. Vooral de karakterisering van de blootstelling in deze onderzoeken is vaak niet volledig en niet optimaal

4.1 Meting van asbest in epidemiologische onderzoeken

In de verschillende cohortonderzoeken zijn door de tijd heen verschillende meettechnieken voor de blootstelling gebruikt. In de eerste onderzoeken voor de Tweede Wereldoorlog is de blootstelling aan asbest gemeten door vezels in wasflessen (impingers) in een vloeistof (veelal alcohol) op te vangen en als deeltjes te tellen. De meetduur was meestal niet langer dan 30 minuten. Vezels werden niet onderscheiden van deeltjes, en nadere identificatie van de vezels was technisch niet mogelijk. De concentratie werd uitgedrukt in *million particles per cubic feet* (MPPCF). Ook werden filtermethoden gebruikt om de stofconcentratie gravimetrisch (door weging) vast te stellen.

Kort daarna werden nieuwe methoden geïntroduceerd die gebruik maakten van microscopische tellingen. Fasecontrastmicroscopie (FCM) is lange tijd de meest gebruikte telmethode geweest*. Met deze methoden kunnen vezels dikker dan circa 0,25 µm worden gemeten. Met transmissie-elektronenmicroscopie

(TEM) of scanningelektronenmicroscopie (SEM)* zijn ook dunnere vezels te meten dan met FCM: vezels met een diameter van 0,01 µm kunnen met elektronenmicroscopie nog worden gedetecteerd. Metingen met elektronenmicroscopie zijn echter duurder dan die met FCM en vereisen gespecialiseerd personeel.

4.2 Gebruik van conversiefactoren om onderzoeksresultaten te kunnen vergelijken

Doordat in veel onderzoeken naar risico's van asbest verschillende technieken zijn gebruikt, zijn de uit die onderzoeken afgeleide risico's uitgedrukt in verschillende blootstellingmaten. Om de verschillende onderzoeksresultaten met elkaar te kunnen vergelijken, zijn conversiefactoren nodig.

In een rapport van de National Research Council van de Verenigde Staten wordt een overzicht gegeven van veelgebruikte conversiefactoren.³⁵ Uit tabel 8 (ontleend aan ³⁵) blijkt dat bijvoorbeeld een meting met een *impinger*, die 1 deeltje per m³ opleverde, met een fasecontrastmicroscop 6 vezels/m³ zou hebben opgeleverd. Het gebruik van standaard conversiefactoren leidt echter tot een versimpeling van de werkelijkheid. De conversiefactor is namelijk sterk afhankelijk van de specifieke omgeving; om die reden moet eigenlijk van geval tot geval een conversiefactor worden bepaald. In de praktijk zijn deze conversiefactoren dan ook hoogst variabel gebleken**.

-
- * Metingen in de werkomgeving met FCM geven in de regel een goed beeld van de heersende concentratie asbest in de lucht. Echter, met fasecontrastmicroscopie kunnen asbestvezels niet onderscheiden worden van niet-asbest vezels, zoals katoen-, papier-, steenwol- en glasvezels. Bij binnenluchtmetingen en een grote kans op aanwezigheid van niet-asbestvezels is er een reële kans op het overschatten van de concentratie, terwijl het niet kunnen waarnemen van vezels met een diameter < ca. 0,25 µm juist weer tot onderschatting kan leiden. Daarom wordt vooral voor milieumetingen – waar de kans op de aanwezigheid van niet-asbestvezels groot is – vaak gemeten met transmissie-elektronenmicroscopie (TEM) of scanningelektronenmicroscopie (SEM), eventueel gecombineerd met aanvullende detectietechnieken (XRMA of SAED) aan de hand waarvan de samenstelling van de vezel te bepalen valt.
- * In Europa meten de meeste laboratoria (met uitzondering van Frankrijk) met SEM in plaats van TEM. De huidige generatie SEM-apparatuur is minstens zo goed als – en op een aantal punten zelfs beter dan – moderne TEM-apparatuur. SEM scoort beter ten aanzien van de bepalingsondergrens, meetonzekerheid, en de kans op contaminatie is kleiner.
- ** Op grond van vergelijkend onderzoek werd vastgesteld dat de conversiefactor voor omrekening van 'licht- naar elektronenmicroscopisch gemeten chrysotiel asbest' varieert tussen 19 en 76 voor alle asbestvezels in de lucht, afhankelijk van het type werkomgevingen (⁶¹, in ATSDR, 2001⁷).
-

Tabel 8 Conversiefactoren voor omrekening van concentraties vezels in de lucht voor de verschillende meetmethoden om asbest in de werkomgeving te meten (overgenomen uit ³⁵). De tussen haakjes gegeven getallen zijn conversiefactoren die op hun beurt weer op basis van combinaties van conversiefactoren zijn geschat.

Originele meting uitgevoerd met:		Equivalentente waarde voor alternatieve methode		
		FCM (vezels/ml, vezels >5 µm)	TEM (vezels/ml)	Gravimetrisch (massa) mg/m ³
<i>Impinger</i> (deeltjes)	1	6	360	0,2
FCM (vezels/ml, vezels >5 µm)	0,17	1	60	0,03
TEM (vezels/ml)	0,0028	0,017	1	0,0005
Gravimetrisch (massa) mg/m ³	5	30	2 000	1

Vezels korter dan 5 µm worden van geringe betekenis geacht voor de belangrijkste effecten van asbest (zie paragraaf 2.2.1); deze korte vezels zijn, conform de toegepaste telregels, niet met FCM gemeten. Voor normstelling zijn vooral de conversiefactoren voor vezels met FCM gemeten náár TEM met een vezellengte van >5 µm van belang. De conversiefactoren in een vergelijkend onderzoek van Verma & Clark – voor vezels met een vezellengte groter dan 5 µm (en een diameter groter dan 0,3 µm) – gemeten met FCM náár TEM varieerde tussen 1,2 en 10,4 maar lag in de meeste gevallen tussen de 1,4 en 3,2.⁶¹ In een rapport van het Health Effects Institute wordt gesuggereerd dat afwijkingen naar boven en beneden van een grootteorde voor de conversiefactoren waarschijnlijk de meeste arbeidssituaties omvat.¹⁷ De EPA concludeert dat de conversiefactor voor FCM-tellingen náár TEM-tellingen (voor vezels met een lengte >5 µm en een diameter >0,4 µm) 2 tot 4 bedraagt (EPA, 1986).²⁴

4.3 Beperkte informatie over de aard van de blootstelling in de beroepsmatig blootgestelde cohorten

De bruikbaarheid van eerdere onderzoeken wordt niet alleen beperkt door verschillen in meettechniek, maar ook door de aard van de beschikbare gegevens; deze verschillen dikwijls onderling, zijn vaak niet volledig, of zijn niet verzameld volgens de huidige standaarden.

Zo zijn in bepaalde onderzoeken bijvoorbeeld de meetstrategieën om de blootstelling te karakteriseren – dat wil zeggen de allocatie van metingen over steekproeven van werknemers en over de tijd – niet volgens tegenwoordige inzichten uitgevoerd, waardoor misclassificatie van de blootstelling is opgetreden met mogelijk vertekening van de blootstelling-responsrelatie als gevolg. Bij

een aantal cohorten is ook niet precies bekend hoelang werknemers ergens werkzaam (en dus mogelijk blootgesteld) zijn; later zijn daar grove schattingen van gemaakt.

Bij veel onderzoeken was er sprake van blootstelling aan verschillende typen asbest, en is de verdeling van de vezellengtes per onderzoek verschillend of onbekend. De verdeling van vezellengtes zal bijvoorbeeld anders zijn bij een onderzoek naar de blootstelling van mijnwerkers aan asbest dan bij werknemers in een asbesttextiel fabriek. Van een enkel cohort is informatie beschikbaar over de verdeling van de vezellengtes.

Ook ten aanzien van de blootstelling-responsrelatie tussen asbest en kanker zijn er hiaten. Er is geen voldoende goed onderbouwde relatie tussen vezellengte (-en diameter) en de effecten van asbest. Er zijn weliswaar enige gegevens uit dierexperimenteel onderzoek, maar deze zijn niet goed te vertalen naar de mens. Daarnaast suggereren recente epidemiologische analyses een belangrijker rol voor langere en dunnere vezels, maar de precieze relatie met gezondheidseffecten is niet voldoende betrouwbaar af te leiden; daarvoor is de informatie over de verdeling van de vezellengte en diameter in de meeste onderzoeken helaas onvoldoende gedocumenteerd.

Een ander voorbeeld van onvolledige informatie in bepaalde onderzoeken betreft de rookgewoonte van de betrokken mensen; deze is voor slechts een gedeelte van de cohorten bekend. Dit betekent dat de associaties tussen asbestblootstelling en longkanker niet voor roken konden worden gecorrigeerd.

Tenslotte is in een aantal onderzoeken de informatie over de doodsoorzaak niet accuraat; met name voor zover het mesothelioom betreft in de eerste decennia na de Tweede Wereldoorlog.

De in dit hoofdstuk besproken aard en kwaliteit van het epidemiologisch onderzoek kunnen leiden tot vertekening in het verband tussen blootstelling aan asbest en het optreden van longkanker of mesothelioom. De mate van vertekening is zelden nauwkeurig in te schatten (dit is alleen mogelijk in die gevallen waarin validatieonderzoeken zijn uitgevoerd). Bij de interpretatie van alle onderzoeksgegevens moeten de in dit hoofdstuk genoemde aspecten altijd worden meegewogen.

Recente risicoanalyses

Sinds de risicoanalyses uit de jaren tachtig, zijn er meer onderzoeksresultaten beschikbaar gekomen met betrekking tot beroepsmatige blootstelling aan asbest. Zo zijn bestaande onderzoekpopulaties verder gevolgd waardoor de resultaten uit de vervolgonderzoeken gebaseerd zijn op een langere follow up-duur en meer kankergevallen; daarnaast zijn er nieuwe onderzoeken gepubliceerd. Er zijn ook onderzoeken uitgevoerd naar de prevalentie van mesothelioom in de algemene bevolking rond (voormalige) asbestindustrieën (voor een bespreking van deze onderzoeken zie bijlage E). Omdat de blootstelling in dergelijke onderzoeken hoogstens indicatief is vastgesteld, kunnen zij niet gebruikt worden voor kwantitatieve risicoanalyses.

De afgelopen tien jaar zijn er meerdere her- en meta-analyses gepubliceerd. De commissie bespreekt in dit hoofdstuk de meest recente (meta)-analyses en de bruikbaarheid daarvan voor de afleiding voor normen.

5.1 Recent meta-analyses

De onderzoeksresultaten die afkomstig zijn uit een grote reeks van beroepsmatig aan asbest blootgestelde cohorten zijn beschreven en geanalyseerd in twee recente meta-analyses van Hodgson en Darnton (2000)²⁷ en Berman and Crump^{23,33} (2003, 2008). Het onderzoek van Hodgson en Darnton is uitgevoerd in opdracht van de Britse Health and Safety Executive, en de evaluatie van Berman and Crump (2003)²³ in opdracht van de Environmental Protection Agency

(EPA) in de Verenigde Staten. De analyse van Berman en Crump van 2008³³ is een vervolg op de analyse uit 2003. Beide analyses (Hodgson en Darnton; Berman en Crump) verschillen van elkaar ten aanzien van opzet en de gebruikte technieken.

Hodgson en Darnton hebben voor ieder cohort de gemiddelde blootstelling en de oversterfte aan longkanker en mesothelioom berekend.²⁷ Voor alle cohorten samen is vervolgens de blootstelling-responsrelatie afgeleid uit de puntschattingen voor de cohorten. Omdat voor deze benadering alleen informatie over de gemiddelde blootstelling (een puntschatting) in een cohort nodig is, laat deze benadering het toe cohorten te gebruiken waarbij alleen een ruwe schatting van de gemiddelde blootstelling bekend is. Berman en Crump analyseerden de blootstelling-responsrelatie voor ieder cohort afzonderlijk en berekenden vervolgens een gewogen gemiddelde blootstelling-responsrelatie. Hodgson and Darnton onderzochten ook welk model de beste *fit* voor de relatie tussen blootstelling en respons opleverde²⁷; Berman en Crump beschouwden alleen lineaire blootstelling-responsrelaties.²³

Berman en Crump hebben in de evaluatie van de verschillende cohorten de onzekerheden in kaart gebracht voor een aantal factoren, waaronder: a) meting van statische blootstelling in plaats van de persoonlijke; b) conversie van impinger-metingen naar metingen met fasecontrastmicroscopie; c) de mate van detail van de functiehistorie.²³ Deze onzekerheidsfactoren zijn, tot op zekere hoogte, ook in de analyse verwerkt en hebben geleid tot grotere betrouwbaarheidsintervallen rond de K_L - en K_M -waarden.

5.2 Bruikbaarheid van de recente analyses voor de afleiding van nieuwe normen voor asbest

De commissie stelt vast dat in weinig van de tot nu toe gemaakte analyses een selectie is gemaakt op basis van de kwaliteit van de onderzoeken. In de analyse door het Health Effects Institute (HEI) (1991) is vermeld dat van de veertien cohortonderzoeken slechts in vier onderzoeken de gegevens over de blootstelling van voldoende kwaliteit zijn om te gebruiken in kwantitatieve blootstelling-responsanalyses.¹⁷ In de uiteindelijke analyse heeft de HEI echter gebruik gemaakt van de gemiddelde blootstelling-responsrelaties van *alle* cohorten. Doll en Peto (1985) beoordeelden in hun risico-evaluatie voor de Britse Health and Safety Commission slechts twee onderzoeken als van voldoende kwaliteit.⁵⁷ De gebruikte kwaliteitscriteria voor die selectiecriteria werden niet geëxpliciteerd.

In de evaluatie van Berman en Crump²³ voor de EPA (2003) is een poging gedaan om de kwaliteit van de onderzoeken mee te wegen; de kwaliteit van de blootstellinggegevens en de diagnostische informatie voor longkanker en mesothelioom zijn door Berman en Crump geëvalueerd. Voor wat betreft de meetstrategie zijn niet alle mogelijke aspecten meegenomen. Er is geen poging gedaan de onzekerheden in de meetstrategie die samenhangen met de meetinspanning (aantallen metingen, verdeling over de populatie en persoonjaren in het cohort, toekenning van blootstelling aan individuen), te beoordelen. Het evalueren van de onderzoeken heeft bij Berman en Crump niet geleid tot het uitsluiten van de kwalitatief mindere onderzoeken.

In het verleden was het ongebruikelijk expliciet een selectie te maken aan de hand van kwaliteitseisen voor de meetstrategie, maar ook voor de recentere onderzoeken van Hodgson en Darnton²⁷ (2000) én van Berman en Crump²³ (2003) valt op dat zelfs voor een zo uitgebreid geëvalueerde stof als asbest recente inzichten die bestaan voor het evalueren van de zogenaamde *weight of evidence* niet zijn toegepast; dit bevreemdt temeer daar in beide analyses de verschillen in (carcinogene) potentie van de verschillende soorten asbest wel uitgebreid geëvalueerd zijn (voor zowel longkanker als mesothelioom).

Zoals in hoofdstuk 4 is beschreven, is een grote bron van onzekerheid in de epidemiologische onderzoeken de karakterisering van de blootstelling. Indien de blootstelling niet optimaal is gekarakteriseerd, leidt dit in de regel tot misclassificatie in de blootstelling en vervolgens tot onderschatting van blootstelling-responsrelaties én een afname van het onderscheidend vermogen van een onderzoek (de *power*).

In het specifieke geval van de blootstelling-responsrelaties voor asbest en longkanker en mesothelioom mag worden verwacht dat de helling van de blootstellings-responsrelaties (de K_L - en de K_M - waarden) worden onderschat en grotere betrouwbaarheidsintervallen hebben dan in de onderzoeken wordt gevonden; hiervoor zijn verschillende meetfouten verantwoordelijk (zie voor uitgebreide epidemiologische theorievorming over verschillende vormen van meetfouten:⁶²). Daarnaast zijn de volgende overwegingen relevant:

- Longkanker is een veelvoorkomende vorm van kanker; de belangrijkste oorzaak is het roken van tabak. Om een associatie met blootstelling aan asbest vast te kunnen stellen tegen de achtergrond van het effect van een sterke determinant als roken, moet de meetstrategie voldoende contrast in blootstelling opleveren. Een niet optimaal opgezette meetstrategie, bijvoorbeeld doordat te weinig metingen zijn uitgevoerd of blootstellinggroepen te grof

worden gecategoriseerd, leidt al snel tot het verkeerd schatten van associaties tussen longkanker en asbest.

- In alle meta-analyses wordt er van uitgegaan dat andere risicofactoren van longkanker geen verstoringe invloed zullen hebben gehad. Voor mesotheliom zal hieraan eerder zijn voldaan; asbestblootstelling is immers vrijwel exclusief de enige veroorzaker van (pleura)mesotheliom. Voor longkanker echter, is verstoring door andere factoren niet uit te sluiten aangezien roken de belangrijkste oorzaak van longkanker is. Zelfs een geringe mate van verstoring kan al tot verkeerd inschatten van associaties tussen asbest en longkanker leiden. De analyse van Hodgson en Darnton²⁷ lijkt relatief gevoelig voor verstoring, doordat de sterfte tussen cohorten met verschillende gemiddelde blootstelling wordt vergeleken. De cohortonderzoeken zijn uitgevoerd in verschillende tijdsperiodes in verschillende landen. Het is niet aannemelijk dat in al deze landen gedurende de gehele twintigste eeuw de relatieve bijdrages van uiteenlopende oorzaken van longkanker (asbest, roken, beroepsmatige blootstelling aan andere carcinogenen, voedingsgewoonten) dezelfde zijn geweest. De analyse van Hodgson en Darnton wordt wel een ecologische analyse genoemd; bij een dergelijke analyse is het niet goed mogelijk te corrigeren voor verstoringen door andere factoren. Een analyse waarbij binnen een cohort de blootstelling-responsrelatie wordt bekeken met asbestblootstelling heeft daarom in het geval van longkanker de voorkeur (dus analyses zoals gedaan door Berman en Crump boven de analyse van Hodgson en Darnton).

Voor mesotheliom daarentegen is de verwachting dat een analyse zoals uitgevoerd door Hodgson en Darnton vrij robuust is.²⁷ Het voordeel van de benadering van Hodgson en Darnton is dat de gevolgde methode toelaat dat onderzoeken met een relatief simpele blootstellingcomponent, die niet geschikt zijn voor verfijnder interne analyses, toch in de meta-analyse kunnen worden betrokken. Zo kon voor mesotheliom een aantal onderzoeken worden opgenomen die anderen niet hebben opgenomen wegens het ontbreken van voldoende blootstellinginformatie over verschillen in blootstelling binnen het cohort. Ook konden onderzoeken worden opgenomen met een in absolute termen lage mesotheliomsterfte (veelal onderzoeken waarin blootstelling aan chrysotiel plaatsvond). In deze onderzoeken was het absolute aantal mesotheliomgevallen meestal te gering om (interne) blootstelling-responsanalyses uit te voeren. In de analyse van Berman en Crump³³(2008) is dit in een aantal gevallen wel gedaan, maar dit leidde tot een K_M waarde met grote mate van onzekerheid (grote betrouwbaarheidsintervallen). Een laatste voordeel van de benadering van

Hodgson en Darnton is dat misclassificatie in blootstelling een geringere rol speelt dan bij een interne analyse. Immers, alleen de gemiddelde cumulatieve blootstelling moet worden geschat in tegenstelling tot schatting van de blootstelling voor ieder individu in het cohort. Dit zal in veel gevallen acceptabel zijn: zo stellen bijvoorbeeld de HEI-panelleden dat een gemiddelde geschat kan worden binnen de precisie van een halve grootte orde.¹⁷ Dit voordeel wordt echter een nadeel indien er cohorten worden meegenomen met een zeer scheve verdeling van de blootstelling, aangezien dit tot een onderschatting van de associaties kan leiden.

5.3 Nieuwe meta-analyse nodig

Voor longkanker laat de commissie een verdere bespreking van de resultaten van de analyses van Hodgson en Darnton²⁷ en die van Berman en Crump²³ (2003) achterwege. Naast het ontbreken van een selectie op basis van kwaliteit van de onderzoeken, is – zoals gezegd – de methode die Hodgson en Darnton gebruiken minder geschikt. De analyse van Berman en Crump (2003) is gebaseerd op een door de EPA gemaakte update van de toen beschikbare K_L -waarden.

In de recente heranalyse van Berman en Crump (2008)³³ is ervoor gekozen de blootstelling-effectrelatie niet vast te leggen op een intercept van 1 (zoals gangbaar is)*; zij dwingen met andere woorden de lijn niet door het Relatief Risico van 1 (de achtergrondincidentie van longkanker bij de algemene bevolking) bij afwezigheid van een blootstelling aan asbest. Voor een aantal onderzoeken heeft dit tot zeer hoge intercepten geleid van meer dan 2 (RR) of 200 (*Standardized Mortality Rate*: SMR). Een dergelijk intercept impliceert dat bij een nulblootstelling de sterfte aan longkanker in de beroeps populatie meer dan verdubbeld is ten opzichte van de algemene populatie**. De commissie vindt de door Berman en Crump geëxtrapoleerde intercepten voor een veel voorkomende vorm van kanker (en dus met een hoge achtergrondincidentie) niet waarschijnlijk, zelfs al zou er in het cohort vergeleken met de controlegroep verhoudingsgewijs meer gerookt worden. Het lijkt daarom waarschijnlijker dat misclassificatie in de blootstelling verantwoordelijk is voor de hoge waarden van het intercept in een aantal onderzoeken.

Omdat het in een risicoanalyse gebruikelijk is om naar lage blootstelling te extrapoleren, nabij het punt, waarbij zowel de cumulatieve blootstelling nul is als

* Of, indien het risico is uitgedrukt als SMR op een achtergrondwaarde (zonder blootstelling aan asbest), van 100.
** Afwijkingen in sterfepatronen in beroeps populaties ten opzichte van de algemene populatie worden vaker gevonden, echter meestal in omgekeerde richting: een verlaagde in plaats van een verhoogde sterfte (het zogeheten *healthy worker effect*).

het Relatieve Risico 1 is (of de SMR=100), heeft de commissie voor alle cohorten de K_L -waarden opnieuw berekend.

Voor mesothelioom is de meta-analyse in de publicatie van Hodgson en Darnton²⁷ in principe bruikbaar; zij gebruiken echter zogeheten R_M -waarden die door de berekeningswijze afwijken van de gebruikelijke K_M -waarden. Hoewel beide maten sterk met elkaar correleren, is een directe vergelijking niet mogelijk. De commissie laat een verdere bespreking van Hodgson en Darnton voor wat mesothelioom betreft dan ook achterwege.

Gezien voorgaande bezwaren voor wat betreft het ontbreken van een selectie op basis van kwaliteitsaspecten voor de blootstelling, heeft de commissie voor asbest een nieuwe meta-analyse laten uitvoeren voor zowel longkanker als mesothelioom. De meta-analyses zijn uitgevoerd door D. Heederik en A. Burdorf (beide leden van de commissie) en R. Vermeulen en V. Lenters en L. Portengen (Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University). Beide meta-analyses worden besproken in de volgende twee hoofdstukken.

Meta-analyse en berekeningen voor longkanker

Voor het bepalen van de relatie tussen blootstelling aan asbest en longkanker heeft de commissie een meta-analyse uitgevoerd, die ook apart gepubliceerd wordt door degenen die de meta-analyse hebben uitgevoerd (Heederik e. a., in voorbereiding). De meta-analyse vindt plaats op basis van een recent ontwikkeld protocol dat bijgesteld is voor enkele specifieke aspecten van asbest.⁹⁴ De beoordeling van onderzoeken heeft betrekking op de kwaliteit van verschillende aspecten van de meetstrategie waarmee blootstellinggegevens zijn verkregen (*exposure assessment*) en de koppeling van deze blootstellinggegevens aan de beroepshistorie (*exposure assignment*). Concreet gaat het om: documentatie van de meetstrategie (aantallen metingen, rekenkundig of geometrisch gemiddelden); gebruik van schattingen; gebruik van conversiefactoren om concentraties om te rekenen in andere eenheden gemeten met een andere techniek; de beschikbaarheid van metingen over de gehele beroepshistorie; en de volledigheid van de informatie over de beroepshistorie.

De variabelen zijn voor de afzonderlijke onderzoeken gescoord door een panel van drie epidemiologen (Heederik, Burdorf en Lenters). In de eerste stap heeft ieder panellid alle onderzoeken onafhankelijk beoordeeld. In de tweede stap zijn de oordelen van de drie panelliden met elkaar vergeleken en is op basis van consensus het definitieve oordeel vastgesteld. De selectie van de onderzoeken vindt in deze meta-analyse stapsgewijs plaats, waarbij bij toepassing van elk opeenvolgend criterium één of meerdere onderzoeken afvallen. Uiteindelijk blijft zo een selectie over van de kwalitatief betere onderzoeken, op basis waarvan uit-

eindelijk een K_L -waarde wordt berekend. In paragraaf 6.2 berekent de commissie met behulp van de K_L -waarde en een aantal aannames de concentraties die overeenkomen met de genoemde risiconiveaus voor milieu en de arbeidsituatie. Details van de berekeningen staan in bijlage F.

Achtergrondinformatie over het gebruik van K_L -waarden (de in de cohortonderzoeken bepaalde helling van de blootstelling-responsrelatie) bij het afleiden van blootstellingnormen voor longkanker wordt gegeven in hoofdstuk 3.

6.1 Meta-analyse voor longkanker

6.1.1 Opgenomen onderzoeken en gebruikte K_L -waarden*

In tabel 9 en in bijlage G staan 21 onderzoeken weergegeven, waarvan er 18 zijn meegewogen in de meta-analyse voor longkanker. Deze onderzoeken zijn opgespoord door literatuuronderzoek in PubMed; de meeste zijn eerder onderdeel geweest van de analyses van Hodgson en Darnton (2000)²⁷ en Berman en Crump (2008)³³. Een aantal onderzoeken is niet in de huidige meta-analyse opgenomen: ⁶³⁻⁶⁵; de blootstellinginformatie van deze onderzoeken liet geen kwantitatieve blootstelling-responsanalyse toe of het onderzoek had geen betrekking op een arbeidssituatie. Een onderzoek onder asbesttextielwerkers in South Carolina⁴¹ (onderzoek 6 in bijlage G) is verwijderd omdat in dat onderzoek dezelfde populatie wordt bestudeerd als in het onderzoek van Hein e.a.⁶⁶ Ook is het Libby Cohort maar een keer in de analyse meegenomen⁶⁷ (de meest recente publicatie over dit onderzoek, onderzoek 11 in bijlage G).

In totaal zijn voor longkanker 18 onderzoeken geselecteerd, waarvan 17 cohortonderzoeken en 1 patiënt-controleonderzoek (Gustavsson e.a.⁶⁸). In onderstaande tabel staan van alle onderzoeken de door de commissie berekende $100 \times K_L$ -waarden per onderzoek weergegeven plus de bijbehorende *Standard Error* (SE). De gebruikte K_L -waarden zijn voor ieder onderzoek opnieuw berekend op basis van de geëxtraheerde informatie voor ieder onderzoek. De K_L -waarden uit Berman e.a. (2008)³³ zijn niet overgenomen omdat in dat onderzoek de regressielijnen niet door $RR=1$ of ($SMR = 100$) zijn geforceerd, hetgeen voor dit soort risicoanalyses wel gebruikelijk is (zie ook paragraaf 5.3).

* De K_L -waarde is de helling van de blootstelling-responsrelatie.

Tabel 9 Weergave van vezeltype, productiewijze, $100 \times K_L$ -waarde en Standard Error (SE) voor de afzonderlijke onderzoeken die zijn geselecteerd vóór de meta-analyse (in de uiteindelijke analyse zijn 18 onderzoeken gebruikt). De met een* gemarkeerde $100 \times K_L$ -waarden zijn verkregen met behulp van gewogen lineaire regressie, de andere met behulp van Poisson.

	Auteur	Asbestsoort	Industrie	Cohort	$100 \times K_L$ in (vezels/ml jaar) ⁻¹	SE
1	Liddell e.a. ⁶⁹	Chrysotiel	Mining and milling	Quebec mines and mills	0,0412	0,006
2	Piolatto e.a. ⁷⁰	Chrysotiel	Mining and milling	Italian mine and mill	0,0348	0,0588
3	McDonald e.a. ⁴³	Chrysotiel	Friction products	Connecticut plant	0,1904	0,2234
5	Hein e.a. ⁶⁶	Chrysotiel	Textiles	South Carolina plant	2,9734	0,4355
7	Berry e.a. ⁷¹	Crocidolite	Mining and milling	Wittenoom, Australia mine	4,1546	0,5361
8	Seidman e.a. ⁷²	Amosiet	Insulation manufacture	Patterson, NJ factory	6,3238	0,8294
9	Levin e.a. ⁷³	Amosiet	Insulation manufacture	Tyler, Texas factory	1,2513	0,506
10	Sullivan ⁷⁴	Tremoliet	Vermiculite mines and mills	Libby, Montana	0,878	0,2639
12	Berry and Newhouse ⁴²	Gemengd	Friction products	British factory	-0,1284	0,1246
13	Finkelstein ⁷⁵	Gemengd	Cement manufacture	Ontario factory	4,8572	1,3855
14	Hughes e.a. ⁷⁶	Gemengd	Cement manufacture	New Orleans plants	0,3975	0,1684
15	Albin e.a. ⁷⁷	Gemengd	Cement manufacture	Swedish plant	1,405*	1,134
16	Laquet e.a. ⁷⁸	Gemengd	Cement manufacture	Belgium factory	-0,083*	0,045
17	Enterline e.a. ⁷⁹	Gemengd	Factory workers	U.S. retirees	0,2066	0,0383
18	Selikoff and Seidman ⁸⁰	Gemengd	Insulation application	U.S. insulation workers	0,8222	0,0294
19	McDonald e.a. ⁴¹	Gemengd	Textiles	Pennsylvania plant	0,5692	0,205
20	Peto e.a. ⁴⁰	Gemengd	Textiles	Rochdale, UK plant	0,5185	0,1551
21	Gustavsson e.a. ⁶⁸	Gemengd	Multiple (population- based)	Stockholm, Sweden	20,983*	5,917

6.1.2 Beoordeling onderzoeken

Aan de hand van het opgestelde protocol is gescoord op variabelen die informatie geven over de kwaliteit van het onderzoek. De onderzoekskenmerken zijn in bijlage G te vinden. Bij de beoordeling is om subjectieve oordelen over kwaliteit zoveel mogelijk te vermijden de nadruk gelegd op: het registreren van de gevolgde benaderingen; de beschikbare informatie; en het transparante gebruik van de beschikbare informatie. De beoordeling van de literatuur is door de drie panelleden onafhankelijk uitgevoerd en vervolgens plenair in de consensus bijeenkomst bekeken en waar nodig bijgesteld. Het panel was unaniem over alle gescoorde variabelen. De resultaten van de beoordeling zijn in bijlage G weergegeven. Concreet gaat het om de volgende vier criteria: documentatie van de blootstelling (ondermeer aantallen metingen, rekenkundig of geometrisch gemid-

delde); gebruik van conversiefactoren om concentraties om te rekenen in andere eenheden gemeten met een andere techniek; de beschikbaarheid van metingen over de gehele beroepshistorie; en de volledigheid van de informatie over de beroepshistorie.

6.1.3 Resultaten meta-analyse

Een gebruikelijke eerste stap bij een meta-analyse, alvorens men de uitkomsten van de gegevens combineert (pooling), is een onderzoek naar de homogeniteit of heterogeniteit van de verzameling relevante onderzoeken. Onderzoeken zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat betreft onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode.

Uit de zogeheten Q-toets* en de waarde voor I^2 ** blijkt dat de bekeken onderzoeken significant statistisch heterogeen zijn. Dit betekent dat de spreiding in de uitkomsten van de onderzoeken groter is dan op basis van het toeval mag worden verwacht, en dat meerdere variabelen verklarend zijn voor de verschillen tussen de K_L -waarden van de onderzoeken. De relatieve bijdrage van een onderzoek aan de gepoolde (gewogen gemiddelde) K_L -waarde is vanwege de heterogeniteit berekend op basis van een zogenaamd random effect-model. De aanwezigheid van heterogeniteit is een sterke indicatie dat er meerdere factoren aanwezig zijn die de blootstelling-responsrelatie beïnvloeden.

Aan de hand van de volgende vier criteria zijn in deze meta-analyse de onderzoeken geselecteerd:

- 1 De documentatie van blootstelling in het onderzoek is voldoende informatief en inzichtelijk om onderzoeken op eenduidige wijze te kunnen vergelijken.

Voor het afleiden van een grenswaarde op basis van een meta-analyse van gepubliceerde onderzoeken, is het belangrijk dat alleen onderzoeken worden betrokken in de analyse (geïncludeerd) met voldoende informatie over de blootstelling aan asbest in het onderzochte cohort. Het gaat daarbij onder andere om: documentatie van het aantal metingen; de variatie in blootstelling binnen en tussen verschillende categorieën blootgestelde werknemers; en kwaliteit en compleet-

* De Q-toets is een χ^2 -toets die wordt toegepast bij het onderzoek naar heterogeniteit in meta-analyses.
** De I^2 geeft aan hoeveel procent van de totale variatie in de meta-analyse op het conto van heterogeniteit geschreven kan worden.

heid van de beroepshistorie van werknemers. In veel gevallen worden alleen gemiddelde concentraties gepresenteerd, is het aantal metingen waarop deze gemiddelden zijn gebaseerd niet bekend, en zijn details van de meetmethode en meetstrategie uiterst summier en soms helemaal niet gedocumenteerd. In zeven onderzoeken is de blootstellingcomponent minimaal beschreven en niet te interpreteren in de centrale blootstellingmaat (de onderzoeken met nummer 2, 3, 12, 13, 14, 16, 17 in tabel 9). In één onderzoek is de blootstelling geschat op een ordinale schaal; vervolgens is met regressieanalyse geïnterpoleerd om tot kwantitatieve schattingen te komen. Deze analyse is niet voldoende exact en is daarom verwijderd (onderzoek nummer 7). Onderzoeken worden eveneens geëxcludeerd indien de cumulatieve blootstelling is gebaseerd op gegevens die geen betrekking hebben op de onderzoekspopulatie zelf (de onderzoeken met nummers 8 en 18). Aangezien blootstellingpatronen tussen bedrijven sterk kunnen variëren, leidt deze aanpak tot een grote potentiële misclassificatie van blootstelling. *Daarmee blijven tien onderzoeken over (nummer 1, 5, 9, 10, 14, 15, 17, 19, 20, 21 in tabel 9).*

- 2 Er zijn interne (onderzoekspecifieke) conversiefactoren tussen verschillende meetmethoden gebruikt om de concentratie uitgedrukt in aantallen deeltjes per volume om te rekenen naar concentratie uitgedrukt in vezels/ml.

Het meten van asbest vond tot midden jaren zestig grotendeels plaats door het tellen van deeltjes in de lucht. Pas vanaf die periode is de meettechniek fasecontrast-microscopie ontwikkeld voor het meten en beoordelen van de blootstelling aan asbestvezels in de lucht. In verreweg de meeste onderzoeken is de onderzoekspopulatie reeds blootgesteld voor 1964. Voor een goede inschatting is het dan ook noodzakelijk dat eerdere stofmetingen (concentratie uitgedrukt in deeltjes: mppcf = *million part per cubic foot*) worden omgezet in schattingen van vezelconcentraties in vezels per ml lucht. Onderzoek naar dergelijke conversiefactoren heeft laten zien dat de conversiefactor geen constante is, maar sterk wordt beïnvloed door het productieproces en daarmee binnen een bedrijf sterk kan variëren tussen afdelingen. Het is daarom voor een goede schatting van de blootstelling belangrijk dat de gebruikte conversiefactoren zijn afgeleid uit metingen (met de verschillende meettechnieken) binnen hetzelfde onderzoek; met ander woorden dat er interne conversiefactoren zijn gebruikt. In sommige onderzoeken zijn conversiefactoren gebruikt die afkomstig zijn van andere onderzoeken, de zogeheten externe conversiefactoren. Onderzoeken die geheel

gebaseerd zijn op externe conversiefactoren, introduceren daarmee potentieel een aanzienlijke misclassificatie in de blootstelling.

In drie onderzoeken (nummer 9, 17, 19 in tabel 9) is een externe conversiefactor gebruikt of is de conversiefactor niet gedocumenteerd. *Als deze onderzoeken worden verwijderd, blijven zeven onderzoeken over (onderzoeken 1, 5, 10, 14, 15, 20, 21 in tabel 9).*

- 3 Er is sprake van voldoende representativiteit van de metingen voor de beroepshistorie.

Met dit criterium wordt nagegaan of er voldoende informatie is over veranderingen van functie of taken van werknemers in de loop van de tijd binnen een bedrijf (of tussen bedrijven) om werknemers in te kunnen delen naar blootstellinggroepen. Ook behelst dit criterium dat gemeten moet zijn op een relevante plek. Zo vallen onderzoeken waarbij bijvoorbeeld de blootstelling wordt gemeten bij andere bedrijven, in een andere periode, of in een andere staat, bij toepassing van dit criterium af.

In een aantal onderzoeken waren de werkhistories niet volledig, bleken werknemers op diverse locaties te werken, of werden zeer verschillende groepen werknemers samengevoegd in één categorie: 1, 14, 15. Het ontbreken van deze informatie heeft mogelijk tot misclassificatie geleid. *Als ook deze onderzoeken worden verwijderd, blijven de onderzoeken 5, 10, 20, 21 over.*

- 4 De blootstellingmeetperiode omvat meer dan de helft van de *follow up*-duur.

Een *follow up*-duur van een cohort waarin de effecten zijn onderzocht, omvat de totale periode vanaf het eerste moment van blootstelling. In een onderzoek waarin slechts gedurende een beperkte periode metingen zijn uitgevoerd, zijn de ontwikkelingen in de historische blootstelling over de tijd ongetwijfeld minder goed geschat dan in een onderzoek dat beschikt over meetgegevens over de gehele blootstellingperiode. Naarmate meer metingen beschikbaar zijn over een langere periode zijn veranderingen over de tijd beter in te schatten. Onderzoeken worden verwijderd waarvoor geldt dat de blootstellingmeetperiode minder dan 50% van de *follow up*-tijd beslaat. Bekend is dat voor asbest de blootstellingsniveaus in de loop van de tijd sterk zijn veranderd door maatregelen binnen bedrijven om de blootstelling tegen te gaan. Toepassing van dit criterium is vooral

bedoeld om onderscheid te maken tussen cohorten waar maar een enkele keer en cohorten waar over een zeer lange periode is gemeten.

Wanneer dit criterium toegepast wordt, vallen de onderzoeken 1, 2, 8, 9, 15, 16, 17, 18 af. Hierdoor treden er geen veranderingen op ten opzichte van stap 3: *ook na deze stap blijven de onderzoeken 5, 10, 20, 21 over.*

Van de vier beste onderzoeken is de blootstellingcomponent in Hein (nummer 5: de follow-up van het onderzoek van Dement) het beste beschreven; dit onderzoek is ook het meest geavanceerd opgezet en geanalyseerd, en kan zonder meer als onderzoek worden gezien dat voldoet aan de huidige criteria voor accurate blootstellingkarakterisering. De laatste update van dit onderzoek laat onveranderd een steile blootstelling-responsrelatie zien met een $100 \times K_L$ -waarde van 3.⁶⁶

De gegevens in het onderzoek van van Hein⁶⁶ zijn tegen het licht gehouden door Stayner e.a. waarbij blootstelling-responsrelaties zijn onderzocht op basis van zowel TEM- als FCM-metingen.⁸¹ Hiervoor zijn opgeslagen stofmonsters opnieuw onderzocht met TEM en zijn bijgestelde conversiefactoren afgeleid. Specifiek werd gekeken naar blootstelling aan dunne lange vezels die niet goed waar zijn te nemen met FCM. Daarbij werden voor de blootstellingschattingen op basis van TEM sterkere associaties gevonden met het longkankerrisico dan voor FCM, hetgeen suggereert dat de K_L -waarde mogelijk zelfs bij dit kwalitatief goede onderzoek een onderschatting geeft van de werkelijke K_L .

De K_L -waarde uit het patiënt-controleonderzoek van Gustavson⁶⁸ (*onderzoek 21*) ligt veel hoger ($100 \times K_L$ -waarde is 21) dan van de cohortonderzoeken. Mogelijk speelt daarbij een rol dat in tegenstelling tot de cohortonderzoeken, de onderzochte populatie in Gustavson veel later geboren is (het gaat om een naorlogse populatie). Hierdoor spelen rookgewoonten en andere verstorende factoren een minder grote rol dan bij de cohortonderzoeken. Ook heeft dit onderzoek betrekking op werknemers met een relatief recente en lage cumulatieve blootstelling. Toch moet ook rekening gehouden worden met het feit dat de sterke associatie een toevalsbevinding is. Een mogelijke beperking van dit onderzoek (inherent aan patiënt-controleonderzoek) is dat de karakterisering van de blootstelling achteraf heeft plaatsgevonden, alhoewel deze onafhankelijk van het epidemiologische onderzoek is uitgevoerd. Door de grote standaardfout van Gustavson telt dit onderzoek in de meta-analyse echter maar zeer beperkt mee.⁶⁸

6.1.4 Discussie en keuze K_L -waarden

De variatie die in K_L -waarden tussen verschillende onderzoeken wordt gevonden, wordt verondersteld een gevolg te zijn van ondermeer de kwaliteit van de blootstellinggegevens, het vezeltype en de grootteverdeling van de vezels waaraan men is blootgesteld.

Uit de selectie van de onderzoeken aan de hand van opeenvolgende kwaliteitscriteria blijkt dat er inderdaad grote kwaliteitsverschillen zijn. Voor de meeste onderzoeken is de blootstellingcomponent niet adequaat en transparant beschreven. Voor veel onderzoeken ontbreekt eenvoudige beschrijvende informatie en is ook niet duidelijk hoe de informatie over expositie gekoppeld is aan de epidemiologische gegevens. Dit is natuurlijk niet verbazingwekkend: de blootstellingkarakterisering heeft zich immers pas de laatste decennia sterk ontwikkeld en is pas recent geïntegreerd in de epidemiologie.

Uit tabel 10 blijkt dat de K_L -waarde toeneemt als meer kwaliteitscriteria worden toegepast (en dus minder onderzoeken de selectie doorstaan); dit komt overeen met hetgeen binnen de epidemiologische theorie wordt verwacht. De meeste beperkingen in de karakterisering van de blootstelling leiden tot meetfouten die de onnauwkeurigheid van de blootstellingschattingen vergroten, met als gevolg: onderschatting van de blootstellingrespons. Zonder selectie bedraagt de $100 \times K_L$ -waarde voor alle cohorten* tezamen 0,7 (betrouwbaarheidsinterval 0,48-0,96). Indien kwaliteitscriteria worden toegepast neemt deze $100 \times K_L$ -waarde toe tot 1,64 (0,34-2,95) voor onderzoeken met een minimaal transparante blootstellingcomponent, die gebruik maakten van onderzoekspecifieke conversiefactoren die geen problemen met de *job histories* kennen en die tenslotte beschikken over een goede dekking van de follow-up door blootstellingmetingen. De commissie heeft aan de hand van de uitgevoerde meta-analyse gekozen voor een gewogen gemiddelde waarde voor de $100 \times K_L$ van 1,64. In eerdere analyses is aangegeven dat de onzekerheid grootteordes kan beslaan. Voor de eerste stap in de meta-analyse is de variatie in K_L -waarden tussen cohorten zeer groot, meer dan een factor 200.

* De commissie heeft een onderzoek van Loomis (2009)⁸² niet meegenomen in de meta-analyse omdat dit is gepubliceerd na de sluitingsdatum. Overigens voldoet het onderzoek niet aan de vier beschreven criteria, en zou dus niet van invloed zijn geweest op de uiteindelijke selectie van onderzoeken.

Tabel 10 Berekende K_L -waarden ($\times 100$) voor alle 18 geselecteerde onderzoeken en de per stap geselecteerde onderzoeken, gewogen voor $1/(se)^2$. Tussen haakjes is het 95% betrouwbaarheidsinterval vermeld.

Inclusie	Gewogen gemiddelde $100 \times K_L$ in (vezels/ml \times jaar) ⁻¹	Onderzoeken
Alle 18 onderzoeken (behalve doublures 4,6,11)	0,72 (0,48-0,96)	1-3, 5, 7-10, 12-21
Stap 1. Alleen onderzoeken met acceptabele documentatie	0,56 (0,34-0,78)	1, 5, 9, 10, 14, 15, 17, 19, 20, 21
Stap 2. Alleen onderzoeken die gebruik maken van interne conversiefactoren	0,91 (0,34-1,48)	1, 5, 10, 14, 15, 20, 21
Stap 3. Alleen onderzoeken met accurate <i>job histories</i>	} 1,64 (0,34-2,95)	5, 10, 20, 21
Stap 4. Alleen onderzoeken met metingen $>50\%$ van de follow up		5, 10, 20, 21

Er is een trend waarneembaar dat de K_L -waarde bij studies met betere kwaliteit kleiner is. Dit wijst erop dat de onzekerheid in de K_L -waarde aanmerkelijk kleiner is; de variatie in K_L -waarden tussen de drie overgebleven cohorten* in de meta-analyses is kleiner dan een factor 6. De commissie concludeert dat de onzekerheid in de gekozen K_L -waarde binnen een orde van grootte ligt.

6.2 Berekening voor longkanker van de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie

De commissie berekent de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie met behulp van: de in paragraaf 3.2.1 gegeven formule; een $100 \times K_L$ van 1,64; en een aantal andere uitgangspunten en aannames.

6.2.1 Uitgangspunten en aannames

Longkanker en mesothelioom

Berekening van het blootstellingsniveau dat overeenkomt met de eisen voor het milieu en de arbeidssituatie zijn uitgevoerd met zogenaamde overlevingsanalyses (*Life Tables*) aan de hand van Nederlandse sterftcijfers (zie bijlage D). De

* Het patient-controleonderzoek van Gustavson⁸² wordt hier buiten beschouwing gelaten, omdat deze door de grote SE maar zeer beperkt meetelt in de uitkomsten van de meta-analyse.

commissie gaat voor de berekeningen verder uit van de volgende aannames:

- Bij de berekening van de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu wordt uitgegaan van een levenslange blootstelling vanaf de geboorte. Voor de arbeidsituatie wordt uitgegaan van een blootstelling gedurende veertig jaar, waarbij blootstelling gedurende een belangrijk deel van de werktijd is opgetreden.
- Conform hetgeen gebruikelijk is, zijn de blootstellingconcentraties die overeenkomen met het MTR en VR uitgedrukt in vezels/m³ gemeten met TEM. Voor de werkplek zijn de waarden gegeven in zowel vezels/ml als in vezels/m³ gemeten met TEM.
- De commissie heeft besloten om voor de afleiding van de nieuwe blootstellingconcentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en arbeid, de door de WHO en het RIVM gehanteerde conversiefactor van 2 voor metingen van FCM naar TEM te hanteren. De commissie realiseert zich dat afhankelijk van verdeling van de vezeldiameters en type vezels de conversiefactor de nodige variatie zal vertonen, maar dat voor normstelling een keuze voor één conversiefactor onvermijdelijk is. Van de cohorten die de commissie heeft gebruikt voor de berekening, zijn alleen voor het asbesttextielonderzoek van Dement⁸³ (met de update van Hein⁶⁶), in een vervolgonderzoek van Dement e.a. de conversiefactoren bepaald.⁸⁴ Hoewel in dit onderzoek ook wordt geconcludeerd dat de variatie in conversiefactoren (tussen FCM en TEM) groot is, blijken de gemiddelde conversiefactoren in deze recente onderzoek tussen de verschillende beroepsgroepen te variëren tussen de 1 en 2.
- Zoals vermeld in paragraaf 2.2.1 wordt in de literatuur veelal aangenomen dat asbestvezels die korter zijn dan 5 µm een aanmerkelijk lagere potentie hebben om kanker te veroorzaken dan langere vezels. Deze kennis is afkomstig uit toxicologisch onderzoek met proefdieren en heeft geleid tot een definitie van overwegend potente asbestvezels als vezels met een lengte van minimaal 5 µm. Overigens betreft een groot deel van de blootstelling in de cohortonderzoeken die de commissie heeft gebruikt voor de afleiding van de uiteindelijke waarden, vezels die korter zijn dan 5 µm. Impliciet zijn de mogelijke effecten van vezels korter dan 5 µm dus meegenomen in de risicoanalyse. De uiteindelijke waarden voor milieu en de arbeidsituatie gelden voor vezels met een lengte van minimaal 5 µm.

Longkanker

- Bij de berekeningen voor longkanker is een minimale latentietijd van 10 jaar verondersteld.
- Het huidige inzicht op grond van een recente meta-analyse is dat het effect van roken en asbest samen meer dan additief, maar minder dan multiplicatief is; het gecombineerde effect valt echter niet eenvoudig te beschrijven met een simpele functie.^{27,30} Ook in een recent onderzoek bij een langdurig gevolgd groot cohort chrysotiel-blootgestelden wordt de conclusie getrokken dat het gezamenlijk effect van rookgewoonte en asbest minder dan multiplicatief is.³¹ De commissie gaat om praktische redenen uit van een multiplicatief effect van asbest en roken op het risico op longkanker.
- Bij de berekeningen wordt uitgegaan van lineariteit tussen de blootstelling en het optreden van effecten.
- Er wordt geen onderscheid gemaakt naar type vezel: de berekeningen gelden voor zowel chrysotiel als voor amfibolen. Een onderscheid tussen chrysotiel en amfibolen (of tussen amfibolen onderling) valt niet te maken op basis van de beschikbare gegevens voor longkanker. Indien één of meerdere kwaliteitscriteria worden toegepast is het aantal onderzoeken al te gering om een mogelijk verschil in potentie tussen asbestsoorten op een statistisch overtuigende wijze aan te tonen. Overigens is in de analyse van de Berman en Crump (2003) – waarin geen selectie van onderzoeken heeft plaatsgevonden – geen statistisch significant verschil gevonden tussen het gemiddelde longkankerrisico voor chrysotiel en amfibolen.²³

6.2.2 *Blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidsituatie voor longkanker*

Onderstaande tabellen bevatten de uitkomsten van de berekeningen voor de blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie, bij levenslange blootstelling (gemeten met elektronenmicroscopie en in vezels/m³). Voor longkanker wordt geen onderscheid gemaakt tussen chrysotiel en amfibolen.

Tabel 11 Milieu. Blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor het milieu voor longkanker. De waarden gelden voor blootstelling gedurende het hele leven, uitgedrukt in vezels per m³ gemeten met TEM.

Risiconiveau	Blootstellingconcentratie in vezels per m ³
Risico 10 ⁻⁴	3 200
Risico 10 ⁻⁶	32

Tabel 12 Werkplek. Blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor de werkplek voor longkanker. De waarden gelden voor werkgerelateerde blootstelling (gedurende veertig jaar, acht uur per dag, vijf dagen per week), uitgedrukt in vezels/m³ (tussen haakjes vezels per ml) gemeten met TEM.

Risiconiveau	Blootstellingconcentratie in vezels/m ³ (vezels per ml)
Risico 4.10 ⁻³	220 000 (0,22)
Risico 4.10 ⁻⁵	2 200 (0,0022)

De waarden voor de werkplek zijn net als voor het milieu gegeven voor metingen met TEM. Met de eerder genoemde conversiefactor van 2 kunnen deze waarden worden omgerekend naar metingen met FCM (de waarden voor metingen met TEM zijn tweemaal zo hoog als de waarden voor metingen met FCM).

6.2.3 *Kanttekeningen bij de voorgestelde waarden*

Onzekerheden die samenhangen met het gebruik van de epidemiologische onderzoeken

Een niet eenvoudig te kwantificeren bron van onzekerheid is de verdeling van de gebruikte vezellengte en vezeldiameters in de verschillende onderzoeken. Een voldoende goed onderbouwde relatie tussen vezellengte (en vezeldiameter) en de effecten van asbest ontbreekt voor gebruik in risicoanalyses. Er zijn weliswaar enige gegevens uit dierexperimenteel onderzoek, maar deze zijn niet goed te vertalen naar de mens. Ook recente epidemiologische analyses suggereren een belangrijker rol voor langere en dunnere vezels, maar de precieze relatie is niet voldoende betrouwbaar af te leiden; daarvoor is de informatie over de verdeling van de vezellengte en -diameter in de meeste onderzoek helaas onvoldoende gedocumenteerd.

De verdeling van de vezellengtes en -diameters speelt ook een rol bij de conversiefactor van de bij de cohorten gemeten blootstelling met FCM naar de in de praktijk gemeten blootstelling met TEM. De commissie realiseert zich dat afhankelijk van de verdeling van de vezellengtes en -diameters (en type vezels) de

nodige variatie zal bestaan in de conversiefactoren; de kennis hieromtrent is in dit advies weergegeven, maar het is voor normstelling uit praktische overwegingen noodzakelijk om te kiezen voor één conversiefactor. De commissie ziet geen reden af te wijken van de gebruikte factor 2, die ook in eerdere risicoanalyses van onder anderen de WHO is gebruikt.

Onzekerheid door lineaire extrapolatie

Bij de berekeningen wordt uitgegaan van lineariteit tussen de blootstelling en het optreden van effecten. In eerdere analyses – onder andere die van Hodgson en Darnton (2000)²⁷ en Berman en Crump (2003)²³ – zijn wel aanwijzingen gevonden voor supra-lineariteit maar in die analyses is geen selectie gemaakt op kwaliteit van de onderzoeken, waardoor dergelijke (al zwakke) relaties niet voldoende betrouwbaar zijn. Een onderzoek daarentegen met kwalitatief goede blootstellinginformatie bevestigt dat een lineair verband de relatie tussen blootstelling en longkankerrisico goed beschrijft.²⁸

Onzekerheid door de gebruikte K_L -waarde

De commissie constateerde hierboven dat getalsmatig de uiteindelijke gebruikte $100 \times K_L$ -waarde van 1,64 beperkt afwijkt van eerdere analyses. Maar de door de commissie afgeleide waarde voor longkanker geeft aanzienlijk meer zekerheid dan de in het basisdocument uit 1987 afgeleide waarden doordat de huidige afleiding is gebaseerd op aanzienlijk meer en deels recentere cohortonderzoeken (in de meta-analyse voor longkanker zijn 18 onderzoeken gebruikt) onder blootgestelde werknemers.

De variatie in K_L -waarden tussen de door de commissie gebruikte cohortonderzoeken is zeer groot, meer dan een factor 200. Er is een trend waarneembaar dat de variatie kleiner wordt als een selectie wordt gemaakt op basis van de kwaliteit van de onderzoeken. Omdat het aantal overblijvende studies gering is, valt geen onderscheid te maken tussen typen asbest in relatie tot K_L -waarden. Omdat de K_L -waarde in dit advies is gebaseerd op de best beschikbare onderzoeken, mag worden aangenomen dat de onzekerheid in deze waarde aanmerkelijk kleiner is; de commissie schat in dat deze binnen een orde van grootte ligt.

6.2.4 *Vergelijking met eerdere risicoanalyses*

Voor longkanker is geen directe vergelijking mogelijk tussen de einduitkomsten van eerdere risicoanalyses en de door de commissie gemaakte berekeningen. Dat

komt door de verschillen in de wijze van presenteren (aparte waarden voor rokers- en niet rokers; verschillen in sterftcijfers van longkanker) en in de berekeningswijze.

Een vergelijking tussen de gebruikte K_L -waarden in de verschillende analyses is wel mogelijk. De in eerdere analyses gebruikte $100 \times K_L$ -waarden verschillen onderling weinig. Zo wordt in het WHO-rapport²⁵ een waarde van 1 gebruikt, in de (in hetzelfde WHO-rapport genoemde) analyses van de EPA (1986)²⁴ en de NRC (1984)³⁵ wordt respectievelijk een K_L -waarde van 1 en 2 gebruikt. Overigens is het door het gebruik van overlevingstabellen en de door de commissie gebruikte latentietijd voor longkanker niet zo dat een twee maal zo hoge K_L -waarde ook precies een twee maal zo lage concentratie oplevert voor een bepaald risiconiveau.

Het ligt voor de hand dat de gebruikte K_L -waarden van eerdere analyses onderling weinig verschillen aangezien eerdere analyses gebaseerd zijn op (globaal) dezelfde cohortonderzoeken, en men meestal voor de berekeningen uitgaat van een gemiddelde van de uitkomsten van de cohortonderzoeken. Ook met de door de commissie met een meta-analyse afgeleide $100 \times K_L$ -waarde van 1,64 is het verschil beperkt. Op basis van deze K_L -waarde berekende de commissie de concentratie die overeenkomt met 1 op 10^4 bij levenslange blootstelling van 3 200 vezels/ m^3 . Een belangrijk punt is wel dat op basis van de meta-analyse geen aanwijzingen bestaan voor een verschil in potentie tussen de verschillende asbestsoorten.

De WHO presenteerde, verwijzend naar eerdere (niet door de WHO beschreven of gerefereerde) risicoanalyses, een richtlijn voor longkanker die aanmerkelijk hoger is dan de door de commissie berekende waarde van 3 200 vezels/ m^3 , namelijk 10 000-100 000 vezels/ m^3 (voor metingen met TEM en omgerekend naar het door de commissie gebruikte risiconiveau). De reden voor dit verschil heeft de commissie niet kunnen achterhalen.

In het basisdocument asbest⁶ waarin de huidige MTR- en VR-waarden zijn afgeleid, zijn de richtlijnen van de WHO²⁵ overgenomen. Aangezien de richtlijn voor mesothelioom lager lag dan die voor longkanker, is het risico op mesothelioom als uitgangspunt genomen. De huidige Nederlandse grenswaarde voor arbeidsgerelateerde blootstelling is niet gebaseerd op een berekening van concentraties die overeenkomen met een bepaald risiconiveau.

Meta-analyse en berekeningen voor mesothelioom

Anders dan voor longkanker zijn er voor mesothelioom sterke aanwijzingen voor een duidelijk verschil in carcinogene potentie tussen chrysotiel en amfibool asbest. Dit blijkt allereerst uit de verschillen in de ruwe sterftcijfers tussen de chrysotiel- en amfibool- blootgestelde cohorten. Bij de chrysotiel-blootgestelde cohorten gaat het om een geringer aantal mesothelioomgevallen dan in de amfibool-blootgestelde cohorten. Ook in de meta-analyse van Hodgson en Darnton²⁷ en in de evaluaties van Berman en Crump^{23,33} zijn grote verschillen in potentie gevonden tussen de verschillende soorten asbest.

De methodologie van de meta-analyse voor mesothelioom komt overeen met die voor longkanker (paragraaf 6.1). In paragraaf 7.2 berekent de commissie met behulp van de K_M -waarde en een aantal aannames de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en de arbeidsituatie.

Achtergrondinformatie over het gebruik van K_M -waarden (de in de cohortonderzoeken bepaalde helling van de blootstelling-responsrelatie) bij het afleiden van blootstellingnormen voor mesothelioom wordt gegeven in hoofdstuk 3.

7.1 Meta-analyse voor mesothelioom

7.1.1 *Opgenomen onderzoeken en gebruikte K_M -waarden*

In tabel 13 staan 14 onderzoeken en de bijbehorende K_M -waarden weergegeven, waarvan er 12 zijn gebruikt in de meta-analyse voor mesothelioom.

Tabel 13 Weergave van vezeltype, productiewijze, K_M -waarde ($\times 10^{-8}$ in (vezels/ml \times jaren⁴)⁻¹) en SE voor alle geselecteerde cohortonderzoeken.

	Auteur	Vezeltype	Productieproces	Cohort	$K_M \times 10^8$	SE
1a	Liddell e.a. ⁶⁹ and raw data.	Chrysotiel	Mining and milling	Asbestos, Quebec	0,012	0,0043
1b	Liddell e.a. ⁶⁹ and raw data.	Chrysotiel	Mining and milling	Theftord Mines	0,021	0,0045
1c	Liddell e.a. ⁶⁹ and raw data.	Gemengd	Factory workers	Asbestos, Quebec	0,095	0,0417
3	McDonald e.a. ⁴³	Chrysotiel	Friction products	Connecticut plant	0	0,0357
4	Hughes e.a. ^{a,76}	Chrysotiel	Cement manufacture	New Orleans plants	0,2	0,1146
5	Hein e.a. ⁶⁶ and raw data	Chrysotiel	Textiles	South Carolina plant	0,15	0,0842
7	Berry e.a. ⁷¹ and raw data from de Klerk	Crocidoliet	Mining and milling	Wittenoom, Australia mine	12	0,8929
8	Seidman ⁷²	Amosiet	Insulation manufacture	Patterson, NJ factory	3,9	0,9226
13	Finkelstein ⁷⁵	Gemengd	Cement manufacture	Ontario factory	18	3,2738
14	Hughes e.a. ⁷⁶	Gemengd	cement and textile factories	New Orleans plants	0,3	0,1735
18	Selikoff and Seidman ⁸⁰	Gemengd	Insulation application	U.S. insulation workers	1,3	0,0595
19a	McDonald e.a. ^{39,39,b}	Chrysotiel	Textiles	South Carolina plant	0,088	0,0925
19b	McDonald e.a. ⁴¹	Gemengd	Textiles	Pennsylvania plant	1,4	0,2381
20	Peto ⁴⁰	Gemengd	Textiles	Rochdale plant	1,3	0,4048

a geëxcludeerd omdat deze waarde maar op één mesothelioomgeval is gebaseerd.

b geëxcludeerd omdat Hein e.a. 2007 als recentere publicatie voor dit cohort is gebruikt.⁶⁶ De nummering van de cohorten komt overeen met die voor longkanker (zie tabel 9).

De K_M -waarden zijn overgenomen uit de meest recente analyse van Berman en Crump³³. Twee publicaties hebben betrekking op de South Carolina textiel fabriek; het meest recente onderzoek van Hein e.a.⁶⁶ is gebruikt terwijl die van McDonald e.a.³⁹ niet is meegenomen in de analyse. Het onderzoek van Hughes⁷⁶ is niet meegenomen in de analyse omdat er maar één geval van mesothelioom werd gevonden; dit is onvoldoende om een K_M -waarde te modelleren.

7.1.2 Resultaten meta-analyse

Zoals aan het begin van dit hoofdstuk is vermeld, is het voor mesothelioom aan- nemelijk dat er verschillen zijn in de carcinogene potentie tussen chrysotiel en amfibool asbest; hoe hoger de K_M -waarde hoe hoger de carcinogene potentie. De commissie geeft in onderstaande tabel de voor de standaardfout gewogen gemid- delden voor alle onderzoeken en een aantal subgroepen, namelijk cohorten met een blootstelling aan: alleen chrysotiel; alleen amfibolen; gemengde blootstelling

* De in het vorige hoofdstuk genoemde bezwaren tegen het gebruik van K_L -waarden uit Berman en Crump³³ gelden niet voor de K_M -waarden voor mesothelioom uit dezelfde analyse omdat bij de berekening van de K_M -waarde de regressielijn door de oorsprong is geforceerd (de achtergrondsterfte voor mesothelioom is nagenoeg 0).

(chrysotiel en amfibolen). Vanwege de heterogeniteit van de onderzoeken is bij de weging uitgegaan van een zogenaamd random effect-model.

Uit de analyse (tabel 14) blijken grote verschillen tussen de meta K_M -waarden van chrysotiel en amfibool asbest. Ook bestaan er verschillen tussen de meta K_M -waarden van de drie subgroepen. De uitkomsten uit tabel 13 komen globaal overeen met de uitkomsten van de analyse van Berman en Crump.²³ Dat ligt ook voor de hand aangezien die analyse grotendeels dezelfde cohorten gebruikt als in de opdracht van de commissie uitgevoerde meta-analyse. In deze laatste meta-analyse is eveneens gebruik gemaakt van een viertal cohorten waarvoor de onderzoeksgegevens na 2003 beschikbaar zijn gekomen. In de artikelversie van het rapport van Berman en Crump (2008)³³ zijn overigens recentere updates opgenomen dan in de rapportage van 2003.

Vanwege bovengenoemde verschillen wordt bij de kwaliteitsanalyse van de onderzoeken een onderverdeling gemaakt naar asbestsoort.

Aan de hand van het in hoofdstuk 6 beschreven protocol is gescoord op variabelen die informatie geven over de kwaliteit van het onderzoek. Aan de hand van deze criteria zijn onderzoeken met een valide blootstellingcomponent geselecteerd. De details per onderzoek zijn in bijlage G te vinden. De selectiecriteria worden uitgebreid beschreven in paragraaf 6.1.

Uit tabel 15 blijkt dat als de kwaliteitscriteria worden gehanteerd die eerder voor longkanker zijn gebruikt er slechts twee onderzoeken overblijven. Het onderzoek van Hein e.a.⁶⁶ heeft betrekking op blootstelling aan chrysotiel. Het onderzoek van Peto e.a.⁴⁰ heeft betrekking op een cohort dat aan chrysotiel is blootgesteld en enkele jaren aan amosiet. Voor (alleen) amfibool asbest is er geen onderzoek dat voldoet aan de genoemde kwaliteitscriteria.

Tabel 14 Overzicht van alle geselecteerde onderzoeken en een subgroepanalyse per asbestsoort. Gegeven zijn de K_M -waarde ($\times 10^{-8}$ in (vezels/ml \times jaren⁴)⁻¹) en tussen haakjes het betrouwbaarheidsinterval.

Inclusie	Aantal onderzoeken	K_M -waarde ($\times 10^8$) en 95% betrouwbaarheidsinterval
Alle onderzoeken	12	0,34 (0,245-0,433)
Alleen chrysotiel	4	0,017 (0,007-0,027)
Alleen amfibolen (crocidoliet, amosiet)	2	7,95 (0,015-15,891)
Gemengd (amfibolen en chrysotiel)	8	2,46 (1,638-3,284)

Tabel 15 Weergave van alle geselecteerde cohortonderzoeken en de selectie van onderzoeken na toepassing van de kwaliteitscriteria voor de verschillende soorten asbest, met gepoolde K_M -waarde en betrouwbaarheidsinterval onderverdeeld naar soort asbest.

Inclusie	Asbestsoort en nummers van de onderzoeken (zie tabel 11), vetgedrukt de K_M -waarde ($\times 10^{-8}$ in (vezels/ml \times jaren ⁴) ⁻¹) en het betrouwbaarheidsinterval tussen haakjes		
	chrysotiel	Gemengde blootstelling	amfibolen
Alle 12 onderzoeken (behalve 4 en 19a)	1a, 1b, 3, 5 0,017 (0,007-0,027)	1c, 13, 14, 18, 19b, 20 1,076 (0,330-1,821)	7,8 7,953 (0,015-15,891)
Stap 1. Toegelaten onderzoeken met acceptabele documentatie	1a, 1b, 5 0,017 (0,006-0,029)	1c, 14, 19b, 20, 0,709 (0,101-1,316)	
Stap 2. Alleen onderzoeken die gebruik maken van interne conversie factoren	1a, 1b, 5 0,017 (0,006-0,029)	1c, 14, 20 0,389 (-0,047-0,825)	
Stap 3. Alleen onderzoeken met accurate <i>job histories</i>	5 0,150 (-0,015-0,315)	20 1,300 (0,507-2,093)	
Stap 4. Alleen onderzoeken met metingen >50% van de follow up			

7.1.3 Discussie en keuze K_M -waarden

Uit alle recente analyses (de voor dit advies gemaakte meta-analyse, de analyses van Hodgson en Darnton^{27,27}, Berman en Crump^{23,33}, Stayner⁸⁵ blijkt dat er sterke aanwijzingen zijn voor een verschil in carcinogene potentie voor mesothelioom tussen de verschillende soorten asbest. In de analyse van Hodgson en Darnton²⁷ is gevonden dat bij lagere blootstellingconcentraties (die voor normstelling relevanter zijn) de carcinogene potentie van crocidoliet (een amfibool) een factor 100 groter is dan voor chrysotiel.

Uit de analyse die in opdracht van de commissie is uitgevoerd is een duidelijk verschil te zien tussen enerzijds chrysotiel en anderzijds amfibolen of een gemengde blootstelling. Op grond van een selectie van de cohorten op basis van kwaliteit bleven in de meta-analyse slechts twee onderzoeken over, een met uitsluitend chrysotiel-blootstelling (Hein⁶⁶) en een met een gemengde blootstelling aan amosiet en grotendeels chrysotiel (Peto⁴⁰). De K_M -waarden uit het onderzoek van Hein bedraagt $0,15 \times 10^{-8}$, die uit Peto $1,3 \times 10^{-8}$. Het onderzoek van Peto betreft een gemengde blootstelling aan amosiet en chrysotiel, waarbij het percentage amosiet gemiddeld 5% bedroeg (range 2,5-15%).⁴⁰

Voor amfibool asbest zijn minder betrouwbare gegevens voorhanden: het gewogen gemiddelde van de twee beschikbare onderzoeken waarin alleen amfibolen zijn gebruikt bedraagt $7,95 \times 10^{-8}$. Beide onderzoeken vielen in de meta-

analyse echter al in de eerste selectiestap af (zie paragraaf 6.1.3). Aangezien in de praktijk blootstelling aan alleen amfibool asbest kan plaatsvinden heeft de commissie voor deze vorm van blootstelling toch een, zij het onbetrouwbaarder, K_M -waarde afgeleid.

De commissie gebruikt bovengenoemde drie K_M -waarden voor de verdere berekening van de (voorstellen voor) concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en de arbeidssituatie.

7.2 Berekening voor mesothelioom van de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie

7.2.1 Uitgangspunten en aannames

Voor de berekeningen is de commissie uitgegaan van de algemene uitgangspunten en aannames die zijn beschreven in paragraaf 6.2.1.

Voor de beschrijving van de relatie tussen blootstelling aan asbest en mesothelioom is niet alleen de K_M -waarde een belangrijke component maar ook de exponent van de factor tijd (zie voor de details de formule in paragraaf 3.2). In diverse onderzoeken is overtuigend aangetoond dat het risico op mesothelioom een exponentiële associatie heeft met de tijd sinds eerste blootstelling, waarbij de exponent rond de waarde 3 ligt.

De commissie heeft voor de berekeningen voor mesothelioom gekozen voor het EPA-model²⁴; in dit model heeft de exponent van de factor tijd de waarde 3 en wordt latentietijd gebruikt van 10 jaar. Recentelijk bleek uit een analyse van Berman en Crump (2008) dat dit model (met de bijbehorende waarden) goed aansluit (*fit*) op de meest recente gegevens van cohortonderzoeken waarvoor op individueel niveau gegevens beschikbaar zijn.

Binnen een model hangen de waarden voor K_M , de exponent van de factor tijd, en de gebruikte latentietijd met elkaar samen. Aangezien de commissie de (met het EPA-model²⁴) door Berman en Crump³³ berekende K_M -waarden gebruikt (die zijn afgeleid met behulp van het EPA-model), ligt een keuze voor het gebruik van het EPA-model voor de hand. Daarnaast geeft de commissie de voorkeur aan het EPA-model²⁴ boven een ouder model van Peto^{32*} omdat de keuzes en berekeningen die ten grondslag liggen aan het EPA-model volledig gedocumenteerd en transparant zijn.

* Het model van Peto is in sommige risicoanalyses in het verleden gebruikt; dit model gebruikt een exponent voor de factor tijd van 3,2; de latentietijd wordt in dit model buiten beschouwing gelaten.³²

In een onderzoek naar de te verwachten sterfte aan mesothelioom in Nederland bleek dat, op basis van de sterftecijfers in de periode 1969-1998, de leeftijdsspecifieke incidentiedichtheden van pleuraal mesothelioom exponentieel toenamen met de tijd sinds eerste blootstelling tot de macht 3,3.¹ Hierbij was tijd sinds eerste blootstelling gedefinieerd als het verschil tussen leeftijd bij overlijden en een gemiddelde leeftijd van 25 jaar bij eerste blootstelling aan asbest in het beroep. De gevonden exponent van dit losse onderzoek wijkt niet wezenlijk af van de bij het EPA- model behorende waarde.

7.2.2 *Blootstellingsconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidssituatie voor mesothelioom*

Voor het milieu zijn de hieronder gegeven blootstellingniveaus voor mesothelioom berekend (uitgaande van blootstelling gedurende het hele leven) uitgedrukt in vezels per m³ en gemeten met TEM. De commissie wijst erop dat door het gebruik van overlevingstabellen in de berekeningen de gepresenteerde K_M-waarden niet lineair evenredig zijn met de berekende blootstellingsconcentraties voor de verschillende risiconiveaus.

Tabel 16 Milieu. Blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor het milieu voor mesothelioom. De waarden gelden voor blootstelling gedurende het hele leven, uitgedrukt in vezels per m³ gemeten met TEM.

Risiconiveau	Type asbest	Gehanteerde K _M x 10 ⁸	Blootstelling concentraties in vezels per m ³
Risico 10 ⁻⁴	Chrysotiel	0,15	20 000
	Gemengde blootstelling: 1,3 chrysotiel en maximaal 20 % amfibool		2 300
	Amfibool	7,95	500
Risico 10 ⁻⁶	Chrysotiel	0,15	200
	Gemengde blootstelling: 1,3 chrysotiel en maximaal 20 % amfibool		22
	Amfibool	7,95	5

Voor de werkgerelateerde blootstelling zijn de hieronder gegeven blootstellingniveaus voor mesothelioom berekend (uitgaande van een blootstellingperiode van veertig jaar gedurende het werkzame leven). De waarden zijn voor metingen met TEM en in vezels/m³ en in vezels/ml. Door het gebruik van overlevingstabellen

in de berekeningen zijn de gepresenteerde K_M - waarden niet lineair evenredig met de berekende blootstellingsconcentraties voor de verschillende risiconiveaus.

Tabel 17 Werkplek. Blootstellingconcentraties overeenkomend met de risiconiveaus voor de werkplek voor mesothelioom. De waarden gelden voor werkgerelateerde blootstelling (gedurende veertig jaar, acht uur per dag, vijf dagen per week), uitgedrukt in vezels/m³ (tussen haakjes vezels per ml) gemeten met TEM.

Risiconiveau	Type asbest	Gehanteerde K_M x 10 ⁸	Blootstellingconcentratie in vezels/m ³ (vezels per ml)
Risiko 4.10 ⁻³	Chrysotiel	0,15	2 800 000 (2,8)
	Gemengde blootstelling: maximaal 20 % amfibool	1,3	320 000 (0,32)
Risiko 4.10 ⁻⁵	Amfibool	7,95	68 000 (0,068)
	Chrysotiel	0,15	28 000 (0,028)
	Gemengde blootstelling: chrysotiel en maximaal 20 % amfibool	1,3	3 200 (0,0032)
	Amfibool	7,95	680 (0,00068)

De waarden voor de werkplek zijn net als voor het milieu gegeven voor metingen met TEM. Met de eerder genoemde conversiefactor van 2 kunnen deze waarden worden omgerekend naar metingen met FCM (de waarden voor metingen met TEM zijn tweemaal zo hoog als de waarden voor metingen met FCM).

7.2.3 *Vergelijking met eerdere risicoanalyses en MTR- en VR-waarden*

Amfibool asbest

In de periode dat de WHO de richtlijnen afleidde (1987), werden in de literatuur al indicaties genoemd die er op wezen dat voor mesothelioom de carcinogene potentie van amfibool asbest mogelijk groter is dan van chrysotiel. De WHO vermeldde bij de richtlijn voor mesothelioom daarom dat deze uit voorzorg was afgeleid voor amfibolen.^{25,25}

De in tabel 18 gegeven waarden uit het basisdocument⁶ en de notitie 'Asbest in het milieu'⁵⁸ gelden eveneens voor amfibolen.

Tabel 18 Uitkomsten van de in het WHO-rapport²⁵ vermelde analyses voor mesothelioom voor amfibolen, de richtlijn van de WHO, de in het basisdocument van het RIVM⁶ voorgestelde waarde, de huidige MTR-waarde⁵⁸ en de in dit advies door de commissie voorgestelde waarden voor amfibolen. De waarden zijn alle gegeven als een concentratie die overeenkomt met 1 op 10⁻⁴ bij levenslange blootstelling uitgedrukt in vezels per m³ gemeten met TEM.

Uitkomsten van de in het WHO- rapport vermelde analyses	Richtlijn van de WHO (1987)	In het basisdocument voorgestelde waarden (1987)	De huidige MTR-waarde uit de beleidsnotitie 'Asbest in het milieu' (TK91)	De in dit advies door de commissie voorgestelde waarden (2010)	
				Gemengd (chrysotiel en maximaal 20% amfibolen)	amfibool
2 000 ⁸⁶	1 000-10 000	1 000-10 000	10 000	2 300	500
1 000 ⁸⁷					
500 ^{35,54}					
833 ²⁴					

⁸⁶:Aurand 1981

⁸⁷:Schneiderman 1981

^{35,54}:NRC 1984 en correctie Bresly 1986

²⁴: US EPA 1986

Uit de tabel blijkt dat er geen groot verschil is in uitkomsten tussen de in het WHO- rapport vermelde risicoanalyses en de nu door de commissie berekende waarden. Ook onderling zijn er geen grote verschillen in de uitkomsten van de eerdere risicoanalyses. Dit ligt ook voor de hand aangezien alle analyses globaal gebaseerd zijn op dezelfde cohortonderzoeken en de uiteindelijke verschillen in K_M -waarden ten gevolge van andere keuzes in de selectie of bewerking van het onderzoekmateriaal beperkt zijn. Ook recentere analyses zoals die van Berman en Crump^{23,33}(2003 en 2008) zijn grotendeels op diezelfde cohortonderzoeken gebaseerd; specifiek geldt dit ook voor de gehanteerde (meta of gemiddelde) K_M -waarden. In alle weergegeven analyses, behalve die van de commissie, wordt geen selectie gemaakt op basis van de kwaliteit van de onderzoeken, maar neemt men het (meestal geometrisch) gemiddelde van de uitkomsten van de cohortonderzoeken. Hoewel de commissie die selectie wel gemaakt heeft is het verschil in uitkomst ten opzichte van eerdere analyses beperkt.

Vergeleken met de huidige MTR-waarden voor amfibolen zijn de door de commissie berekende waarden voor het milieu voor mesothelioom voor amfibool asbest een factor 20 lager. Deels komt dit doordat de WHO vergeleken met de risicoanalyses die in hetzelfde WHO rapport staan beschreven (zie tabel 18) als richtlijn een range heeft gegeven met hogere waarden.²⁵ In het RIVM-basisdocument asbest⁶ en het Gezondheidsraad-advies³⁴ zijn die waarden overgenomen. In de notitie 'Asbest in het milieu' is de hoogste waarde uit de range gelijkgesteld

aan de MTR-waarde; in deze notitie is voor asbest de keuze gemaakt om voor de buitenlucht de grenswaarde vast te stellen op het niveau van het VR (bij andere stoffen wordt de MTR-waarde gekozen).⁵⁸ De grenswaarde geeft het kwaliteitsniveau aan dat in acht moet worden genomen, overschrijding is met andere woorden niet toegestaan. Dus hoewel enerzijds het MTR voor de buitenlucht een factor 20 hoger is dan de commissie heeft berekend, is destijds beleidsmatig voor asbest voor een 100 maal lagere waarde als grenswaarde gekozen (het VR: voor chrysotiel 1 000 vezels/m³ en voor amfibolen 100 vezels/m³).

Chrysotiel

Voor chrysotiel is men in het RIVM-basisdocument asbest⁶ voor mesothelioom uitgegaan van een 10 maal hogere waarde dan voor amfibolen*. De verdere afleiding van het MTR is hetzelfde als voor amfibolen (maar dan met 10 maal hogere waarden: 10 000-100 000 vezels/m³). Voor chrysotiel is in de notitie "Asbest in het milieu" gekozen voor een MTR-waarde van 100 000 vezels/m³.⁵⁸ De door de commissie berekende waarde voor chrysotiel voor mesothelioom die overeenkomt met het risiconiveau van het MTR, is een factor 5 lager. De commissie heeft in hoofdstuk 6 echter voor longkanker een aanzienlijk lagere waarde berekend die ook voor chrysotiel geldt: 3 200 vezels/m³. Deze waarde is zo'n 30 maal lager dan de huidige MTR-waarde voor chrysotiel die voor mesothelioom is afgeleid. Aangezien de richtlijn voor longkanker van de WHO²⁵ die in het RIVM-basisdocument asbest⁶ is meegenomen een factor 10 hoger was dan de in het WHO-rapport afgeleide richtlijn voor mesothelioom (zie voor een bespreking van de WHO-richtlijn voor longkanker de paragrafen 3.3. en 6.2), is in het RIVM-basisdocument (waaruit de MTR-waarde is afgeleid) uitgegaan van mesothelioom en niet van longkanker.

7.2.4 Onzekerheden in de waarden die de commissie voorstelt

De onzekerheden die de commissie beschreef in paragraaf 6.2.4 ten aanzien van de verdeling van de gebruikte vezellengte en vezeldiameters in de verschillende onderzoeken, en de gebruikte lineaire extrapolatie, gelden ook voor de berekeningen voor mesothelioom.

De door de commissie gebruikte K_M -waarden voor chrysotiel en voor een gemengde blootstelling (aan chrysotiel en amfibolen) zijn beide gebaseerd op

* De commissie komt overigens uit op een 50 maal hogere potentie van amfibolen dan van chrysotiel.

één cohort van voldoende kwaliteit. Voor amfibool asbest is een minder betrouwbare K_M -waarde gebruikt; deze is namelijk afkomstig van de enige twee beschikbare cohortonderzoeken waarin blootstelling aan alleen amfibool asbest plaatsvond; beide onderzoeken voldoen slechts aan één van de vier in de meta-analyse gebruikte criteria.

Daarnaast zijn voor mesothelioom specifieke aannames gemaakt over de invloed van de tijd sinds eerste blootstelling, op de incidentie van mesothelioom. De commissie heeft voor deze exponentiële relatie een macht 3 gebruikt (in de risicoanalyse van de EPA²⁴ (1986) wordt eveneens een macht 3 gebruikt).

De commissie heeft berekend dat een verhoging of verlaging van de waarde voor de exponent van de factor tijd met 0,5 leidt tot een verschil in een orde van grootte in de einduitkomst. Doordat de waarden voor de exponent zijn afgeleid van de *fit* op de data van een aantal cohorten – waarbij de incidentie tot 50 jaar na de blootstelling is gevolgd – is het niet waarschijnlijk dat de “werkelijke” waarde voor de exponent erg zal afwijken van 3; dan zou er immers geen goede *fit* van de data worden gevonden.

Conclusies: voorstellen voor nieuwe waarden voor asbest

Op verzoek van de toenmalige staatssecretaris van VROM herevalueert de Gezondheidsraad voor asbest de huidige milieukwaliteitseisen: de concentraties die overeenkomen met het maximaal toelaatbare risiconiveau (MTR) en het verwaarloosbare risiconiveau (VR). Daarnaast verzocht de staatssecretaris van SZW de Gezondheidsraad om ook voor de arbeidsituatie de noodzaak voor nieuwe grenswaarden voor asbest te onderzoeken, en indien nodig de concentraties die overeenkomen met de door de overheid vastgestelde risiconiveaus te berekenen.

8.1 Nieuwe meta-analyse voor zowel longkanker als voor mesothelioom

Na bestudering van alle recente analyses concludeert de commissie dat geen van de analyses optimaal zijn om er concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en arbeid op te baseren. In geen van de analyses wordt namelijk een selectie van de beschikbare epidemiologische onderzoeken gemaakt op basis van de kwaliteit van de in het verleden uitgevoerde onderzoeken, iets wat tegenwoordig gebruikelijk is voor meta-analyses. De commissie heeft daarom voor zowel longkanker als mesothelioom nieuwe meta-analyses laten uitvoeren (hoofdstuk 6 en 7).

Deze meta-analyses hebben geleid tot een keuze voor één K_L -waarde en voor verschillende K_M -waarden. De K_L -waarde geeft de helling weer van de blootstelling-responsrelatie tussen asbest en longkanker, de K_M -waarde die voor de relatie tussen asbest en mesothelioom. De K_L - en K_M -waarden zijn een maat voor de

carcinogene potentie van respectievelijk longkanker en mesothelioom, en zijn beide uitgedrukt als de toename in risico per blootstellingseenheid.

Uit de meta-analyse voor longkanker blijkt dat als de kwaliteit van de onderzoeken in ogenschouw wordt genomen – er geen verschil is aan te tonen in carcinogene potentie tussen asbestsoorten (chrysotiel en amfibolen). De afgeleide K_L -waarde geldt daarom voor zowel chrysotiel als voor amfibool asbest. De meta- K_L -waarde is hoger dan tot nu toe in risicoanalyses gebruikte K_L -waarden.

Voor mesothelioom toont de meta-analyse wel overtuigend aan dat er verschillen zijn tussen de carcinogene potentie van chrysotiel en die van amfibolen. Uit de meta-analyse voor mesothelioom blijkt echter dat alleen betrouwbare K_M -waarden zijn af te leiden voor chrysotiel én voor een gemengde blootstelling aan chrysotiel en (maximaal 20 %) amfibolen. In de Nederlandse situatie zal blootstelling aan asbest tegenwoordig vaak chrysotiel of een combinatie van chrysotiel met de amfibolen crocidoliet of amosiet betreffen. In een aantal situaties is ook blootstelling aan exclusief amfibool te verwachten; de commissie heeft daarom voor zuiver amfibool asbest een K_M -waarde voor amfibool afgeleid uit gegevens die niet voldoen aan de criteria van de meta-analyse.

Sinds de risicoanalyses van de jaren tachtig zijn er meer onderzoekresultaten beschikbaar gekomen. Het uitvoeren van de meta-analyse en het gebruik van de meest recente gegevens, heeft volgens de commissie geresulteerd in de best mogelijke puntschatting van de K_L -waarde en de K_M -waarden (voor longkanker is de onzekerheid die samenhangt met de K_L -waarde bijvoorbeeld minder dan een factor 10). De commissie concludeert dat de in dit advies afgeleide waarden zekerder zijn dan de schattingen die ten tijde van het afleiden van de huidige normen zijn gemaakt (1987).

Op basis van de K_L -waarde en K_M -waarden en een aantal uitgangspunten en aannames heeft de commissie voor longkanker in hoofdstuk 6 en voor mesothelioom in hoofdstuk 7 de concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor het milieu en de arbeidsituatie afzonderlijk berekend. Noch de wijze waarop de berekeningen van de commissie zijn gemaakt, noch de keuze voor de gebruikte aannames zijn conservatiever dan bij eerdere risicoanalyses: steeds is er gekozen voor een zo realistisch mogelijke schatting. De onzekerheid die samenhangt met de in hoofdstuk 6 en 7 besproken factoren kunnen aanzienlijk zijn, maar zijn grotendeels niet te kwantificeren; daarbij moet bedacht worden dat het niet waarschijnlijk is dat alle factoren (systematisch) leiden tot hogere ofwel lagere waarden.

Omdat de berekende concentraties voor longkanker en mesothelioom vrij dicht bij elkaar liggen, dragen beide substantieel bij aan het gezondheidsrisico van asbest. De in dit hoofdstuk uiteindelijk voorgestelde concentraties die overeenkomen met de risiconiveaus voor milieu en arbeid zijn dan ook berekend voor de eindpunten mesothelioom en longkanker tezamen. Het gaat hierbij niet om een optelsom van de afzonderlijke risico's op mesothelioom en op longkanker; door het fenomeen van concurrerende doodsoorzaken zal het gezamenlijke risico altijd kleiner zijn dan de optelsom van de afzonderlijke risico's op mesothelioom en op longkanker. De verklaring hiervoor is dat personen met blootstelling aan asbest die overlijden aan longkanker niet meer ten gevolge van diezelfde blootstelling kunnen overlijden aan mesothelioom.

8.2 Voorstellen voor nieuwe MTR- en VR-waarden voor het milieu

De voorgestelde MTR- en VR-waarden voor respectievelijk chrysotiel, een gemengde blootstelling (aan chrysotiel en maximaal 20% amfibolen), en aan 100% amfibool asbest staan vermeld in tabel 19. Zoals in hoofdstuk 3 is besproken, komt een risico van 10^{-4} , *bij blootstelling gedurende het hele leven*, beleidsmatig overeen met het MTR. Een risico van 10^{-6} , *bij blootstelling gedurende het hele leven*, komt beleidsmatig overeen met het VR.

Tabel 19 Voorstel voor nieuwe MTR- en VR-waarden en de huidige waarden voor asbest naar asbestsoort. De waarden gelden voor blootstelling gedurende het leven voor het algemene milieu, uitgedrukt in vezels per m³ gemeten met TEM. De waarden zijn gebaseerd op de eindpunten mesothelioom en longkanker tezamen. De huidige MTR- en VR-waarden zijn gebaseerd op het eindpunt mesothelioom.

	Voorstel nieuwe MTR- en VR-waarden			Huidige MTR- en VR-waarden	
	Chrysotiel in vezels per m ³	Gemengde blootstelling aan chrysotiel en maximaal 20% amfibool in vezels per m ³	100% amfibool in vezels per m ³	Chrysotiel in vezels per m ³	Amfibool in vezels per m ³
MTR (risico 10^{-4})	2 800	1 300	300	100 000	10 000
VR (risico 10^{-6})	28	13	3	1 000	100

Voor amfibool asbest zijn de door de commissie berekende waarden vooral bepaald door het ontstaan van mesothelioom, voor chrysotiel is longkanker het meest bepalende eindpunt (de waarde voor longkanker geldt voor alle typen asbest). Het combineren van beide eindpunten resulteert in concentraties die maximaal ongeveer 60 % lager liggen dan de waarden voor mesothelioom en longkanker afzonderlijk.

De waarden die de commissie voorstelt voor het MTR zijn voor chrysotiel een factor 40, en voor amfibool asbest een factor 30 lager dan de huidige MTR-waarden (zie voor een bespreking van de verschillen hoofdstuk 6 en 7). De door de commissie berekende blootstellingsniveaus bij een risico dat overeenkomt met het VR, liggen voor alle soorten asbest onder of dicht bij de huidige achtergrondniveaus (10-20 vezels/m³) in de buitenlucht. In de jaren tachtig van de vorige eeuw zijn in Nederlandse binnensteden concentraties gemeten van 1 000 tot 6 000 vezels/m³ in de buitenlucht, om precies te zijn in de buurt van verkeersknooppunten (IMG-TNO, 1981). In 1981 hadden nog vrijwel alle voertuigen asbesthoudende remvoeringen).

8.3 Voorstellen voor nieuwe waarden voor de arbeidsituatie

De voorgestelde waarden voor respectievelijk chrysotiel, een gemengde blootstelling (aan chrysotiel en maximaal 20% amfibolen), en 100% amfibool asbest staan vermeld in tabel 20. De blootstellingsniveaus voor de werkplek zijn net als voor het milieu gegeven voor metingen met TEM; deze waarden zijn twee maal zo hoog als die voor metingen met FCM (de huidige grenswaarde is uitgedrukt in metingen met FCM).

Tabel 20 Blootstellingconcentraties naar asbestsoort voor mesothelioom en longkanker tezamen overeenkomend met de risiconiveaus $4 \cdot 10^{-3}$ en $4 \cdot 10^{-5}$. De waarden gelden voor werkgerelateerde blootstelling (gedurende 40 jaar, 8 uur per dag, vijf dagen per week), uitgedrukt in vezels per m³ (tussen haakjes in vezels/ml) gemeten met TEM.

Risiconiveau	Concentraties overeenkomend met risiconiveau voor arbeidsgerelateerde blootstelling gemeten met TEM		
	Chrysotiel in vezels per m ³ (vezels/ml)	Gemengde blootstelling aan maximaal 20% amfibool in vezels per m ³ (vezels/ml)	100% amfibool in vezels per m ³ (vezels/ml)
$4 \cdot 10^{-3}$	200 000 (0,2)	130 000 (0,13)	42 000 (0,042)
$4 \cdot 10^{-5}$	2 000 (0,002)	1 300 (0,0013)	420 (0,00042)

Toelichting tabel 20: De huidige grenswaarde is uitgedrukt in metingen met FCM: 10 000 vezels/m³ ofwel 0,01 vezels/ml; uitgedrukt in metingen met TEM, is de huidige grenswaarde: 20 000 vezels/m³ ofwel 0,02 vezels/ml.

Nota bene: de huidige Nederlandse grenswaarde voor arbeidsgerelateerde blootstelling is niet gebaseerd op een berekening van concentraties die overeenkomen met een bepaald risiconiveau.

Mesothelioom is het meest bepalende effect voor amfibool asbest. Voor chrysotiel is longkanker het meest bepalende eindpunt (de waarde voor longkanker geldt voor alle typen asbest). Voor werkgerelateerde blootstelling is de huidige Nederlandse grenswaarde 0,01 vezels/ml gemeten met FCM (0,02 vezels/ml voor metingen met TEM); deze grenswaarde geldt voor zowel chrysotiel als voor

een gemengde blootstelling aan amfibolen. De huidige Nederlandse grenswaarde voor arbeidsgerelateerde blootstelling is niet gebaseerd op een berekening van de blootstelling aan asbest die overeenkomt met een bepaald risiconiveau, maar is een bijstelling (een factor 10 lager) van de EU-norm die geldt voor chrysotiel. De voorgestelde waarden die overeenkomen met het risiconiveau van $4 \cdot 10^{-5}$ zijn beduidend lager dan de huidige Nederlandse grenswaarde.

Literatuur

- 1 Segura O, Burdorf A, Looman C. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2003; 60(1): 50-55.
- 2 Loon AJ van, Kant IJ, Swaen GM, Goldbohm RA, Kremer AM, van den Brandt PA. Occupational exposure to carcinogens and risk of lung cancer: results from The Netherlands cohort study. *Occup Environ Med* 1997; 54(11): 817-824.
- 3 Burdorf A, Siesling S, Sinninghe Damsé H. Invloed van milieublootstelling aan asbest in de regio rond Goor op het optreden van maligne mesotheliom onder vrouwen. Rotterdam/Enschede/Almelo: Erasmus MC/IKST/Ziekenhuisgroep Twente; 2005: deelrapport 2, VROM-opdracht 5040040218.
- 4 Gezondheidsraad. Briefadvies asbest. Den Haag: 2006: Publicatie nr. 2006/09.
- 5 International Social Security Association (ISSA). Production mondiale d'amiante en hausse: le devoir d'alerter. *Info Respiration* No 64. http://www.splf.org/s/IMG/pdf/Trib_libre.pdf. geraadpleegd: 26-3-2010.
- 6 RIVM. Basisdocument asbest. Bilthoven: RIVM; 1987: Rapport 758473006.
- 7 ATSDR. Toxicological profile for asbestos. Atlanta, USA: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2001.
- 8 ATSDR. Toxicological profile for synthetic vitreous fibers. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2004.
- 9 Mossman BT, Borm PJ, Castranova V, Costa DL, Donaldson K, Kleeberger SR. Mechanisms of action of inhaled fibers, particles and nanoparticles in lung and cardiovascular diseases. *Part Fibre Toxicol* 2007; 4: 4.

- 10 Stumphius J. Asbest in een bedrijfsbevolking: een onderzoek naar het voorkomen van
asbestlichaampjes en mesotheliomen op een scheepswerf en machinefabriek [Proefschrift]. Assen:
Van Gorkum; 1969.
- 11 Zielhuis RL, Versteeg JP, Planteijdt HT. Pleura mesothelioma and exposure to asbestos. A
retrospective case-control study in the Netherlands. *Int Arch Occup Environ Health* 1975; 36(1): 1-
18.
- 12 Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the
North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
- 13 Weiner SJ, Neragi-Miandoab S. Pathogenesis of malignant pleural mesothelioma and the role of
environmental and genetic factors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(1): 15-27.
- 14 Gezondheidsraad. Protocolen asbestziekten: maligne mesotheliom. Den Haag: Gezondheidsraad;
1998: 1998/10.
- 15 Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T e.a. Ecological association
between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis.
Lancet 2007; 369(9564): 844-849.
- 16 Burdorf A, Swuste P. An expert system for the evaluation of historical asbestos exposure as
diagnostic criterion in asbestos-related diseases. *Ann Occup Hyg* 1999; 43(1): 57-66.
- 17 Health Effects Institute. Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and
Synthesis of Current Knowledge. Cambridge MA, USA: HEI-Asbestos Research; 1991.
- 18 Vos I de, Lamont DW, Hole DJ, Gillis CR. Asbestos and lung cancer in Glasgow and the west of
Scotland. *BMJ* 1993; 306(6891): 1503-1506.
- 19 Bovenzi M, Stanta G, Antiga G, Peruzzo P, Cavallieri F. Occupational exposure and lung cancer risk
in a coastal area of northeastern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65(1): 35-41.
- 20 Järholm B, Larsson S, Hagberg S, Olling S, Ryd W, Toren K. Quantitative importance of asbestos as
a cause of lung cancer in a Swedish industrial city: a case-referent study. *Eur Respir J* 1993; 6(9):
1271-1275.
- 21 Karjalainen A, Anttila S, Vanhala E, Vainio H. Asbestos exposure and the risk of lung cancer in a
general urban population. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20(4): 243-250.
- 22 Straif K. The Carcinogenicity of Asbestos - Evaluations by IARC and WHO, Recent Developments
and Global Burden of Asbestos-Related Cancer. Abstract SY02-07 of paper presented during
Symposia: Asbestos - A Global Disaster in Seoul, Korea. Collection of Conference Abstracts of the
XVII World Congress on Safety and Health at Work , 28-29. 2009.
- 23 Berman DW, Crump KS. Final draft: technical support document for a protocol to assess asbestos-
related risk. Prepared for office of solid waste and emergency response. Washington DC: US
Environmental Protection Agency; 2003.
- 24 EPA. Airborne asbestos health assessment update. Research Triangle Park, NC: Environmental
Criteria and Assessment Office; 1986: EPA 600/8-84/003F.
- 25 World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen: WHO. Regional Office
for Europe; 1987: WHO Regional Publications, European Series ; No.23.
-

- 26 Tweede Kamer. Omgaan met risico's; de risicobenadering in het milieubeleid . Bijlage bij het
Nationaal Milieubeleidsplan. Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989, nr 21137-5. Den
Haag: SDU; 1989.
- 27 Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to
asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000; 44(8): 565-601.
- 28 Stayner L, Smith R, Bailer J, Gilbert S, Steenland K, Dement J e.a. Exposure-response analysis of
risk of respiratory disease associated with occupational exposure to chrysotile asbestos. *Occup
Environ Med* 1997; 54(9): 646-652.
- 29 Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure, smoking, and neoplasia. *JAMA* 1968;
204(2): 106-112.
- 30 Liddell FD. The interaction of asbestos and smoking in lung cancer. *Ann Occup Hyg* 2001; 45(5):
341-356.
- 31 Liddell FD, Armstrong BG. The combination of effects on lung cancer of cigarette smoking and
exposure in quebec chrysotile miners and millers. *Ann Occup Hyg* 2002; 46(1): 5-13.
- 32 Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models
of carcinogenesis and risk assessment. *Br J Cancer* 1982; 45(1): 124-135.
- 33 Berman DW, Crump KS. Update of potency factors for asbestos-related lung cancer and
mesothelioma. *Crit Rev Toxicol* 2008; 38 Suppl 1: 1-47.
- 34 Gezondheidsraad. Toetsing van een ontwerp-basisdocument. Den Haag: Gezondheidsraad; 1988:
Publicatie nr. 1988/21.
- 35 National Research Council. Asbestiform Fibers: Nonoccupational Health Risks. Washington D.C.:
National Academy Press; 1984.
- 36 WHO. Air quality guidelines for Europe, second edition. WHO regional publications http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4. geraadpleegd: 4-6-2009.
- 37 Consumer Product Safety Commission (CPSC). Chronic Hazard Advisory Panel on Asbestos.
Washington: Directorate for Health Sciences, The Commission; 1983: Report no 83-004.
- 38 Dement JM, Harris J, Symons MJ, Shy CM. Exposures and mortality among chrysotile asbestos
workers. Part II: mortality. *Am J Ind Med* 1983; 4(3): 421-433.
- 39 McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald J. Dust exposure and mortality in an American
chrysotile textile plant. *Br J Ind Med* 1983; 40(4): 361-367.
- 40 Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, Clayton R, Goffe T. Relationship of mortality to measures of
environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 1985; 29(3): 305-
355.
- 41 McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald JC. Dust exposure and mortality in an American
factory using chrysotile, amosite, and crocidolite in mainly textile manufacture. *Br J Ind Med* 1983;
40(4): 368-374.
- 42 Berry G, Newhouse ML. Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos. *Br J
Ind Med* 1983; 40(1): 1-7.
-

- 43 McDonald AD, Fry JS, Woolley AJ, McDonald JC. Dust exposure and mortality in an American
chrysotile asbestos friction products plant. *Br J Ind Med* 1984; 41(2): 151-157.
- 44 McDonald JC, Liddell FD, Gibbs GW, Eyssen GE, McDonald AD. Dust exposure and mortality in
chrysotile mining, 1910-75. *Br J Ind Med* 1980; 37(1): 11-24.
- 45 Nicholson WJ, Selikoff IJ, Seidman H, Lillis R, Formby P. Long-term mortality experience of
chrysotile miners and millers in Thetford Mines, Quebec. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 11-21.
- 46 Rubino GF, Piolatto G, Newhouse ML, Scansetti G, Aresini GA, Murray R. Mortality of chrysotile
asbestos workers at the Balangero Mine, Northern Italy. *Br J Ind Med* 1979; 36(3): 187-194.
- 47 Seidman H. Short-term asbestos work exposure and long-term observation. In: [Docket of current
rulemaking for revision of the asbestos (dust) standard]. Washington D.C.: U.S. Department of Labor,
Occupational Safety and Health Administration; 1984:
- 48 Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality Experience of Insulation Workers in the United
States and Canada, 1943-1976. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330(1): 91-116.
- 49 Henderson VL, Enterline PE. Asbestos exposure: factors associated with excess cancer and
respiratory disease mortality. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1979; 330(1 Health
Hazards of Asbestos Exposure): 117-126.
- 50 Weill H, Hughes J, Waggenspack C. Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk
in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(2): 345-354.
- 51 Finkelstein MM. Mortality among long-term employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Br J
Ind Med* 1983; 40(2): 138-144.
- 52 Newhouse ML, Berry G, Wagner JC, Turok ME. A study of the mortality of female asbestos workers.
Br J Ind Med 1972; 29(2): 134-141.
- 53 Liddell FDK. Some new and revised risk extrapolations from epidemiological studies on asbestos
workers. Munich: Medizin Verlag; 1984.
- 54 Aroesty J, Wolf K. Risk from exposure to asbestos. *Science* 1986; 234(4779): 923.
- 55 Breslow L, Brown S. Risk from exposure to asbestos (letter, response). *Science* 1986; 234: 923.
- 56 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on
male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519.
- 57 Doll R, Peto J. Asbestos: effects on health of exposure to asbestos. London: H.M. Stationary Office;
1985.
- 58 Tweede Kamer. Beleidsnotitie asbest in het milieu. Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan.
Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1990-1991, nr 21137-96. Den Haag: SDU; 1991.
- 59 WHO. Determination of airborne fibre number concentrations. A recommended method, by
phase-contrast optical microscopy (membrane filter method), Geneva. 1997.
- 60 ACGIH. 1999 TLVs and BEIs based on the documentation of the Threshold Limit Values for
chemical substances and physical agents & Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH (USA):
ACGIH; 1999.
-

- 61 Verma DK CN. Relationships between phase contrast microscopy and transmission
electron microscopy results of samples from occupational exposure to airborne chrysotile asbestos.
AmInd Hyg Assoc J 1995; 56: 866-873.
- 62 Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and
occupational exposures. *Occup Environ Med* 1998; 55(10): 651-656.
- 63 Dodic Fikfak M, Kriebel D, Quinn MM, Eisen EA, Wegman DH. Dust exposure and mortality in
chrysotile mining, 1910-1975. *Br J Ind Med* 2007; 37: 11-24.
- 64 Reid A, Heyworth J, de Klerk NH, Musk B. Cancer incidence among women and girls
environmentally and occupationally exposed to blue asbestos at Wittenoom, Western Australia. *Int J*
Cancer 2008; 122(10): 2337-2344.
- 65 Yano E, Wang ZM, Wang XR, Wang MZ, Lan YJ. Cancer mortality among workers exposed to
amphibole-free chrysotile asbestos. *Am J Epidemiol* 2001; 154(6): 538-543.
- 66 Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort
mortality and exposure-response. *Occup Environ Med* 2007; 64(9): 616-625.
- 67 McDonald JC, Harris J, Armstrong B. Mortality in a cohort of vermiculite miners exposed to fibrous
amphibole in Libby, Montana. *Occupational & Environmental Medicine* 2004; 61(4): 363.
- 68 Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, Scheele P, Jakobsson R, Plato N. Low-dose exposure to
asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based
case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002; 155(11): 1016-1022.
- 69 Liddell FDK, McDonald AD, McDonald JC. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile
miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. *Ann Occup Hyg* 1997; 41(1): 13-
36.
- 70 Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, Pira E, Decarli A, Peto J. An update of cancer mortality among
chrysotile asbestos miners in Balangero, northern Italy. *British Journal of Industrial Medicine* 1990;
47(12): 810.
- 71 Berry G, de Klerk NH, Reid A, Ambrosini GL, Fritschi L, Olsen NJ e.a. Malignant pleural and
peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom, Western
Australia. *British Medical Journal* 61[4]. 2004. *Occupational and Environmental Medicine*.
- 72 Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-
response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med* 1986;
10(5-6): 479-514.
- 73 Levin JL, McLarty JW, Hurst GA, Smith AN, Frank AL. Tyler asbestos workers: mortality
experience in a cohort exposed to amosite. *Occupational & Environmental Medicine* 1998; 55(3):
155.
- 74 Sullivan PA. Vermiculite, respiratory disease, and asbestos exposure in Libby, Montana: Update of a
cohort mortality study. *Environmental Health Perspectives* 2007; 115(4): 579.
- 75 Finkelstein MM. Mortality among employees of an Ontario asbestos-cement factory. *Am Rev Respir*
Dis 1984; 129(5): 754-761.
-

- 76 Hughes JM, Weill H, Hammad YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *British Journal of Industrial Medicine* 1987; 44(3): 161.
- 77 Albin M, Jakobsson K, Attewell R, Johansson L, Welinder H. Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *British Journal of Industrial Medicine* 1990; 47(9): 602.
- 78 Lacquet LM, van der Linden L, Lepoutre J. Roentgenographic lung changes, asbestosis and mortality in a Belgian asbestos-cement factory. *IARC Sci Publ* 1980; 30: 783-793.
- 79 Enterline PE, Hartley J, Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *British Journal of Industrial Medicine* 1987; 44(6): 396.
- 80 Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 643(1 The Third Wave of Asbestos Disease: Exposure to Asbestos in Place-Public Health Control): 1-14.
- 81 Stayner L, Kuempel E, Gilbert S, Hein M, Dement J. An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. *Occup Environ Med* 2008; 65(9): 613-619.
- 82 Loomis D, Dement JM, Wolf SH, Richardson DB. Lung cancer mortality and fibre exposures among North Carolina asbestos textile workers. *Occup Environ Med* 2009; 66(8): 535-542.
- 83 Dement JM, Harris RL, Jr., Symons MJ, Shy CM. Exposures and mortality among chrysotile asbestos workers. Part I: exposure estimates. *Am J Ind Med* 1983; 4(3): 399-419.
- 84 Dement JM, Kuempel E, Zumwalde RD, Smith R, Stayner LT, Loomis D. Development of a fibre size-specific job-exposure matrix for airborne asbestos fibres. *Occup Environ Med* 2008; 65: 605-612.
- 85 Stayner LT, Dankovic DA, Lemen RA. Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk: a review of the amphibole hypothesis. *Am J Publ Health* 1996; 86(2): 179-186.
- 86 Aurand K, Kwsaurand KWS. Gesundheitliche Risiken von Asbest. Eine Stellungnahme des Bundesgesundheitsamtes Berlin. Health risks of asbestos. A position paper of the Federal Health Office, Berlin]. Berlin, Dietrich Reimer Verlag, 1981 (BgA-Berichte, No. 4/81). 2010.
- 87 Schneiderman MS. Assessment of risks posed by exposure to low levels of asbestos in the general environment. Berlin, Dietrich Reimer Verlag, 1981; (BgA-Bericht, No. 4/81). 2010.
- 88 Goldbohm RA, Tielemans EL, Heederik D, Rubingh CM, Dekkers S, Willems MI e.a. Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 44(3): 294-310.
- 89 Enterline PE. Cancer produced by nonoccupational asbestos exposure in the United States. *J Air Pollut Control Assoc* 1983; 33(4): 318-322.
- 90 Bourdes V, Boffetta P, Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(5): 411-417.
- 91 Newhouse ML, Thompson H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. 1965. *Br J Ind Med* 1993; 50(9): 769-778.
-

- 92 Schneider J, Rodelsperger K, Pohlabein H, Weitowitz HJ. Environmental and indoor air exposure to asbestos fiber dust as a risk and causal factor of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1996; 199(1): 1-23.
- 93 Maule MM, Magnani C, Dalmaso P, Mirabelli D, Merletti F, Biggeri A. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ Health Perspec* 2007; 115(7): 1066-1071.
- 94 Vlaanderen J, Vermeulen R, Heederik D, Kromhout H; ECNIS Integrated Risk Assessment Group, European Union Network Of Excellence. Guidelines to evaluate human observational studies for quantitative risk assessment. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1700-5. 2008 Aug 12.

A	De adviesaanvragen
B	De commissie
C	Commentaar op het Openbare Concept
D	Sterftecijfers en overlevingstabel
E	Milieublootstelling en asbestgerelateerde gezondheidsrisico's
F	Berekening K_L -waarden
G	Overzichtstabel van de blootstellingvariabelen voor alle cohorten

Bijlagen

De adviesaanvragen VROM en SZW

Gedateerd 24 mei 2006 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende brief (kenmerk SAS/DBU/2006271785) van de staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Orening en Milieubeheer (VROM):

Geachte Voorzitter,

Op 2 februari 2006 heb ik u verzocht om na te gaan of de bevindingen van het onderzoek van het Erasmus MC naar het voorkomen van niet beroepsgebonden mesotheliomslachtoffers in de regio rond Goor een herziening van het Maximaal Toelaatbaar Risico (MTR) en het Verwaarloosbaar Risico (VR) noodzakelijk maken.

Uit uw advies van 9 mei jl. blijkt dat de Gezondheidsraad van oordeel is dat het onderzoek naar het voorkomen van niet beroepsgebonden mesotheliomslachtoffers van goede kwaliteit is. Tevens heeft u in uw advies aangegeven dat op basis van het onderzoek van het Erasmus MC het niet mogelijk is om het MTR- en VR-waarden te evalueren (waarbij u terecht opmerkt dat dit ook niet de bedoeling van het onderzoek van Erasmus MC was). Wel concludeert u in uw advies dat er sinds 1987 nieuwe kennis en inzicht voorhanden zijn gekomen die eventueel wel aanleiding geven tot herziening. Hierbij noemt u met name een meta-analyse van Hodgson en Darnton uit 2000 en een rapport van de EPA uit 2003.

Ik dank u voor de adequate beantwoording van mijn verzoek en neem met instemming kennis van uw advies. Op basis daarvan verzoek ik u, conform uw aanbeveling, een onderzoek uit te laten voeren

door de commissie Beoordeling van Carcinogeniteit van Stoffen van de Gezondheidsraad naar een (eventuele) herziening van de bestaande MTR- en VR- waarden voor asbest.

Hoogachtend,

w.g. de staatssecretaris van VROM

Gedateerd 8 september 2006 ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende brief (kenmerk: ARBO/P&G/2006/72643) van de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW):

Geachte heer Knottnerus

Op 9 mei 2006 stuurde u mij ter kennisneming een exemplaar van het briefadvies "Asbest" toe. De Staatssecretaris van VROM heeft u in reactie op dit briefadvies-verzoekt onderzoek uit te voeren naar een (eventuele) herziening van de bestaande normen voor asbest en hierover medio 2007 te adviseren.

Het onderzoek naar VROM-normen kan ook voor het Arbobeleid van belang zijn. Daarom wil ik u verzoeken om bij uw advisering ook de voor arbeidsgebonden asbestblootstelling relevante factoren mee te nemen in uw onderzoek. Ik denk daarbij in ieder geval aan:

- de in het Arbobeleid voor kankerverwekkende stoffen gehanteerde risicobenadering en de relevante risiconiveau's,
- de te gebruiken conversiefactor voor meetmethoden,
- de duur van de blootstelling,
- relevante blootstelling aan de verschillende typen vezels in (de meest voorkomende) arbeidssituaties,
- relevante blootstelling aan verschillende vezellengtes in (de meest voorkomende) arbeidssituaties.

Hoogachtend,

de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,

w.g. (H.A.L. van Hoof)

De commissie

-
- prof. dr. G.J. Mulder, *voorzitter*
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden, Leiden
 - dr. R.B. Beems
toxicologisch patholoog, voorheen werkzaam bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr. P.J. Boogaard
toxicoloog, Shell International BV, Den Haag
 - mr. J.J.A.M. Brokamp
Sociaal-Economische Raad, Den Haag, adviseur
 - prof. dr. A Burdorf, hoogleraar arbeidsepidemiologie, Erasmus Universiteit Rotterdam
 - prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
hoogleraar gezondheidsrisicoanalyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
 - dr. ir. R. Houba
arbeidshygiënist, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen, Utrecht
 - dr. D.W.G. Jung, *adviseur*
ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer, Den Haag
-

- prof. dr. L.A.L.M. Kiemeney
hoogleraar kankerepidemiologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
 - prof. dr. H. Van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit van Maastricht; Laboratorium voor Toxicologie, Pathologie en Genetica, RIVM, Bilthoven
 - dr. T.M. Pal
bedrijfsarts, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam
 - prof. dr. A.H. Piersma
hoogleraar reproductie en ontwikkelingstoxicologie, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. H.P.J te Riele
hoogleraar moleculaire biologie, Nederlands Kanker Instituut - Antonie van Leeuwenhoek, Amsterdam
 - prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens
hoogleraar toxicologie, Wageningen Universiteit en Researchcentrum, Wageningen
 - dr. H. Roelfzema, *adviseur*
ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
 - prof. dr. ir. T. Smid
bijzonder hoogleraar arbeidsomstandigheden, VUmc, Amsterdam en adviseur arbeidsomstandigheden, KLM Health Services, Schiphol-Oost
 - dr. G.M.H. Swaen
epidemioloog, Dow Benelux NV, Terneuzen
 - dr. ir. R.C.H. Vermeulen
epidemioloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
 - drs A.A. Vijlbrief, *adviseur*
ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag
 - dr. J.H. van Wijnen
epidemioloog, voorheen werkzaam bij de GGD Amsterdam, Amsterdam
 - prof. dr. R.A. Woutersen
hoogleraar translationele toxicologie, TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
 - drs. P.B. Wulp
bedrijfsarts, Arbeidsinspectie, Groningen
 - prof. dr. N. van Zandwijk
hoogleraar longziekten, Asbestos Diseases Research Institute, Sydney, Australië
 - drs J.W. Dogger, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Commentaar op het Openbare Concept

In 2009 is een concept van het advies openbaar gemaakt. De volgende personen of instellingen hebben commentaar geleverd op het conceptadvies:

- Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), Maisons-Alfort cedex, France
- W. Berman, Aeolus, Inc., Albany, USA
- J.H.M van Cleemput, in opdracht van Eternit Fabrieken B.V, Goor
- C. Hegger, GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam
- B. Sjögren, Karolinska Institutet, Stockholm
- J. Tempelman, TNO, Utrecht
- C Waasdorp, NRVD, Arnhem
- R.D. Zumwalde, M. Harper, M. Heins en P Sullivan, Centers of Disease Control: National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, USA

Sterftecijfers en overlevingstabel

De sterfte is berekend op basis van sterftecijfers voor mesotheliom en longkanker naar vijf- jaar-leeftijdscategorieën verkregen via het Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl) en de Vereniging van Integrale Kankercentra (www.ikc-net.nl). Gebruik is gemaakt van de sterftecijfers van 2003 naar leeftijd en geslacht. Rates voor vrouwen en mannen zijn gemiddeld, zodat de berekeningen het populatiegemiddeld- risico beschrijven. Om minder scherpe overgangen te krijgen tussen de leeftijdscategorieën zijn de sterftecijfers gesmoothed; deze gemodelleerde sterftecijfers zijn in de analyse gebruikt.

De rates (sterfte per 100 000 persoonjaren) zijn in een zogenaamde overlevingsanalyse gebruikt⁸⁸, vergelijkbaar met hoe dit is gebeurd in recente adviezen van de commissie GBBS. Een dergelijke analyse kan worden voorgesteld als twee cohorten (in dit geval met een omvang van 100 000 personen), die vanaf de geboorte worden gevolgd. In de berekening van het levenslange risico als gevolg van milieubelasting wordt uitgegaan van een eerste blootstelling gedurende het eerste levensjaar. Voor een beroepsmatige blootstelling wordt er vanuit gegaan dat de blootstelling van het cohort op 20-jarige leeftijd start en tot 60-jarige leeftijd duurt. Het cohort neemt van jaar tot jaar in omvang af, door sterfte als gevolg van de doodsoorzaak waarin men is geïnteresseerd, maar ook door andere doodsoorzaken; het cohort wordt tot 100-jarige leeftijd gevolgd.

Het eerste cohort is niet blootgesteld, het tweede is blootgesteld aan asbest, waardoor de sterfte als gevolg van longkanker of mesotheliom in dit cohort enigszins verhoogd is.

Uitgaande van een bepaalde gemiddelde vezelblootstelling per jaar, bouwt voor ieder jaar dat iemand in het cohort is blootgesteld aan asbestvezels de cumulatieve blootstelling op. In deze benadering wordt met cumulatieve blootstelling gewerkt omdat in onderzoek onder hoog aan asbest blootgestelde werknemers altijd met de cumulatieve blootstelling wordt gerekend, en omdat de formules op cumulatieve blootstelling zijn gebaseerd. Aan de hand van deze voor ieder jaar berekende cumulatieve blootstelling, en de veronderstelde blootstelling-responsrelatie die uit de literatuur is afgeleid tussen asbest en de sterfte aan longkanker of mesotheliom, wordt het aantal extra gevallen in ieder jaar, bij voortschrijdende leeftijd berekend. Aan de hand van deze informatie wordt allereerst per jaar het additioneel risico op overlijden als gevolg van blootstelling aan asbest berekend en vervolgens het levenslange additioneel risico op overlijden als gevolg van de blootstelling.

Milieublootstelling en asbestgerelateerde gezondheidsrisico's

Al in de jaren tachtig van de vorige eeuw is gesuggereerd dat milieublootstelling aan asbest voor mogelijk wel een derde van de mesotheliomsterfte verantwoordelijke zou kunnen zijn.⁸⁹ Deze mesotheliomgevallen zouden dan samenhangen met blootstelling aan asbest in de woonomgeving en in het algemene milieu in de nabijheid van asbestverwerkende en -producerende bedrijven én natuurlijke asbestbronnen in gebieden waar asbest aan de oppervlakte komt. Bourdes e.a.⁹⁰ hebben alle tot dan toe beschikbare onderzoeken geanalyseerd en concludeerden dat blootstelling in de huishouding met een 4-24-voudig verhoogd risico samenhang, tegen een factor 5-9 voor milieublootstelling in de omgeving. In verschillende gevallen ging het om asbestblootstelling die samenhang met lokale bedrijvigheid.^{91,92}

De Nederlandse observaties die door Burdorf e.a. worden beschreven, passen in bovenstaand beeld.³ Ook in Nederland is in de nabijheid van voormalige asbestindustrieën een verhoogd risico op het optreden van mesotheliom geconstateerd. Uit het eerste deelrapport blijkt dat de incidentie van pleura mesotheliom (longvlieskanker) onder vrouwen en mannen in het gebied rond Goor respectievelijk bijna vijf en twee keer zo hoog is als in de rest van Nederland. Dit geeft een sterke aanwijzing dat milieublootstelling aan asbest een belangrijke rol heeft gespeeld bij de sterk verhoogde incidentie van longvlieskanker in het risicogebied. Dit geldt met name voor vrouwen, aangezien die doorgaans minder

aan asbest zijn blootgesteld bij het uitoefenen van een beroep. In het tweede deelrapport wordt geconcludeerd dat asbestblootstelling in het milieu, namelijk door met asbest verharde wegen en erven, in de periode 1989-2003 bij vijftien vrouwen de (meest waarschijnlijke) oorzaak is voor het optreden van longvlieskanker.

De Nederlandse ervaringen worden bevestigd door een zeer recent Italiaans onderzoek.⁹³ Hierin wordt beschreven dat omwonenden een 5-15-voudig verhoogd risico op mesothelioom hadden (103 cases) in vergelijking met 272 controles in een goed opgezet patiënt-controleonderzoek. Het risico nam pas af bij een afstand tot het bedrijf van meer dan 10 kilometer. Vóór sluiting van het bedrijf, en in de jaren daarna, zijn metingen uitgevoerd in de omgevingslucht. Dicht bij de fabriek (afstand circa 400 meter) werden niveaus rond 11 000 vezels/m³ gemeten en op grotere afstand 4 500 vezels/m³ (1 500 m) en 1 000 vezels/m³ (verst gelegen stedelijk gebied). De metingen zijn uitgevoerd met ScanningElektronenMicroscopie (SEM). Dit onderzoek is opvallend omdat in de analyses de relaties tussen milieublootstelling en mesothelioom optimaal is gecorrigeerd voor de beroepsmatige blootstelling en de blootstelling aan asbest in de woonomgeving. De onderzoekers concluderen dat mogelijk secundaire asbestblootstelling een belangrijke rol speelt. Omwonenden zijn vermoedelijk niet alleen aan vezels uit de lucht direct afkomstig van de fabriek blootgesteld geweest. Het is onwaarschijnlijk dat deze vezels op meer dan honderden meters tot een kilometer nog tot een verhoogd risico hebben kunnen leiden. Asbestblootstelling door transport naar de fabriek door de regio, transport tussen een opslagcentrum en fabriek door de regio, vermenging van cementresten met grond als wegverharding in de regio, en gebruik van gemalen asbestcement voor isolatie, kunnen mogelijk verklaren waarom het risico op mesothelioom pas op meer dan 10 kilometer afnam tot het achtergrondniveau.

Anderzijds zijn in dit Italiaanse onderzoek de niveaus in de buitenlucht relatief laag. Evenals in geval van het Nederlandse onderzoek moet worden geconstateerd dat sprake is van een verhoogd risico. Bij welke blootstellingsniveaus dit verhoogde risico is opgetreden, is niet duidelijk. De beperkte meetreeks van buitenluchtmetingen geeft een te onvolledig beeld van de werkelijke blootstelling van omwonenden op verschillende afstanden van het bedrijf. Derhalve zijn risicoanalyses op basis van deze gegevens niet mogelijk. Echter, tegelijkertijd geven deze onderzoeksresultaten aan dat een verhoogd risico mogelijk bij een relatief lage expositie optreedt (waarschijnlijk beduidend lager dan de laagste waarnemingen die wijzen op associaties tussen mesothelioom en asbest bij arbeidsgereleerd blootgestelden).

Berekening K_L -waarden

De gebruikte K_L -waarden zijn voor ieder onderzoek opnieuw berekend op basis van de geëxtraheerde informatie voor ieder onderzoek (zoals die systematisch is weergegeven in Berman en Crump (2008), Berman en Crump (2003) of indien noodzakelijk, de oorspronkelijke publicatie van het onderzoek). De K_L -waarden uit Berman e. a. (2008) zijn niet overgenomen omdat in dat onderzoek de regressielijnen niet door $RR=1$ (of $SMR=100$) zijn geforceerd, hetgeen voor dit soort risicoanalyses wel gebruikelijk is (zie ook paragraaf 5.3). Afhankelijk van de associatiemaat (*Standardized Mortality Ratio (SMR)*, *Relatief Risico (RR)* of *Odds Ratio (OR)*) in de afzonderlijke onderzoeken is een voor die maten gebruikelijke regressietechniek gebruikt. Er is gekozen voor verschillende regressietechnieken omdat bij onderzoeken waarin de effecten zijn uitgedrukt met de SMR men aan de hand van de algemene bevolking uitrekent wat de verwachte sterfte is, terwijl bij patiënt-controle onderzoeken of cohorten met een interne analyse de verwachte sterfte onbekend is. Voor de SMR onderzoeken is een regressie-analyse met SAS-software uitgevoerd met het geobserveerde aantal longkanker gevallen als Poisson-verdeelde afhankelijke variabele en de blootstelling als onafhankelijke variabele. De regressielijn is door een intercept geforceerd (bij *cumulatieve blootstelling* 0, $SMR=100$). Voor de onderzoeken op basis van een *Relatief Risico of Odds Ratio* is de K_L -waarde berekend door een lineaire regressieanalyse uit te voeren van de RR of OR op de cumulatieve blootstelling, gewogen voor $1/[\text{standaard fout}(RR)]^2$ Indien de standaardfout niet in de

oorspronkelijke publicatie was gegeven, is deze afgeleid van het betrouwbaarheidsinterval van RR of OR.

De commissie heeft voorafgaand aan de meta-analyse voor alle cohorten met eenzelfde methode de K_L -waarden opnieuw berekend. Uit een zogeheten Q-toets blijkt dat tussen de onderzoeken duidelijk heterogeniteit bestaat: de variatie in K_L -waarden tussen onderzoeken is groter dan op basis van het toeval verwacht mag worden. Dit duidt erop dat andere factoren dan alleen toeval de variatie in K_L -waarden bepalen, zoals bijvoorbeeld verschillen in de kwaliteit van de onderzoeken.

**Overzichtstabel van de
blootstellingvariabelen voor alle
cohorten**

Cohort	Primary reference	Fibre type	Amphibole fraction (range)**	Conversion factor	Units in fibres	Cumulative exposure categories (f-yr/ml)		
						Mean of lowest; highest	Ratio highest: lowest	
1	Quebec mines and mills	Liddell e.a. 1997	Chry	1.0 (0-4)	I	N	4.71; 4710	1000
2	Italian mine and mill (Balangero)	Piolatto e.a. 1990	Chry	0.3 (0.1-0.5)	N/A	Y	50; 600	12
3	Connecticut friction products plant	McDonald e.a. 1984	Chry	0.5 (0-2)	E	N	15; 330	22
4*	New Orleans cement plants*	Hughes e.a. 1987	Chry	1 (0-2)	I	N	4.2; 229.6	55
5	South Carolina textile plant	Hein e.a. 2007	Chry	0.5 (0-2)	I	Y	0.4 ; 185.1	463
6*	South Carolina textile plant*	McDonald 1983	Chry	0.5 (0-2)	I	N	30; 660	22
7	Wittenoom, Australia, mining and milling	Berry e.a. 2004	Croc	97 (95-100)	N/A	Y	0.11; 219.2	1993
8	Patterson, NJ, insulation manufacture	Seidman e.a. 1986	Am	97 (95-100)	N/A	Y	3; 375	125
9	Tyler, Texas, insulation manufacture	Levin e.a. 1998	Am	97 (95-100)	E	Y	11.25; 337.5	30
10	Libby, Montana, Vermiculite mines and mills	Sullivan 2007	Tre	97 (95-100)	I	N	2.25; 150	67
11*	Libby, Montana, Vermiculite mines and mills*	McDonald e.a. 2004	Tre	97 (95-100)	I	Y	8.6; 393.8	46
12	British friction product factory (Ferodo)	Berry and Newhouse 1983	Mix	0.5 (0-2)	N/A	Y	4.5; 228	51
13	Ontario cement factory	Finkelstein 1984	Mix	30 (10-50)	E	Y	15; 200	13
14	New Orleans cement plants	Hughes e.a. 1987	Mix	5 (2-15)	I	N	(Plants 1/2) 5.6/4.2; 256/229	55/46
15	Swedish cement plant	Albin e.a. 1990	Mix	3 (0-6)	I	Y	3.1 ; 88.2	28
16	Belgium cement plant	Laquet e.a. 1980	Mix	10	N/A	Y	24.5; 2400	29
17	U.S. factory retirees (Johns Manville)	Enterline e.a. 1986	Mix	(0-100)	E	N	182.3; 698.7	16
18	U.S. (& Canada) insulation workers	Selikoff and Seidman 1991	Mix	50 (25-75)	E	N	37.5; 375	10
19	Pennsylvania textile plant	McDonald e.a. 1983	Mix	8 (3-15)	E	N	15; 330	22
20	Rochedale, England textile plant	Peto e.a. 1985	Mix	5 (2.5-15)	I	Y	5.92; 256.57	43
21	Stockholm County population	Gustavsson e.a. 2002	Mix	unknown	N/A	Y	0.56; 8.80	>100

Recruitment	End of follow-up	Start of expos.	Start of impinger/ other measurements (year)	Start of PCM meas. (year)	Measurement coverage (%)		
					Total	PCM	LaggedCE
born 1891-1920	1992	~1904	1948-66	-	>20%	0%	CE 'til age 55
1946-87	1946-87	1916	Simulation of earlier conditions	1969	26%	26%	CE
1913-59	1977	1913	1930 (No meas. 1940-70)	1970	50-70%	10%	CE
1942-69 (plant 2)	1982 or age 80	1920s	1952-69	1970	55%	25%	CE10
1940-65 exposed	2001	1896	1930-71	1965	100%	>4%	CE10
1938-1958 exposed	1977	~1920	1930-71	1965	100%	0%	CE10
1943-66	2000	1943	1948-58	1966 survey	88%	< 5%	CE
1941-45	1941-82	1941-45	No factory meas. ***	-	0%	0%	CE5 (mean CE35)
1954-72	1993	1954	1967, 70, 71 surveys	-	28%	0%	CE10
1935-81	2001	1923	1950-69	1967-82	67%	33%	CE15
1940-63	1998	1923	1944-69	1970-74	75%	10%	CE10
1941-77	1942-79	1910/1922	Simulation of earlier conditions	1967	>18%	18%	CE
1948-59	1977 or 1981	1948	1949	1969	70-80%	30%	CE (mean CE23)
Plant 1: 1942-69; Plant 2: 1937-69	1982 or age 80	1920s	1952-69	1969	55%	25%	CE10
1907-77	1927-86	1907-78	1956-69	1969	31%	13%	CE
1963-77	1977	1928	No meas., estimated back to 1928	1970-76	12%	12%	CE
retired 1941-67	1980	1920	~1955	-	40%	0%	CE
1907-66	1967-86	~1915	-	-	0%	0%	~CE10
1959	1977	~1920	1930-39, >1956	1967	75%-80%	18%	CE10
1933-74	1983	1933	1951-64	1965	<64%	36%	CE5
1950-1990 lived in city	1985-90 cases identified	-	-	1969-73	10%	10%	CE

Toelichting bij tabel van de blootstellingvariabelen voor alle cohorten.

Het onderzoek van Hughes (1987) is één maal meegenomen onder de categorie 'mixed' omdat geen onderscheid gemaakt kon worden tussen het deel van de werknemers dat werkt met alleen chrysotiel en het deel dat werkt met asbest-mengsels (onderzoek 4 in de bijlage).

Predominant fiber type: Chry=Chrysotile, Croc=Crocidolite, Am=Amosite, Tre=Tremolite, Mix=Mixed.

Conversion factor indicates whether measurements of particles (mppcf) were converted to fibers/ml with an I=internally, or E=externally derived conversion factor based

on paired measurements or a generic factor, respectively.

Lagged CE indicates whether exposures in the CEx years previous to follow-up were discarded.

* Duplicates excluded from meta-analysis.

** From Berman and Crump (2008b), Table 3.

*** Estimated based on measurements taken 1967-71 at similar plants in Texas and Pennsylvania, which used the same products and machinery.