



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chrom-6

Indeling in categorieën van causaliteit in
relatie tot chrom-6-blootstelling

RIVM Rapport 2018-0166

E.V.S. Hessel | Y.C.M. Staal |

A.H. Piersma | J. Ezendam



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Indeling in categorieën van causaliteit in
relatie tot chroom-6-blootstelling

RIVM Rapport 2018-0166

Colofon

© RIVM 2018

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2018-0166

E.V.S. Hessel (auteur), RIVM

Y.C.M. Staal (auteur), RIVM

A.H. Piersma (auteur), RIVM

J. Ezendam (auteur), RIVM

Contact:

Ellen Hessel

Centrum voor Gezondheidsbescherming (GZB), RIVM

Ellen.hessel@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de gemeente Tilburg in het kader van het project "Gezondheidsonderzoek Chroom 6 werkzaamheden tROM Tilburg"

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Voorwoord

Dit rapport maakt onderdeel uit van een serie van tien rapporten over het onderzoek naar chroom-6 bij tROM Tilburg. Dit rapport bevat geen afzonderlijke publiekssamenvatting. Een overkoepelende publiekssamenvatting van de tien rapporten is te vinden op de website van het RIVM:

“Chroom-6 bij tROM Tilburg: gezondheidsrisico’s en verantwoordelijkheden.

Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen (RIVM Rapport 2018-0164)”

Inhoudsopgave

1	Samenvatting — 7
2	Inleiding/Achtergrond — 9
3	Materiaal en methoden — 13
3.1	Evaluaties van internationale instanties en officiële organen — 13
3.2	Aanvullend literatuuronderzoek — 13
3.2.1	Zoekstrategie — 13
3.2.2	Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening — 13
3.2.3	Inclusie – exclusie criteria volledige tekst artikelen — 13
3.2.4	Gegevens verzamelen — 14
3.2.5	Indeling in categorieën & ‘weight of evidence’ — 14
3.2.6	Expertworkshop — 16
3.2.7	Klankbordgroep — 16
4	Resultaten — 17
4.1	Carcinogene effecten — 17
4.1.1	Kanker in het algemeen — 17
4.1.2	Longkanker — 17
4.1.3	Neus- en neusbijholtekanker — 18
4.1.4	Kanker van het strottenhoofd — 19
4.1.5	Maagkanker — 20
4.1.6	Darmkanker — 21
4.2	Nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen — 22
4.2.1	Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren — 22
4.2.2	Luchtwegallergie en andere immuneeffecten op de luchtwegen — 22
4.3	Huidaandoeningen — 25
4.3.1	Huidirritatie — 25
4.3.2	Huidallergie — 26
4.4	Andere aandoeningen van het afweersysteem — 27
4.5	Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling — 30
4.5.1	Effecten op de voortplanting — 30
4.5.2	Effecten op de prenatale ontwikkeling — 31
4.5.3	Effecten bij borstvoeding — 32
4.6	Effecten op het maag-darmkanaal — 33
4.7	Effecten op het bloed — 34
4.8	Effecten op de lever — 35
4.9	Effecten op de nieren — 36
4.10	Effecten op het centrale zenuwstelsel — 37
4.11	Effecten op hart- en bloedvaten — 38
4.12	Effecten van chroom-6 op het gebit — 39
5	Conclusie — 41
6	Dankwoord — 45
7	Referenties — 47

1 Samenvatting

Chroom-6-verbindingen vormen een grote groep chemische stoffen met verschillende chemische eigenschappen die voor diverse toepassingen worden gebruikt. Daarom kunnen mensen via verschillende bronnen aan chroom-6-verbindingen worden blootgesteld. Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 vindt voornamelijk plaats via inademing en via huidcontact. In dit rapport zijn ziekten en nadelige gezondheidseffecten ingedeeld op basis van de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6-verbindingen. De indeling is gebaseerd op reeds bestaande wetenschappelijke gegevens uit studies bij mensen en proefdieren. De indeling luidt als volgt: 1) chroom-6 kan de ziekte veroorzaken bij mensen, 2) chroom-6 wordt ervan verdacht de ziekte te kunnen veroorzaken bij mensen 3) het is nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen en 4) het is niet waarschijnlijk dat chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen. Bij de indeling werd alleen rekening gehouden met *irreversibele* nadelige gezondheidseffecten.

Chroom-6 kan longkanker, neus- en neusbijholtekanker, perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, chronische longziekten (zoals COPD, longfibrose), chroom-6 gerelateerde allergisch astma, allergische rhinitis en allergisch contacteczeem veroorzaken bij mensen. Chroom-6 wordt er tevens van verdacht maagkanker te kunnen veroorzaken bij mensen.

Uit dierstudies is gebleken dat chroom-6-verbindingen nadelige effecten kunnen veroorzaken op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling. Er waren echter onvoldoende gegevens beschikbaar bij mensen om te kunnen concluderen of deze bevindingen uit dierstudies ook relevant zijn voor mensen op de werkplek. Daarom is tijdens de workshop met experts geconcludeerd dat het nog onvoldoende duidelijk is of chroom-6 nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij mensen op de werkplek. De Gezondheidsraad heeft in 2016 vastgesteld dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij dieren, waarbij aangenomen wordt dat deze effecten relevant kunnen zijn voor mensen. Deze nadelige effecten zijn daarom verder geëvalueerd in de risicobeoordeling uitgevoerd voor POMS en re-integratieproject tROM.

Chroom-6 kan allergisch contacteczeem, allergisch astma, allergische rhinitis en chronische longziekten veroorzaken. Chroom-6 kan tevens effecten hebben op het afweersysteem, maar er is nog geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar of hierdoor ook irreversibele ziekten kunnen ontstaan bij mensen. Daarom is het nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 aandoeningen van het afweersysteem anders dan allergisch contacteczeem, allergisch astma, allergische rhinitis en chronische longziekten kan veroorzaken.

Tot slot is het niet waarschijnlijk dat chroom-6 kanker van het strottenhoofd, darmkanker, gebitsproblemen, aandoeningen van het

maag-darmkanaal, nadelige effecten op het bloed, leveraandoeningen, nieraandoeningen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel of hart- en vaatziekten kan veroorzaken.

In dit RIVM-rapport wordt de wetenschappelijke onderbouwing gegeven voor de indeling van nadelige gezondheidseffecten en ziekten in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling. Deze indeling in categorieën en wetenschappelijke onderbouwing zijn gebruikt als basis voor de risicobeoordeling van de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten die een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties en bij het re-integratieproject tROM bij de gemeente Tilburg.

2 Inleiding/Achtergrond

Chroom is een element dat van nature voorkomt in de aardkorst (1). Chroom-6-verbindingen vormen een grote groep chemische stoffen met variabele eigenschappen qua corrosieweerstand, duurzaamheid en hardheid (2). Deze verbindingen worden gebruikt voor diverse toepassingen. Voorbeelden van chroom-6-verbindingen zijn calciumchromaat, kaliumchromaat, natriumchromaat, zinkchromaat, chroomzuur, chroomtrioxide en ammoniumchromaat. Mensen kunnen op de werkplek of via niet-beroepsmatige bronnen worden blootgesteld aan chroom-6. De blootstelling kan plaatsvinden via de mond, luchtwegen of huid. Blootstelling via de luchtwegen (inhalatoir) kan bijvoorbeeld plaatsvinden via industriële emissies in de lucht, sigarettenrook en blootstelling op de werkvloer. Blootstelling via de huid (dermaal) kan plaatsvinden via lederen consumentenproducten of op de werkvloer, bijvoorbeeld door het werken met cement. Blootstelling via de mond (oraal) kan plaatsvinden via drinkwater- en voedselinname (1). De belangrijkste bron van niet-beroepsmatige chroom-6-blootstelling is voedsel. Het chroomgehalte in voedingsmiddelen verschilt sterk per geografische regio en is afhankelijk van de verwerking en bereiding van het voedsel (1).

De grootste uitstoot van chroom-6 is te wijten aan industriële activiteiten. Materialen die chroom-6 bevatten zijn onder andere verschillende verf- en grondverfpigmenten, grafische kunstbenodigdheden, fungiciden, corrosieremmers en houtconserveringsmiddelen. Industriële activiteiten waarbij mogelijk het grootste aantal werknemers wordt blootgesteld aan de hoogste concentraties chroom-6-verbindingen zijn galvaniseren, lassen en schilderen (2).

Na absorptie en distributie in het lichaam komen chroom-6-verbindingen in de cellen terecht via gefaciliteerde diffusie. Chroom-3 wordt daarentegen veel trager opgenomen via eenvoudige diffusie. Daarnaast leidt de omzetting van chroom-6 in chroom-3 in het lichaam tot de vorming van vrije radicalen, die complexen kunnen vormen met aanwezige componenten in de cellen. Chroom-6-verbindingen kunnen verschillende nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaken, welke ziekte of nadelig gezondheidseffect kan ontstaan is afhankelijk van de route van blootstelling (1).

De nadelige gezondheidseffecten die chroom-6-verbindingen kunnen veroorzaken zijn uitgebreid beoordeeld door internationale instanties en officiële organen zoals het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1), het International Agency for Research on Cancer (IARC) (3), het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) (2) en de Gezondheidsraad (4, 5). Het IARC concludeert dat er 'voldoende bewijs' is dat chroom-6 carcinogeen is bij de mens en bij proefdieren, en dat indeling in IARC-categorie 1 gerechtvaardigd is. Volgens Verordening (EG) 1272/2008 van de Europese Unie worden chroom-6-verbindingen, wat betreft carcinogeniteit, ingedeeld in categorie 1B ('de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens') (6). Uitzonderingen hierop vormen chroomtrioxide, zinkchromaat, en zinkkaliumchromaat, welke zijn ingedeeld in categorie 1A ('de stof is kankerverwekkend voor de mens') (6). De

geharmoniseerde Europese classificatie van de chroom-6-verbindingen wordt ondersteund door de Gezondheidsraad (5). Daarnaast worden veel chroom-6-verbindingen ook geclassificeerd als reproductietoxische stoffen volgens Verordening (EG) 1272/2008 van de Europese Unie. De Gezondheidsraad adviseert het volgende: wat betreft effecten op de voortplanting adviseert de Gezondheidsraad chroom-6-verbindingen in te delen in categorie 1B ('stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting') en te etiketteren met H360F ('kan de vruchtbaarheid schaden'). Wat betreft effecten op de prenatale ontwikkeling adviseert de Gezondheidsraad chroom-6-verbindingen in te delen in categorie 1B ('stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting') en te etiketteren met H360D ('kan het ongeboren kind schaden'). Wat betreft effecten tijdens de borstvoeding adviseert de commissie chroom-6-verbindingen te etiketteren met H362 ('kan schadelijk zijn via de borstvoeding') (4). Daarnaast worden sommige chroom-6-verbindingen geclassificeerd als stoffen die huidsensibilisatie of sensibilisatie van de luchtwegen kunnen veroorzaken. Deze chroom-6-verbindingen moeten respectievelijk worden geëtiketteerd met H317 ('kan een allergische huidreactie veroorzaken') en H334 ('kan bij inademing allergie- of astmasymptomen of ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken').

Beschermende maatregelen op de werkplek zijn van essentieel belang om de beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 zo veel mogelijk te beperken. Vanwege de bekende toxische effecten van chroom-6-verbindingen zijn verschillende wettelijke maatregelen genomen om de blootstelling aan chroom te verminderen. Zo heeft de EU de maximaal toegestane concentratie chroom-6 in cement verlaagd om de blootstelling van werknemers te verminderen (7). Ondanks de kennis over mogelijk gevaarlijke effecten van chroom-6-verbindingen is men zich misschien toch onvoldoende bewust geweest hiervan. Bovendien wordt de potentiële uitstoot van chroom-6 op bepaalde werkplekken wellicht onderschat. Dit kan hebben geleid tot langdurige beroepsmatige blootstelling aan ongewenste concentraties chroom-6-verbindingen. Afhankelijk van de route, dosis of concentratie, frequentie en duur van de blootstelling kunnen hierdoor nadelige gezondheidseffecten zijn veroorzaakt bij de blootgestelde werknemers.

Om militaire voertuigen en materieel te beschermen tegen corrosie gebruikte de Koninklijke Landmacht materialen die chroom-6-verbindingen bevatten, zoals verf, primerpigmenten en corrosieremmers. Van 1984 tot 2006 gebruikten de medewerkers van het ministerie van Defensie deze materialen bij bijvoorbeeld schilderwerk en laswerkzaamheden op de voormalige Prepositioned Organizational Materiel Storage (POMS)-locaties van de NAVO in Nederland. Deze werknemers kunnen beroepsmatig zijn blootgesteld aan concentraties chroom-6-verbindingen die nadelige gezondheidseffecten kunnen hebben veroorzaakt. Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-) medewerkers van de Prepositioned Organizational Materiel Storage (POMS-locaties) van de NAVO als gevolg van blootstelling aan chroomhoudende verf. Daarnaast hebben 800 mensen tussen 2004 en 2012 werkervaring opgedaan bij het re-integratieproject tROM van de gemeente Tilburg. Dit project was opgezet als invulling van de Wet Werk en Bijstand. Om in aanmerking te komen voor een uitkering hield deze wet de verplichting

in om mee te werken aan een gemeentelijk re-integratietraject. De deelnemers van het re-integratie-project tROM schuurden in een werkplaats van NedTrain oude verflagen van museumtreinen. Omdat er aanwijzingen waren dat die verflagen chroom-6 konden bevatten, heeft de gemeente Tilburg heeft het RIVM gevraagd hiernaar onderzoek te doen.

Dit document geeft een overzicht van reeds bestaande wetenschappelijke kennis over *irreversibele* nadelige gezondheidseffecten en ziekten gerelateerd aan chroom-6-blootstelling op basis van studies bij mensen en proefdieren. De wetenschappelijke kennis werd vergaard door grondige evaluaties uitgevoerd door internationale instanties en officiële organen, en werd aangevuld met een literatuuronderzoek om aanvullend bewijs uit de wetenschappelijke literatuur te verkrijgen. De nadelige gezondheidseffecten die in verband zijn gebracht met blootstelling aan chroom-6-verbindingen zijn ingedeeld in vier categorieën op basis van de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband met chroom-6-blootstelling op de werkplek. Deze indeling is geëvalueerd door een panel van onafhankelijke experts uit Nederland. Deze indeling in categorieën en wetenschappelijke onderbouwing zijn gebruikt als basis voor de risicobeoordeling van de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten die een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan chroom-6 bij het re-integratieproject tROM, maar ook bij de POMS locaties van defensie (8, 9). Deze informatie kan ook waardevol zijn voor eventueel vereiste risicobeoordelingen op andere locaties waar werknemers aan chroom-6 kunnen zijn blootgesteld.

3 Materiaal en methoden

3.1 Evaluaties van internationale instanties en officiële organen

De gezondheidsrisico's van chroom-6 zijn uitgebreid onderzocht door het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) in een publicatie uit 2012 (1), het International Agency for Research on Cancer (IARC) in een publicatie uit 2012 (3), het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) in een publicatie uit 2014 (2), de European Food Safety Authority (EFSA) (in publicaties uit 2014 en 2015) (10, 11)) en de Gezondheidsraad (in een rapport over voortplanting uit 2016 (4) en een rapport over carcinogeniteit uit 2016 (5)). Deze evaluaties en de conclusies uit de evaluaties fungeren als uitgangspunt voor deze beoordeling.

3.2 Aanvullend literatuuronderzoek

3.2.1 Zoekstrategie

Aanvullend heeft het RIVM een literatuuronderzoek uitgevoerd naar recent gepubliceerde wetenschappelijke studies die nog niet waren opgenomen in deze eerdere evaluaties. Het literatuuronderzoek van het RIVM bestreek de periode januari 2012 tot juni 2016. In de databases van MEDLINE, EMBASE, Scopus, en Toxicology Literature Online (TOXLINE) is gezocht naar studies over de blootstelling aan chroom-6-verbindingen en nadelige gezondheidseffecten. De volgende zoektermen werden hiervoor gebruikt:

(Chromium Compounds OF Chromium OF chrome\$ of chromi\$ of cr) toev.('6' of VI)) OF ((chrome\$ of chromi\$ of cr) toev. hexaval\$) OF (hexaval\$ toev. (chrome\$ of chromi\$ of cr)) EN (Occupational Diseases OF Occupational Exposure OF Chronic Disease OF Environmental Health OF Environmental Exposure OF Health OF Maximum Allowable Concentration OF Risk OF Risk Assessment OF Accidents OF Hazardous Substances OF diseases.

3.2.2 Inklusie & exclusie criteria - titel en abstract screening

Er werden 1858 artikelen gevonden die waren gepubliceerd tijdens de onderzochte periode (januari 2012 tot juni 2016). Als eerste stap werden artikelen geëxcludeerd op basis van de exclusiecriteria door het screenen van de titel en het abstract. Deze exclusie criteria waren: 1) artikelen die geen originele gegevens bevatten (bijv. overzichtsartikelen (reviews) en redactionele brieven), 2) chroom-6 in medische apparatuur, 3) blootstelling aan chroom-6 niet bestudeerd, 4) talen anders dan Engels en Nederlands, 5) studies over milieutoxicologie, 6) studies naar chroom-3-verbindingen. Na screening van de titel en het abstract werden aan de hand van de exclusiecriteria 124 studies bij mensen, 145 studies bij dieren en 111 *in-vitro* onderzoeken geselecteerd.

3.2.3 Inklusie – exclusie criteria volledige tekst artikelen

Daarna vond een aanvullende selectie plaats op basis van de volledige tekst van de geselecteerde artikelen. Specifieke exclusiecriteria voor de studies bij mensen waren: 1) er zijn geen nadelige gezondheidseffecten beschreven; 2) studies naar chroom-6 als voedingssupplement; 3)

studies waarin de acute effecten na incidentele blootstelling aan chroom-6 werden beschreven.

De exclusiecriteria voor de volledige artikelen over dierstudies waren: 1) er zijn geen nadelige gezondheidseffecten met betrekking tot chroom-6 beschreven; 2) er zijn alleen mengsels van stoffen werden getest; 3) de blootstelling heeft intraveneus (IV), subcutaan (SC), intratracheaal (IT) en intraperitoneaal (IP) plaatsgevonden.

Uiteindelijk werden de volgende inclusiecriteria voor de screening van de volledige artikelen gehanteerd: 1) nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 zijn beschreven, 2) het artikel is geschreven in het Nederlands of Engels, 3) de toxische eigenschappen van chroom-6 bij mens of dier zijn onderzocht. De op basis van deze criteria uitgevoerde analyse van de volledige teksten leverde uiteindelijk 49 studies bij mensen en 24 studies bij dieren op.

3.2.4 *Gegevens verzamelen*

De resultaten en de opzet van de studies uit de evaluaties en rapporten van internationale instanties en officiële organen of uit de geselecteerde literatuur zijn samengevat in een Excelbestand. Uit elke studie zijn voor zover mogelijk de volgende gegevens geëxtraheerd:

Studie bij mensen: nadelige gezondheidseffecten, onderzoekspopulatie inclusief het aantal personen, blootstellingsroute, blootstellingsfrequentie, blootstellingsconcentratie, chroom-6-verbinding, odds ratio's of dosis-responsrelatie, toegepaste statistiek; Dierstudies: onderzocht effect, soort, stam en aantal dieren, chroom-6-verbinding, toegepaste statistiek, blootstellingsroute, -concentratie/-frequentie/tijdstip van blootstelling, dosis-responsrelatie (NOAEL/LOAEL).

3.2.5 *Indeling in categorieën & 'weight of evidence'*

Nadat de database voor alle onderzochte toxicologische eindpunten was ingevuld, werden de effecten ingedeeld in subcategorieën op basis van het doelorgaan. Vervolgens werd voor de risico-inschatting een "weight of evidence"-benadering gehanteerd (weging), waarbij het accent lag op irreversibele nadelige gezondheidseffecten. Voor elk toxicologisch eindpunt is een wetenschappelijke onderbouwing geschreven door een RIVM-deskundige over een mogelijk oorzakelijk verband tussen het nadelige gezondheidseffect of de ziekte met blootstelling aan chroom-6-verbindingen.

De ziektes werden ingedeeld in vier verschillende categorieën op basis van de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6. Bij de indeling werd alleen rekening gehouden met *irreversibele* nadelige gezondheidseffecten.

1. Chroom-6 kan deze ziekten veroorzaken bij mensen. Op basis van voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteund door bewijs uit dierstudies is het waarschijnlijk dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken.
2. Chroom-6 wordt ervan verdacht deze ziekte te kunnen veroorzaken bij mensen. Op basis van (beperkt) bewijs uit studies bij mensen en (beperkt) bewijs uit dierstudies wordt blootstelling aan chroom-6-verbindingen ervan verdacht de ziekte of nadelige gezondheidseffecten te kunnen veroorzaken.

3. Het is nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 deze nadelige effecten en ziekten kan veroorzaken bij mensen. Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 deze ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken, bijvoorbeeld uit dierstudies. Er is echter geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6-verbindingen de ziekte of nadelige gezondheidseffecten (zouden) kunnen veroorzaken bij mensen.
4. Het is niet waarschijnlijk dat chroom-6 deze ziekten/ nadelige effecten kan veroorzaken bij mensen. Het is niet waarschijnlijk dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen de ziekte of het nadelige gezondheidseffect kan veroorzaken bij mensen, aangezien er geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs is uit studies bij mensen en proefdieren voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan chroom-6 en de ziekten of het nadelige gezondheidseffecten.

Het doel van deze beoordeling is een indeling te maken in categorieën van waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband van de ziekte of nadelige gezondheidseffecten met blootstelling aan chroom-6 op de werkplek. Blootstelling op de werkplek vindt voornamelijk plaats via de luchtwegen of de huid en maar in beperkte mate via de mond (oraal). Na inademing kan het slijm uit de luchtwegen, dat chroom-6-deeltjes bevat, wel worden ingeslikt. Deze deeltjes kunnen vervolgens in het maag-darmkanaal terechtkomen, zij het met een (veel) lager aantal dan was ingeademd. De uiteindelijke indeling werd gemaakt aan de hand van een "weight of evidence"-benadering waarbij de voornaamste blootstellingsroute op de werkplek (via luchtwegen en via de huid) al zijn meegenomen in de weging. Bij de weging is onderstaande prioritering van gegevens meegenomen. De weging is uitgewerkt in deze rapportage.

- Bij studies bij mensen werd voornamelijk studies geëvalueerd waarin sprake was van blootstelling aan chroom-6 via de luchtwegen. Blootstelling via de huid werd in overweging genomen als er sprake was van huideffecten, zoals allergisch contacteczeem.
- Waar mogelijk werden proefdiergegevens over orale blootstelling en blootstelling via inademing gebruikt. Het is duidelijk dat er meer nadelige effecten kunnen optreden na orale blootstelling in dierstudies, aangezien er in dergelijke studies vaak hoge concentraties worden toegepast. Indien deze nadelige effecten niet werden ondersteund door gegevens uit studies waarin sprake was van blootstelling via inademing (studies die voornamelijk waren gebaseerd op gegevens van blootgestelde werknemers of van milieuverontreiniging), dan werden ze niet in verband gebracht met ziekten die kunnen optreden bij werknemers die zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen via inademing.

De eindconclusie is in eerste instantie gebaseerd op studies bij mensen, mits deze betrouwbaar waren en vervolgens zijn de studies in dieren meegenomen mits deze relevant waren voor ziekten en nadelige effecten bij de mens.

3.2.6 *Expertworkshop*

De door het RIVM voorgestelde indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling op de werkplek en de wetenschappelijke onderbouwing daarvan is tijdens een eendaagse bijeenkomst met externe experts geëvalueerd. Hiervoor zijn experts op het gebied van de toxicologie, (arbeids)epidemiologie, (arbeids)geneeskunde en arbeidshygiëne geraadpleegd. Tijdens deze workshop met experts werd bevestigd dat het accent zou worden gelegd op de nadelige gezondheidseffecten en ziekten die kunnen optreden na blootstelling via de luchtwegen en de huid. Naar verwachting zijn dit namelijk de belangrijkste blootstellingsroutes voor de werknemers van de Koninklijke Landmacht en tROM. Voor de ziekten waarbij de blootstellingsroutes zijn meegewogen bij de uiteindelijke beslissing om een ziekte in een bepaalde categorie in te delen is dit uitgewerkt bij het kopje *conclusie workshop experts*.

3.2.7 *Klankbordgroep*

Een externe klankbordgroep heeft deze indeling geëvalueerd en vervolgens aanvullende wetenschappelijke literatuur aangeleverd over de effecten van chroom-6 op het afweersysteem. Het RIVM werd gevraagd om verder onderzoek te doen naar de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband tussen chroom-6-verbindingen en aandoeningen van het afweersysteem anders dan de reeds vermelde immunologische ziekten, namelijk allergisch contacteczeem, allergisch astma, allergische rhinitis en chronische longziekten. Deze beoordeling maakt ook deel uit van dit review.

Een risicobeoordeling van de werknemers van POMS-locaties van de Koninklijke Landmacht en het re-integratieproject tROM van de gemeente Tilburg is uitgevoerd voor de ziekten in categorie 1 en 2 en voor de nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling uit categorie 3. Op basis van de classificatie van de Gezondheidsraad in categorie 1b (stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting) en ('kan ongeboren kind schaden') zijn de nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling meegenomen in de risicobeoordeling. Het doel van deze risicobeoordeling is om te beoordelen hoe waarschijnlijk het is dat de blootstelling op de POMS locaties en bij het re-integratieproject tROM deze ziekten kan veroorzaken. De blootstellings- en risicobeoordelingen van de werkplaatsen van de Koninklijke Landmacht en het re-integratieproject tROM zijn weergegeven in aparte rapporten (8, 9).

4 Resultaten

4.1 Carcinogene effecten

4.1.1 *Kanker in het algemeen*

Voor carcinogeniteit zijn de meeste chroom-6-verbindingen door de Europese Unie ingedeeld in categorie 1B ('de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens'). Uitzonderingen hierop vormen chroomtrioxide, zinkchromaat en zinkkaliumchromaat, die zijn ingedeeld in categorie 1A ('de stof is kankerverwekkend voor de mens') (6). De basis voor deze classificatie is gelegd door de International Agency for Research of Cancer (IARC) in 1990 (12) en daarna door andere internationale instanties en officiële organen bevestigd (2, 3, 5, 13). De classificatie is voor kanker in het algemeen, maar het wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband tussen chroom-6 en kanker is voor longkanker het sterkst. IARC (1990) concludeert dat er voor kanker anders dan longkanker en neusholtekanker geen eenduidig patroon is bij werkers die zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen. ATSDR (2012) concludeert dat inhalatie van chroom-6-verbindingen kan leiden tot longkanker. Ook is er een toename van maagtumoren gezien in mensen en proefdieren die zijn blootgesteld aan chroom-6 via drinkwater. Hieronder zal het oorzakelijk verband tussen chroom-6 en verschillende type kanker worden uitgewerkt. Er wordt door de instanties onderschreven dat chroom-6-verbindingen kankerverwekkend zijn via een stochastisch genotoxisch mechanisme.

4.1.2 *Longkanker*

Er zijn veel epidemiologische studies beschikbaar waaruit een mogelijk oorzakelijk verband blijkt tussen blootstelling aan chroom-6 en longkanker. Deze studies zijn beoordeeld door internationale instanties of officiële organen (ATSDR, SCOEL, EFSA). Daarnaast zijn beoordelingen gepubliceerd door het IARC, NIOSH, RAC-ECHA en de Gezondheidsraad (2, 3, 5, 14). Seidler et al. (2013) hebben alle beschikbare epidemiologische studies waarin het voorkomen van longkanker na blootstelling aan chroom-6 op de werkvloer werd onderzocht, geëvalueerd (15). De Gezondheidsraad heeft deze studie van Seidler als uitgangspunt genomen voor het afleiden risicogetallen: concentraties in de lucht die samenhangen met een extra kans op kanker door beroepsmatige blootstelling gedurende het arbeidzame leven. Op basis van de gegevens van mensen schat de Gezondheidsraad het extra risico op longkanker voor chroom-6-verbindingen als volgt in:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) na 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- 4 per 1.000 (4×10^{-3}) na 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Deze berekende risicogetallen zijn gebaseerd op werknemers in de chromaatproducerende industrie in de VS die zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen via inademing. De epidemiologische gegevens zijn echter ontoereikend om onderscheid te kunnen maken tussen individuele chroom-6-verbindingen voor het bepalen van het

kankerrisico (5, 15). De Gezondheidsraad heeft geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn voor het bestaan van bijzondere/gevoelige groepen die mogelijk een verhoogd risico hebben op het krijgen van longkanker door blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Uit dierstudies komt naar voren dat chroom-6-verbindingen longtumoren kunnen veroorzaken na inademing (16-20). Deze dierexperimenten suggereren dat er verschillen zijn in carcinogeniteit tussen verschillende chroom-6-verbindingen op basis van oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid. Er kan echter geen conclusie worden getrokken over de verschillen in carcinogeniteit tussen chroom-6-verbindingen vanwege de variatie in studieopzet en het ontbreken van betrouwbare gegevens over slecht oplosbare chroom-6-verbindingen (3, 5, 12, 13, 21). NIOSH en de Gezondheidsraad rapporteren dat op basis van dierproeven niet kan worden uitgesloten dat onoplosbare chroom-6-verbindingen net zo carcinogeen kunnen zijn als of zelfs carcinogener kunnen zijn dan oplosbare chroom-6-verbindingen. Op basis van de dierproeven is er geen reden om de risicobeoordeling gebaseerd op de gegevens van mensen aan te passen. De Gezondheidsraad kiest voor een 'worst case'-benadering en geeft er de voorkeur aan om bij de risicobeoordeling geen onderscheid te maken tussen individuele chroom-6-verbindingen.

Conclusies workshop met experts

Uit studies bij mensen en proefdieren blijkt dat er bewijs bestaat voor een oorzakelijk verband tussen longkanker en chroom-6-blootstelling via inademing. Blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing kan longkanker veroorzaken bij mensen (categorie 1).

4.1.3 *Neus- en neusbijholtekanker*

Kanker in de neus en neusbijholte is erg zeldzaam. Daarom wordt in de meeste cohortstudies waarbij werknemers blootgesteld zijn aan chroom-6-verbindingen geen melding gemaakt van incidenties van neus- en neusbijholtekanker (3) (22-30). IARC heeft alle beschikbare studies geëvalueerd wat betreft neus- en neusbijholtekanker (3). Volgens de monografie van het IARC was de werkgroep van mening dat veel studies niet rapporteren over neuskanker omdat er geen gevallen waren. Het IARC heeft drie interessante case-control studies gevonden over neus- en neusbijholtekanker bij mensen die werken met chromaat. Uit twee van deze studies kwamen mogelijke aanwijzingen naar voren voor een verhoogd risico op neus- en neusbijholtekanker bij medewerkers die mogelijk zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen (31, 32). De studie waarin de blootstelling het best in kaart is gebracht, laat geen verhoogd risico op neus- en neusbijholtekanker zien voor werknemers die zijn blootgesteld aan chroom-6 (3, 33). IARC verklaarde dat het epidemiologisch bewijs weliswaar suggestief is, maar geen uitsluitel geeft over het effect van chroom-6 op neus- en neusbijholtekanker (3). Daarom is het IARC minder overtuigd van een oorzakelijk verband tussen de blootstelling aan chroom-6-verbindingen en neus- of neusbijholtekanker dan van een oorzakelijk verband tussen de blootstelling aan chroom-6-verbindingen en longkanker.

Het bewijs uit dierstudies is slechts beperkt tot één studie waarin muizen via inademing werden blootgesteld aan chroomtrioxideniveau. Eén groep werd gedurende 12 maanden blootgesteld aan chroom-6,

terwijl een andere groep gedurende 18 maanden werd blootgesteld aan chroom-6. Er werden geen neuspapillomen waargenomen bij de dieren die gedurende 12 maanden waren blootgesteld aan chroom-6. In de groep muizen die gedurende 18 maanden aan chroom-6 waren blootgesteld, vertoonden 6 van de in totaal 20 geteste proefdieren papillomen in het neusweefsel (3, 12, 20).

Conclusies workshop met experts

IARC heeft geconcludeerd dat het epidemiologisch bewijs weliswaar suggestief is, maar geen uitsluitel geeft over een mogelijk verband tussen chroom-6 en neus- en neusbijholtekanker. Uit een studie bij muizen blijkt echter dat neuspapillomen wel degelijk voorkomen na inademing van chroom-6-nevel. Aangezien neus- en neusbijholtekanker uiterst zeldzaam is onder de algemene bevolking, zal het erg moeilijk zijn om overtuigend epidemiologisch bewijs te vinden voor een relatie tussen chroom-6-blootstelling en neus- en neusbijholtekanker. Echter, in tegenstelling tot bijvoorbeeld longkanker zijn er geen andere oorzaken van dit soort kanker bekend. Hierdoor is neus- en neusbijholtekanker een zeer specifieke ziekte. Om die reden werd tijdens de workshop geconcludeerd dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing deze specifieke vorm van kanker, indien deze optreedt, waarschijnlijk kan hebben veroorzaakt. Daarom wordt het waarschijnlijk geacht dat blootstelling aan chroom-6 de oorzaak is van neus- of neusbijholtekanker indien deze vorm van kanker voorkomt bij blootgestelde werknemers (categorie 1).

4.1.4 *Kanker van het strottenhoofd*

Het verband tussen kanker van het strottenhoofd en blootstelling aan chroom-6 wordt niet beschreven in de beschikbare reviews. Daarom werd er een apart literatuuronderzoek verricht naar epidemiologische (cohort) studies die het verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en kanker van het strottenhoofd hebben onderzocht. Dit onderzoek leverde elf artikelen op (22, 24-26, 28, 34-39). In slechts één daarvan werd mogelijk een verhoogd risico op kanker van het strottenhoofd na blootstelling aan chroom-6-verbindingen gevonden (34). In deze studie werd het sterftecijfer onderzocht van 2.354 werknemers die tussen 1950 en 1974 in een chromaatfabriek in het Amerikaanse Baltimore hadden gewerkt. Voor verschillende soorten kanker werden een verwacht en een daadwerkelijk waargenomen aantal gevallen gerapporteerd. Er werden 5,3 verwachte en 10 daadwerkelijk waargenomen gevallen van kanker van het strottenhoofd gerapporteerd. Deze cijfers resulteren in een niet-significant verhoogd mortaliteitsrisico van 1,89 (95% CI 0,90-3,47). Het enige significant verhoogde sterftecijfer in deze studie was het sterftecijfer voor longkanker (34). De andere studies vermeldden weliswaar enkele gevallen van kanker van het strottenhoofd, maar er werd geen significant verband aangetoond tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en kanker van het strottenhoofd.

Conclusies workshop met experts

Uit de beschikbare studies bij mensen komt geen wetenschappelijk bewijs naar voren voor een mogelijk oorzakelijk verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en kanker van het strottenhoofd. Daarom werd geconcludeerd dat het niet waarschijnlijk is

dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen kanker van het strottenhoofd kan veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.1.5 *Maagkanker*

Er is slechts beperkt bewijs voor een verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en maagkanker. Het IARC heeft verklaard dat uit de beschikbare studies een relatief risico van ongeveer 1,0 blijkt (3, 23-26, 40). Uit een studie in China waarin het water zwaar vervuild was door een ijzer-chroomfabriek, kwam een verhoogd risico op maagkanker naar voren. Dit kon het gevolg zijn van de inname van chroom-6-verbindingen via drinkwater (41, 42). Uit een heranalyse van de gegevens blijkt een enigszins verhoogd risico op maagkanker (1,82; 95% CI 1,11-2,91, $P < 0,05$). Het IARC heeft echter geconcludeerd dat één studie uit een zwaar vervuild gebied onvoldoende bewijs levert voor een verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en maagkanker (3).

Uit studies waarin F344/N-ratten en B6C3F1-muizen gedurende 14 weken oraal aan chroom-6-verbindingen werden blootgesteld, kwam naar voren dat het maag-darmkanaal een primair doelorgaan is van chroom-6 na orale blootstelling. Bij de hoogst geteste dosering (20,9 mg chroom-6/kg lichaamsgewicht/dag) werden ernstige effecten waargenomen bij de ratten, zoals zweren, en hyperplasie en metaplasie van het epitheel van het glandulaire deel van de maag (het klierrijke gedeelte) (43).

Na de publicatie van de evaluaties van ATSDR en IARC verschenen er meerdere wetenschappelijke publicaties over de blootstelling aan chroom-6-verbindingen en maagkanker. Welling et al. (2015) vonden 56 cohort- en case-control-studies en 74 schattingen van het relatieve risico (RR) op maagkanker en blootstelling aan chroom-6 bij werknemers uit de chromaatindustrie (44). Ze voerden een meta-analyse uit aan de hand van alle beschikbare gegevens. Het berekende relatieve risico van 1,27 (95% CI 1,18 - 1,38, $p < 0,001$) van alle studies tezamen duidt erop dat inademing van chroom-6-verbindingen mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico op maagkanker (44).

In een andere studie werd geen significant effect van orale blootstelling aan chroom-6 op het relatieve mortaliteitsrisico voor kanker van het maag-darmkanaal (slokdarm, maag, darm, rectum) en peritoneumkanker gevonden (34). Uit andere resultaten komt een mogelijk verband naar voren tussen blootstelling aan chroom-6 in de cementindustrie en een verhoogd risico op maag- en rectumkanker. Vanwege het beperkte aantal werknemers met maagkanker in deze studie moet dit verband echter nog verder worden onderzocht. Er dient een studie met een langere looptijd en een gedetailleerdere berekening te worden uitgevoerd waarin niet alleen chroom-6-blootstelling maar ook andere mogelijke vertekende factoren ('confounders') worden meegewogen (45).

Conclusies workshop met experts

Opgemerkt dient te worden dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 waarschijnlijk voornamelijk via inademing plaatsvindt. Blootstelling via inademing kan naast blootstelling via de longen echter ook leiden tot blootstelling via de maag. Na inademing kan het slijm uit

de luchtwegen, dat chroom-6-deeltjes bevat, namelijk worden ingeslikt. Deze deeltjes kunnen vervolgens in het maag-darmkanaal terechtkomen, zij het met een (veel) lager aantal dan was ingeademd. De mate van blootstelling is echter afhankelijk van de deeltjesgrootte en de specificatie van de chroom-6-verbindingen. Door huidcontact met chroom-6 en hand-mond-contact kan chroom-6 via de mond worden opgenomen, ook al zou dit niet mogen gebeuren bij een goede arbeidshygiëne. Net als het IARC concludeerden de experts dat uit de beschikbare epidemiologische studies weliswaar enig maar beperkt bewijs blijkt dat chroom-6-deeltjes maagkanker kunnen veroorzaken. Chroom-6 wordt ervan verdacht maagkanker te kunnen veroorzaken bij mensen (categorie 2).

4.1.6 *Darmkanker*

Recent hebben Gatto et al. (2010) een meta-analyse van 32 studies uitgevoerd met gegevens over kanker van het maag-darmkanaal bij mensen met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen (40). De morbiditeit of mortaliteit als gevolg van de volgende kankersoorten werd berekend: kanker van de mondholte, slokdarmkanker, maagkanker, kanker in de dunne darm, kanker in de dikke darm of kanker in het rectum. De volgende mortaliteitsrisico's (95% CI) werden berekend voor darmkanker: 0,89 (95% CI 0,70–1,12) voor de dikke darm en 1,17 (95% CI 0,98–1,39) voor het rectum. Voor kanker in de dunne darm kon geen meta-analyse worden uitgevoerd, aangezien slechts drie studies gegevens over deze vorm van kanker bevatten. Als kanttekening kan worden geplaatst dat er in de meta-analyses geen correcties konden worden uitgevoerd voor mogelijke vertekende factoren zoals roken, overmatig alcoholgebruik, voedingsfactoren en sociaaleconomische status. De auteurs concludeerden dat werknemers die zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen geen verhoogd risico hebben op kanker in de dikke darm en het rectum ten opzichte van de algemene bevolking (1, 40).

US-EPA heeft de NTP-studie bij ratten en muizen geselecteerd voor een dosis-responsanalyse (NTP, 2008). Dit is namelijk de enige beschikbare en goed uitgevoerde studie met een lange blootstellingsduur (van twee jaar) waarin de carcinogeniteit van chroom-6 na orale blootstelling bestudeerd is (46). Blootstelling van muizen aan natriumdichromaatdehydraat in drinkwater resulteerde in een significant verhoogd aantal tumoren (adenomen of carcinomen) in de dunne darm (duodenum, jejunum of ileum) bij mannelijke (85,7 en 257,4 mg/L drinkwater) en vrouwelijke (172 en 516 mg/L drinkwater) proefdieren. Dosis-responsrelaties voor de tumorincidentie werden waargenomen bij beide geslachten (46). Uit deze studie in dieren kwam wetenschappelijk bewijs naar voren voor kanker van het maagdarmkanaal bij proefdieren na orale blootstelling aan chroom-6-verbindingen (46).

Conclusies workshop met experts

Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 via de darmen vindt voornamelijk plaats via inademing, afhankelijk van de grootte en specificatie van de chroom-6-verbindingen. Na inademing kan het inslikken van slijm uit de luchtwegen leiden tot het inslikken van chroom-6-deeltjes. Deze kunnen vervolgens in de darmen terechtkomen, zij het met een (veel) lager aantal dan was ingeademd.

Uit dierstudies is niet gebleken dat het inademen van chroom-6-verbindingen kan leiden tot darmkanker (alleen orale studies met hoge blootstelling geven aanwijzing). Uit de beschikbare studies bij mensen blijkt evenmin bewijs voor een verhoogd risico op darmkanker. De deskundigen concludeerden dan ook dat het niet waarschijnlijk is dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing darmkanker kan veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.2 Nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen

De luchtwegen zijn een primair doelorgaan voor ingeademde chroom-6-verbindingen. Uit studies bij mensen en proefdieren blijkt dat inademing van chroom-6-verbindingen niet alleen kan leiden tot kanker, maar ook tot andere *irreversibele* aandoeningen van de luchtwegen. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de volgende effecten: perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, ontstekingsreacties in de luchtwegen en luchtwegallergie.

4.2.1 *Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren*

Het inademen van chroom-6 kan leiden tot perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, met symptomen zoals rhinorrhoe, jeuk en pijn in de neus, epistaxis en irritatie van de neus en keel (47-50).

In een studie onder Amerikaanse werknemers is melding gemaakt van het optreden van effecten op de luchtwegen in relatie tot de chroom-6-concentratie in de lucht (51). Irritatie werd het vaakst gemeld (door 68% van de werknemers) en werd gemiddeld 89 dagen na de eerste blootstelling (aan een concentratie van 0,025 mg chroom-6/m³) vastgesteld. Irritatie van het neustussenschot (waargenomen bij 63% van de werknemers) werd gemiddeld 86 dagen na de eerste blootstelling (aan een concentratie van 0,028 mg chroom-6/m³) vastgesteld. Er werden ook andere effecten op de neus gemeld, zoals een geperforeerd en bloedend neustussenschot, maar deze werden gemiddeld pas na een langere blootstellingsduur dan ulceratie en irritatie vastgesteld.

Conclusies workshop experts

Er is voldoende bewijs uit studies bij mensen dat inademing van chroom-6-deeltjes kan leiden tot (neus)irritatie, zweervorming en perforatie van het neustussenschot. Daarom concludeerden de experts dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing bij de mens perforatie van het neustussenschot door chroomzweren kan veroorzaken (categorie 1).

4.2.2 *Luchtwegallergie en andere immuuneffecten op de luchtwegen*

Chroom-6-trioxide, kaliumdichromaat, ammoniumdichromaat en natriumdichromaatdehydraat zijn geclassificeerd als luchtwegallergenen (categorie 1) en moeten worden geëtiketteerd met H334 ('kan bij inademing allergie- of astmasymptomen of ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken') volgens de CLP-verordening van de EU (EG 1272/2008) (6). Deze classificatie is gebaseerd op bewijs bij mensen, waaruit het optreden van astma en/of rhinitis voornamelijk na beroepsmatige blootstelling via inademing blijkt. Een bronchiale provocatietest is de gouden standaard op basis waarvan kan worden vastgesteld of een stof

de aandoening veroorzaakt. Bij deze test worden patiënten via inademing blootgesteld aan de specifieke stof. Indien de stof allergische symptomen uitlokt, zoals benauwdheid of kortademigheid, is er voldoende bewijs voor een oorzakelijk verband tussen deze stof en de luchtwegallergie (52).

Health and Safety Executive (HSE) in Engeland evalueerde alle beschikbare studies bij mensen waaruit bewijs naar voren komt voor astma als gevolg van blootstelling aan chroom-6-verbindingen (53). Bij zes werkers uit de galvano-industrie die waren blootgesteld aan chroom-6 ontstond astma na latentieperioden variërend van 8 maanden tot 6 jaar. Aan de hand van enkelblinde bronchiale inspanningstesten met kaliumdichromaat werd de diagnose bevestigd. HSE concludeerde dat dit een goed uitgevoerde studie bij mensen is waaruit sterk bewijs blijkt voor chroom als potentiële oorzaak van astma. De evaluatie van HSE bevatte ook casuïstiek over een lasser die na 10 jaar te zijn blootgesteld aan chroom-6-trioxydampen benauwdheid en huiduitslag ontwikkelde. De ademhalingsklachten en de huiduitslag werden bevestigd tijdens een enkelblinde bronchiale inspanningstest met verneveld natriumchromaat (chroom-6). In een andere studie ontstond beroepsmatig astma na een latente periode van 3 maanden tot 9 jaar bij vier werknemers die aan chroom (waarschijnlijk chroom-6) waren blootgesteld. Twee medewerkers kregen ook rhinitis (een ontsteking van het neusslijmvlies), en bij één medewerker ontstond ook huiduitslag (urticaria). Bronchiale inspanningstesten met een vernevelde chroom-6-oplossing resulteerde bij deze vier medewerkers in ademhalingsklachten. Zij vertoonden een dergelijke reactie niet tijdens de controletest met zoutoplossing (53).

De Gezondheidsraad evalueerde al het beschikbare bewijs uit studies bij mensen voor beroepsmatige luchtwegallergieën als mogelijk gevolg van diverse stoffen, inclusief chroom-6-verbindingen. In overeenstemming met de beoordeling van HSE vond de Gezondheidsraad bewijs voor een oorzakelijk verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom via inademing en luchtwegallergieën. De prevalentie van een luchtwegallergie als gevolg van blootstelling aan chroom-6-verbindingen kon niet worden vastgesteld aan de hand van deze studies, omdat de meeste gegevens over mensen afkomstig waren uit casestudies of kleine studies met weinig werknemers (54).

Er zijn acute effecten op de longfunctie gemeld bij werknemers die aan chroom-6-verbindingen zijn blootgesteld (55). Uit deze studie kwam naar voren dat langdurige blootstelling geen consistent effect had op de longfunctie in vergelijking met die van een referentiegroep (55). In een andere studie werd aangetoond dat werknemers bij wie blootstelling was vastgesteld op basis van aanwezigheid van chroom-6 in de urine, een verminderde vitale capaciteit, een verminderde geforceerde vitale capaciteit (FVC) en een verminderd geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1) bleken te hebben (56, 57). Het is niet bekend of deze symptomen verband hielden met luchtwegallergieën of andere ademhalingsziekten.

Op basis van de beschikbare casusrapporten en gegevens uit goed uitgevoerde bronchiale inspanningstesten bij werknemers is er voldoende bewijs voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling via

inademing van chroom-6- verbindingen en beroepsastma. Het lijkt erop dat door chroom-6 geïnduceerde luchtwegallergieën niet vaak voorkomen op de werkplek, aangezien er slechts weinig studies beschikbaar zijn in de wetenschappelijke literatuur. Deze conclusie kan echter slechts onder voorbehoud worden getrokken. Er is mogelijk sprake van onderrapportage van deze ziekte, omdat bronchiale provocaties niet routinematig worden uitgevoerd bij werknemers die aan chroom zijn blootgesteld. Daarnaast kunnen werknemers die mogelijk zijn getroffen de werkplek hebben verlaten zonder dat de diagnose astma klinisch bij hen is vastgesteld.

Het mechanisme op basis waarvan chroom-6-verbindingen astma veroorzaken, is nog niet volledig opgehelderd. Omdat een voorspellend proefdiermodel voor luchtwegallergie ontbreekt, kan het bewijs bij mensen niet goed worden ondersteund met gegevens uit dierstudies en kunnen de relevante mechanismen niet goed worden opgehelderd. Er zijn verschillende inhalatiestudies uitgevoerd met chroom-6-verbindingen bij knaagdieren waaruit blijkt dat blootstelling via inademing leidt tot ontstekingsreacties en activatie van het immuunsysteem in de luchtwegen (16, 58, 59). Deze mechanismen kunnen een rol spelen bij het ontstaan van een luchtwegallergie.

In een subacute studie (28 dagen) en een subchronische studie (90 dagen) bij ratten werden de effecten van inhalatie van natriumdichromaat-aerosolen op macrofagen en het functioneren van het immuunsysteem onderzocht. Chroom-6 accumuleerde voornamelijk in de longen, gevolgd door de nieren en lever. Blootstelling aan chroom-6 via inademing leidde tot een hoger gewicht van de longen en de milt. Ook was er sprake van uitgebreidere humorale immunologische reacties na zowel subacute als subchronische blootstelling (16). Uit de subacute studie kwam geen effect van chroom-6 op het aantal macrofagen in de bronchoalveolaire lavage (BAL) naar voren, maar wel werd de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen bij alle concentraties versterkt. In de subchronische studie werd na blootstelling aan chroom-6-concentraties van 0,05 en 0,2 mg/m³ een afname van alveolaire macrofagen in de BAL-vloeistof gevonden. De fagocyterende activiteit was verhoogd na blootstelling aan chroom-6-concentraties van 0,025 of 0,050 mg/m³, maar nam af bij de hoogst geteste concentratie. Deze afname kan worden veroorzaakt door een cytotoxisch effect op macrofagen bij de hoge concentratie. In deze studie werd een toegenomen T-celproliferatie aangetoond na *ex vivo*- stimulatie bij de hoogst geteste concentratie (16).

In een andere inhalatiestudie waarin ratten gedurende 30 dagen werden blootgesteld aan chroom-6, werd hyperplasie van de longen (bij een blootstelling van 0,05 mg chroom-6/m³ en hoger) en longfibrose (bij een blootstelling van 1 mg chroom-6/ m³ en hoger) aangetoond (58). Deze effecten waren tijdelijk, aangezien ze verdwenen na een blootstellingsvrije periode van 30 dagen. In een andere subchronische studie met een duur van 90 dagen bij ratten leidde inademing van 0,49 mg chroom-6/ m³ tot histopathologische veranderingen in de luchtwegen, zoals een toename van macrofagen en een niet-gespecificeerde ontsteking van alveolaire gebieden (60). Chronische blootstelling aan chroom-6 (gedurende 12 maanden) via inademing

resulteerde in emfyseem en metaplasie van het strottenhoofd, de luchtpijp en de bronchiën bij muizen (19, 20).

In een muismodel van allergisch (ovalbumine-geïnduceerd) astma werd onderzocht of zinkchromaatdeeltjes een stimulerend effect op het immuunsysteem hebben. Blootstelling uitsluitend aan zinkchromaatdeeltjes leidde tot een ontstekingsreactie in de luchtwegen, gekenmerkt door een influx van neutrofielen. Deze reactie verschilde onmiskenbaar van de ontstekingsreactie die uitsluitend door het allergeen ovalbumine werd geïnduceerd. Deze bestond voornamelijk uit eosinofielen. Gelijktijdige blootstelling aan ovalbumine en zinkchromaatdeeltjes leidde tot een duidelijker gemengde ontstekingsreactie bestaande uit zowel neutrofielen als eosinofielen. Bovendien leidde de inademing van zinkchromaatdeeltjes tot sterkere hyperreactiviteit van de luchtwegen, hetgeen een indicatie is voor een verminderde longfunctie. Hieruit blijkt dat het inademen van zinkchromaatdeeltjes kan leiden tot ontstekingen in de luchtwegen en dat kan de ontstekingsreactie veroorzaakt door een allergeen versterken (61). Dit is de enige inhalatiestudie bij dieren waarin de effecten van deeltjes zijn onderzocht. De resultaten van deze studie kunnen daarom niet worden vergeleken met de andere inhalatiestudies met chroom-6-verbindingen, omdat deeltjes zich zowel qua verspreiding als het veroorzaken van effecten anders kunnen gedragen.

Conclusies workshop met experts

Er is voldoende wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband tussen de inademing van chroom-6-verbindingen en astma en rhinitis bij werknemers. Het is daarom waarschijnlijk dat chroom-6-verbindingen een luchtwegallergie kunnen veroorzaken bij mensen (categorie 1). De drempel van blootstelling aan chroom-6-verbindingen waarbij een luchtwegallergie ontstaat, is onbekend. De bij de workshop aanwezige klinische experts veronderstelden op basis van hun ervaring dat er vaak hoge blootstellingsconcentraties nodig zijn om een luchtwegallergie op te wekken.

Uit dierstudies komt naar voren dat het inademen van chroom-6-verbindingen kan leiden tot ontstekingen en activatie van macrofagen in de luchtwegen. Deze effecten op de luchtwegen die zijn waargenomen tijdens inhalatiestudies bij knaagdieren zijn afhankelijk van de concentratie. Hoe deze effecten zich echter verhouden tot eventuele schadelijke gezondheidseffecten bij de mens, is niet duidelijk. Tijdens de workshop met experts werd geconcludeerd dat chronische inhalatie van chroom-6-verbindingen bij mensen kan leiden tot chronische longziekten waaronder astma, longfibrose en COPD, zoals gerapporteerd door het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) (62) (categorie 1). Nadelige gezondheidseffecten kunnen ook optreden in de bovenste luchtwegen, en kunnen leiden tot een keelontsteking en ontsteking van het strottenhoofd.

4.3 Huidaandoeningen

4.3.1 Huidirritatie

Blootstelling van de huid aan hoge concentraties chroom-6-verbindingen gedurende een langere periode kan leiden tot diepe wonden of zweren op de huid. Een infectie van deze wonden kan fatale gevolgen hebben

(63). Langdurige blootstelling van de huid aan een lagere concentratie in de lucht kan leiden tot huidklachten, gekenmerkt door huidirritatie, brandwonden (roodheid en blaren), zweervorming en ontsteking van de huid (51). In deze studie onder Amerikaanse werknemers werd een verband aangetoond tussen het voorkomen van effecten op de huid en de concentratie in de lucht. Een zwerende huid was het eerste symptoom dat werd gerapporteerd, en werd gemiddeld 373 dagen na de eerste blootstelling vastgesteld (32% van de werknemers kreeg zweren bij een concentratie van 0,029 mg chroom-6/m³). Daarna volgden brandwonden op de huid (roodheid, blaren), vastgesteld gemiddeld 409 dagen na de eerste blootstelling (bij 31% van de werknemers ontstonden brandwonden bij een concentratie van 0,027 mg chroom-6/m³), ontsteking van de huid (dermatitis), vastgesteld gemiddeld 624 dagen na de eerste blootstelling (19% van de werknemers kreeg een dermatitis bij een concentratie van 0,029 mg chroom-6/m³) en huidirritatie, vastgesteld gemiddeld 719 dagen na de eerste blootstelling (bij 15% van de werknemers ontstond een geïrriteerde huid bij een concentratie van 0,025 mg chroom-6/m³) (51). Bij hoge concentraties (0,414 mg chroom-6/m³) werden ook effecten waargenomen in de mondholte en het strottenhoofd, die werden gekenmerkt door een chronische ontsteking van de keelamandelen, een ontsteking van het strottenhoofd en papillomen (64).

Conclusies workshop met experts

Indien de blootstelling aan chroom-6-verbindingen is beëindigd voordat de zweren hebben geleid tot diepe wonden, kunnen de zweren genezen met littekenvorming. Andere huideffecten, zoals huidirritatie, worden als reversibel beschouwd en zijn daarom niet opgenomen in de indeling vanwege het accent op irreversibele aandoeningen. Indien de blootstelling aanhoudt nadat er reeds zweren zijn ontstaan, kunnen deze niet volledig herstellende gaten veroorzaken (chromozweren).

4.3.2 Huidallergie

Veel chroom-6-verbindingen zijn geclassificeerd als huidsensibiliserende stoffen (categorie 1) en moeten volgens de CLP-verordening (EC 1272/2008) worden geëtiketteerd met H317 ('kan een allergische huidreactie veroorzaken').

Huidsensibiliserende stoffen zijn stoffen die allergisch contacteczeem kunnen veroorzaken. Allergisch contacteczeem is een vorm van eczeem die kan ontstaan als gevolg van huidcontact met stoffen. Na opname via de huid kunnen reactieve stoffen zich binden aan eiwitten en een allergeen vormen. Het allergeen kan een overgevoeligheidsreactie veroorzaken en zo het immuunsysteem activeren (sensibilisatiefase). Na hernieuwde blootstelling aan dezelfde stof wordt het immuunsysteem geactiveerd, wat leidt tot een ontstekingsreactie in de huid. De allergische klachten ontstaan na 48 tot 72 uur op de plek van blootstelling en worden gekenmerkt door roodheid, jeuk en soms zwelling. Deze symptomen verdwijnen zodra de blootstelling is beëindigd (65). Huidsensibilisatie kan niet worden genezen, maar de klinische symptomen kunnen wel worden voorkomen door het vermijden van blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Allergisch contacteczeem kan bij mensen worden aangetoond aan de hand van patchtesten met chroom-6-verbindingen uitgevoerd door een dermatoloog.

In 1908 werd al aangetoond dat chroom-6-verbindingen huidallergieën bij werknemers konden veroorzaken. Allergisch contacteczeem als gevolg van chroom-6 is een veelvoorkomend gezondheidsprobleem dat vaak wordt gemeld door zowel werknemers als consumenten (66). In 2005 heeft het Europees Bureau voor Chemische Stoffen een beoordeling uitgevoerd voor chroomtrioxide, natriumchromaat, natriumdichromaat, ammoniumdichromaat en kaliumdichromaat. Blootstelling aan deze chroom-6-verbindingen is een veel voorkomende oorzaak van allergisch contacteczeem. Dit blijkt uit studies bij patiënten met allergisch contacteczeem en uit specifiek dermatologisch onderzoek bij personen uit verschillende beroepsgroepen die aan chroom-6-verbindingen worden blootgesteld (67).

In het ECB-rapport (2005) werd een samenvatting gegeven van de beschikbare gegevens over dierproeven met chroom-6. Huidallergische reacties zijn geobserveerd in proeven met cavia's als gevolg van blootstelling aan chroom-6-verbindingen (natrium/kaliumdichromaat), wat suggereert dat chroom-6 een potentiële huidsensibiliserende stof is. Dit is bevestigd in proefdiermodellen waarmee huidsensibilisatie kan worden aangetoond, zoals de oorzwellingstest uitgevoerd met kaliumdichromaat bij muizen en de lokale lymfekliertest (LLNA) bij muizen (68).

Conclusies workshop met experts

Uit studies met chroom-6-verbindingen bij mensen komt voldoende wetenschappelijk bewijs naar voren voor een oorzakelijk verband met allergisch contacteczeem. Daarom wordt het waarschijnlijk geacht dat chroom-6 allergisch contacteczeem kan veroorzaken bij mensen (categorie 1).

4.4 Andere aandoeningen van het afweersysteem

Het vermogen van chroom-6-verbindingen om allergisch contacteczeem en luchtwegallergieën te veroorzaken duidt erop dat chroom-6 het afweersysteem kan activeren en overgevoeligheidsreacties in de longen en huid kan veroorzaken. In de rapporten waarin de nadelige gezondheidseffecten van chroom-6-verbindingen worden samengevat, wordt geen verband beschreven met andere aandoeningen van het afweersysteem (1, 2). De klankbordgroep heeft het RIVM gevraagd om de door hen aangedragen wetenschappelijke literatuur over een mogelijke relatie tussen chroom-6-blootstelling en aandoeningen van het afweersysteem anders dan allergisch contacteczeem en luchtwegallergie te evalueren. Deze studies worden hieronder samengevat.

In de VS werden immunologische parameters gemeten bij een populatie die werd blootgesteld in een gebied dat was verontreinigd met chroom-6-verbindingen. Er werd geen informatie verstrekt over de blootstellingsroute, maar waarschijnlijk werden deze personen via de mond blootgesteld door vervuild drinkwater. De immunologische parameters werden gemeten in bloedmonsters van de blootgestelde bevolking (n=46) en van controlepersonen (n = 47). Er werden geen statistische verschillen gevonden in de ontwikkeling van witte bloedcellen (lymfocyten) tussen blootgestelde mensen en

controlepersonen. De productie van cytokine IL-6 na activatie van mononucleaire cellen was verhoogd bij de blootgestelde populatie (69). De biologische betekenis van deze verhoging van cytokine IL-6 is onbekend. Een verhoging van een cytokine leidt niet per definitie tot veranderingen in het functioneren en/of aandoeningen van het afweersysteem. Een 'weight-of-evidence'-benadering zoals voorgesteld door de WHO (70) kan worden gehanteerd om alle door een stof opgewekte immunologische effecten te evalueren. Veranderingen in de gehalten van één cytokine zonder bewijs voor functionele veranderingen in het afweersysteem worden niet toereikend bevonden. Op basis hiervan kan niet worden geconcludeerd dat deze effecten schadelijk zijn en bijdragen aan de ontwikkeling van aandoeningen van het afweersysteem (70).

In een Japanse studie werden subsets van T-lymfocyten beoordeeld in bloedmonsters van gepensioneerde werknemers (n=19), die beroepsmatig waren blootgesteld aan chroom-6-verbindingen. Vergeleken met gezonde controlepersonen hadden blootgestelde werkers significant lagere totale en relatieve aantallen totale T-lymfocyten en CD4+ en CD8+ T-lymfocyten. Het relatieve aantal T-lymfocyten daalde van 46% naar 37%. Aangezien er geen verdere informatie beschikbaar was van deze gepensioneerde werknemers, is het onduidelijk of deze lagere aantallen T-lymfocyten leidden tot een verminderde werking en/of aandoeningen van het afweersysteem bij deze werknemers (71).

In een cohort (n=100) uit India dat bestond uit aan chroom-6 blootgestelde werknemers (leerlooiers en werkers uit de galvanindustrie) werden effecten op het afweersysteem onderzocht. Er was geen informatie beschikbaar over de route en mate van blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Sommige van de blootgestelde werknemers hadden hoge chroom-6-concentraties in het bloed, variërend van 1,02 tot 417 µg/dl. Het functioneren van de witte bloedcellen, die waren geïsoleerd uit het bloed van deze werknemers, werd onderzocht en vergeleken met die van niet-blootgestelde controlepersonen. De celdeling van de witte bloedcellen was verminderd bij de blootgestelde werkers. Daarnaast werd ook een lichte daling van de productie van cytokine IL-6 gemeten. Uit deze studie blijkt dat een hoge mate van blootstelling aan chroom-6-verbindingen de werking van witte bloedcellen onderdrukt (72). In deze studie is niet onderzocht of hierdoor meer aandoeningen van het afweersysteem voorkwamen bij blootgestelde werknemers.

Uit een vergelijking tussen de studies van Snyder (69) en Katiyar et al. (72) komt naar voren dat de mate van blootstelling waarschijnlijk bepaalt of immunologische effecten worden onderdrukt of juist gestimuleerd. Het blijkt dat lage blootstellingsniveaus leiden tot een hoger gehalte van cytokine IL-6 (69), terwijl hoge blootstellingsniveaus juist leiden tot een lager gehalte van cytokine IL-6 en een onderdrukking van de proliferatie van witte bloedcellen (72). Een verklaring voor deze verschillen zou kunnen zijn dat hoge blootstellingsniveaus leiden tot cytotoxiciteit in immunologische cellen, waardoor hun functioneren wordt verminderd.

In een Taiwanese studie werden verschillende immunologische parameters (cytokines) en subsets van lymfocyten gemeten in bloedmonsters van werknemers die waren blootgesteld aan chroom-6-

verbindingen in een galvaniseerwerkplaats. Werknemers werden ingedeeld in drie groepen: in hoge mate blootgesteld (werkers uit de galvano-industrie, n=10), matig blootgesteld (nabehandelaars, bv. schilderen, polijsten, n=17) en niet blootgesteld (administratief personeel, n=19). Deze laatste groep diende als interne controlegroep. Chroom-6-concentraties in de urine werden beoordeeld en gekoppeld aan de immunologische parameters. Er werd aangetoond dat het gehalte cytokine IL-8 significant hoger was bij werknemers met hoge chroom-6-concentraties in de urine, terwijl het gehalte cytokine TNF- α juist daalde bij deze proefpersonen. De gehalten van andere cytokines, zoals cytokine IL-6, waren niet significant veranderd. Wel werd aangetoond dat chroom-6-concentraties in de urine positief correleerden met gehalten cytokines IL-6- en IL-8 in het bloed. Er werden geen effecten op subsets van lymfocyten in het bloed aangetoond (73).

In een andere epidemiologische studie werden zowel chroomconcentraties in het bloed en de urine als immunologische parameters in het serum van aan chroom blootgestelde werknemers (n = 106) en controlepersonen (n = 50) beoordeeld. Blootgestelde werknemers werden in twee groepen onderverdeeld. Bij groep 1 werd de cytokineproductie gemeten, en bij groep 2 werd het functioneren van de humorale immuniteit beoordeeld. Bij groep 1 waren de gehalten cytokines IL-6, IL-10, IFN- γ en IL-17A enigszins verlaagd ten opzichte van die van de controlepersonen. Bij groep 2 waren de concentraties van antilichamen IgG en IgA verlaagd, terwijl het complementsysteem juist iets actiever was in vergelijking met dat van de controlegroep. Uit deze studie komt naar voren dat blootstelling aan chroom op de werkplek kan leiden tot verlaging van zowel de cytokine- als immunoglobulinespiegels in het serum en activatie van de complementvorming. De omvang van deze effecten was echter klein, en het is onduidelijk of hierdoor nadelige gezondheidseffecten of aandoeningen van het afweersysteem zijn ontstaan (74).

Conclusies workshop met experts

Tijdens de workshop met experts werd geconcludeerd dat chroom-6-verbindingen immunologische effecten kunnen veroorzaken. Dit is waargenomen in dierproeven na blootstelling via de luchtwegen (zie hoofdstuk Nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen). Bovendien kwam uit de beschikbare gegevens over mensen bewijs naar voren voor een afname én een verhoging van immunologische parameters bij mensen als gevolg van blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Dit houdt mogelijk verband met de hoogte van blootstelling. De biologische betekenis van deze immunologische effecten is onbekend, omdat veranderingen in cytokinegehalten of subsets van lymfocyten niet perse negatieve gezondheidseffecten of aandoeningen bij mensen veroorzaken. Momenteel is er geen wetenschappelijk bewijs voor een verhoogd risico op aandoeningen van het afweersysteem als gevolg van blootstelling aan chroom-6. Het is duidelijk dat er meer onderzoek nodig is om meer inzicht te krijgen bij welke blootstelling chroom-6 effecten heeft op het immuunsysteem en of deze effecten uiteindelijk de werking van het immuunsysteem zullen verminderen waardoor op den duur aandoeningen van het afweersysteem kunnen ontstaan. Er is daarom geconcludeerd dat het nog onvoldoende duidelijk is of chroom-6 andere dan de reeds beschreven aandoeningen van het afweersysteem kan veroorzaken (categorie 3).

4.5 Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling

De Gezondheidsraad heeft chroom-6 verbindingen geclassificeerd als schadelijk voor de voortplanting en als schadelijk voor de prenatale ontwikkeling (4). Deze classificatie vond plaats aan de hand van de criteria zoals omschreven in EU-Verordening (EG) 1272/2008 voor classificatie, etikettering en verpakking (CLP) van stoffen en mengsels (6). Na het eerste rapport uit 2001 heeft de Gezondheidsraad de beoordeling hiervan bijgewerkt in 2016 (4, 75). In deze beoordeling werd onder de term chroom-6-verbindingen oa verstaan chroomtrioxide, natriumchromaat, natriumdichromaat, kaliumdichromaat, chroomzuur, ammoniumdichromaat, calciumchromaat, kaliumchromaat en dichroomtris (chromaat). Wat betreft effecten op de voortplanting werden deze verbindingen ingedeeld in categorie 1B ('stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting') en geëtiketteerd met H360F ('kan de vruchtbaarheid schaden'). Wat betreft effecten op de prenatale ontwikkeling werden deze verbindingen eveneens ingedeeld in categorie 1B ('stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting') en geëtiketteerd met H360D ('kan het ongeboren kind schaden'). De indeling van een stof in categorie 1B is grotendeels gebaseerd op gegevens afkomstig uit dierstudies. Het is belangrijk om te beseffen dat de CLP-verordening uitsluitend is bedoeld voor etikettering en is gebaseerd op hazard-identificatie (d.w.z. de intrinsieke eigenschappen van een stof). Hierbij wordt geen rekening gehouden met de hoogte van de blootstelling en geen informatie verstrekt over het uiteindelijke risico. Hieronder wordt een samenvatting gegeven van de beoordeling van de mate van schadelijkheid van chroom-6-verbindingen voor de voortplanting. Deze samenvatting is voornamelijk gebaseerd op het recente rapport van de Gezondheidsraad over dit onderwerp.

4.5.1 *Effecten op de voortplanting*

In studies bij mensen zijn de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheidsparameters onderzocht in het kader van laswerkzaamheden waarbij blootstelling aan chroom-6-verbindingen via dampen heeft plaatsgevonden. Er werden geen blootstellingsniveaus vastgesteld. Rachootin et al. (1983) en Jelnes & Knudsen (1988) vonden geen verband tussen het uitvoeren van laswerk en mannelijke vruchtbaarheidsparameters (76, 77). Bonde & Ernst (1992) stelden vast dat lassers vaker hogere chroom-6-bloedwaarden hadden, maar dit was niet gerelateerd aan veranderingen in spermaparameters (78). Li et al. (2001) stelden bij werknemers in de chemische industrie een lager aantal zaadcellen vast dan bij de controlegroep, maar dit was niet gerelateerd aan een verschil in chroom-6-bloedwaarden tussen beide groepen (79). Mortensen (1998) rapporteerde een lager aantal zaadcellen en een verminderde beweeglijkheid van de zaadcellen bij een groep lassers (80). Deze studie bevatte geen gegevens over chroomblootstelling. Kumar et al (2005) rapporteerden een toename van het aantal afwijkende zaadcellen bij werknemers die werkten met chroomsulfaat. Daarnaast hadden ze hogere chroomwaarden in het bloed (81). Er waren significante verschillen in leefstijl tussen de groep blootgestelde personen en de controlegroep. Bij een groot cohort van metaalarbeiders (n=3.507) vond Bonde (1993) geen verband tussen blootstelling via laswerkzaamheden en de voortplanting (82). Over het

geheel genomen bleek uit deze gegevens geen duidelijk verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en de effecten op de voortplanting. Bovendien was in alle gevallen sprake van gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen die vrijkomen bij lassen. De beschikbare gegevens over de mens biedt onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen concluderen dat chroom-6-verbindingen onder realistische blootstellingsomstandigheden van invloed zijn op de voortplanting van de mens.

Er zijn relatief veel dierstudies naar de effecten op de voortplanting door chroom-6-verbindingen. In het rapport van de Gezondheidsraad wordt naar 20 publicaties verwezen (4). In deze studies zijn verschillende blootstellingsscenario's onderzocht. Orale blootstelling aan chroom-6 veroorzaakt o.a. bij apen, konijnen, ratten en muizen, testiculaire atrofie, vermindering van het aantal spermacellen en spermaparameters, effecten op de vruchtbaarheidscyclus, verminderde vruchtbaarheid en verhoogd pre-implantatieverlies. In zeven studies werden LOAEL's gerapporteerd voor testikeffecten bij een blootstelling tussen 0,5 en 10 mg chroom-6/kg lg /dag (78, 79, 83-88). Opmerkelijk genoeg werden in een reeks van vier orale studies bij ratten en muizen van het Amerikaanse Nationaal Toxicologie Programma, bij matige algemene toxiciteit, geen vruchtbaarheidseffecten waargenomen tot aan de hoogst geteste doses. Deze geteste doseringen varieerde van 9 tot 41 mg chroom-6/kg lg/dag. Er is slechts één inhalatiestudie bij proefdieren beschikbaar (89). In deze studie werd 0 of 200 $\mu\text{g Cr}/\text{m}^3$ in de vorm van natriumdichromaat (0 of 0,2 mg Cr/kg lg/d (uitgaande van een ademvolume van 200 ml/min)) getest bij Wistar-ratten. Deze ratten werden 3 generaties lang gedurende 130 dagen per generatie blootgesteld. Bij deze dieren werd geen effect op de voortplanting waargenomen (89). Op basis van de algehele bewijslast heeft de Gezondheidsraad besloten tot een indeling voor de voortplanting in categorie 1B (4, 75).

4.5.2 *Effecten op de prenatale ontwikkeling*

De Gezondheidsraad heeft drie studies bij mensen naar chroom-6-blootstelling en prenatale toxiciteit gevonden (4, 82, 90, 91). Uit een van deze studies komt een verband tussen blootstelling aan laswerk en miskramen naar voren (91). Er kan echter geen conclusie worden getrokken over de causaliteit, aangezien de lasrook van roestvrij staal niet is geanalyseerd wat betreft chroom-6-verbindingen en er tevens blootstelling aan andere stoffen heeft plaatsgevonden.

Er zijn dierstudies uitgevoerd bij ratten, muizen en hamsters naar de ontwikkelingstoxiciteit van chroom-6-verbindingen. In het rapport van de Gezondheidsraad wordt verwezen naar zestien artikelen, waarvan het merendeel betrekking heeft op blootstelling via het drinkwater. Veelvoorkomende bevindingen uit studies zijn: verlies van de vrucht vóór en na de implantatie, vertraagde groei van de foetus, minder levende pups, een laag gewicht van de pups, foetale bloedingen, verminderde botvorming en een verhoogd aantal misvormingen. De enige beschikbare inhalatiestudie toont geen effecten bij de hoogst geteste concentratie, namelijk 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (omgerekend naar een systemische dosis is dat 0,2 mg chroom-6/kg lg/dag) (92). Bij de studies met een orale blootstellingsroute vonden Elsaieed & Nada (2002)

de laagste LOAEL van 7 mg chroom-6/kg lg/dag (93). Het is interessant dat in een studie van het Amerikaans Nationaal Toxicologie Programma geen effecten bij de pups werden waargenomen tot een orale blootstelling (via de voeding) van 30 mg Cr(VI)/kg lg/dag, daar waar deze wel leidde tot gewichtsverlies bij de moeder (94). Op basis van de algehele bewijslast heeft de Gezondheidsraad besloten tot een indeling voor de prenatale ontwikkeling in categorie 1B (4).

4.5.3 *Effecten bij borstvoeding*

Er zijn geen studies bij mensen over de effecten op of via lactatie (borstvoeding) beschikbaar. Er is één overzichtartikel over chroomgehalten in humane moedermelk (95). Er zijn echter geen studies beschikbaar over blootstelling op de werkplek van vrouwen die borstvoeding geven.

Uit twee studies bij ratten na blootstelling via de moedermelk kwamen effecten op de ontwikkeling naar voren, waaronder een vertraagde vaginale opening, een verlengde dioestrus-fase, een verminderd aantal follikels, onderontwikkeling van antrale follikels, een verminderd gewicht van de pups en oxidatieve stress bij de pups na blootstelling van zogende ratten aan chroom-6-verbindingen (96, 97). Er werd een LOAEL van 6 mg chroom-6/kg lg/dag vastgesteld. Aangezien er geen waarden in de moedermelk werden gemeten, kan de toxiciteit niet direct worden toegeschreven aan het chroomgehalte in de moedermelk.

Het is echter mogelijk dat er chroom-6-verbindingen in moedermelk aanwezig zijn. Aangezien de meeste chroom-6-verbindingen als genotoxische carcinogenen zijn geclassificeerd en er theoretisch geen drempelwaarde voor dergelijke verbindingen kan worden vastgesteld, heeft de Gezondheidsraad voorgesteld om chroom-6-verbindingen te labelen voor effecten op of via de lactatie.

Conclusies workshop met experts

Uit beschikbare gegevens uit studies bij mensen komt beperkt wetenschappelijk bewijs naar voren dat de huidige blootstelling aan chroom-6-verbindingen bij werknemers (met name lassers) leidt tot nadelige effecten op de voortplanting of prenatale ontwikkeling bij de mens. De proefdiergegevens zijn weliswaar inconsistent, maar uit verschillende dierstudies blijkt dat chroom-6 effecten heeft op het sperma, de voortplanting en de prenatale ontwikkeling na herhaalde orale blootstelling. De humane relevantie van de schadelijke effecten en de gerelateerde doseringen uit dierstudies kan onvoldoende worden bepaald. Er is meer informatie nodig over de relevantie van de effecten voor de mens. Daarom wordt geconcludeerd dat het nog onvoldoende duidelijk is of blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige effecten op de voortplanting, de prenatale ontwikkeling en de borstvoeding kan veroorzaken bij mensen op de werkplek (categorie 3).

Op basis van de resultaten van dit literatuuronderzoek en de expertworkshop is het onvoldoende duidelijk of chroom-6 nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij mensen op de werkplek. Daarom is deze vraag aan het begin van de risicobeoordeling in een bijeenkomst met de "expertgroep fertiliteit en prenatale ontwikkeling" opnieuw besproken. In navolging van de classificatie van de Gezondheidsraad (2016) in categorie 1B (stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de

menselijke voortplanting') is een risicobeoordeling is uitgevoerd voor effecten op de voortplanting en prenatale ontwikkeling op de POMS locatie of bij het re-integratie project tROM (referenties WP6 POMS + tROM) (8).

4.6 Effecten op het maag-darmkanaal

Chroom-6-verbindingen kunnen na orale blootstelling effecten veroorzaken op het maag-darmkanaal. Inademing van chroom-6-verbindingen kan eveneens effecten op het maag-darmkanaal veroorzaken. Na inademing kan het slijm uit de luchtwegen, dat chroom-6-deeltjes bevat, worden ingeslikt. Deze deeltjes kunnen vervolgens het maag-darmkanaal bereiken, zij het met een (veel) lager aantal dan werd ingeademd. Huidcontact met chroom-6 kan ook leiden tot blootstelling in het maag-darmkanaal door hand-mond-contact.

Informatie over de effecten van chroom-6 op mensen na orale blootstelling aan chroom-6-verbindingen is beschikbaar uit studies naar de verontreiniging van drinkwater. Van 1961 tot 1965 was het water van 155 Chinese inwoners ernstig verontreinigd met chroom-6-verbindingen uit een legeringsfabriek (42). Dit leidde tot zweren in de mond, diarree, buikpijn, maagpijn en braken bij de blootgestelde personen. De maximaal gemeten hoeveelheid chroom-6 in drinkwater was 20 mg/l, maar deze informatie is niet voldoende om de blootstelling in te schatten en een dosis-responsrelatie te kunnen bepalen.

Bij studies naar beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen via de inademing werden ook effecten op het maag-darmkanaal waargenomen. Bij blootgestelde werknemers traden vaker maagzweren en hypertrofische gastritis op, en zij rapporteerden epigastrische en substernale pijn (98). In andere studies werd ook irritatie van het maagslijmvlies gerapporteerd die leidde tot zweren in het duodenum (99, 100). Dit werd toegeschreven aan de (indirecte) blootstellingsroute via de mond. Niet-blootgestelde controlegroepen zijn echter niet meegenomen in deze studies. Hierdoor is het moeilijk om effecten toe te schrijven aan chroom-6-blootstelling (1).

Uit dierstudies blijkt dat het maag-darmkanaal het primaire aangrijpingspunt is van subchronische en chronische orale blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Histopathologische veranderingen in het maag-darmkanaal zijn onder meer atrofie en hyperplasie van de cryptecellen in het duodenum en jejunum van ratten die gedurende acht dagen zijn blootgesteld aan 10,5 mg chroom-6/kg lichaamsgewicht (lg)/dag in de vorm van natriumdichromaatdihydraat (101). Een langere blootstellingsduur (3 maanden) aan 2,9 mg chroom-6/kg lg/dag resulteerde in histiocytische infiltratie in het duodenum bij ratten (101). Bij hogere blootstellingsniveaus (7,1 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van natriumdichromaatdihydraat) werden ernstigere effecten waargenomen: hyperplasie van de cryptecellen, apoptose en histiocytische infiltratie in het duodenum en jejunum. Bij een blootstelling van 20,9 mg chroom-6/kg lichaamsgewicht/dag werden zweren en epitheliale hyperplasie en metaplasie van het glandulaire gedeelte van de maag waargenomen (43). Muizen die gedurende 3 maanden werden blootgesteld aan 3,1 of 5,2 mg chroom-6/kg lg/dag

vertoonden vergelijkbare effecten, namelijk epitheelhyperplasie en histiocytische infiltratie in het duodenum.

In de NTP-studies werd het effect van chronische blootstelling aan chroom-6-verbindingen via het drinken bij ratten en muizen onderzocht. Na een blootstelling gedurende twee jaar waarbij de ratten chroom-6 via hun drinkwater kregen, was bij de dieren histiocytische infiltratie in het duodenum waarneembaar (bij een blootstelling van 0,77 en 2,4 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van natriumdichromaatdihydraat). Bij de muizen was epitheelhyperplasie van het duodenum waarneembaar bij een blootstelling van 0,38 mg chroom-6/kg lg/dag. Histiocytische infiltratie in het duodenum was waarneembaar bij mannetjes bij een blootstelling van 2,4 mg chroom-6/kg lg/dag en bij vrouwtjes bij een blootstelling van 3,1 mg chroom-6/kg lg/dag (46). ATSDR berekende aan de hand van de gegevens van de 2-jaars muizenstudie een BMDL₁₀ van 0,09 mg chroom-6/kg lg/dag voor diffuse epitheliale hyperplasie van het duodenum bij vrouwelijke muizen. Uit studies naar de inademing van chroom-6-verbindingen bleken geen effecten op het maag-darmkanaal van ratten of muizen (16, 18, 102).

Conclusies workshop met experts

Blootstelling via de mond aan chroom-6-verbindingen kan leiden tot epigastrische pijn, irritatie en ulceratie na een langere blootstellingsduur. Na inademing kan het slijm uit de luchtwegen, dat chroom-6-deeltjes bevat, worden ingeslikt. Deze deeltjes kunnen vervolgens in het maag-darmkanaal terechtkomen, zij het met een (veel) lager aantal dan was ingeademd. Door huidcontact met chroom-6 en hand-mond-contact kan chroom-6 ook via de mond worden opgenomen. Negatieve effecten van chroom-6-verbindingen op het maag-darmkanaal bij de mens na inademing worden echter niet consistent gerapporteerd. Er is dan ook geen wetenschappelijk bewijs uit studies bij mensen dat chroom-6 na inademing effecten op het maag-darmkanaal kan veroorzaken. Uit het beperkte aantal inhalatiestudies bij proefdieren bleek geen verband tussen blootstelling via inademing en effecten op het maag-darmkanaal. Daarom wordt geconcludeerd dat het niet waarschijnlijk is dat het inademen van chroom-6 aandoeningen van het maag-darmkanaal kan veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.7 Effecten op het bloed

Chroom-6 hoopt zich op in erythrocyten en wordt vervolgens intracellulair gereduceerd tot chroom-3, wat bindt aan hemoglobine en andere liganden (1). Uit studies bij werkers kwamen geen of slechts inconsistente effecten naar voren op bloedcelparameters bij de mens (99, 103).

Kortdurende blootstelling (maximaal 5 dagen) van ratten aan chroom-6-verbindingen via drinkwater resulteerde in een verlaagd gemiddeld corpusculair hemoglobine (MCH; 'mean corpuscular hemoglobin') en een verlaagd gemiddeld corpusculair volume (MCV; 'mean cell volume') bij doses van 2,7 en 7,4 chroom-6/kg lg/dag in de vorm van natriumdichromaatdihydraat (46). Een ernstigere vorm van hypochrome microcytaire anemie (verlaagd hematocriet, hemoglobine, MCV en MCH)

werd waargenomen bij ratten en muizen die gedurende 22 of 23 dagen via het drinkwater werden blootgesteld aan 0,77 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van natriumdichromaatdihydraat (43, 46). Een langdurigere blootstelling resulteert in vergelijkbare effecten op de hematologische parameters.

Conclusies workshop met experts

Hoewel chroom-6-blootstelling resulteert in reversibele effecten op het bloed in dierstudies, komt er geen consistent wetenschappelijk bewijs voor effecten op het bloed naar voren uit studies in werkers. Het wordt daarom niet waarschijnlijk geacht dat chroom-6-verbindingen irreversibele nadelige effecten op hematologische parameters kunnen veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.8 Effecten op de lever

In vergelijking met nationale cijfers werd een verhoogde incidentie van levercirrose gevonden bij een Franse cohort van 4.227 rvs-metaalarbeiders (104). In andere studies werd echter geen relatie gevonden tussen de blootstelling aan chroom-6-verbindingen en leveraandoeningen. In een Japanse studie waarin de leverfunctie werd beoordeeld nadat gedurende 3 jaar was gewerkt met chroom-6-verbindingen, werd geen abnormale leverfunctie vastgesteld (23). In een Italiaanse studie werden hepatobiliaire aandoeningen gevonden na blootstelling van werknemers aan chroom-6-verbindingen. Deze effecten zijn echter niet alleen toe te schrijven aan blootstelling aan chroom-6-verbindingen (99). Er is dan ook geen overtuigend wetenschappelijk bewijs voor leveraandoeningen bij de mens na blootstelling aan chroom-6-verbindingen.

Blootstelling van ratten en muizen via inademing aan chroom-6-verbindingen (natriumdichromaat of chroomtrioxide) leidde niet tot leveraandoeningen (17, 60). In deze studies werden de gehalten van alanine-aminotransferase of alkalische fosfatase, cholesterol, creatinine, ureum en bilirubine gemeten en werd histopathologisch onderzoek verricht. Een concentratie van 0,2 mg chroom-6/ m³ in de vorm van chroomtrioxide leidde wel tot verhoogde waarden van serumtriglyceriden en fosfolipiden.

Orale blootstelling resulteerde in effecten op de lever van ratten en muizen. Blootstelling gedurende een relatief korte periode van 5 dagen aan 4 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van natriumdichromaatdihydraat leidde tot een verhoogde activiteit van serum alanine-aminotransferase (43). Blootstelling gedurende 14 dagen resulteerde in histiocytische infiltratie in de lever van vrouwelijke ratten (43). Blootstelling gedurende een langere periode resulteerde ook in veranderingen in de lever en histopathologische afwijkingen (vacuolisatie, een vergrote sinusoiden, necrose, stapeling van lipiden en chronische ontsteking) (43, 46, 105-107).

Conclusies workshop met experts

Blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing resulteerde niet in leveraandoeningen bij dieren. Orale blootstelling van dieren resulteerde in leverschade, ontsteking en cellulaire infiltratie. Uit studies

in werkers komt geen overtuigend wetenschappelijk bewijs naar voren voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en leveraandoeningen. Daarom wordt geconcludeerd dat het niet waarschijnlijk is dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen leveraandoeningen kan veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.9 Effecten op de nieren

In vergelijking met niet-blootgestelde controlepersonen zijn bij werknemers die zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen hogere gehalten biomarkers in de urine gevonden, zoals brush-border proteïne-antigeen, retinolbindend eiwit en tubulus antigenen (108, 109). In andere studies bij werknemers die aan chroom-6 zijn blootgesteld, werden een verhoogde activiteit van N-acetyl- β -D-glucosaminidase en verhoogde concentraties microalbumine en β 2-microglobuline in de urine gevonden (110, 111). Deze gegevens werden echter niet consistent in alle studies gevonden (112). Uit nierfunctiemetingen die werden uitgevoerd bij de blootgestelde werknemers, kwamen geen veranderingen naar voren die in verband konden worden gebracht met blootstelling aan chroom-6-verbindingen (23, 99, 112).

Inademing van chroom-6-verbindingen door ratten leidde niet tot een afwijkende nierfunctie of histopathologische afwijkingen van de nieren bij concentraties van 0,4 mg chroom-6/m³ (natriumdichromaat of chroomtrioxide) gedurende 90 dagen (16, 58, 60) of 15,5 mg chroom-6/m³ (chroomdioxide) gedurende 2 jaar (102). Orale blootstelling van ratten leidde echter wel tot effecten op de nieren. Histopathologische afwijkingen, zoals stapeling van lipiden, triglyceriden en fosfolipiden, werden waargenomen bij ratten die gedurende 20 dagen waren blootgesteld aan 13,5 mg chroom-6/kg lg/dag (105). Een lagere dosis van 3,4 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van kaliumdichromaat resulteerde in een verminderde creatinineklaring en nierbloedingen, necrose en vergrote ruimten van de glomeruli bij ratten (113). Andere waargenomen niereffecten waren vacuolisatie in de glomeruli, degeneratie van het basale membraan van het kapsel van Bowman en degeneratieve afwijking van het tubulus epitheel bij ratten blootgesteld gedurende 22 weken aan 1,3 mg chroom-6/kg lg/dag (kaliumdichromaat) (106).

Conclusies workshop met experts

Effecten op de nieren werden waargenomen in dierproeven na orale blootstelling, maar niet na blootstelling via inademing. Vergeleken met de effecten op andere organen lijken de effecten op de nieren pas bij hogere blootstellingsniveaus voor te komen en kunnen ze reversibel zijn. De effecten die bij dieren worden aangetroffen, kunnen ook relevant zijn voor de mens. De resultaten van de studies in werkers zijn niet eenduidig. Uit sommige komen verhoogde waarden van biomarkers in de urine naar voren, maar er kon geen achteruitgang van de nierfunctie worden vastgesteld. De afwijkingen in de waarden van de biomarkers worden beschouwd als reversibel en als niet indicatief voor nierbeschadiging vanwege het feit dat de nierfunctie niet wordt beïnvloed. Daarom wordt het niet waarschijnlijk geacht dat chroom-6-verbindingen nieraandoeningen kunnen veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.10 Effecten op het centrale zenuwstelsel

Uit testen bij werknemers van galvano industrie in Zuid-Korea kwam een verslechterde reukwaarneming naar voren. Hieruit blijkt dat de drempels voor geurherkenning significant hoger waren bij blootgestelde werknemers dan bij controlepersonen (gemiddelde arbeidsduur: 7,9 jaar) (114). Hoewel de oorzaak van deze verandering niet werd vastgesteld, spraken de auteurs hun vermoeden uit dat inademing van chroom-6 de reukzenuw kan aantasten. In een andere studie werd een cohort van 3.408 werknemers van vier voormalige fabrieken in New Jersey onderzocht. Werknemers werden blootgesteld aan chroom-6 via inademing van chromiet erts (ijzer-chromaat). Er werd geen verhoogd aantal laesies van de bloedvaten in het centrale zenuwstelsel gevonden (26).

Histopathologische effecten op het centrale zenuwstelsel werden beoordeeld bij dieren die gedurende 3 maanden of 2 jaar via inademing waren blootgesteld aan chroom-6-verbindingen. Er werden geen histopathologische laesies aangetroffen in de hersenen van mannelijke Sprague-Dawley-ratten die gedurende 3 maanden waren blootgesteld aan 1,15 mg chroom-6/m³ in de vorm van chroomtrioxide, of bij CDF-ratten die gedurende 3 maanden waren blootgesteld aan 30 mg chroom-6/m³ in de vorm van chroomoxide of chromiumsulfaat (60, 115). In deze studies werden geen neurologische testen of gedragstesten uitgevoerd.

Een afname in motorische activiteit en het houden van balans in gedragsexperimenten werden gerapporteerd bij ratten die gedurende 28 dagen waren blootgesteld aan 98 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van natriumchromaat in het drinkwater (116). Er werden geen aanvullende studies gevonden waarin de neurologische functies bij proefdieren na orale blootstelling aan chroom-6-verbindingen werden onderzocht. Er werden geen histopathologische afwijkingen waargenomen in de hersenen en het zenuwstelsel van ratten die gedurende 3 maanden tot 2 jaar oraal waren blootgesteld aan chroom-6 in de vorm van natriumdichromaatdihydraat (43, 46, 117). Er zijn verschillende soorten en stammen getest. De hoogst geteste dosering tijdens subchronische en chronische blootstelling van deze knaagdieren bedroegen 27,9 en 8,7 chroom-6/kg lg/dag in drinkwater (43, 46). In geen van deze studies werden aanvullende gevoeliger neurologische en neurochemische testen of gedragstesten uitgevoerd.

Conclusies workshop met experts

In de dierstudies is onvoldoende onderzocht welke effecten op het centrale zenuwstelsel kunnen optreden na blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Uit de studies komt naar voren dat chroom-6 na blootstelling aanwezig is in de hersenen. Uit de histopathologische parameters en het beperkte aantal beschikbare gedragsgegevens blijken geen schadelijke effecten van blootstelling aan chroom-6. Uit studies over beroepsmatige blootstelling blijkt geen wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband tussen neurologische of cognitieve effecten na blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Daarom wordt het niet waarschijnlijk geacht dat chroom-6 aandoeningen van het centrale zenuwstelsel kan veroorzaken bij mensen (categorie 4).

4.11 Effecten op hart- en bloedvaten

Er is slechts een beperkte hoeveelheid informatie over effecten op hart- en bloedvaten bij de mens na blootstelling aan chroom-6-verbindingen. Er is casuïstiek beschikbaar waarin de acute accidentele blootstelling aan hoge concentraties chroom-6-verbindingen wordt bestudeerd. Uit deze casuïstiek kwamen enkele effecten op hart- en bloedvaten naar voren, zoals een hartstilstand (118, 119), maar deze aandoeningen zijn waarschijnlijk het gevolg van secundaire effecten die zijn veroorzaakt door longziekten. Er zijn geen effecten op hart- en bloedvaten gerapporteerd. Er werden electrocardiogrammen gemaakt bij 22 van de 65 werknemers blootgesteld aan $\geq 0,01$ mg chroom-6/m³ die gedurende ten minste één jaar in Italië hadden gewerkt in de productie van dichromaat en chroomtrioxide. Bij deze werknemers werden geen afwijkingen gevonden (99). In een onderzoek naar de gezondheidstoestand van chromaatwerkers in zeven Amerikaanse chromaatproductie-installaties werd geen verband gevonden tussen de blootstelling aan chromaten en hartaandoeningen of problemen met de bloeddruk (120). In een cohort van 4.247 werknemers die tussen 1968 en 1984 in de roestvrijstaal-productie hadden gewerkt, werd geen stijging van het aantal hart- en vaatziekten en ischemische hartziekten waargenomen. Ook werd geen verhoogd aantal aan deze aandoeningen gerelateerde sterfgevallen waargenomen ten opzichte van het verwachte aantal sterfgevallen op basis van de nationale cijfers gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en seizoen (104). In een cohort van 3.408 personen die tussen 1937 en 1971 in vier fabrieken in het noorden van New Jersey hadden gewerkt waar chroom-6-verbindingen uit chromiet erts (ijzer-chromaat) werd geproduceerd, werd geen toename van het aantal hartziekten als gevolg van atherosclerose waargenomen (26).

Er werden geen histopathologische veranderingen in het hart waargenomen bij mannelijke Sprague-Dawley-ratten die via inademing waren blootgesteld aan 1,15 mg chroom-6/m³ in de vorm van chroomtrioxide (60). Soudani et al. vonden fibrose, necrose, vacuolisatie en bloedingen in het hart van ratten die gedurende 3 weken oraal waren blootgesteld aan chroom-6-verbindingen met een dosis van 26 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van kaliumdichromaat (121). Echter, in andere studies werden bij histopathologisch onderzoek van het hart van ratten en muizen die gedurende 3 maanden tot 2 jaar oraal waren blootgesteld aan chroom-6 (in de vorm van natriumdichromaatdehydraat en natriumacetaat) geen afwijkingen op hart- en bloedvaten gevonden (43, 46, 117, 122, 123). De hoogst geteste dosering in de studie met een blootstelling gedurende 3 maanden bedroegen 20,9 mg chroom-6/kg lg/dag bij ratten en 27,0 mg chroom-6/kg lg/dag bij muizen. De hoogste dosering tijdens de 2 jaar durende blootstelling bedroegen 7,0 mg chroom-6/kg lg/dag voor ratten en 8,7 mg chroom-6/kg lg/dag voor muizen (43, 46). In geen van deze studies zijn andere cardiovasculaire eindpunten beoordeeld, zoals de bloeddruk of electrocardiogrammen.

Conclusies workshop met experts

Gegevens over hart- en vaatziekten bij mensen als gevolg van blootstelling aan chroom-6-verbindingen zijn niet eenduidig, aangezien uit sommige studies wel effecten naar voren kwamen en uit andere niet.

Dierstudies vertoonden soortgelijke inconsistenties. Daarom wordt het niet waarschijnlijk geacht dat chroom-6-verbindingen hart- en vaatziekten kunnen veroorzaken (categorie 4).

4.12 Effecten van chroom-6 op het gebit

Er is slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar over gebitsproblemen na blootstelling aan chroom. Bij 5% van de 258 werknemers die gedurende <1 jaar waren blootgesteld aan chroomtrioxidegassen met een concentratie van 0,1 mg chroom-6/m³ ontstonden gebitsproblemen, bestaande uit vergeling en slijtage van de tanden (48). Daarnaast was er één studie beschikbaar waarin een casus werd beschreven (124).

Een Zeldzame vorm van beroepsmatige gebitserosie werd gemeld bij een persoon die gedurende 20 jaar in de legerindustrie had gewerkt en dagelijks gedurende ten minste 8 uur was blootgesteld aan chroomzuur via inademing. De erosie uitte zich in gevoeligheid van de tanden met overmatige tandhalserosie, en zelfs met blootligging van de tandpulp in bepaalde tanden. Tegenwoordig komt dit nog maar weinig voor dankzij de goed gecontroleerde arbeidsomstandigheden, maar in het verleden werden beroepsmatige gebitsproblemen door deeltjes en/of elementen in de lucht wel vaker waargenomen bij werknemers in chemische fabrieken. Deze vorm van gebitserosie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door blootstelling aan chroomzuur, want blootstelling aan zure luchtdeeltjes veroorzaakt gebitserosie (125).

Quayyum et al. (2012) verrichtten een andere epidemiologische studie waarin gebitsproblemen werden onderzocht aan de hand van metingen van gebitserosie en gebitsverkleuring bij werkers uit de galvanindustrie die gedurende 10 jaar of langer waren blootgesteld aan nikkel en chroom. Gebitsverkleuring was het grootste probleem (bij de werknemers die waren blootgesteld aan chroom-6 werd ongeveer 8% meer - voornamelijk door verkleuring veroorzaakte - gebitsproblemen gevonden in vergelijking met de controlegroep). Het was echter niet duidelijk of het effect op gebitserosie werd veroorzaakt door blootstelling aan chroom-6 of door blootstelling aan nikkel (126, 127). Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebitserosie in relatie tot blootstelling aan chroom-6-verbindingen bij proefdieren.

Conclusies workshop met experts

Er is slechts een beperkt aantal studies bij werknemers beschikbaar waarin de effecten van chroom-6 op gebitserosie zijn onderzocht. Het was moeilijk om de kwaliteit van deze studies te beoordelen. Uit sommige studies bleek een effect op tandverkleuring, maar het was onduidelijk of dit werd veroorzaakt door nikkel of door chroom. In een casestudie werden bij één persoon schadelijke effecten van chroom waargenomen, maar dit was waarschijnlijk te wijten aan het zuur uit het chroomzuur waaraan de persoon was blootgesteld. De beschikbare gegevens waren niet toereikend om een oorzakelijk verband tussen chroom-6 en gebitserosie te kunnen vaststellen. Het wordt daarom niet waarschijnlijk geacht dat chroom-6-verbindingen gebitsproblemen kunnen veroorzaken bij mensen (categorie 4).

5 Conclusie

Het doel van deze beoordeling is om een overzicht te geven van de irreversibele nadelige effecten en ziekten bij mensen die zijn gerapporteerd in de wetenschappelijke literatuur en de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Daarom werden er 4 categorieën onderscheiden, zoals beschreven in het hoofdstuk over materiaal en methoden. In deze indeling wordt aangegeven of een oorzakelijk verband voor elk van de nadelige gezondheidseffecten waarschijnlijk, mogelijk of niet waarschijnlijk wordt geacht, of dat er onvoldoende bewijs is om te kunnen vaststellen of blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen. Tijdens de workshop met de experts werd overeengekomen dat het accent zou worden gelegd op de irreversibele nadelige gezondheidseffecten die kunnen optreden na blootstelling via inademing of via huidcontact, aangezien dit naar verwachting de belangrijkste blootstellingsroutes zijn voor de werknemers van de Koninklijke Landmacht en re-integratieproject tROM.

De indeling in categorieën is gebaseerd op gegevens uit de wetenschappelijke literatuur. Dit betreft voornamelijk studies over blootstelling via inademing, omdat dit relevant is voor de werkzaamheden. In het geval van huideffecten werd rekening gehouden met eventueel huidcontact. Waar nodig zijn gegevens uit dierstudies (zowel over orale blootstelling als via inademing) gebruikt. De eindconclusie is echter gebaseerd op gegevens uit studies bij mensen indien deze beschikbaar en voldoende betrouwbaar waren.

Op deze manier werden de nadelige gezondheidseffecten gegroepeerd in de volgende categorieën van mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband:

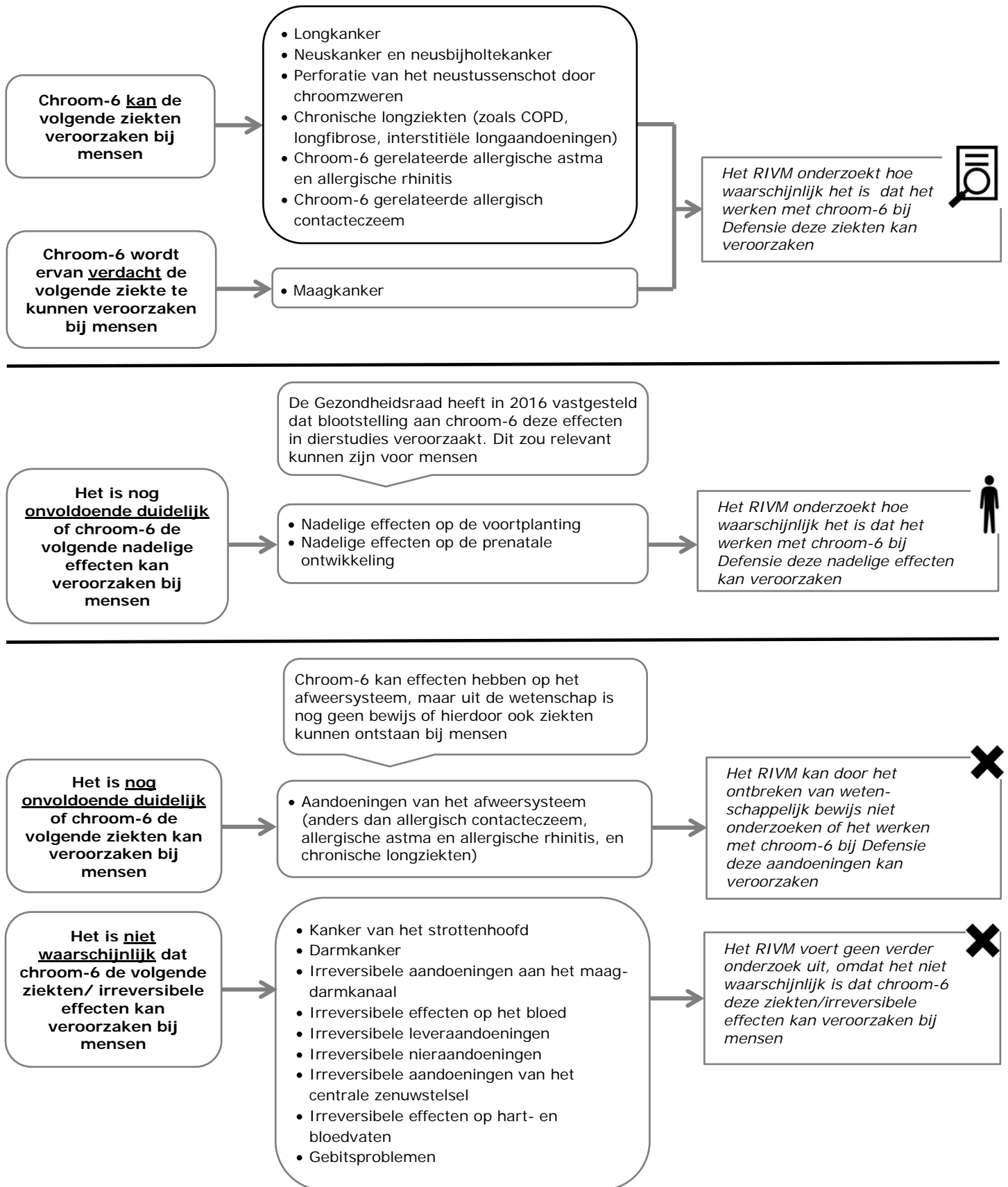
- **Chroom-6 kan de volgende ziekten veroorzaken bij mensen:** longkanker, neus- en neusbijholtekanker, perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, chronische longziekten, chroom-6-gerelateerd allergisch astma en allergische rhinitis, chroom-6-gerelateerd allergisch contacteczeem;
- **Chroom-6 wordt ervan verdacht de volgende ziekten te kunnen veroorzaken bij mensen:** maagkanker;
- **Het is nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 de volgende ziekten of nadelige effecten kan veroorzaken bij mensen:** nadelige effecten op de voortplanting, de prenatale ontwikkeling en de lactatie en aandoeningen van het afweersysteem (anders dan allergisch contacteczeem, allergisch astma en allergische rhinitis, en chronische longziekten)¹;

¹ "De Gezondheidsraad heeft in 2016 vastgesteld dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij dieren, waarbij aangenomen wordt dat deze effecten relevant kunnen zijn voor mensen. Deze nadelige effecten zijn daarom verder geëvalueerd in de risicobeoordeling uitgevoerd voor POMS en re-integratieproject tROM.

- **Het is niet waarschijnlijk dat chroom-6 de volgende ziekten of nadelige effecten kan veroorzaken bij mensen:** kanker van het strottenhoofd, darmkanker, aandoeningen van het maag-darmkanaal, nadelige effecten op het bloed, leveraandoeningen, nieraandoeningen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel, hart- en vaatziekten en gebitsproblemen

Deze indeling levert achtergrondinformatie over de schadelijke eigenschappen van chroom-6. Tijdens de bespreking van de workshop met experts lag het accent op en ging de indeling voornamelijk uit van de gezondheidseffecten die kunnen optreden door blootstelling via inademing of huidcontact, aangezien dit naar verwachting de belangrijkste blootstellingsroutes zijn voor de werknemers van de Koninklijke Landmacht en re-integratieproject tROM.

Deze informatie en groepering is gebruikt bij de risicobeoordeling van chroom-6 op de POMS-locaties en bij re-integratieproject tROM. Om deze risicobeoordeling te kunnen uitvoeren is informatie verzameld over de blootstellingsroute, frequentie, duur en hoogte van de blootstelling op de werkplek van de Koninklijke Landmacht en bij re-integratieproject tROM. Dit overzicht van ziekten en nadelige gezondheidseffecten kan ook waardevol zijn voor de risicobeoordeling op andere locaties waar werknemers mogelijk zijn blootgesteld aan chroom-6 (Figuur 1).



Figuur 1: samenvatting resultaten nadelige gezondheidseffecten en ziekten en groepering in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling.

6 Dankwoord

Wij willen graag Gerard Swaen, Gerard Mulder, Frieke Kuper, Nicole Palmen, Peter Bos, Ine Waalkens, Peter Boogaard, Dinant Kroese, Teake Pal, Gert van der Laan, Jan van Benthem bedanken voor deelname en constructieve discussie tijdens de workshop.

7 Referenties

1. ATSDR. Toxicological profile for chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services; . 2012.
2. NIOSH. Criteria for a Recommended Standard Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. Cincinnati, OH: US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, . 2014; DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-128.
3. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: a review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts. Vol 100C Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 2012: 147-68.
4. Gezondheidsraad. Chromium VI compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands, . 2016; publication no. 2016/04.
5. Gezondheidsraad. Hexavalent chromium compounds. Healthbased calculated cancer risk values. The Hague: Health Council of the Netherlands, . 2016; publication no. 2016/13E.
6. EC. European Commission. Regulation No 1272/2008 of the European Parliament and of the council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 Official Journal of the European Union L 353/1 2008. 2016.
7. EC. European Commission. Directive 2003/53/EC of the European Parliament and of the Council of 18 June 2003 amending for the 26th time Council Directive 76/769/EEC relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations (nonylphenol, nonylphenol ethoxylate and cement). . Official Journal of the European Union. 2003; 178/24-178/28.
8. 2018-0053 RR. Gezondheidseffecten en risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie. 2018.
9. 2018-0167 RR. Risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 binnen het re-integratieproject tROM. 2019.
10. EFSA, Panel C, Chain) EPoCitF. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. EFSA Journal 2014. 2014; 12(3):3595, 261 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3595.
11. Carlotta Casalegno, Onofrio Schifanella, Eleonora Zennaro, Sandro Marroncelli, Briant R. Collate literature data on toxicity of Chromium (Cr) and Nickel (Ni) in experimental animals and humans. Supporting Publications 2015:EN-478 [287 pp]. 2015.
12. IARC. Chromium, nickel and welding. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1990; . 1990; 49:1-648.
13. SCOEL, EC. SCoEL. Hexavalent Chromium. SCOEL/SUM/86. 2004.

14. ECHA. Application for authorization: Establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of hexavalent chromium. European Chemicals Agency, Helsinki: 2013: RAC/27/2013/06 Rev 1 (Agreed at RAC-27). 2013.
15. Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L, et al. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *International archives of occupational and environmental health*. 2013;86(8):943-55.
16. Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, Kuhnen H. Low level chromium (VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats. *Archives of toxicology*. 1985;57(4):250-6.
17. Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology*. 1986;42(2-3):219-32.
18. Nettesheim P, Hanna MG, Jr., Doherty DG, Newell RF, Hellman A. Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body x radiation on lung tumor incidence in mice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1971;47(5):1129-44.
19. Adachi S, Yoshimura H, Katayama H, Takemoto K. [Effects of chromium compounds on the respiratory system. Part 4. Long-term inhalation of chromic acid mist in electroplating to ICR female mice]. *Sangyo igaku Japanese journal of industrial health*. 1986;28(4):283-7.
20. Adachi S. [Effects of chromium compounds on the respiratory system. 5. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating by C57BL female mice and recapitulation of our experimental studies]. *Sangyo igaku Japanese journal of industrial health*. 1987;29(1):17-33.
21. IARC. Chromium and chromium compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1980;. 1980;23:205-323.
22. Enterline PE. Respiratory cancer among chromate workers. *J Occup Med*. 1974;16(8):523-6.
23. Satoh K, Fukuda Y, Torii K, Katsuno N. Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds. *J Occup Med*. 1981;23(12):835-8.
24. Davies JM, Easton DF, Bidstrup PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *British journal of industrial medicine*. 1991;48(5):299-313.
25. Korallus U, Ulm K, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W. Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification. *International archives of occupational and environmental health*. 1993;65(3):171-8.
26. Rosenman KD, Stanbury M. Risk of lung cancer among former chromium smelter workers. *American journal of industrial medicine*. 1996;29(5):491-500.
27. Sorahan T, Burges DC, Waterhouse JA. A mortality study of nickel/chromium platers. *British journal of industrial medicine*. 1987;44(4):250-8.
28. Sorahan T, Harrington JM. Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occup Environ Med*. 2000;57(6):385-9.

29. Watanabe S, Y F. Cancer mortality of chromate-producing workers. 21st International Congress on Occupational Health, September 9-14, 1984, Dublin, Ireland. 1984.
30. Langard S, Norseth T. A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *British journal of industrial medicine*. 1975;32(1):62-5.
31. Brinton HP, Frasier ES, Koven AL. Morbidity and mortality experience among chromate workers. *Public health reports (Washington, DC : 1896)*. 1952;67(9):835-47.
32. Hernberg S, Westerholm P, Schultz-Larsen K, Degerth R, Kuosma E, Englund A, et al. Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1983;9(4):315-26.
33. Luce D, Gerin M, Leclerc A, Morcet JF, Brugere J, Goldberg M. Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *International journal of cancer*. 1993;53(2):224-31.
34. Gibb HJ, Lees PS, Wang J, Grace O'Leary K. Extended followup of a cohort of chromium production workers. *American journal of industrial medicine*. 2015;58(8):905-13.
35. Proctor DM, Suh M, Mittal L, Hirsch S, Valdes Salgado R, Bartlett C, et al. Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*. 2016;26(2):224-31.
36. Huvinen M, Pukkala E. Cause-specific mortality in Finnish ferrochromium and stainless steel production workers. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2016;66(3):241-6.
37. Birk T, Mundt KA, Dell LD, Luippold RS, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, et al. Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med*. 2006;48(4):426-33.
38. Frentzel-Beyme R. Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric European epidemiological study. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 1983;105(2):183-8.
39. Alderson MR, Rattan NS, Bidstrup L. Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *British journal of industrial medicine*. 1981;38(2):117-24.
40. Gatto NM, Kelsh MA, Mai DH, Suh M, Proctor DM. Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. *Cancer epidemiology*. 2010;34(4):388-99.
41. Beaumont JJ, Sedman RM, Reynolds SD, Sherman CD, Li LH, Howd RA, et al. Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2008;19(1):12-23.
42. Zhang JD, Li XL. Chromium pollution of soil and water in Jinzhou. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*. 1987;21(5):262-4.

43. Bucher JR. NTP toxicity studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) administered in drinking water to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. Toxicity report series. 2007(72): 1-g4.
44. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, Steinmaus C. Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015; 72(2):151-9.
45. Koh DH, Kim TW, Jang S, Ryu HW. Dust exposure and the risk of cancer in cement industry workers in Korea. *American journal of industrial medicine*. 2013;56(3):276-81.
46. NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (Cas No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program technical report series. 2008(546):1-192.
47. Kleinfeld M, Rosso A. Ulcerations of the Nasal Septum due to Inhalation of Chromic Acid Mist. *Industrial medicine & surgery*. 1965;34:242-3.
48. Gomes ER. Incidence of chromium-induced lesions among electroplating workers in Brazil. *IMS, Industrial medicine and surgery*. 1972;41(12):21-5.
49. Lee HS, Goh CL. Occupational dermatosis among chrome platers. *Contact dermatitis*. 1988;18(2):89-93.
50. Cohen SR, David DM, RS. K. Clinical manifestations of chromic acid toxicity: Nasal lesions in electroplate workers. *Cutis*. 1974;13:558-68.
51. Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC. Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. *American journal of industrial medicine*. 2000;38(2):127-31.
52. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):280-305.
53. HSE. Asthmagen? Critical assessments of the evidence for agents implicated in occupational asthma. Health and Safety Executive. 1997.
54. Gezondheidsraad. Prevention of work-related airway allergies. Recommended occupational exposure limits and periodic screening. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/03E.; 2008.
55. Lindberg E, Hedenstierna G. Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Archives of environmental health*. 1983;38(6):367-74.
56. Bovet P, Lob M, Grandjean M. Spirometric alterations in workers in the chromium electroplating industry. *International archives of occupational and environmental health*. 1977;40(1):25-32.
57. Kuo HW, Lai JS, Lin TI. Nasal septum lesions and lung function in workers exposed to chromic acid in electroplating factories. *International archives of occupational and environmental health*. 1997;70(4):272-6.
58. Glaser U, Hochrainer D, Steinhoff D. Investigation of Irritating Properties of Inhaled CrVI with Possible Influence on Its Carcinogenic Action. In: Seemayer NH, Hadnagy W, editors. *Environmental Hygiene II*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1990. p. 239-45.

59. Nettesheim P, Szakal AK. Morphogenesis of alveolar bronchiolization. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1972; 26(2): 210-9.
60. Kim HY, Lee SB, Jang BS. Subchronic inhalation toxicity of soluble hexavalent chromium trioxide in rats. *Archives of toxicology*. 2004; 78(7): 363-8.
61. Schneider BC, Constant SL, Patierno SR, Jurjus RA, Ceryak SM. Exposure to particulate hexavalent chromium exacerbates allergic asthma pathology. *Toxicology and applied pharmacology*. 2012; 259(1): 38-44.
62. Lenderink A, Laan vdG. Gezondheidsschade door blootstelling aan zeswaardig chroom in de werksituatie. 2014. Contract No.: Rapport 14-17.
63. Brieger H. The symptoms of acute chromate poisoning. *Z Exper Path Therap*. 1920; 21: 393-408.
64. Hanslian L, Navratil J, Jurak J. Damage to the upper respiratory tract by a chromic acid aerosol. *Czech J Occup Med*. 1967; 19: 294-8.
65. Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Dearman RJ. Allergic contact dermatitis. *International Immunopharmacology*. 2002; 2(2-3): 201-11.
66. Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Menné T, Thyssen JP. Chromium allergy and dermatitis: prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2015; 73(5): 261-80.
67. Bureau. EC. European Union Risk Assessment Report. Chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate and potassium dichromate Risk Assessment. . EUR Report No 201508 EN ECB. 2005.
68. Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A. Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicology letters*. 1992; 62(1): 53-61.
69. Snyder CA, Udasin I, Waterman SJ, Taioli E, Gochfeld M. Reduced IL-6 levels among individuals in Hudson County, New Jersey, an area contaminated with chromium. *Archives of environmental health*. 1996; 51(1): 26-8.
70. WHO/IPCS. Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals. Harmonization Project Document No. 10 WHO/International Programme on Chemical Safety project on the Harmonization of Approaches to the Assessment of Risk from Exposure to Chemicals. 2012.
71. Tanigawa T, Araki S, Araki T, Minato N, Yokoyama K. Decreases of CD4- and CD8-positive T lymphocytes in retired chromate workers. *American journal of industrial medicine*. 1995; 27(6): 877-82.
72. Katiyar S, Awasthi SK, Sahu RK. Suppression of IL-6 level in human peripheral blood mononuclear cells stimulated with PHA/LPS after occupational exposure to chromium. *The Science of the total environment*. 2008; 390(2-3): 355-61.
73. Kuo HW, Wu ML. Effects of chromic acid exposure on immunological parameters among electroplating workers. *International archives of occupational and environmental health*. 2002; 75(3): 186-90.

74. Qian Q, Li P, Wang T, Zhang J, Yu S, Chen T, et al. Alteration of Th1/Th2/Th17 cytokine profile and humoral immune responses associated with chromate exposure. *Occup Environ Med*. 2013; 70(10):697-702.
75. Gezondheidsraad. Chromium VI and its compounds; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands. 2001;publication no. 2001/01OSH.
76. Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med*. 1983; 25(5):394-402.
77. Jelnes JE, Knudsen LE. Stainless steel welding and semen quality. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1988; 2(3-4):213-5.
78. Bonde JP, Ernst E. Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium. *Human & experimental toxicology*. 1992; 11(4):259-63.
79. Li H, Chen Q, Li S, Yao W, Li L, Shi X, et al. Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies. *The Annals of occupational hygiene*. 2001; 45(7):505-11.
80. Mortensen JT. Risk for reduced sperm quality among metal workers, with special reference to welders. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1988; 14(1):27-30.
81. Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, Agarwal K, Shah B, Kulkarni PK, et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *Journal of occupational health*. 2005; 47(5):424-30.
82. Bonde JP. The risk of male subfecundity attributable to welding of metals. *Studies of semen quality, infertility, fertility, adverse pregnancy outcome and childhood malignancy. International journal of andrology*. 1993; 16 Suppl 1:1-29.
83. Chowdhury AR. Spermatogenic and steroidogenic impairment after chromium treatment in rats. *Indian journal of experimental biology*. 1995; 33(7):480-4.
84. Aruldas MM, Subramanian S, Sekar P, Vengatesh G, Chandrasaran G, Govindarajulu P, et al. Chronic chromium exposure-induced changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005; 20(10):2801-13.
85. Yousef MI, El-Demerdash FM, Kamil KI, Elswad FA. Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male rabbits. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2006; 21(3):322-8.
86. Ernst E. Testicular toxicity following short-term exposure to tri- and hexavalent chromium: an experimental study in the rat. *Toxicology letters*. 1990; 51(3):269-75.
87. Ernst E, Bonde JP. Sex hormones and epididymal sperm parameters in rats following sub-chronic treatment with hexavalent chromium. *Human & experimental toxicology*. 1992; 11(4):255-8.
88. Behari J, Chandra SV, Tandon SK. Comparative toxicity of trivalent and hexavalent chromium to rabbits. III. Biochemical and histological changes in testicular tissue. *Acta biologica et medica Germanica*. 1978; 37(3):463-8.

89. Glaser U, . , Hochrainen D, Kloppel H., Kordel W., H. K. Inhalation studies with Wistar rats and pathophysiological effects of chromium. Berlin: 1984: D-1 UFOPLAN F+E 10606007/2. 1984.
90. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Archives of environmental health*. 1993;48(2):105-13.
91. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Henriksen TB, Andersson AM, Kolstad HA, et al. Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2000;26(3):187-92.
92. Glaser U, Hochrainen D, Kloppel H, Kordel W, H K. Inhalation studies with Wistar rats and pathophysiological effects of chromium. Berlin. 1984;D-1 UFOPLAN F+E 10606007/2.
93. Elsaieed EM, Nada SA. Teratogenicity of hexavalent chromium in rats and the beneficial role of ginseng. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2002;68(3):361-8.
94. (NTP). NTP. Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice. US Department of Health and Human Services; 1997: RACB94014. 1997.
95. Mullee A, Brown T, Collings R, Harvey L, Hooper L, S. F-T. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of Dietary Reference Values; preparation of an evidence report identifying health outcomes upon which Dietary Reference Values could potentially be based for chromium, manganese and molybdenum. Scientific report submitted to EFSA. 2012.
96. Samuel JB, Stanley JA, Roopha DP, Vengatesh G, Anbalagan J, Banu SK, et al. Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels. *Human & experimental toxicology*. 2011;30(2):91-101.
97. Stanley JA, Sivakumar KK, Nithy TK, Arosh JA, Hoyer PB, Burghardt RC, et al. Postnatal exposure to chromium through mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes. *Free radical biology & medicine*. 2013;61:179-96.
98. Mancuso RF. Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II. Clinical and toxicologic aspects. *Industrial medicine & surgery*. 1951;20(9):393-407.
99. Sassi C. Occupational pathology in a chromate plant. *Med Lav*. 1956;47(5):314-27.
100. Sterekhova N, Zeleneva N, Solomina S, al e. Gastric pathology in the workers of chromium salts industries. *Gig Trud Prof Zabol*. 1978;3:19-23.
101. Thompson CM, Proctor DM, Suh M, Haws LC, Hebert CD, Mann JF, et al. Comparison of the effects of hexavalent chromium in the alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in drinking water: implications for carcinogenic modes of action. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2012;125(1):79-90.
102. Lee KP, Ulrich CE, Geil RG, Trochimowicz HJ. Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure. *The Science of the total environment*. 1989;86(1-2):83-108.

103. Littorin M, Welinder H, Hultberg B. Kidney function in stainless steel welders. *International archives of occupational and environmental health*. 1984;53(3):279-82.
104. Moulin JJ, Wild P, Mantout B, Fournier-Betz M, Mur JM, Smaghe G. Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer causes & control : CCC*. 1993;4(2):75-81.
105. Kumar A, Rana SV. Lipid accumulation in chromium poisoned rats. *International journal of tissue reactions*. 1982;4(4):291-5.
106. Acharya S, Mehta K, Krishnan S, Rao CV. A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. *Alcohol (Fayetteville, NY)*. 2001;23(2):99-108.
107. Rafael AI, Almeida A, Santos P, Parreira I, Madeira VM, Alves R, et al. A role for transforming growth factor-beta apoptotic signaling pathway in liver injury induced by ingestion of water contaminated with high levels of Cr(VI). *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;224(2):163-73.
108. Franchini I, Mutti A. Selected toxicological aspects of chromium(VI) compounds. *The Science of the total environment*. 1988;71(3):379-87.
109. Mutti A, Lucertini S, Valcavi P, Neri TM, Fornari M, Alinovi R, et al. Urinary excretion of brush-border antigen revealed by monoclonal antibody: early indicator of toxic nephropathy. *Lancet (London, England)*. 1985;2(8461):914-7.
110. Liu CS, Kuo HW, Lai JS, Lin TI. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers. *International archives of occupational and environmental health*. 1998;71(5):348-52.
111. Wang T, Jia G, Zhang J, Ma Y, Feng W, Liu L, et al. Renal impairment caused by chronic occupational chromate exposure. *International archives of occupational and environmental health*. 2011;84(4):393-401.
112. Verschoor MA, Bragt PC, Herber RF, Zielhuis RL, Zwennis WC. Renal function of chrome-plating workers and welders. *International archives of occupational and environmental health*. 1988;60(1):67-70.
113. Soudani N, Sefi M, Ben Amara I, Boudawara T, Zeghal N. Protective effects of Selenium (Se) on Chromium (VI) induced nephrotoxicity in adult rats. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2010;73(4):671-8.
114. Kitamura F, Yokoyama K, Araki S, Nishikitani M, Choi JW, Yum YT, et al. Increase of olfactory threshold in plating factory workers exposed to chromium in Korea. *Industrial health*. 2003;41(3):279-85.
115. Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB, Loser E. Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 1999;52(2):278-88.
116. Diaz-Mayans J, Laborda R, Nunez A. Hexavalent chromium effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino rats. *Comparative biochemistry and physiology C, Comparative pharmacology and toxicology*. 1986;83(1):191-5.

117. NTP. Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Institutes of Health, Public Health Service, US Department of Health and Human Services; . 2008; National Toxicology Program (NTP) Technical Report number 546.
118. Iserson KV, Banner W, Froede RC, Derrick MR. Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *The Journal of emergency medicine*. 1983;1(2):143-9.
119. Clochesy JM. Chromium ingestion: a case report. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association*. 1984;10(6):281-2.
120. PHS. Health of workers in chromate producing industry: A study. Washington, DC: US Public Health Service Publication no 192. 1953.
121. Soudani N, Troudi A, Bouaziz H, Ben Amara I, Boudawara T, Zeghal N. Cardioprotective effects of selenium on chromium (VI)-induced toxicity in female rats. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2011;74(3):513-20.
122. Ivankovic S, Preussman R. Absence of toxic and carcinogenic effects after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute and long-term feeding experiments in rats. *Food and cosmetics toxicology*. 1975;13(3):347-51.
123. Schroeder HA, Balassa JJ, Vinton WH, Jr. CHROMIUM, CADMIUM AND LEAD IN RATS: EFFECTS ON LIFE SPAN, TUMORS AND TISSUE LEVELS. *The Journal of nutrition*. 1965;86:51-66.
124. Dulgergil CT, Erdemir EO, Ercan E, Erdemir A. An industrial dental-erosion by chromic Acid: a case report. *European journal of dentistry*. 2007;1(2):119-22.
125. Wiegand A, Attin T. Occupational dental erosion from exposure to acids: a review. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2007;57(3):169-76.
126. Qayyum S., Ara A., AhmadUsmani J. An epidemiological study of electroplaters occupationally exposed to Nickel and Chromium. *Biomed Res-India* 2012; . 2012;23(4):609-13.
127. Suyama Y, Takaku S, Okawa Y, Matsukubo T. Dental erosion in workers exposed to sulfuric acid in lead storage battery manufacturing facility. *The Bulletin of Tokyo Dental College*. 2010;51(2):77-83.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag