



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

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chrom-6

Actualisatie van de wetenschappelijke
literatuur en de risicobeoordeling voor
strottenhoofdtkanker bij tROM

RIVM-rapport 2020-0021

E.V.S. Hessel et al.



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

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de
risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij tROM

RIVM-rapport 2020-0021

Colofon

© RIVM 2020

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-2020-0021

E.V.S. Hessel (auteur), RIVM
S. den Braver (auteur), RIVM
J. Ezendam (auteur), RIVM
Y.C.M. Staal (auteur), RIVM
A.H. Piersma (auteur), RIVM
N. Palmen (auteur), RIVM
V. van de Weijert (auteur), RIVM
W. ter Burg (auteur), RIVM

Contact:
Ellen Hessel
Centrum voor Gezondheidsbescherming (GZB)
Ellen.hessel@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de gemeente Tilburg in het kader van het nazorgtraject van het project 'Gezondheidsonderzoek werkzaamheden met chroom-6 voor tROM Tilburg'.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij de tROM

Tussen 2004 en 2012 hebben ongeveer achthonderd mensen zonder werk deelgenomen aan het re-integratieproject tROM van de gemeente Tilburg. Zij waren wettelijk verplicht op deze manier werkervaring op te doen om in aanmerking te komen voor een bijstandsuitkering. De deelnemers voerden restauratiewerkzaamheden uit aan museumtreinen in een werkplaats van NedTrain in Tilburg. Daar hebben ze oude verflagen van de treinen verwijderd. In 2015 kwamen er signalen dat er in de verflagen chroom-6 had gezeten, een schadelijke stof.

In januari 2019 bracht het RIVM een overzicht uit van gezondheidseffecten en ziekten die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt. Ook is toen onderzocht of blootstelling aan chroom-6 tijdens werkzaamheden op de tROM-locatie kan hebben geleid tot deze ziekten.

Het RIVM heeft in 2019 dit onderzoek geactualiseerd op basis van de nieuwste wetenschappelijke kennis. Hieruit blijkt dat chroom-6 er ook van wordt verdacht strottenhoofdkanker te kunnen veroorzaken. Het RIVM heeft daarom beoordeeld wat dat betekent voor deelnemers aan het tROM-project en hun trajectbegeleiders van de gemeente Tilburg die tijdens hun werkzaamheden in contact zijn gekomen met chroom-6. Het blijkt dat zij hierdoor strottenhoofdkanker kunnen hebben gekregen of nog kunnen krijgen.

In januari 2019 is al geconcludeerd dat directe en indirecte blootstelling aan chroom-6 op de tROM-locatie longkanker, neus- en neusbijholtekanker, maagkanker, chroom-6-gerelateerde allergische astma en rhinitis, allergisch contacteczeem en perforatie van het neustussenschot door chroomzweren kan hebben veroorzaakt. Langdurige directe blootstelling aan chroom-6 op de tROM-locatie kan tot chronische longziekten leiden.

De kans op een ziekte is groter naarmate zij er meer, vaker en/of langer aan zijn blootgesteld. Ook hangt het af van de manier waarop blootstelling aan chroom-6 plaatsvond. Dat kon door inademing, contact met de huid en inslikken. Naast de aard van de blootstelling op de tROM-locatie, bepalen andere zaken of werknemers ziek worden. Dat kan ander werk zijn, een blootstelling aan andere stoffen, de leefstijl en persoonlijke gevoeligheid om na een blootstelling een ziekte te krijgen. Het RIVM blijft volgen of er nieuwe wetenschappelijke aanwijzingen zijn voor een verband tussen chroom-6 en ziekten.

Kernwoorden: tROM, chroom-6, risicobeoordeling, strottenhoofdkanker, gezondheidseffecten, blootstelling, treinen, gemeente Tilburg

Synopsis

Adverse health effects and diseases caused by chromium-6

Update of the scientific literature and risk assessment with regard to laryngeal cancer at the tROM site

Between 2004 and 2012, approximately 800 unemployed persons took part in the tROM reintegration project run by the municipality of Tilburg. They were legally obliged to acquire work experience in this way in order to be eligible for social welfare benefits. The participants in the tROM project helped restore museum trains, by removing old layers of paint from them, in a NedTrain workshop in Tilburg. In 2015, there were signs that the paint layers had contained a hazardous substance, chromium-6.

In January 2019, RIVM published an overview of health effects and diseases that can be caused by chromium-6. Risk assessment was also carried out at that time to determine whether exposure to chromium-6 during the restoration activities at the tROM site may have led to these diseases.

In 2019, RIVM updated this research based on the latest scientific knowledge. This revealed that chromium-6 is also suspected of causing laryngeal cancer. RIVM has therefore assessed what this means for participants of the tROM project and their project supervisors from the municipality of Tilburg who came into contact with chromium-6 during these activities. It appears that they could have developed, or may in the future develop, laryngeal cancer as a result of the exposure at the tROM site.

In January 2019, it was already concluded that direct and indirect exposure to chromium-6 at the tROM site may have caused the following diseases: lung cancer, nasal and paranasal sinus cancer, stomach cancer, chromium 6-related allergic asthma and rhinitis, allergic contact dermatitis and perforation of the nasal septum due to chromium ulcers. Long-term direct exposure to chromium-6 at the tROM site can lead to chronic lung diseases.

The risk of developing these diseases is greater the more, the more often, and/or the longer a person is exposed. It also depends on the way of exposure to chromium-6, for example by inhalation, skin contact and ingestion. In addition to the nature of the exposure at the tROM site, other factors also determine whether participants and project supervisors become sick. These factors may include other work, exposure to other substances, lifestyle and individual susceptibility to acquiring a disease after exposure. RIVM is continuing to monitor new scientific indications of links between chromium-6 and diseases.

Keywords: tROM, chromium-6, risk assessment, laryngeal cancer, health effects, exposure, trains, municipality of Tilburg

Inhoudsopgave

Puntsgewijze bespreking van de wijzigingen in de actualisatie van het RIVM-rapport *Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 (2018)* – 11

Samenvatting – 15

1 Introductie – 21

2 Classification, Labelling and Packaging Chroom-6 – 23

3 Materiaal en methoden – 25

- 3.1 Evaluaties van internationale instanties en officiële organen – 25
- 3.2 Aanvullend literatuuronderzoek – 25
 - 3.2.1 Zoekstrategie – 25
 - 3.2.2 Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening – 25
 - 3.2.3 Inclusie & exclusie criteria - volledige tekst artikelen – 26
 - 3.2.4 Gegevens verzamelen – 27
- 3.3 Duiding van de wetenschappelijke gegevens & 'weight of evidence' – 28
 - 3.3.1 Beoordeling van de irreversibele intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6 – 28
 - 3.3.2 Expertworkshop 16 januari 2017 – 29
 - 3.3.3 Klankbordgroep 2017 – 30
 - 3.3.4 Actualisatie van het rapport 2019 – 30
 - 3.3.4.1 Actualisatie immunologische aandoeningen – 30
 - 3.3.4.1.1 Expertworkshop immunologische aandoeningen - 24 juni 2019 – 31
 - 3.3.4.2 Actualisatie carcinogene effecten – 31
 - 3.3.4.2.1 Expertworkshop carcinogene effecten - 15 juli 2019 – 32
 - 3.3.4.3 Actualisatie nadelige effecten op het gebit – 33
 - 3.3.4.3.1 Expertconsultatie nadelige effecten op het gebit - 23 augustus 2019 – 33
 - 3.3.4.4 Actualisatie nadelige effecten voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling – 33
 - 3.4 Actualisatie van de risicobeoordeling – 34

4 Resultaten nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 – 37

- 4.1 Carcinogene effecten – 37
 - 4.1.1 Evaluatie van carcinogene effecten van chroom-6 door (inter)nationale instanties en officiële organen – 37
 - 4.1.1.1 SCOEL (2004) – 37
 - 4.1.1.2 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2012) – 37
 - 4.1.1.3 IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012) – 38
 - 4.1.1.4 NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2013) – 38
 - 4.1.1.5 ECHA (European Chemicals Agency) (2013) – 38
 - 4.1.1.6 Gezondheidsraad (2016) – 39
 - 4.1.1.7 SCOEL (2017) – 39
 - 4.1.2 Onderbouwing evaluatie van de carcinogene effecten van chroom-6 door het RIVM – 39
 - 4.1.2.1 Werkingsmechanisme carcinogene effecten – 39
 - 4.1.2.2 Extrapolatie tussen blootstellingsroutes – 40
 - 4.1.2.3 Chroom-6 als 'site-of-contact carcinogeen' – 40

4.1.2.3.1	Onderbouwing vanuit dierexperimentele studies — 40
4.1.2.3.2	Onderbouwing vanuit de toxicokinetiek — 41
4.1.3	Beschikbare humane studies — 42
4.1.4	Beschikbare dierexperimentele studies — 48
4.1.5	Onderbouwing evaluatie door het RIVM van de carcinogene effecten van chroom-6 in de afzonderlijke orgaansystemen — 59
4.1.5.1	Kanker in de luchtwegen — 59
4.1.5.1.1	Longkanker — 59
4.1.5.1.2	Neus- en neusbijholtekanker — 61
4.1.5.1.3	Strottenhoofdkanker — 63
4.1.5.2	Kanker in het spijsverteringskanaal — 65
4.1.5.2.1	Maagkanker — 65
4.1.5.2.2	Colon- en rectumkanker — 68
4.1.5.2.3	Dunne darmkanker — 70
4.1.5.2.4	Mondholtekanker — 71
4.1.5.2.5	Kanker in overige organen betrokken bij de spijsvertering — 73
4.1.5.3	Kanker in het genito-urinaire stelsel — 75
4.1.5.3.1	Nierkanker — 75
4.1.5.3.2	Prostaatkanker — 76
4.1.5.3.3	Blaaskanker — 77
4.1.5.3.4	Overige typen kanker in het genito-urinaire stelsel — 78
4.1.5.4	Kanker in het lymfatisch systeem of het bloed — 79
4.1.5.5	Huidkanker — 80
4.1.5.6	Overige typen kanker — 81
4.2	Nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen — 82
4.2.1	Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren — 82
4.2.2	Luchtwegallergie en andere immuneeffecten op de luchtwegen — 83
4.3	Huidaandoeningen — 86
4.3.1	Huidirritatie — 86
4.3.2	Huidallergie — 87
4.4	Systemische immunologische effecten en aandoeningen — 88
4.4.1	Evaluaties van officiële instanties — 88
4.4.2	Immunologische parameters gemeten in de studies bij mensen — 88
4.4.3	Algemene discussie over de immunologische parameters — 89
4.4.4	Studies bij mensen — 90
4.4.5	Samenvatting studies bij mensen — 99
4.4.6	Dierstudies — 99
4.4.7	Conclusie — 103
4.5	Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling — 103
4.5.1	Effecten op de voortplanting — 104
4.5.2	Effecten op de prenatale ontwikkeling — 105
4.5.3	Effecten bij borstvoeding — 106
4.6	Effecten op het maag-darmkanaal — 107
4.7	Effecten op het bloed — 108
4.8	Effecten op de lever — 109
4.9	Effecten op de nieren — 110
4.10	Effecten op het centrale zenuwstelsel — 111
4.11	Effecten op hart- en bloedvaten — 112
4.12	Effecten van chroom-6 op het gebit — 113

5 Conclusie nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 — 117

6	Risicobeoordeling chroom-6 na actualisatie van de nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 op basis van nieuwe wetenschappelijke literatuur — 126
6.1	Introductie voor risicobeoordeling — 126
6.2	Uitgangspunten blootstelling — 127
6.3	Risicobeoordeling strottenhoofdanker — 129
6.3.1	Achtergrondinformatie over strottenhoofdanker — 129
6.3.2	Strottenhoofdanker en blootstelling aan chroom-6 — 130
6.3.3	Uitgangspunten voor risicobeoordeling van strottenhoofdanker ten gevolge van blootstelling aan chroom-6 bij tROM — 131
6.3.4	Risicobeoordeling voor strottenhoofdanker — 131
6.3.4.1	Categorieën A, B, C en groep 6 — 131
7	Discussie en conclusie risicobeoordeling — 133
8	Referenties — 137

Puntsgewijze bespreking van de wijzigingen in de actualisatie van het RIVM-rapport *Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 (2018)*

In 2019 heeft het RIVM een rapport gepubliceerd in het kader van het onderzoek naar chroom-6 bij het re-integratieproject tROM met als titel: '*Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling.*' (RIVM 2018-0166). Op basis van de kennis uit de wetenschappelijke literatuur en evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen gepubliceerd vóór juni 2016, zijn ziekten en nadelige gezondheidseffecten ingedeeld naar waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6-verbindingen. In het kader van dit project is in 2019 een actualisatie uitgevoerd. Het resulterende rapport heeft als titel: '*Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij tROM.*'

Deze actualisatie is gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur die is gepubliceerd tussen juni 2016 en januari 2019. Naar aanleiding van aandacht voor en vragen over specifieke eindpunten in de maatschappij en bij werknemers, heeft de actualisatie zich extra toegelegd op 1) carcinogene effecten van chroom-6; 2) immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten; en 3) nadelige effecten van chroom-6 op het gebit. Voor deze drie type ziekten en nadelige gezondheidseffecten hebben in 2019 externe expertconsultaties plaatsgevonden. De herziene indeling van ziekten/nadelige gezondheidseffecten is gebaseerd op reeds bestaande en nieuwe wetenschappelijke gegevens uit studies met mensen en proefdieren.

De belangrijkste wijzigingen zijn hieronder puntsgewijs weergegeven en waar mogelijk is er verwezen naar de hoofdstukken waar dit is besproken in het geactualiseerde rapport:

- In de actualisatie is de wetenschappelijke literatuur tot januari 2019 doorzocht voor relevante publicaties. Er is ook een aantal publicaties van na 2019, welke waren aangedragen door de experts, geïnccludeerd – gehele rapport.
- De terminologie van de conclusies is aangepast voor alle nadelige gezondheidseffecten en ziekten (zie onderstaande tabel). Deze aanpassingen zijn doorgevoerd in het gehele rapport.

Rapport 2018

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.

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.

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.

Het is niet waarschijnlijk dat chroom-6 deze ziekten/nadelige gezondheidseffecten 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 de nadelige gezondheidseffecten.

Actualisatie 2019

Chroom-6 de kan ziekte of nadelige gezondheidseffecten veroorzaken bij mensen. Er is voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteunend bewijs uit dierstudies.

Chroom-6 wordt ervan verdacht deze ziekte te kunnen veroorzaken bij mensen. Er is (beperkt) bewijs uit studies bij mensen, eventueel ondersteund met (beperkt) bewijs uit dierstudies, dat blootstelling aan chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken.

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. Er is echter geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen.

Er zijn geen of geen overtuigende aanwijzingen gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen

- Er hebben aparte expertconsultaties plaatsgevonden voor: 1) carcinogene effecten van chroom-6; 2) immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten; 3) nadelige effecten van chroom-6 op het gebit. De wetenschappelijke onderbouwing en de uitkomst van de expertconsultatie zijn uitgebreid besproken in het huidige rapport (zie onderstaande tabel).

Nadelig gezondheidseffect en ziekte	Wetenschappelijke onderbouwing expertconsultatie
Carcinogene effecten van chroom-6	Hoofdstuk 4.1
Immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten	Hoofdstuk 4.4
Nadelige effecten van chroom-6 op het gebit	Hoofdstuk 4.12

- Materiaal en methode zijn aangepast en uitgebreider beschreven – hoofdstuk 3:
 - literatuurselectie en kwaliteitscriteria zijn uitgewerkt – hoofdstuk 3.2.2-3.2.4;
 - figuur literatuurselectie is toegevoegd – Figuur 1 (Pagina 20);
 - methode van de actualisatie is beschreven – hoofdstuk 3.3.4.
- De nieuwe wetenschappelijke studies die zijn geëvalueerd in deze actualisatie hebben tot weinig veranderingen geleid in de indeling/conclusies van de ziekten en nadelige effecten. Op basis van nieuwe literatuur is er geconcludeerd dat chroom-6 ervan wordt verdacht strottenhoofdkanker te kunnen veroorzaken. Voor dunne darmkanker, mondholttekanker, pancreaskanker, prostaatkanker en blaaskanker is het onvoldoende duidelijk of chroom-6 het kan veroorzaken; deze typen kankers stonden in het rapport van 2018 bij geen of geen overtuigende aanwijzingen – Carcinogene effecten van chroom-6 (hoofdstuk 4.1).
- Aangezien de conclusie van strottenhoofdkanker in de actualisatie is gewijzigd naar *'chroom-6 wordt ervan verdacht strottenhoofdkanker te kunnen veroorzaken'*, is er voor strottenhoofdkanker een risicobeoordeling uitgevoerd. De risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker is toegevoegd aan het huidige rapport – (hoofdstuk 6-7).
- In de samenvatting zijn de conclusies toegevoegd van de gehele risicobeoordeling uit 2018 – (Ter Burg et al. 2018).

Bovenstaande punten zijn verwerkt en besproken in de actualisatie van het rapport: Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij tROM.

Samenvatting

Tussen 2004 en 2012 hebben circa 800 mensen 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. 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 het RIVM gevraagd hiernaar onderzoek te doen.

Als onderdeel van het Defensieproject en het onderzoek naar chroom-6 bij het re-integratieproject tROM heeft het RIVM in 2018 een rapport gepubliceerd met als titel: 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling' (RIVM rapport 2018-0166). Op basis van de kennis uit de wetenschappelijke literatuur en evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen gepubliceerd vóór juni 2016, zijn ziekten en nadelige gezondheidseffecten ingedeeld naar de mate van waarschijnlijkheid dat een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6-verbindingen is aangetoond in de wetenschappelijke literatuur. In het kader van dit project is in 2019 een actualisatie uitgevoerd. Deze actualisatie is gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur die is gepubliceerd tussen juni 2016 en januari 2019. Daarnaast is in deze actualisatie een aantal publicaties meegenomen dat buiten de zoekperiode valt, maar is aangedragen door geraadpleegde experts. De actualisatie van de gevaarseigenschappen is geschreven in het kader van het onderzoek voor Defensie (zie [RIVM-rapport 2020-0019](#)). Dit werk is integraal overgenomen in de huidige rapportage, aangevuld met een risicobeoordeling specifiek voor de situatie bij tROM.

Naar aanleiding van aandacht voor en vragen vanuit de maatschappij en werknemers over specifieke eindpunten, heeft de actualisatie zich toegelegd op 1) carcinogene effecten van chroom-6; 2) immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten; en 3) nadelige effecten van chroom-6 op het gebit. Voor deze drie typen ziekten en nadelige gezondheidseffecten hebben in 2019 externe expertconsultaties plaatsgevonden. De herziene indeling in categorieën van causaliteit van ziekten/nadelige gezondheidseffecten is gebaseerd op reeds bestaande en nieuwe wetenschappelijke gegevens uit studies met mensen en proefdieren. De terminologie van de conclusies is op geleide van deze consultaties aangepast. De indeling van categorieën luidt nu als volgt:

- Chroom-6 **kan** de ziekte of nadelige gezondheidseffecten **veroorzaken** bij mensen. Er is voldoende bewijs uit studies met mensen en ondersteunend bewijs uit dierstudies.
- Chroom-6 wordt ervan **verdacht** deze ziekte **te kunnen veroorzaken** bij mensen. Er is (beperkt) bewijs uit studies met mensen, eventueel ondersteund met (beperkt) bewijs uit dierstudies, dat blootstelling aan chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken.

- 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. Er is echter geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen.

De actualisatie heeft geleid tot de volgende resultaten:

- 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 **ervan verdacht** maagkanker en strottenhoofdkeuter **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 proefdieren, waarbij aangenomen wordt dat deze effecten relevant kunnen zijn voor mensen. Deze nadelige effecten zijn daarom verder geëvalueerd in de risicobeoordeling uitgevoerd voor het re-integratietraject tROM (Ter Burg et al. 2018). Deze actualisatie heeft niet tot andere inzichten geleid.
- Het is **onvoldoende duidelijk** of blootstelling aan chroom-6 kan leiden tot immunologische aandoeningen anders dan die zijn beschreven in categorie 1. Chroom-6-blootstelling is geassocieerd met veranderingen in immunologische parameters in studies in mensen. In de beschikbare literatuur zijn geen studies met mensen gevonden die aantonen dat chroom-6 irreversibele ziekten kan veroorzaken door een verstoord immuunsysteem. Tijdens de expertworkshop is daarom geconcludeerd dat deze immunologische effecten niet kunnen worden vertaald naar permanente schadelijke effecten in de mens. In dierstudies leidt orale of inhalatieblootstelling wel tot veranderingen in functionele immunologische parameters, maar de effecten zijn niet duidelijk dosis-gerelateerd en kunnen niet altijd worden gereproduceerd. De klinische relevantie voor de mens van deze veranderingen in proefdieren is daarom onduidelijk.

- Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 dunne darmkanker, mondholtekanker, pancreaskanker, prostaat­kanker en blaaskanker kan veroorzaken bij mensen.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies met mensen en proefdieren dat blootstelling aan chroom-6 andere dan bovengenoemde typen kanker kan veroorzaken. Deze conclusie is gebaseerd op het ontbreken van (aanwijzingen in de) wetenschappelijk literatuur, of op beschikbare wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat er geen relatie is voor het type kanker en chroom-6-blootstelling. De onderbouwing van de conclusie is per kankertype uitgewerkt in dit rapport.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies met mensen en proefdieren dat blootstelling aan chroom-6 nadelige effecten op het gebit, aandoeningen van het maag-darmkanaal (anders dan maagkanker), nadelige effecten op het bloed, leveraandoeningen, nieraandoeningen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel of hart- en vaatziekten kan veroorzaken. Deze conclusie is gebaseerd op het ontbreken van (aanwijzingen in de) wetenschappelijk literatuur, of op beschikbare wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat er geen relatie is voor het nadelige gezondheidseffect en chroom-6-blootstelling. De onderbouwing van de conclusie is per kankertype uitgewerkt in dit rapport.

De nieuwe wetenschappelijke studies die zijn geëvalueerd in deze actualisatie hebben tot weinig veranderingen geleid in de indeling van ziekten en nadelige effecten. Op basis van nieuwe literatuur is er geconcludeerd dat chroom-6 ervan wordt verdacht strottenhoofdkanker te kunnen veroorzaken. Voor dunne darmkanker, mondholtekanker, pancreaskanker, prostaat­kanker en blaaskanker is het onvoldoende duidelijk of chroom-6 het kan veroorzaken. Deze kankertypen (inclusief strottenhoofdkanker) waren in het eerdere rapport ingedeeld in de categorie 'geen of geen overtuigende aanwijzingen'.

Voor de nadelige gezondheidseffecten en ziektes waarvan is geconcludeerd dat chroom-6 ze zou kunnen veroorzaken of die ervan worden verdacht door chroom-6 te worden veroorzaakt is een risicobeoordeling uitgevoerd. Daarnaast is ook een risicobeoordeling uitgevoerd voor nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling. De resultaten van de risicobeoordeling zijn in het rapport uit 2018 gepubliceerd (RIVM rapport 2018-0167). Omdat de huidige actualisatie heeft geleid tot een wijziging in de conclusie voor strottenhoofdkanker, is de risicobeoordeling van strottenhoofdkanker aan dit rapport toegevoegd. De risicobeoordelingsmethodiek is ten opzichte van 2018 ongewijzigd.

De uitgangspunten voor de risicobeoordeling bestaan uit de blootstelling tijdens de werkzaamheden bij tROM en het werkingsmechanisme waardoor strottenhoofdkanker kan ontstaan als gevolg van chroom-6-blootstelling. Blootstelling aan chroom-6 voor trajectbegeleiders, tROM-deelnemers en anderen werkzaam binnen het tROM-project is in kaart gebracht voor de periode 2004-2010. Het is niet mogelijk gebleken om functiegroepen te maken omdat per dag werd bepaald welke werkzaamheden iemand deed, afhankelijk van voorkeur en

vaardigheden. Dit had tot gevolg dat er in het algemeen niets is te zeggen over wanneer iemand welke taken uitvoerde. Wel was het mogelijk zes groepen te onderscheiden, te weten:

1. Trajectbegeleiders en Management tROM (vier scenario's).
2. tROM-deelnemers en medewerkers Gemeente-administratie (twee scenario's).
3. tROM-deelnemers catering (inclusief schoonmaken; twee scenario's).
4. tROM-deelnemers gewerkt aan treinen (twaalf scenario's).
5. tROM-deelnemers niet gewerkt aan treinen (twee scenario's).
6. Personen met incidentele aanwezigheid bij tROM (medewerkers NedTrain, gemeente Tilburg, Nederlands Spoorwegmuseum (NSM); drie scenario's).

Voor de risicobeoordeling zijn categorieën te definiëren op basis van de aard van inhalatieblootstelling aan chroom-6. De categorieën zijn: A) mogelijk directe blootstelling aan chroom-6; B) aannemelijke achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling); C) mogelijk kortdurende achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling), en D) verwaarloosbaar geachte blootstelling aan chroom-6

Op basis van het veronderstelde werkingsmechanisme van strottenhoofdkanker is aangenomen dat elke blootstelling strottenhoofdkanker kan veroorzaken. De cumulatieve blootstelling (duur, frequentie en intensiteit van de blootstelling) bepaalt de mate van het risico. Hieruit volgt dat het waarschijnlijk is dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM strottenhoofdkanker **kan** veroorzaken. De risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker is een aanvulling op de eerdere risicobeoordeling voor de relevante gezondheidseffecten in relatie tot chroom-6. In onderstaande tabel wordt de inschatting van de risico's voor alle gezondheidseffecten weergegeven. De conclusies die worden gegeven in de tabel beschrijven of de blootstelling bij tROM zodanig was, dat de ziekte kan ontstaan. Voor effecten op de vruchtbaarheid en op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht is geoordeeld dat het onduidelijk is of deze effecten door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt in mensen (betreft de intrinsieke gevaarseigenschappen). Desondanks is in navolging van de classificatie van de Gezondheidsraad (2016) in categorie 1B (stoffen waarvan wordt verondersteld dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting) ook voor deze effecten een risicobeoordeling uitgevoerd voor de blootstelling bij tROM.

Ziekte/gezondheidseffect	Blootstelling aan chroom-6 bij tROM			
	a: mogelijk directe blootstelling	b: aannemelijke achtergrond-blootstelling	c: mogelijk kortdurende achtergrond-blootstelling	d: verwaarloosbare blootstelling
Longkanker	●●●	●●●	●●●	○
Neus- en neus-bijholtekanker	●●●	●●●	●●●	○
Maagkanker ¹	●●●	●●●	●●●	○
Strottenhoofdkanker ¹	●●●	●●●	●●●	○
Chroom-6-gerelateerd allergisch contact-eczeem	●●●	●●●	●	○
Chroom-6-gerelateerde allergische astma en rhinitis	●●●	●●● / ●● *	●●●	○
Chronische longziekten	<i>dagen/weken/maanden:</i> ●	<i>dagen/weken/maanden:</i> ●	<i>dagen/weken/maanden:</i> ●	○
	<i>jaar of langer:</i> ●●●	<i>jaar of langer:</i> ?	<i>jaar of langer:</i> ?	
Perforatie neustussenschot door chroomzweren	<i>dagen/weken:</i> ●●	<i>dagen/weken:</i> ●●	●	○
	<i>maanden/jaar of langer:</i> ●●●	<i>maanden/jaar of langer:</i> ●●●		
Effecten op vruchtbaarheid	<i>dagen:</i> ●	<i>dagen:</i> ●	●	○
	<i>weken/maanden/jaar of langer:</i> ?	<i>weken/maanden/jaar of langer:</i> ?		
Effecten op ontwikkeling van ongeboren vrucht	?	?	●	○

Legenda:

- Het is waarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken. (*N.B. Dit zegt niets over de kans dat een individu het gezondheidseffect krijgt, noch over de kans dat het effect komt door chroom-6.*)
- Het is tussen waarschijnlijk en onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken.
- Het is onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken.
- ? Er kan *geen uitspraak* worden gedaan over de waarschijnlijkheid dat een gezondheidseffect kan optreden.
- Dit gezondheidseffect kan niet optreden omdat de blootstelling aan chroom-6 verwaarloosbaar was.
- * De risicobeoordeling ●● geldt hier voor personen die incidenteel op de tROM-locatie aanwezig waren.

¹ Voor maagkanker en strottenhoofdkanker is er wel de verdenking, maar is er beperkt bewijs uit wetenschappelijk onderzoek dat deze gezondheidseffecten kunnen ontstaan als gevolg van chroom-6-blootstelling.

1 Introductie

Tussen 2004 en 2012 hebben circa 800 mensen 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. 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 het RIVM gevraagd hiernaar onderzoek te doen. Chroom is een element dat van nature voorkomt in de aardkorst (ATSDR 2012). Chroom-6-verbindingen vormen een grote groep chemische stoffen. Voorbeelden van chroom-6-verbindingen zijn calciumchromaat, kaliumchromaat, natriumchromaat, zinkchromaat, chroomzuur, chroom(VI)oxide en ammoniumchromaat. Deze chroom-6-verbindingen hebben variabele eigenschappen qua corrosieweerstand, duurzaamheid en hardheid (NIOSH 2014). Deze verbindingen worden gebruikt voor diverse toepassingen. Materialen die chroom-6 bevatten zijn onder andere verschillende verf- en grondverfpigmenten, grafische kunstbenodigdheden, fungiciden, corrosieremmers en houtconserveringsmiddelen. Voorbeelden van industriële activiteiten waarbij een groot aantal werknemers potentieel wordt blootgesteld aan hoge concentraties chroom-6-verbindingen zijn galvaniseren, lassen en schilderen (NIOSH 2014). Mensen kunnen op de werkplek (beroepsmatig) of via niet-beroepsmatige bronnen worden blootgesteld aan chroom-6. De blootstelling kan plaatsvinden via de luchtwegen (inhalatoir), de huid (dermaal) of de mond (oraal). Inhalatieblootstelling kan bijvoorbeeld plaatsvinden via industriële emissies in de lucht, sigarettenrook en blootstelling op de werkvloer. Dermale blootstelling kan plaatsvinden via lederen consumentenproducten of op de werkvloer, bijvoorbeeld door het werken met cement. Orale blootstelling kan plaatsvinden via inname van drinkwater dat chroom-6 bevat (ATSDR 2012). De grootste uitstoot van chroom-6 is te wijten aan industriële activiteiten.

Na blootstelling kan chroom-6 worden opgenomen in het lichaam en komt chroom-6 in de cellen terecht via gefaciliteerde passieve diffusie. Chroom-6 wordt in de cellen gereduceerd naar chroom-3, waarbij actieve metaboliëten worden gevormd die complexen kunnen vormen met aanwezige componenten in de cellen, onder andere DNA. Chroom-6-verbindingen kunnen verschillende nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaken. Voor een aantal ziekten of nadelige gezondheidseffecten is het ontstaan afhankelijk van de route van blootstelling (ATSDR 2012). De nadelige gezondheidseffecten zijn in recente jaren uitgebreid beoordeeld door internationale instanties en officiële organen, zoals het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (ATSDR 2012), het International Agency for Research on Cancer (IARC) (IARC 2012), het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) (NIOSH 2014) en de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2016a, 2016b).

Dit rapport geeft een overzicht van de reeds bestaande wetenschappelijke kennis op basis van studies met mensen en proefdieren over irreversibele nadelige gezondheidseffecten en ziekten die kunnen worden veroorzaakt door chroom-6-blootstelling. Het gaat hier om een beschrijving van de intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6. De onderbouwing en conclusies over de gevaarseigenschappen van chroom-6 staan beschreven in hoofdstuk 4. De wetenschappelijke kennis hierover werd vergaard door het raadplegen van grondige evaluaties uitgevoerd door internationale instanties en officiële organen (IARC 2012; ATSDR 2012; Gezondheidsraad 2016a, 2016b; NIOSH 2014), en een aanvullend literatuuronderzoek naar recente literatuur die niet in deze evaluaties was meegenomen. In 2018 is dit onderzoek gepubliceerd in een eerder rapport waarbij naast de evaluaties van internationale instanties en officiële organen de wetenschappelijke literatuur van 2012 tot juni 2016 is meegenomen (Palmen et al. 2018). In het huidige rapport is een actualisatie van het rapport uit 2018 uitgevoerd waarin de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur van juni 2016 tot januari 2019 is opgenomen. Ook is een aantal publicaties meegenomen zoals aangedragen door geraadpleegde experts; deze publicaties vallen buiten de zoekperiode. Naar aanleiding van vragen uit de klankbordgroep, uit de maatschappij en van werknemers, zijn in deze actualisatie delen van het rapport verder uitgewerkt of verhelderd.

De actualisatie van de gevaarseigenschappen is geschreven in het kader van het onderzoek voor Defensie (zie RIVM-rapport 2020-0019). Dit werk is integraal overgenomen in de huidige rapportage (hoofdstukken 3 tot en met 5 zijn vrijwel identiek en paragraaf 3.4 is aangepast), aangevuld met een risicobeoordeling specifiek voor de situatie bij tROM. Het rapport over de intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6 uit 2018 is in combinatie met de gegevens over de blootstelling bij tROM als basis gebruikt voor de risicobeoordeling van de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten die een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan chroom-6 bij tROM (Ter Burg et al. 2018). Aangezien de actualisatie heeft geleid tot een andere conclusie voor strottenhoofdkanker, is er in de huidige rapportage alleen een aanvullende risicobeoordeling uitgevoerd voor strottenhoofdkanker. Deze risicobeoordeling, inclusief onderbouwing, wordt beschreven in hoofdstuk 6 en 7 van dit rapport.

2 Classification, Labelling and Packaging Chromium-6

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 (IARC 2012). 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') (EC 2016). Uitzonderingen hierop vormen chroom(VI)oxide, zinkchromaat en zinkkaliumchromaat, welke zijn ingedeeld in categorie 1A ('de stof is kankerverwekkend voor de mens') (EC 2016). De geharmoniseerde Europese classificatie van de chroom-6-verbindingen wordt ondersteund door de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2016b). Daarnaast worden veel chroom-6-verbindingen ook geclassificeerd als reproductietoxische stoffen volgens Verordening (EG) 1272/2008 van de Europese Unie. Wat betreft effecten op de voortplanting adviseert de Gezondheidsraad chroom-6-verbindingen in te delen in categorie 1B ('stoffen waarvan wordt verondersteld 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 die kunnen ontstaan als gevolg van blootstelling via de borstvoeding adviseert de commissie chroom-6-verbindingen te etiketteren met H362 ('kan schadelijk zijn via de borstvoeding') (Gezondheidsraad 2016a). 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').

3 Materiaal en methoden

3.1 Evaluaties van internationale instanties en officiële organen

De gezondheidsrisico's van chroom-6-blootstelling en het wetenschappelijk bewijs daarvoor zijn uitgebreid geëvalueerd door het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) in een publicatie uit 2012 (ATSDR 2012), het International Agency for Research on Cancer (IARC) in een publicatie uit 2012 (IARC 2012), het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) in een publicatie uit 2014 (NIOSH 2014), de European Food Safety Authority (EFSA) in publicaties uit 2014 en 2015 (Casalegno et al. 2015; EFSA 2014), en de Gezondheidsraad (in een rapport over voortplanting uit 2016 (Gezondheidsraad 2001) en een rapport over carcinogeniteit uit 2016 (Gezondheidsraad 2016a)). De onderbouwing en conclusies uit deze evaluaties fungeren als uitgangspunt voor de beoordeling van het RIVM in het rapport gepubliceerd in 2018 en de huidige actualisatie. In deze actualisatie is tevens het rapport van de Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), gepubliceerd in 2017, meegenomen (SCOEL 2017).

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 de evaluaties van de internationale instanties en officiële organen. Het eerste literatuuronderzoek van het RIVM bestreek de periode januari 2012 tot juni 2016 (zoekstrategie 1, rapport uit 2018). 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 zoekstrategie is geactualiseerd in het huidige rapport en bestreek de periode juni 2016 tot januari 2019 (zoekstrategie 2, huidig rapport); deze actualisatie is uitgevoerd in EMBASE.com (waarin de databases van zowel Medline als EMBASE zijn opgenomen) en Scopus. 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 Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening

Zoekstrategie 1 (rapport uit 2018) resulteerde in 1858 artikelen die waren gepubliceerd in de periode januari 2012 tot juni 2016. Zoekstrategie 2 (huidig rapport) resulteerde in 1139 artikelen die waren gepubliceerd in de periode juni 2016 – januari 2019. Als eerste stap werden de titel en abstract van alle artikelen gescreend voor mogelijke exclusie op basis van de volgende exclusiecriteria:

1. artikelen die geen originele gegevens bevatten (bijvoorbeeld overzichtsartikelen (reviews) en redactionele brieven);
2. chroom-6 in medische apparatuur/hulpmiddelen;
3. blootstelling aan chroom-6 niet bestudeerd;
4. talen anders dan Engels en Nederlands;
5. studies over milieutoxicologie;
6. studies over sanering van afvalwater;
7. studies naar chroom-3-verbindingen.

Na exclusie op basis van bovenstaande criteria zijn in zoekstrategie 1 (rapport uit 2018) 124 studies bij mensen en 145 dierstudies geselecteerd. Zoekstrategie 2 (huidig rapport) heeft geleid tot selectie van 39 studies bij mensen en 40 dierstudies.

3.2.3 *Inclusie & exclusie criteria - volledige tekst artikelen*

Er heeft een aanvullende selectie plaatsgevonden op basis van de volledige tekst van de geselecteerde artikelen.

Specifieke exclusiecriteria voor de studies bij mensen waren:

1. er zijn geen nadelige gezondheidseffecten en ziekten in relatie tot chroom-6-blootstelling onderzocht in mensen;
2. studies naar chroom-3 onder andere als voedingssupplement.

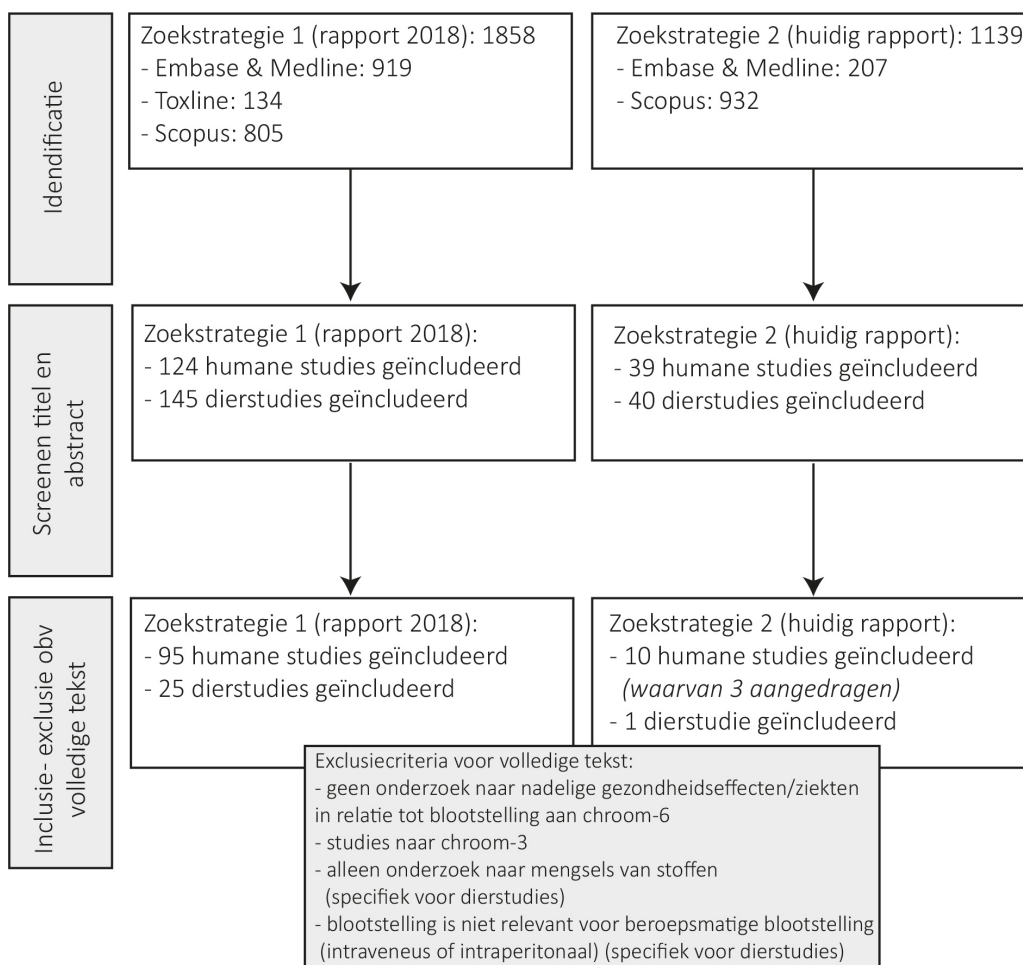
Specifieke exclusiecriteria voor de dierstudies waren:

1. er is geen (causale) relatie tussen het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten en/of ziekten en chroom-6-blootstelling onderzocht in proefdieren;
2. er zijn alleen mengsels van stoffen getest en niet chroom-6-blootstelling alleen;
3. de blootstelling heeft intraveneus (IV), of intraperitoneaal (IP) plaatsgevonden, omdat deze wijze van blootstelling niet representatief is voor de manier waarop blootstelling binnen het re-integratieproject tROM heeft plaats gevonden.

De volgende inclusiecriteria werden op basis van de volledige tekst van artikelen gehanteerd:

1. er is een (causale) relatie tussen het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten en chroom-6-blootstelling onderzocht in mens of dier;
2. het artikel is geschreven in het Nederlands of Engels.

De op basis van deze criteria uitgevoerde analyse van de volledige teksten leverde in zoekstrategie 1 (rapport 2018) uiteindelijk 49 studies bij mensen op en 24 dierstudies op. In zoekstrategie 2 (huidig rapport) leverde de analyse in totaal 10 studies bij mensen op en 1 dierstudies op. De resultaten van de selectie zijn te vinden in Figuur 1.



Figuur 1: Literatuurselectie van zoekstrategie 1 (rapport uit 2018) en zoekstrategie 2 (huidig rapport) De aangedragen humane studies in het huidige rapport vielen buiten de zoekperiode maar werden aangedragen door experts.

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 geïncludeerde literatuur zijn samengevat en beoordeeld op kwaliteit in samenspraak met experts op basis van kwaliteitscriteria. De gehanteerde kwaliteitscriteria zijn als volgt:

- Studies bij mensen :
 - goede controlegroep gebruikt, gecorrigeerd voor confounding (versturende) factoren;
 - blootstelling gekarakteriseerd en helder beschreven;
 - duidelijke beschrijving van de methode en uitvoering statistiek.
- Dierstudies:
 - meerdere doseringen getest;
 - controlegroep meegenomen;
 - methode adequaat gerapporteerd;
 - beschrijving van alle resultaten.

Uit elke studie zijn voor zover mogelijk de volgende gegevens geëxtraheerd:

- Rapporten van officiële instanties:
 - conclusies van de rapporten van officiële instanties;
 - studies waarop de conclusies zijn gebaseerd zijn samengevat.
- Studies bij mensen :
 - gemeten nadelige gezondheidseffecten;
 - studieopzet: onderzoekspopulatie inclusief het aantal personen, blootstellingsbeoordeling inclusief blootstellingsroute, blootstellingsfrequentie, blootstellingsconcentratie en type chroom-6-verbinding;
 - resultaten: risicogetallen en/of dosis-responsrelatie, toegepaste statistiek.
- Dierstudies:
 - onderzocht effect, diermodel, diersoort, stam en aantal dieren per groep;
 - onderzochte chroom-6-verbinding;
 - blootstellingsroute, -concentratie/-frequentie/tijdstip van blootstelling;
 - toegepaste statistiek;
 - bevindingen inclusief dosis-responsrelatie (NOAEL/LOAEL).

3.3 Duiding van de wetenschappelijke gegevens & 'weight of evidence'

3.3.1 *Beoordeling van de irreversibele intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6*

Per ziekte of nadelig gezondheidseffect zijn alle beschikbare gegevens verzameld. Vervolgens werd een 'weight of evidence'-benadering gehanteerd (weging), waarbij het accent lag op irreversibele nadelige gezondheidseffecten. RIVM-deskundigen hebben op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens beoordeeld of er een (mogelijk) oorzakelijk verband is vast te stellen tussen de blootstelling aan chroom-6 en het nadelige gezondheidseffect of de ziekte. De conclusies van de evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen zijn als uitgangspunt gebruikt en zijn aangevuld met de recente literatuur. De eindconclusie is in eerste instantie gebaseerd op studies bij mensen, mits deze betrouwbaar waren, en vervolgens zijn de studies in dieren meegenomen als ondersteunend bewijs, mits de bevindingen relevant waren voor ziekten en nadelige effecten bij de mens.

Het doel van de beoordeling van de intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6 in dit rapport is om een indeling te maken van waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband van de ziekte of nadelige gezondheidseffecten met blootstelling aan chroom-6 op de werkplek. De ziekten werden ingedeeld in vier verschillende categorieën op basis van de mate van waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6. De terminologie van de categorieën is gewijzigd tijdens de actualisatie van het rapport. Voor de helderheid is de nieuwe bewoording hieronder vermeld en is de oude bewoording verwijderd. De conclusies in het gehele rapport zijn hierop aangepast.

- Chroom-6 **kan** de ziekte of nadelige gezondheidseffecten **veroorzaken** bij mensen. Er is voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteunend bewijs uit dierstudies.

- Chroom-6 wordt ervan **verdacht** deze ziekte **te kunnen veroorzaken** bij mensen. Er is (beperkt) bewijs uit studies bij mensen, eventueel ondersteund met (beperkt) bewijs uit dierstudies, dat blootstelling aan chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken.
- 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. Er is echter geen of onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 de ziekte of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen.

Het RIVM heeft de beoordeling van de hazard gericht op de doelpopulatie: betrokkenen bij het re-integratieproject tROM. Eerder onderzoek van het RIVM heeft uitgewezen dat oud-werknemers voornamelijk zijn blootgesteld aan chroom-6 via de luchtwegen (via inademing van chroom-6-houdend stof). Het RIVM acht daarom dierexperimentele studies en humane studies waarin blootstelling heeft plaatsgevonden via de luchtwegen (inhalatoir, intratracheaal, intrabronchiaal, intrapleuraal) als meest relevant voor de betrokkenen bij het re-integratieproject tROM. Gezien de aard van het werk, en het consumeren van eten en drinken op en nabij de met chroom-6 verontreinigde afdelingen is blootstelling van oud-werknemers via de dermale en orale route niet uit te sluiten (Van der Meer et al. 2018). Orale blootstelling kan ook plaatsvinden als gevolg van secundaire ingestie (ophoesten en inslikken van chroom-6 houdend stof in de luchtwegen). De relevantie van de uitkomsten van dierexperimentele studies met dermale of orale blootstelling voor het re-integratietraject tROM is per studie bediscussieerd met experts en is uitgewerkt in het rapport per nadelig gezondheidseffect/ziekte. Voor de conclusie 'geen of geen overtuigende aanwijzingen' is de conclusie gebaseerd op het ontbreken van (aanwijzingen in de) wetenschappelijk literatuur, óf op beschikbare wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat er geen of geen relatie is voor het type kanker en chroom-6-blootstelling. De onderbouwing van de conclusie is per kankertype uitgewerkt in dit rapport.

3.3.2 *Expertworkshop 16 januari 2017*

De door het RIVM opgestelde onderbouwing en conclusies op basis van het wetenschappelijke bewijs voor causaliteit van de ziekte of nadelige gezondheidseffecten in relatie tot chroom-6-blootstelling op de werkplek zijn 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. De orale route is wel meegenomen, resultaten uit deze studies zijn geëvalueerd voor relevantie voor blootstelling binnen het re-integratietraject tROM. In dit rapport wordt duidelijk aangegeven als de

blootstellingsroutes zijn meegewogen in de duiding van de wetenschappelijke data en de conclusie voor het wetenschappelijk bewijs.

3.3.3 *Klankbordgroep 2017*

Voor het rapport uit 2018 heeft een externe klankbordgroep de duiding van de nadelige gezondheidseffecten en ziekten geëvalueerd. Er is 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, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten. In de huidige actualisatie is hier extra aandacht aan gegeven.

3.3.4 *Actualisatie van het rapport 2019*

Naar aanleiding van de aandacht voor en vragen over specifieke nadelige gezondheidseffecten en ziekten in de maatschappij en bij oud-werknemers, heeft de huidige actualisatie zich toegelegd op:

1. carcinogene effecten van chroom-6;
2. immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten;
3. nadelige effecten van chroom-6 op het gebit.

Voor elk van deze drie typen ziekten en nadelige gezondheidseffecten hebben in 2019 specifieke externe expertconsultaties plaatsgevonden. Andere nadelige gezondheidseffecten en ziekten zijn ook meegenomen indien er nieuwe literatuur beschikbaar was binnen de zoekperiode van juni 2016 en januari 2019. De indeling van waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband van de ziekte of nadelige gezondheidseffecten met blootstelling aan chroom-6 op de werkplek, is in de huidige actualisatie gebaseerd op reeds bestaande en nieuwe wetenschappelijke gegevens uit studies bij mensen en dieren.

3.3.4.1 *Actualisatie immunologische aandoeningen*

In deze actualisatie worden wetenschappelijke publicaties die in 2017 zijn aangedragen door leden van de klankbordgroep geëvalueerd. Daarnaast worden de individuele publicaties die zijn gepubliceerd vóór de ATSDR-evaluatie (dus voor 2012) meegenomen in de huidige actualisatie. Dit zijn tien studies bij mensen en drie proefdierstudies.

Zoekstrategie 2 leverde tien artikelen op. Na het screenen van de abstracts bleven er twee artikelen over. Het ging om één dierstudie (Shipkowski et al. 2017) en één studie bij mensen (Hu et al. 2017); deze laatste was al aangedragen door de klankbordgroep. De andere artikelen voldeden niet aan de inclusiecriteria: vier artikelen gingen over medische hulpmiddelen, twee gingen niet over chroom-6, één ging niet over humane risico's en één was een review. Er is nog een publicatie uit maart 2019 meegenomen. Deze valt buiten de zoekperiode en werd aangedragen door een collega.

Dit resulteerde in totaal voor zoekstrategie 1 en 2 in elf studies bij mensen (Hu et al. 2017; Islam, Rahman and Hossain 2019; Katiyar, Awasthi and Sahu 2008; Katiyar, Awasthi and Srivastava 2009; Kuo and Wu 2002; Mignini et al. 2009; Qian et al. 2013; Snyder et al. 1996; Taioli et al. 1995; Tanigawa et al. 1991; Tanigawa et al. 1995) en vier proefdierstudies (Fang et al. 2013; Glaser et al. 1985; Shipkowski et al. 2017; Snyder and Valle 1991) waarin systemische immunologische effecten zijn onderzocht.

3.3.4.1.1 Expertworkshop immunologische aandoeningen – 24 juni 2019

In het eerdere RIVM-rapport uit 2018 is geconcludeerd dat chroom-6 allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten kan veroorzaken. Er was echter geen wetenschappelijk bewijs dat chroom-6 andere aandoeningen van het immuunsysteem kan veroorzaken. Op verzoek van de klankbordgroep is een expertworkshop georganiseerd om alle beschikbare wetenschappelijke studies te evalueren en deze uitgebreid te beschrijven in de huidige actualisatie.

De conclusie uit 2018 was: *'Chroom-6 kan tevens effecten hebben op het immuunsysteem, maar er is nog geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar of hierdoor ook andere irreversibele systemische aandoeningen van het immuunsysteem kunnen ontstaan bij mensen.'*

Om deze centrale vraag te kunnen beantwoorden, zijn tijdens de workshop de elf humane en vier proefdierstudies waarin een verband tussen chroom-6-blootstelling en systemische immunologische effecten en/of aandoeningen is onderzocht in detail besproken. Studies waarin alleen is gekeken naar effecten in de onderste en bovenste luchtwegen of op de huid zijn niet meegenomen, omdat er voldoende bewijs is dat chroom-6-blootstelling immunologische huid- en luchtwegaandoeningen kan veroorzaken.

De volgende discussiepunten zijn in de workshop geadresseerd:

- Zijn de controlegroepen in de studies bij mensen adequaat, gegeven de eindpunten in die studies?
- Zijn de individuele studies kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?
- Zijn de veranderingen van de immunologische parameters uit de proefdierstudies indicatief voor permanente nadelige effecten ('adversity') en/of immunologische aandoeningen bij mensen?
- Zijn de veranderingen van de immunologische parameters uit de studies bij mensen indicatief voor permanente nadelige effecten ('adversity') en/of immunologische aandoeningen?

3.3.4.2 Actualisatie carcinogene effecten

Er zijn door een externe expert vijf studies aangedragen waarin systemische effecten van chroom-6 worden belicht (Davidson et al. 2004; Uddin et al. 2007; Zhitkovich 2011; Costa 1997; De Flora 2000). De literatuurstudie naar carcinogene effecten van chroom-6 is geactualiseerd met een nieuwe literatuurstudie waarin de wetenschappelijke literatuur tot september 2019 is meegenomen. De zoekstrategie leverde 19 nieuwe humane studies op. Er zijn in deze periode geen nieuwe dierstudies

waarin tumor-initiërende eigenschappen van chroom-6 zijn onderzocht gepubliceerd. Op basis van de volledige tekst voldeden er 13 niet aan de inclusiecriteria: in acht studies werden geen gezondheidseffecten gemeten maar werd enkel het verhoogde risico op een gezondheidseffect berekend op basis van de blootstelling; vier studies betroffen mechanistische studies waarin markers in bloed en/of urine werden gemeten voor blootstelling aan chroom-6, oxidatieve stress en/of DNA-schade; en in één studie werd DNA-schade gemeten in cellen afkomstig van het mond- en neusslijmvlies van blootgestelde werkers. In totaal bleven er zes artikelen over waarin carcinogene effecten van chroom-6-blootstelling werden onderzocht. Dit betreft twee case studies (Comiati et al. 2017; Lee et al. 2017), één ecologische trendanalyse (Nunez et al. 2016), een case-control studie (Michalek et al. 2019) en twee cohortonderzoeken (Proctor et al. 2016; Sciannameo et al. 2019). Er zijn na het aanvullend literatuuronderzoek naar recente literatuur nog drie studies aandragen door experts die buiten de periode van de zoekstrategie (juni 2016 tot januari 2019) vielen: twee meta-analyses (Deng et al. 2019; Suh et al. 2019) en één case-control studie (Hall et al. 2019).

3.3.4.2.1 Expertworkshop carcinogene effecten – 15 juli 2019

In het eerdere RIVM-rapport (2018) was de onderbouwing en duiding uitgewerkt voor de typen kanker waarvoor er, op basis van de evaluaties van internationale instanties en officiële organen en nieuwe recente literatuur, aanwijzingen waren voor een mogelijk oorzakelijk verband met chroom-6-blootstelling. Aangezien er veel vragen kwamen over het risico voor verschillende typen kanker die niet waren besproken, is er besloten om voor alle typen kanker het beschikbare wetenschappelijke bewijs voor een mogelijk oorzakelijk verband met chroom-6-blootstelling uit te werken. De onderbouwing en duiding is aanvullend voorgelegd aan experts op het gebied van kankerrisico (bedrijfsartsen, (arbeids)epidemiologen, toxicologen gespecialiseerd in carcinogene effecten van stoffen). Het doel van de workshop was om aan de hand van (nieuwe) beschikbare wetenschappelijke gegevens per kankertype te bediscussiëren of er aanleiding is om de duiding en de conclusies uit 2018 aan te passen.

De volgende discussiepunten zijn in de workshop geadresseerd:

- Zijn de nieuwe epidemiologische studies wel/niet van voldoende kwaliteit om mee te nemen in de duiding van het beschikbare wetenschappelijk bewijs?
- Zijn de nieuwe meta-analyses wel/niet van voldoende kwaliteit om mee te nemen in de duiding van het beschikbare wetenschappelijke bewijs?
- Welke tumoren zijn aangetoond in dierproeven, oraal en inhalatoir?
- Is chroom-6 alleen site-of-contact carcinogeen of ook systemisch carcinogeen?
- Bespreking van de opties voor formulering conclusie met betrekking tot de waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband van de ziekte of nadelige gezondheidseffecten met blootstelling aan chroom-6.
- Bediscussieer per kankertype of er voldoende wetenschappelijk bewijs is uit humane studies dan wel ondersteunend bewijs uit

dierstudies dat deze veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan chroom-6. Blijft per kankertype de conclusie uit 2018 bestaan of moet die worden gewijzigd? Wat is de conclusie van de kankertypen die niet zijn besproken in 2017?

Het verslag van de workshop en het rapport zijn na de workshop nog aangeboden aan de experts voor een kritische review en beoordeling of het in lijn is met de conclusies uit de workshop. Een aantal experts is tevens naderhand individueel nog geconsulteerd tijdens het opstellen van het rapport.

3.3.4.3 Actualisatie nadelige effecten op het gebit

Voor chroom-6 en nadelige effecten op het gebit is er beperkte literatuur beschikbaar. Dit zijn allemaal wetenschappelijke studies die buiten de zoekperiodes (zoekstrategie 1 en 2) vallen. Voor dit nadelige gezondheidseffect is een expert geconsulteerd die is gespecialiseerd in Cariologie en Endodontologie (tandheelkunde). Aangezien deze expert in een geheel andere discipline werkzaam is, is alle beschikbare literatuur voorgelegd. Het gaat om het RIVM-rapport uit 2018 en het rapport van de ATSDR uit 2008 waarin een casus wordt besproken waarin tanderosie en verkleuring van de tanden wordt gemeld (ATSDR 2008), vijf beschikbare wetenschappelijke studies bij mensen (Dulgergil et al. 2007; Gomes 1972; Gupta 1990; Suyama et al. 2010; Wiegand and Attin 2007) en één dierstudie uit 2009 (De Lucca et al. 2009). Tijdens het overleg heeft de expert nog een additioneel rapport aangedragen (Edeer D. and Martin CW. 2010).

3.3.4.3.1 Expertconsultatie nadelige effecten op het gebit – 23 augustus 2019

Het doel van de expertconsultatie was om aan de hand van de beschikbare literatuur te bespreken of nadelige effecten op het gebit door chroom-6-blootstelling kunnen ontstaan. Het rapport uit 2018 is voorafgaande aan het gesprek opgestuurd naar de expert, en de duiding en conclusie van effecten op het gebit zijn aan de expert voorgelegd. Er is besproken of er op basis van het wetenschappelijke bewijs aanleiding is om de conclusie uit 2018 aan te passen.

De volgende discussiepunten zijn besproken:

- Om wat voor gebitsproblemen gaat het en wat zijn afbrokkelende tanden?
- Kan chroom-6-blootstelling gebitsproblemen of afbrokkelende tanden veroorzaken?
- De onderbouwing en conclusie uit het RIVM-rapport uit 2018 worden besproken en aan de expert voorgelegd.

3.3.4.4 Actualisatie nadelige effecten voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling

Voor nadelige effecten voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling zijn er acht nieuwe dierstudies (Banu et al. 2016; Banu et al. 2017; Shobana et al. 2017; El-Demerdash et al. 2019; Lv et al. 2018; Yoisungnarn et al. 2016; Zheng et al. 2018; Marouani et al. 2017) en vier nieuwe studies bij mensen (Banu et al. 2018; Remy, Byers and Clay 2017; Zhang et al. 2016; Amadi, Igweze and Orisakwe 2017) gevonden tussen juni 2016 en januari 2019. Een RIVM-expert gespecialiseerd in reproductie toxiciteit heeft de studies beoordeeld en

gekeken of deze, op basis van de kwaliteit en resultaten, aanleiding geven voor een andere conclusie dan die uit 2018. Uit deze evaluatie bleek dat deze studies geen reden geven om de conclusie van het rapport uit 2018 aan te passen, mede omdat de studies niet van voldoende kwaliteit waren, als gevolg van de studieopzet voldeden aan de exclusiecriteria (IP- of IV-blootstelling) of omdat er geen schadelijk effect voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling was gerapporteerd. Deze studies worden daarom niet verder besproken in dit rapport.

3.4 Actualisatie van de risicobeoordeling

Een risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 is uitgevoerd voor de nadelige gezondheidseffecten en ziekten, waarvoor in het rapport van 2018 is geconcludeerd dat chroom-6 deze kan veroorzaken bij mensen of waarvan is geconcludeerd dat chroom-6 ervan wordt verdacht deze te kunnen veroorzaken in mensen. Het doel van de risicobeoordeling was om te beoordelen hoe waarschijnlijk het is dat de blootstelling bij tROM deze ziekten kan veroorzaken. De blootstellings- en risicobeoordelingen bij tROM zijn weergegeven in aparte rapporten (Ter Burg et al. 2018; IRAS 2018). Dit heeft geleid tot de volgende conclusies:

Ziekte/gezondheidseffect	Blootstelling aan chroom-6 bij tROM			
	a: mogelijk directe blootstelling	b: aannemelijke achtergrondblootstelling	c: mogelijk kortdurende achtergrondblootstelling	d: verwaarloosbare blootstelling
Longkanker	●●●	●●●	●●●	○
Neus- en neusbijholtekanker	●●●	●●●	●●●	○
Maagkanker ¹	●●●	●●●	●●●	○
Chroom-6-gerelateerd allergisch contacteczeem	●●●	●●●	●	○
Chroom-6-gerelateerde allergische astma en rhinitis	●●●	●●● / ●● *	●●●	○
Chronische longziekten	<i>dagen/weken/maanden:</i> ●	<i>dagen/weken/maanden:</i> ●	<i>dagen/weken/maanden:</i> ●	○
	<i>jaar of langer:</i> ●●●	<i>jaar of langer:</i> ?	<i>jaar of langer:</i> ?	
Perforatie neustussenschot door chroomzweren	<i>dagen/weken:</i> ●●	<i>dagen/weken:</i> ●●	●	○
	<i>maanden/jaar of langer:</i> ●●●	<i>maanden/jaar of langer:</i> ●●●		
Effecten op vruchtbaarheid	<i>dagen:</i> ●	<i>dagen:</i> ●	●	○
	<i>weken/maanden/jaar of langer:</i> ?	<i>weken/maanden/jaar of langer:</i> ?		
Effecten op ontwikkeling van ongeboren vrucht	?	?	●	○

Legenda:

- Het is waarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken (N.B. Dit zegt niets over de kans dat een individu het gezondheidseffect krijgt, noch over de kans dat het effect komt door chroom-6.)
 - Het is tussen waarschijnlijk en onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken.
 - Het is onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken.
 - ? Er kan geen uitspraak worden gedaan over de waarschijnlijkheid dat een gezondheidseffect kan optreden.
 - Dit gezondheidseffect kan niet optreden omdat de blootstelling aan chroom-6 verwaarloosbaar was.
- * De risicobeoordeling ●● geldt hier voor personen die incidenteel op de tROM-locatie aanwezig waren.

Omdat deze actualisatie heeft geleid tot een wijziging in de conclusie voor strottenhoofdkeuter, maar onveranderd is voor de overige ziekten/aandoeningen, is er in de huidige rapportage een aanvullende risicobeoordeling van strottenhoofdkeuter uitgevoerd. Deze staat beschreven in hoofdstuk 6 van dit rapport.

¹ Voor maagkanker geldt dat wel de verdenking bestaat dat deze aandoening kan ontstaan als gevolg van chroom-6-blootstelling, maar dat hiervoor tot op heden te beperkt wetenschappelijk bewijs is (zie schema 3).

4 Resultaten nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

4.1 Carcinogene effecten

4.1.1 *Evaluatie van carcinogene effecten van chroom-6 door (inter)nationale instanties en officiële organen*

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 chroom(VI)oxide, zinkchromaat en zinkkaliumchromaat. Deze chroom-6-verbindingen zijn ingedeeld in categorie 1A ('de stof is kankerverwekkend voor de mens') (EC 2016). De classificatie is voor kanker in het algemeen. Deze classificatie betekent overigens niet dat er een oorzakelijk verband is tussen chroom-6-blootstelling en alle soorten kanker. Het wetenschappelijk bewijs is voor longkanker het sterkst.

De basis voor deze classificatie is gelegd door de International Agency for Research of Cancer (IARC) in 1990 (IARC 1990) en is daarna door andere internationale instanties en officiële organen bevestigd (IARC 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b). Sinds het publiceren van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) heeft alleen de SCOEL een nieuw advies uitgebracht (SCOEL 2017). Hieronder worden voor alle relevante rapporten van de internationale instanties en officiële organen de conclusies met betrekking tot carcinogeniteit samengevat.

4.1.1.1 SCOEL (2004)

De SCOEL concludeert dat carcinogeniteit, specifiek longkanker, kan worden geassocieerd met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (SCOEL 2004). Om tot deze conclusie te komen heeft de SCOEL in 2004 de bestaande toxicologische en epidemiologische literatuur over chroom-6-verbindingen geëvalueerd.

De SCOEL benoemt dat er een aantal dierexperimentele studies beschikbaar is met verschillende blootstellingsroutes (Tabel 2). Voor beroepsmatige blootstelling echter, werden inhalatoire, intratracheale en intrabronchiale blootstelling als meest informatief bevonden.

4.1.1.2 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2012)

De ATSDR concludeert dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen kan leiden tot longkanker en neuskanker (ATSDR 2012).

In ecologische studies in gebieden met hoge concentraties chroom-6 in het drinkwater zijn wisselende resultaten gevonden met betrekking tot het risico op kanker. De ATSDR merkt op dat ecologische studies onderhevig zijn aan een systematische vertekening van de relatie tussen blootstelling en klinische uitkomsten, omdat de werkelijke blootstelling van individuen niet is bepaald. Het is alleen bekend wat de concentraties chroom-6 in het milieu zijn. In dierexperimentele studies is aangetoond dat chroom-6-verbindingen tumoren kunnen veroorzaken in de

voormaag (orale route), darmen (orale route) en longen (inhalatoire route).

- 4.1.1.3 IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012)
De IARC-werkgroep concludeert dat er genoeg bewijs is bij mensen voor carcinogeniteit van chroom-6-verbindingen (IARC 2012). Chroom-6-verbindingen veroorzaken longkanker en er zijn positieve associaties tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en neus- en neusbijholtekanker. De werkgroep concludeert tevens dat er weinig bewijs is dat chroom-6 kanker in de maag of in andere organen kan veroorzaken. De werkgroep classificeert chroom-6-verbindingen als carcinogeen voor mensen (groep 1).

De IARC-werkgroep heeft zich gefocust op de organen waarvoor er, gebaseerd op een eerdere evaluatie van 1990 en de nieuw beschikbare informatie tot 2012, bewijs is voor een mogelijke associatie met chroom-6-blootstelling: de longen, neus en neusbijholte. Vanwege de controverse met betrekking tot maagkanker heeft de werkgroep ook de literatuur met relevante bewijsvoering voor dit orgaan geëvalueerd. Voor enkele overige organen werd incidenteel een verhoogd risico op kanker gemeld (dat niet verder werd ondersteund door ander bewijs). Gezien het grote aantal beschikbare studies werden deze bevindingen door IARC als waarschijnlijk vals positief gekenmerkt.

- 4.1.1.4 NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2013)
Het NIOSH concludeert dat chroom-6 een carcinogeen op de werkplek is dat wordt geassocieerd met long-, neus- en neusbijholtekanker. De NIOSH beschouwt alle chroom-6-verbindingen als kankerverwekkende stoffen op de werkplek (NIOSH 2013).
Voor het risico op kanker aan orgaansystemen anders dan de luchtwegen werd geen consistent patroon gevonden.

- 4.1.1.5 ECHA (European Chemicals Agency) (2013)
ECHA heeft in 2013 een rapport gepubliceerd dat is opgesteld door experts op het gebied van kankerrisico's. In de wetenschappelijke beoordeling werden de kankerrisico's van het gebruik van chroomhoudende stoffen beoordeeld (ECHA 2013b). Gebaseerd op alle beschikbare gegevens concludeert het expertteam van ECHA dat chroom-6-verbindingen longkanker veroorzaken in mensen en dieren via de inhalatoire route, en tumoren in het maag-darmkanaal in knaagdieren via de orale route. Beide tumoren zijn lokale tumoren op de plek van contact – er is geen bewijs dat chroom-6 elders in het lichaam tumoren kan veroorzaken. ECHA concludeert dat er geen bewijs is dat huidblootstelling aan chroom-6-verbindingen huidkanker kan veroorzaken. Er is geen enkel wetenschappelijk bewijs in de beschikbare (uitgebreide) epidemiologische studies.
Een duidelijk mechanisme voor het ontstaan van tumoren is niet vastgesteld; echter, de zwakke *in vivo* mutageniteit van chroom-6 en de irriterende stoffeigenschappen wijzen op een niet-lineair effect en een mogelijke drempelwaarde. Desalniettemin concludeert het expertteam van ECHA dat er op dit moment onvoldoende bewijs is om te bepalen of deze drempelwaarde op de dosis-effectrelatie ligt. Bovendien is het mogelijk dat zowel de mutagene als de irriterende/inflammatoire eigenschappen bijdragen aan de carcinogene eigenschappen.

- 4.1.1.6 Gezondheidsraad (2016)
De Gezondheidsraad heeft in 2016 een rapport gepubliceerd waarin de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) heeft onderzocht of het mogelijk is om voor chroom-6-verbindingen een schatting te maken van de risicogetallen voor kanker.¹ De Commissie GBBS concludeert dat alle chroom-6-verbindingen als carcinogeen beschouwd moeten worden. In de gezondheidskundige risicoberekening moet er volgens de commissie geen onderscheid worden gemaakt tussen oplosbare en onoplosbare chroom-6-verbindingen (Gezondheidsraad 2016b). De commissie merkt op dat de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit van chroom-6-verbindingen voornamelijk non-stochastisch zijn, maar ook stochastisch *kunnen* zijn. Voor de risicoberekening gaat de commissie uit van een worstcasescenario, waarbij het stochastisch genotoxisch mechanisme als uitgangspunt is genomen. Dit betekent dat er kanker kan optreden bij elk blootstellingsniveau.
- 4.1.1.7 SCOEL (2017)
Sinds de literatuurstudie (tot juni 2016) die is gepubliceerd in het eerdere RIVM-rapport (Hessel et al. 2018), heeft alleen de SCOEL een nieuw advies uitgebracht (SCOEL 2017). In dit rapport zijn de risicoberekeningen van het rapport uit 2014 aangepast. De conclusies met betrekking tot de nadelige gezondheidseffecten en ziekten die kunnen worden gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6-verbindingen zijn niet gewijzigd ten opzichte van het advies uit 2004. De SCOEL concludeert dat het kritische effect van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 longkanker is. De SCOEL is van mening dat de carcinogene effecten van chroom-6 het gevolg zijn van een direct genotoxische effect: er is dus geen sprake van een drempelwaarde.
- 4.1.2 *Onderbouwing evaluatie van de carcinogene effecten van chroom-6 door het RIVM*
- 4.1.2.1 Werkingsmechanisme carcinogene effecten
Het mechanisme van genotoxiciteit door chroom-6 is door verschillende (inter)nationale instanties en officiële organen geëvalueerd (Gezondheidsraad 2016b; ECHA 2013a; IARC 2012; ATSDR 2012). Eenmaal in de cel, wordt chroom-6 gereduceerd naar chroom-3. Chroom-3 kan complexen vormen met DNA of eiwitten, wat kan resulteren in beschadigingen aan het DNA (direct genotoxisch). De reductie van chroom-6 naar chroom-3 kan tevens leiden tot de vorming van reactieve zuurstofverbindingen (ROS, reactive oxygen species), wat aanleiding kan geven tot oxidatieve DNA-schade (indirect genotoxisch). Genotoxiciteit van chroom-6 is aangetoond in verschillende *in vitro* en *in vivo* modellen. De beschikbare data geven aan dat chroom-6 een zwakke mutagene potentie heeft. Op basis van de beschikbare data concludeert het RIVM dat chroom-6 zowel direct als indirect genotoxisch is. Daarnaast is beargumenteerd door SCOEL en ECHA dat de irriterende en inflammatoire eigenschappen (kunnen) bijdragen aan de *in vivo* carcinogene eigenschappen van chroom-6 (ECHA 2013b; SCOEL 2004).

¹ Concentraties van chroom-6-verbindingen in de lucht die samenhangen met een vooraf vastgesteld extra risico op kanker door beroepsmatige blootstelling gedurende het arbeidzame leven.

4.1.2.2 Extrapolatie tussen blootstellingsroutes

De toxicokinetische studies geven aan dat de lokale en systemische distributie van chroom afhankelijk is van de blootstellingsroutes. Als gevolg hiervan is het te verwachten dat de aan chroom-6 gerelateerde gezondheidseffecten in specifieke organen (zowel lokaal als systemisch) mede afhankelijk zijn van de blootstellingsroute. Op basis van deze gegevens is het RIVM van mening dat een extrapolatie tussen de blootstellingsroutes niet mogelijk is. De US EPA kwam tot een vergelijkbare conclusie voor de komende systematische review (US EPA 2019). In het onderhavige rapport zijn de conclusies van de intrinsieke gevaarseigenschappen met betrekking tot carcinogene potentie van chroom-6 indien mogelijk gespecificeerd voor de blootstellingsroute.

4.1.2.3 Chroom-6 als 'site-of-contact carcinogeen'

In dit hoofdstuk wordt het overzicht van de intrinsieke gevaarseigenschappen, oftewel de hazard, van chroom-6 met betrekking tot carcinogene werking na inhalatoire en orale blootstelling geactualiseerd. Het is van belang te benadrukken dat het uiteindelijke gezondheidsrisico tevens wordt bepaald door de (beroepsmatige) blootstelling (de wijze, duur en frequentie van blootstelling). Deze factoren zijn meegenomen in de risicobeoordeling voor tROM (Ter Burg et al. 2018) en worden ook toegepast in deze actualisatie (hoofdstuk 6-7).

Voor de duiding van de relevantie van dierexperimenteel en humaan onderzoek voor oud-werknemers die zijn blootgesteld is het van belang om de blootstellingsroutes in acht te nemen. Daarnaast is ook de toxicokinetiek (wat doet het lichaam met een lichaamsvreemde stof) van essentieel belang voor de interpretatie van de experimentele resultaten. Oud-werknemers zijn voornamelijk blootgesteld aan chroom-6 via de luchtwegen (via inademing van chroom-6-houdend stof). Het RIVM acht daarom dierexperimentele studies waarin blootstelling heeft plaatsgevonden via de luchtwegen (inhalatoir, intratracheaal, intrabronchiaal, intrapleuraal) als meest relevant mensen werkzaam binnen het tROM-project. Gezien de aard van het werk, en het consumeren van eten en drinken op en nabij de met chroom-6 verontreinigde afdelingen, is blootstelling via de dermale en orale route niet uit te sluiten (IRAS 2018; Ter Burg et al. 2018). Orale blootstelling kan ook plaatsvinden als gevolg van secundaire ingestie (ophoesten en inslikken van chroom-6 houdend stof in de luchtwegen).

4.1.2.3.1 Onderbouwing vanuit dierexperimentele studies

Zoals hieronder beschreven, impliceren de bevindingen uit de dierexperimentele studies (Tabel 2) dat de carcinogene effecten van chroom-6 afhankelijk zijn van de blootstellingsroute: chroom-6 is met name carcinogeen in het weefsel waar er directe blootstelling aan chroom-6 plaatsvindt. Zo worden carcinogene effecten aan de luchtwegen enkel geassocieerd met inhalatoire blootstelling, zijn er na subcutane blootstelling alleen lokale carcinogene effecten gevonden, en worden carcinogene effecten aan het maag-darmkanaal gerelateerd aan orale blootstelling.

De mogelijkheid van systemische tumoren wordt wel gesuggereerd in muizenstudies uitgevoerd door Davidson en Uddin (Davidson et al.

2004; Uddin et al. 2007). Opgemerkt dient te worden dat deze studies enkel als model dienen en niet relevant zijn voor de mens. In deze studies zijn de effecten van orale blootstelling (via het drinkwater) aan chroom-6 in de vorm van kaliumchromaat op het ontwikkelen van UV-geïnduceerde huidtumoren onderzocht. Blootstelling aan alleen chroom-6 resulteerde niet in een verhoogde incidentie huidtumoren. Echter, de combinatieblootstelling van UV en chroom-6 verhoogde het aantal huidtumoren significant ten opzichte van blootstelling aan UV alleen. De auteurs vinden tevens verhoogde concentraties chroom in de huid van blootgestelde muizen. Deze concentraties zijn verder verhoogd in de UV-bestraalde delen van de huid (Davidson et al. 2004; Uddin et al. 2007). De auteurs concluderen dat op basis van deze studie chroom-6 systemisch beschikbaar komt. Het RIVM in samenspraak met de experts merkt echter op dat naast orale blootstelling, dermale blootstelling door het lekken van het drinkwater op de huid van de blootgestelde groep niet kan worden uitgesloten. De geobserveerde hogere dermale opname van chroom-6 in UV-bestraalde huid kan daarnaast worden verklaard door beschadiging van de huid door UV-bestraling. Dit is in een eerdere studie ook opgemerkt (Salnikow and Zhitkovich 2008).

4.1.2.3.2 Onderbouwing vanuit de toxicokinetiek

Lokale effecten vinden plaats in de weefsels waar er contact is met de stof: de huid, het maag-darmkanaal, de longen of de ogen. Voor systemische effecten moet chroom-6 worden opgenomen in het lichaam. Het RIVM heeft in 2018 een rapport gepubliceerd waarin de toxicokinetiek van chroom-6 is beschreven (Heringa and Janssen 2018). De toxicokinetiek geeft aan dat de lokale en systemische blootstelling aan chroom-6 afhankelijk is van de blootstellingsroute en dosering.

Voor alle blootstellingsroutes geldt dat de opname van chroom-6 wordt beperkt door snelle reductie naar chroom-3. Chroom-6 wordt beter opgenomen in de cel dan chroom-3, deels omdat het (via gefaciliteerde diffusie) makkelijker celmembranen kan passeren. Na inhalatieblootstelling kan chroom-6 worden gereduceerd in het longslijmvlies door ascorbaat of glutathion. Niet-gereduceerd chroom-6 dat de celmembranen in de longen passeert, wordt direct opgenomen in de systemische circulatie. Na orale blootstelling daarentegen zijn er meerdere reductiestappen: eerst in de maag en, na opname via de portale circulatie, in de lever (het zogenaamd 'first-pass effect') alvorens het de systemische circulatie bereikt (Heringa and Janssen 2018).

Eenmaal in de systemische circulatie, na inhalatoire of orale blootstelling, beweegt chroom zich door de bloedbaan als chroom-6 en, als gevolg van verdere reductie in het bloed, als chroom-3. Chroom-6 distribueert grotendeels naar rode bloedcellen waar het, na reductie, accumuleert gedurende de levensduur van de rode bloedcellen. Chroom-6 dat achterblijft in het bloedplasma distribueert naar organen en weefsels waar het ook onderhevig is aan reductie naar chroom-3. Chroom-3 in het bloedplasma is grotendeels gebonden aan aminozuren, andere organische zuren en plasma-eiwitten, zoals globuline en transferrine. Chroom-3-complexen met liganden met een laag molecuulgewicht kunnen waarschijnlijk celmembranen passeren. Toxicokinetische studies tonen aan dat chroom-3 wordt geabsorbeerd na orale blootstelling, en vervolgens distribueert naar systemische organen en weefsels. De

opname en weefselconcentraties van chroom na blootstelling aan chroom-3 zijn wel lager ten opzichte van blootstelling aan chroom-6 (Collins et al. 2010; Heringa and Janssen 2018). Geabsorbeerd chroom wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine als chroom-3.

Samenvattend, de toxicokinetische data geven aan dat chroom-6 na orale en inhalatieblootstelling grotendeels wordt gereduceerd naar chroom-3 voor opname en na absorptie in de bloedbaan. Het is daarom te verwachten dat de lokale weefselbelasting op de plek van eerste contact vele malen hoger is dan systemische weefselbelasting; dit ondersteunt de hypothese van chroom-6 als site-of-contact carcinogeen. Echter, na opname distribueert chroom (als chroom-6 of chroom-3) deels naar andere organen. Mutagene effecten in andere organen of weefsels dan de huid, longen, huid, maag-darmkanaal en ogen kunnen daarom niet worden uitgesloten op basis van de toxicokinetiek. Samenvattend: uit de toxicokinetiekgegevens volgt dat kan worden verwacht dat chroom-6 in de eerste plaats een contact-carcinogeen zal zijn, maar dat chroom ook systemisch beschikbaar is, waardoor systemische tumoren niet a priori kunnen worden uitgesloten.

4.1.3 *Beschikbare humane studies*

Humane studies waarin het risico op kanker als gevolg van blootstelling aan chroom-6 is bestudeerd zijn door de (inter)nationale instanties en officiële organen als basis gebruikt voor de risicobeoordeling van chroom-6 (zie paragraaf 4.1.1). Deze studies zijn beoordeeld op kwaliteit en bruikbaarheid voor de risicobeoordeling alvorens de conclusies zijn getrokken. Het RIVM heeft in samenspraak met de experts de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen beoordeeld en heeft, waar nodig, de humane studies in detail nagelopen of beoordeeld. Het RIVM deelt de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen. Het RIVM heeft in de uitgevoerde literatuurstudie (2012-2016) enkele nieuwe humane studies gevonden. De resultaten van deze studies zijn besproken in de expertworkshop in 2017.

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn er meerdere studies gepubliceerd waarin de correlatie tussen blootstelling van mensen aan chroom-6 en het risico op kanker verder is onderzocht. Deze studies zijn niet geëvalueerd in de recent verschenen publicatie van de SCOEL, waarin alleen epidemiologische studies tot december 2016 zijn meegenomen. Het RIVM heeft in samenspraak met de experts de nieuwe humane studies samengevat en geëvalueerd voor de bewijskracht voor carcinogene effecten van chroom-6 (zie Bijlage 1 en Tabel 1).

Tabel 1 Overzicht van recente humane studies waarin de relatie tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en het risico op kanker wordt onderzocht. Een uitgebreide samenvatting en kwaliteitsbeoordeling van de humane studies staat in Bijlage 1.

Referentie	Studie opzet	Kankertype	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in hazardevaluatie
Comiati et al. (2017)	Case studie	Neusbijholtekanker	De neusbijholtekanker werd gerelateerd aan beroepsmatige blootstelling aan chroom-6.	<ul style="list-style-type: none"> • Er is een gedetailleerde beschrijving van de werkgeschiedenis die is opgezet in overleg met een senior arbeidshygiënist. 	Ondersteunend
Lee et al. (2017)	Case studie	Longkanker	De werknemer was tijdens zijn werkzaamheden aan meerdere longcarcinogenen blootgesteld, waaronder chroom-6.	<ul style="list-style-type: none"> • Er zijn retrospectieve metingen van chroom-6-concentraties gedaan. • Er is een globale beschrijving van de werkgeschiedenis beschikbaar. 	Nee
Nunez et al. (2016)	Ecologische trendanalyse	Alle typen kankers	Er is voor vrouwen een correlatie gevonden tussen verhoogde bodemconcentraties van chroom en kanker in het maag-darmkanaal, borstkanker en non-Hodgkin-lymfomen.	<ul style="list-style-type: none"> • Er zijn geen blootstellingsdata op individueel niveau. • Er wordt niet gecorrigeerd voor confounding factoren. • De geobserveerde patronen in kankermortaliteit zijn niet goed toe te wijzen aan chroom-6-blootstelling. 	Nee

Referentie	Studie opzet	Kankertype	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in hazardevaluatie
Proctor et al. (2016)	Cohort-onderzoek	Alle typen kankers	<ul style="list-style-type: none"> • Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 is geassocieerd met een verhoogd risico op longkanker. • Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 is niet geassocieerd met een verhoogd risico op kanker in het maag-darmkanaal. 	<ul style="list-style-type: none"> • De studiepopulatie is groot • In deze studie is de blootstelling aan chroom-6 kwantitatief beschreven. • Gezien het lage aantal casussen met kanker in het maag-darmkanaal, is de power van deze analyse erg laag. 	Ja
Sciannano et al. (2019)	Cohort-onderzoek	Alle typen kankers	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreaskanker was gecorreleerd met beroepsmatige blootstelling aan chroom en nikkel. • Er werd een significant verhoogd risico voor borstkanker gerapporteerd. Dit was gebaseerd op één casus en wordt daarom gezien als een toevallige bevinding. 	<ul style="list-style-type: none"> • De statistische power van deze studie is laag. • De wijze waarop de blootstelling is geschat is beperkt. • Er is niet gecorrigeerd voor mogelijk confounding factoren, zoals roken. 	Ondersteunend

Referentie	Studie opzet	Kankertype	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in hazardevaluatie
Michalek et al. (2019)	Nested case-control studie	Nierkanker	Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 leidt niet tot een significant verhoogd risico op nierkanker.	<ul style="list-style-type: none"> • De studiepopulatie is groot • De informatie om een 'job exposure matrix' toe te passen, bijvoorbeeld de arbeidshistorie en blootstellingschattingen, is heel beperkt. • Er is waarschijnlijk een grote mate van mis-kwalificatie. • Er is niet gecorrigeerd voor risicofactoren voor nierkanker, zoals roken. 	Ondersteunend

Referentie	Studie opzet	Kankertype	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in hazardevaluatie
Hall et al. (2019)	Nested case-control studie	Strottenhoofdkanker	Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 gecorreleerd met een significant verhoogd risico op strottenhoofdkanker.	<ul style="list-style-type: none"> • De analyse is van hoge kwaliteit. • De blootstelling is geschat met behulp van een job exposure matrix. • Er is gecorrigeerd voor risicofactoren voor strottenhoofdkanker, zoals roken en alcoholconsumptie. • Er was een grote subpopulatie waarbij individuen waren blootgesteld aan zowel nikkel als chroom-6. Een kleinere subpopulatie was blootgesteld aan alleen chroom-6. 	Ja
Suh et al. (2019)	Meta-analyse	Maagkanker	Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 is niet geassocieerd met een verhoogd risico op maagkanker.	<ul style="list-style-type: none"> • Transparante weergave van de gevolgde aanpak. • Duidelijke inclusiecriteria en kwaliteitsevaluatie. • Sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. 	Ja

Referentie	Studie opzet	Kankertype	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in hazardevaluatie
Deng et al. (2019)	Meta-analyse	Alle typen kankers	<ul style="list-style-type: none"> • Chroom-6 verhoogt het risico op kanker in de luchtwegen, mond- en keelholte, prostaat en maag. • Chroom-6 verhoogt het risico op mortaliteit als gevolg van long-, strottenhoofd-, blaas-, nier-, testis-, bot- en schildklierkanker. 	<ul style="list-style-type: none"> • De methode van de meta-analyse is ondoorzichtig. • In- en exclusiecriteria zijn specifiek en niet consequent. • Kritische beoordeling van studies zeer beperkt beschreven. • Conclusies zijn niet voldoende onderbouwd door de resultaten. 	Nee, alleen hypothese-genererend. IARC (2012) heeft alle geïnccludeerde studies meegenomen (op twee na, Gibb et al. 2015; Proctor et al. 2016). Alle gegevens zijn uitgewerkt in Bijlage 1.

4.1.4 *Beschikbare dierexperimentele studies*

De (inter)nationale instanties en officiële organen hebben alle beschikbare dierexperimentele studies geëvalueerd en, indien van voldoende kwaliteit, meegenomen in de beoordeling van de carcinogene effecten van chroom-6. Zoals aangegeven, acht het RIVM blootstelling aan chroom-6 via de ademhaling (inhalatoire, intratracheale, intranasale en intrabronchiale blootstelling) als meest relevant voor beroepsmatige blootstelling. Blootstelling via de dermale en orale route kan niet worden uitgesloten als gevolg van de arbeidshygiëne binnen het tROM-project en van secundaire ingestie na ademhaling. Er zijn geen dierexperimentele studies beschikbaar waarin dieren zijn blootgesteld via de dermale route. Dierexperimenten waarin blootstelling heeft plaatsgevonden via de orale route zijn meegenomen in deze evaluatie. Het is duidelijk dat er meer nadelige effecten kunnen optreden na orale blootstelling in dierexperimentele studies dan in humane studies, aangezien er vaak hoge concentraties worden toegepast. Orale blootstelling op de werkplek zal vele malen lager zijn. Het is daarom onduidelijk wat de relevantie is van de effecten uit orale dierexperimentele studies voor beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Deze studies kunnen wel ondersteunend bewijs bieden voor waarnemingen uit humane studies. Tabel 2 geeft een overzicht van alle dierexperimentele studies die van voldoende kwaliteit zijn bevonden door (inter)nationale instanties en officiële organen. Het RIVM heeft in de uitgevoerde literatuurstudie (2012-2016) geen additionele dierexperimentele studies gevonden.

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn twee studies gepubliceerd waarin de potentie van chroom-6 voor het bevorderen van de groei van reeds geïnduceerde tumoren werd onderzocht ('tumor-promotie') (Falcone et al. 2018; Zhang et al. 2019). Deze studies zijn opgenomen in het rapport, echter niet in Tabel 2 omdat ze geen informatie geven over tumor-initiërende eigenschappen van chroom-6.

Tabel 2 Overzicht van dierexperimentele studies met chroom-6-verbindingen die zijn geselecteerd door (inter)nationale instanties en officiële organen op basis van kwaliteit van de studieopzet en studiedocumentatie.

Bloot-stellings-route	Dier-model	Chroom-6-verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
Inhalatie	Muis	Calciumchromaat	Dosering: 4,3 mg Cr/m ³ Frequentie: 5 dagen/week Studieduur: gedurende de levensduur (80-93 weken)	Longtumoren (14/136 blootgestelde dieren, 5/136 controledieren). <i>Opmerking ATSDR: in deze studie zijn dieren waarschijnlijk ook oraal blootgesteld als gevolg van grooming en het eten van besmet voedsel. Opmerking RIVM: in een volledig histopathologisch onderzoek is er geen verhoogde incidentie van tumoren in andere weefsels dan de longen gevonden.</i>	(Nettesheim et al. 1971) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012</i>
	Muis	Chroom(VI)oxide	Dosering: 3,63 mg Cr/m ³ Frequentie: 2 dagen/week Studieduur: 12 maanden, gevolgd door een observatie van 6 maanden	Longtumoren (1/15, 3/14 en 3/19 blootgestelde dieren 6-9, 10-14 en 15-18 maanden, 0/10 en 2/10 controledieren na 12 en 18 maanden), nasale perforaties en inflammatoire veranderingen over de tijd. <i>Opmerking IARC: er is een onvolledige melding van laesies.</i>	(Adachi et al. 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; NIOSH 2013</i>

Blootstellingsroute	Diermodel	Chroom-6-verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
	Muis	Natrium-dichromaat	Dosering: 1,81 mg Cr/m ³ Frequentie: 2 dagen/week Studieduur: 12 maanden, gevolgd door een observatie van 6 maanden	Neustumoren (6/20 blootgestelde en 0/20 controle-dieren) en longtumoren (1/20 blootgestelde en 0/20 controle-dieren). <i>Opmerking IARC: er is een onvolledige melding van laesies.</i>	(Adachi 1987) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; NIOSH 2013</i>
	Rat	Natrium-dichromaat	Dosering: 0,025; 0,05; 0,1 mg Cr/m ³ Frequentie: continu Studieduur: 18 maanden, gevolgd door een observatie van 12 maanden	Een verhoogde incidentie van longtumoren in de hoogste doseringsgroep (3/19 blootgestelde en 0/37 controle-dieren); er was geen verhoogde incidentie van tumoren bij de lagere doseringen. <i>Opmerking RIVM: In een volledig histopathologisch onderzoek is er geen verhoogde incidentie van tumoren in andere weefsels dan de longen gevonden.</i>	(Glaser et al. 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012; NIOSH 2013</i>

Bloot- stellings- route	Dier- model	Chroom-6- verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
Intra- tracheaal	Muis	Zinkchromaat	Dosering: 6 injecties van 0,03 mL van een 0,02% suspensie Frequentie: 6-wekelijkse intervallen Studieduur: levenslang	Longtumoren (31/61 bloot- gestelde dieren en 7/18 controledieren).	(Steffee and Baetjer 1965) <i>Geciteerd in IARC 1990</i>

Bloot-stellings-route	Dier-model	Chroom-6-verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
	Rat	Natrium-dichromaat	<p>Dosering: 0,05; 0,25; 1,25 mg Cr/kg/week</p> <p>Frequentie: één dosis per week</p> <p>Studieduur: 30 maanden</p>	<p>Verhoogde incidentie van longtumoren (in respectievelijk 0/80, 1/80 en 14/80 blootgestelde dieren).</p> <p><i>Opmerking uit de studie: Twee van de tumoren waren twijfelachtig en het merendeel van de longtumoren was klein, niet-metastaserend en niet fataal. Deze longtumoren gingen gepaard met littekens en andere inflammatoire veranderingen gerelateerd aan de behandeling, welke niet aanwezig waren in de dieren die vijf keer per week met een lagere dosis werden behandeld.</i></p> <p><i>Opmerking RIVM: In een volledig histopathologisch onderzoek is er geen verhoogde incidentie van tumoren in andere weefsels dan de longen gevonden.</i></p>	<p>(Steinhoff et al. 1986)</p> <p><i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012; NIOSH 2013</i></p>

Bloot-stellings-route	Dier-model	Chroom-6-verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
	Rat	Natrium-dichromaat	Dosering: 0,05; 0,25; 1,25 mg Cr/kg/week Frequentie: dosis verdeeld over 5 doseringen per week Studieduur: 30 maanden	Geen verhoogde incidentie van Longtumoren . <i>Opmerking RIVM: in een volledig histopathologisch onderzoek uitgevoerd is er geen verhoogde incidentie van tumoren in andere weefsels dan de longen gevonden.</i>	(Steinhoff et al. 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012; NIOSH 2013</i>
		Calciumchromaat	Dosering: 1,25 mg/kg/week Frequentie: één dosis per week Studieduur: 30 maanden	Longtumoren in 13/90 dieren. <i>Opmerking IARC: de overleving is niet gerapporteerd. Opmerking RIVM: in een volledig histopathologisch onderzoek uitgevoerd is er geen verhoogde incidentie van tumoren in andere weefsels dan de longen gevonden.</i>	(Steinhoff et al. 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012; NIOSH 2013</i>
		Calciumchromaat	Dosering: 1,25 mg/kg/week Frequentie: dosis verdeeld over 5 doseringen per week Studieduur: 30 maanden	Longtumoren in 6/90 dieren. <i>Opmerking IARC: de overleving is niet gerapporteerd. Opmerking RIVM: In een volledig histopathologisch onderzoek uitgevoerd is er geen verhoogde incidentie van tumoren in andere weefsels dan de longen gevonden.</i>	(Steinhoff et al. 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012; NIOSH 2013</i>

Blootstellingsroute	Diermodel	Chroom-6-verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
Intra-bronchiaal	Rat	Calciumchromaat	Dosering: 3-5 mg van een 50:50 mengsel van calciumchromaat met een cholesterolbinder Studieduur: 136 weken	Longtumoren in 8/100 dieren. <i>Opmerking IARC: de effecten zijn niet statistisch significant, maar de tumoren zijn waarschijnlijk wel biologisch significant.</i>	(Laskin, Kuschner and Drew 1970) <i>Geciteerd in IARC 1990; ATSDR 2012</i>
		Natriumchromaat, natriumdichromaat, chroom-(VI)oxide, calciumchromaat, zink kaliumchromaat	Studieduur: 24 maanden	Bronchial carcinoma in respectievelijk 0, 0, 1, 8 en 3 dieren, 61-100 dieren per chroom-6-verbinding. <i>Opmerking RIVM: Uit de secundaire literatuur is het niet duidelijk hoeveel dieren er zijn blootgesteld.</i>	(Levy and Venitt 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; ATSDR 2012</i>
	Rat	Calciumchromaat, chroom-(VI)oxide, natriumdichromaat, strontiumchromaat, bariumchromaat, loodchromaat en zinkchromaat	Studieduur: 24 maanden	Bronchial carcinoma in respectievelijk 25/100, 2/100, 1/100, 43 of 62/99 (2 composities), 0/101, 0 of 1/100 (7 composities) en 1, 3 of 5/100 (3 composities) dieren.	(Levy, Martin and Bidstrup 1986) <i>Geciteerd in ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; SCOEL 2017, 2004; ATSDR 2012; NIOSH 2013</i>

Bloot- stellings- route	Dier- model	Chroom-6- verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
Intra- pleuraal	Rat	Strontium-, barium-, lood-, zink-, calcium- en natrium- dichromaat		Tumoren op de plaats van implantatie	(Hueper 1961) <i>Geciteerd in IARC 1990, 2012; NIOSH 2013</i>
	Rat	Natriumdichromaat en calcium- dichromaat		Tumoren op de plaats van implantatie (1/39 en 8/14 dieren)	(Hueper and Payne 1962) <i>Geciteerd in IARC 1990, 2012; ATSDR 2012</i>
Oraal	Rat	natriumdichromate dihydraat	Drinkwaterconcentraties: 14,3; 57,3; 172; 516 mg/L Gemiddelde dosering: 0,6; 2,2; 6; 17 mg/kg bw (M) 0,7; 2,7; 7; 20 mg/kg bw (V) Frequentie: continu Studieduur: 104 weken	Verhoogde incidentie van tumoren in de mondholte in de hoogste doseringsgroep (7/49 in mannen en 11/50 in vrouwen)	(NTP 2008b) <i>Geciteerd in ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 2012</i>

Bloot-stellings-route	Dier-model	Chroom-6-verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
	Muis	natriumdi-chromaat dihydraat	<p>Drinkwaterconcentraties: 14,3; 28,6; 85,7; 257,4 mg/L (M) 14,3; 57,3; 172; 516 mg/L (V)</p> <p>Gemiddelde dosering: 1,1; 2,6; 7; 17 mg/kg bw (M) 1,1; 39,9; 9; 25 mg/kg bw (V)</p> <p>Frequentie: continu</p> <p>Studieduur: 104 weken</p>	Verhoogde incidentie van tumoren in de dunne darm in de hoogste twee doserings-groepen (7/50 en 20/50 in mannen, 17/50 en 22/50 in vrouwen)	(NTP 2008b) <i>Geciteerd in ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 2012</i>

Bloot- stellings- route	Dier- model	Chroom-6- verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
	Muis	Kaliumchromaat	Dosering: 9 mg Cr/kg/dag Studieduur: 880 dagen (drie generaties)	Carcinomen in de voormaag (2/66 vrouwen) en papillomen in de voormaag (9/66 vrouwen en 1/35 mannen). Papillomen waren ook gevonden in de controlegroep (2 van de 79 vrouwen, 3 van de 47 mannen) <i>Opmerking RIVM: De kwaliteit van deze studie is sterk verlaagd door meerdere factoren, waaronder een uitbraak van het muizenpokkenvirus (ectromelia), kannibalisme, en onstabiele van de chroom-6 oplossing (Stout et al. 2009; Suh et al. 2019). Effecten in de voormaag worden als niet-relevant voor de mens bevonden.</i>	(Borneff et al. 1968) <i>Geciteerd in ATSDR 2012</i>
Subcutaan	Muis	Calciumchromaat of gesinterde calciumchromaat	Studieduur: 18-26 maanden	Tumoren op de plaats van injectie (13/42 dieren)	(Payne 1960) <i>Geciteerd in IARC 1990, 2012</i>
	Rat	Loodchromaat	Studieduur: 117-150 weken	Tumoren op de plaats van injectie (27-27/40 dieren)	(Maltoni 1974, 1976; Maltoni, Morisi and Chieco 1982) <i>Geciteerd in IARC 1990, 2012</i>

Bloot- stellings- route	Dier- model	Chroom-6- verbinding	Experimentele details	Bevindingen	Referentie
	Rat	Zinkchromaat	Studieduur: 110-137 weken	Tumoren op de plaats van injectie (6-7/40 dieren)	(Maltoni, Morisi and Chieco 1982) <i>Geciteerd in IARC 1990, 2012</i>
	Rat	Loodchromaat	Studieduur: 117 weken	Tumoren op de plaats van injectie (36/40 dieren)	(Maltoni 1974; Maltoni, Morisi and Chieco 1982) <i>Geciteerd in IARC 1990, 2012</i>

4.1.5 *Onderbouwing evaluatie door het RIVM van de carcinogene effecten van chroom-6 in de afzonderlijke orgaansystemen*

Het RIVM heeft de beschikbare literatuur met betrekking tot carcinogene effecten van chroom-6 geëvalueerd. Hiervoor zijn de reviews en conclusies van (inter)nationale instanties en officiële organen (IARC 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; ATSDR 2012; ECHA 2013a) als basis gebruikt. Het RIVM heeft tevens een literatuurstudie uitgevoerd van januari 2012 tot juni 2016. In de huidige actualisatie is het recente rapport van de SCOEL (SCOEL 2017) meegenomen en heeft het RIVM een additionele literatuurstudie uitgevoerd van juni 2016 tot januari 2019. Hieronder zal het mogelijke oorzakelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en de verschillende typen kanker verder worden uitgewerkt.

4.1.5.1 Kanker in de luchtwegen

4.1.5.1.1 Longkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Er zijn veel epidemiologische studies beschikbaar waaruit een mogelijk oorzakelijk verband blijkt tussen blootstelling aan chroom-6 en longkanker. Deze studies zijn beoordeeld door meerdere internationale instanties of officiële organen (Gezondheidsraad 2016b; NIOSH 2013; ECHA 2013a; IARC 2012; ATSDR 2012; SCOEL 2017). Op basis van de beschikbare data komen de internationale instanties en officiële organen alle tot de conclusie dat beroepsmatige blootstelling (inhalatie) aan chroom-6 longkanker kan veroorzaken. De gezondheidsraad, de SCOEL (2017) en RAC-ECHA hebben gebruikgemaakt van de meta-analyse gepubliceerd door Seidler et al. (2013) voor het uitwerken van de risicoschattingen voor longkanker (Seidler et al. 2013; ECHA 2013b; SCOEL 2017; Gezondheidsraad 2016b). De Gezondheidsraad komt uit op de volgend risicogetallen¹:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ chroom-6;
- 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ chroom-6.

Deze berekende risicogetallen zijn gebaseerd op werknemers in de chromaat producerende 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 (Seidler et al. 2013; Gezondheidsraad 2016b). 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 (Gezondheidsraad 2016b).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Uit de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gekomen die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

¹ Concentraties van chroom-6-verbindingen in de lucht die samenhangen met een vooraf vastgesteld extra risico op kanker door beroepsmatige blootstelling gedurende het arbeidzame leven.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1). In 2016 hebben Proctor et al. de (mortaliteits)gegevens van het Painesville-cohort geactualiseerd en uitgebreid met data van werknemers die minder dan een jaar in dienst waren (Proctor et al. 2016). De data van dit cohort worden door veel internationale instanties gebruikt als basis voor de risicobeoordeling, vanwege de kwaliteit van het onderzoek en omdat de chroom-6-blootstelling kwantitatief is gedefinieerd. Na de actualisatie was het risico van longkanker bij beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 in deze studie lager ten opzichte van de vorige publicatie van dit cohort (Lippold et al. 2003), maar nog steeds significant verhoogd (Proctor et al. 2016) (Tabel 1, Bijlage 1).

*Dierexperimentele studies***Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen**

Uit verschillende dierexperimentele studies komt naar voren dat chroom-6 longtumoren kan veroorzaken na blootstelling via de inhalatoire route (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2). De dierexperimenten suggereren dat er verschillen zijn in carcinogene potentie tussen verschillende chroom-6-verbindingen, waarschijnlijk als gevolg van verschillen in oplosbaarheid en daaruit volgende 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 (IARC 2012; Gezondheidsraad 2016b; IARC 1990, 1980; SCOEL 2004). 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. De gezondheidsraad is van mening dat de dierexperimentele resultaten geen aanleiding geven om de risicobeoordeling gebaseerd op de gegevens uit humane studies hiervoor aan te passen.

In dierexperimentele studies met orale (via het drinkwater) en subcutane blootstelling aan chroom-6-verbindingen worden geen longtumoren gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Er zijn in de RIVM-literatuurstudie geen dierexperimentele studies gevonden waarin longkanker als gevolg van blootstelling aan chroom-6 werd gerapporteerd. Er is één dierexperimentele studie gepubliceerd waarin tumor-promoverende eigenschappen van chroomoxide (als mengsel van chroom(III)oxide (een chroom-3-verbinding) en calciumchromaat (een chroom-6-verbinding) zijn onderzocht in muizen. In deze studie resulteerde blootstelling aan het mengsel van chroom-verbindingen niet tot bevordering van longtumoren, maar wel tot milde acute cytotoxiciteit en ontstekingen in de longen. De auteurs van deze

en andere studies beargumenteren dat er hoge doseringen nodig zijn voor het vinden van carcinogene effecten van chroom-6 in dierexperimentele studies (Falcone et al. 2018; Glaser et al. 1986; Steinhoff et al. 1986).

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts (2019)

De nieuwe epidemiologische data bevestigen de conclusie uit 2016. De dierexperimentele data zijn op zichzelf niet overtuigend voor een duidelijk oorzakelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op longkanker, maar ondersteunen het bewijs uit epidemiologische studies. Blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing kan longkanker veroorzaken bij mensen.

Conclusie longkanker

Er is voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteunend bewijs uit dierexperimentele studies dat inhalatieblootstelling aan chroom-6-verbindingen longkanker **kan veroorzaken** bij mensen.

4.1.5.1.2 Neus- en neusbijholtekanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Kanker in de neus en neusbijholte is erg zeldzaam. In de meeste cohortstudies waarbij werknemers zijn blootgesteld aan chroom-6-verbindingen wordt geen melding gemaakt van een verhoogde incidentie van neus- en neusbijholtekanker (IARC 2012). Het IARC heeft in 2012 een overzicht gemaakt van tien cohorten waarin de incidentie van neus- en neusbijholtekanker werd gerapporteerd na beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (Enterline 1974; Satoh et al. 1981; Davies, Easton and Bidstrup 1991; Korallus, Ulm and Steinmann-Steiner-Haldenstaett 1993; Rosenman and Stanbury 1996; Sorahan, Burges and Waterhouse 1987; Sorahan and Harrington 2000; Watanabe S and Y 1984; Langard and Norseth 1975; geciteerd in IARC 2012). In deze cohorten samen waren er 25 cases van neus- en neusbijholtekanker gerapporteerd. Doordat er in veel cohorten geen cases waren gerapporteerd, kon het IARC geen algemene schatting maken van het risico op neuskanker op basis van de beschikbare cohortstudies. De IARC-werkgroep was van mening dat veel studies neuskanker mogelijk niet rapporteren, omdat er, gezien de beperkte incidentie, geen gevallen van neuskanker waren gerapporteerd in de beschreven studies. Het IARC noemt drie informatieve patiënt-controle studies over neus- en neusbijholtekanker bij mensen die werken met chromaat. Uit twee van deze studies kwamen indicaties naar voren voor een verhoogd risico op neus- en neusbijholtekanker bij werknemers die mogelijk waren blootgesteld aan chroom-6-verbindingen (Brinton, Frasier and Koven 1952; Hernberg et al. 1983; geciteerd in IARC 2012). Echter, de studie waarin de blootstelling aan chroom-6 het best in kaart is gebracht, laat geen verhoogd risico op neus- en neusbijholtekanker zien voor blootgestelde werknemers (Luce et al. 1993; geciteerd in IARC 2012). Het IARC verklaarde dat het epidemiologisch bewijs weliswaar suggestief is, maar geen uitsluitsel geeft over het effect van chroom-6 op neus- en neusbijholtekanker. 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.

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gevonden die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen aanvullen of weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018), is er een casestudie gepubliceerd waarin neusbijholtekanker wordt gerelateerd aan beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (Tabel 1, Bijlage 1). Een 64-jarige man werd gediagnosticeerd met en behandeld voor neusbijholtekanker (Comiati et al. 2017). Uit de arbeidsgeschiedenis bleek dat de man vier jaar lang zonder beschermende maatregelen (zoals handschoenen of gezichtsmaskers) was blootgesteld aan chroom-6 (d.i. kaliumdichromaat) tijdens galvaniseringswerkzaamheden. Na deze vier jaar werd de man niet meer beroepsmatig blootgesteld aan chroom-6-verbindingen of andere carcinogene stoffen. Op basis van de werkhistorie en blootstellingscondities werd de diagnose van neusbijholtekanker bij de patiënt gerelateerd aan beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (Comiati et al. 2017).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Het bewijs uit dierexperimentele studies is slechts beperkt tot één studie, waarin muizen via inademing werden blootgesteld aan chroom(VI)oxidenevel. 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 (Adachi 1987; geciteerd in IARC 1990; IARC 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen neuskanker en blootstelling aan chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

IARC heeft geconcludeerd dat het epidemiologisch bewijs weliswaar suggestief is, maar geen uitsluitsel 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. Neus- en neusbijholtekanker is uiterst

zeldzaam onder de algemene bevolking. In tegenstelling tot bijvoorbeeld longkanker, zijn er geen andere oorzaken dan beroepsmatige blootstelling aan carcinogene stoffen bekend voor dit type kanker. Neus- en neusbijholtekanker kunnen worden geassocieerd met beroepsmatige blootstelling aan carcinogene stoffen als houtstof en formaldehyde, maar ook chroom-6. Hierdoor is neus- en neusbijholtekanker een zeer specifieke ziekte die weinig voorkomt. Om die reden is tijdens de workshops geconcludeerd dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing deze specifieke vorm van kanker, indien deze optreedt, 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. De recent gepubliceerde casus (Comiati et al. 2017) is in lijn met de argumentatie en conclusie zoals deze zijn gesteld in 2016.

Conclusie neus- en neusbijholtekanker

Er is voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteunend bewijs uit dierexperimentele studies dat inhalatieblootstelling aan chroom-6 neus- en neusbijholtekanker **kan veroorzaken** bij mensen.

4.1.5.1.3 Strottenhoofdkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt geen verhoogd risico op strottenhoofdkanker naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Het verband tussen strottenhoofdkanker en blootstelling aan chroom-6 wordt niet specifiek beschreven in de beschikbare evaluaties van internationale instanties en officiële organen, omdat er op basis van de wetenschappelijke literatuur geen indicaties zijn gevonden voor een verhoogd risico. Vanwege de specifieke vragen met betrekking tot strottenhoofdkanker, heeft het RIVM samen met een externe expert een apart literatuuronderzoek verricht naar epidemiologische (cohort)studies die het verband tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en kanker in het algemeen hebben onderzocht. Dit onderzoek leverde elf artikelen op (Gibb et al. 2015; Huvinen and Pukkala 2016; Birk et al. 2006; Sorahan and Harrington 2000; Rosenman and Stanbury 1996; Korallus, Ulm and Steinmann-Steiner-Haldenstaett 1993; Davies, Easton and Bidstrup 1991; Frentzel-Beyme 1983; Alderson, Rattan and Bidstrup 1981; Enterline 1974; Proctor et al. 2016). In slechts één daarvan werd mogelijk een verhoogd risico op strottenhoofdkanker na blootstelling aan chroom-6-verbindingen gevonden (Gibb et al. 2015). In deze studie werd het sterftecijfer onderzocht van 2354 werknemers die tussen 1950 en 1974 in een chromaatfabriek in het Amerikaanse Baltimore hadden gewerkt. Er werden 5,3 verwachte (op basis van de incidentie in de algehele populatie) en 10 werkelijk waargenomen gevallen (in de populatie van werknemers) van strottenhoofdkanker gerapporteerd. Deze cijfers resulteren in een niet-significant verhoogd mortaliteitsrisico van 1,89 (95% CI 0,90-3,47). Het enige significant verhoogde

sterftcijfer in deze studie was het sterftcijfer voor longkanker (Gibb et al. 2015). De andere studies vermelden weliswaar enkele gevallen van strottenhoofdkanker, maar er werd geen significant verhoogd risico aangetoond tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en strottenhoofdkanker.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). In de actualisatie van het Painesville-cohort wordt gerapporteerd dat er geen sterfgevallen als gevolg door strottenhoofdkanker zijn gevonden (Proctor et al. 2016).

In de recent gepubliceerde case-controle studie van Hall et al. wordt een statistisch significant verhoogd risico op strottenhoofdkanker geassocieerd met chroom-6-blootstelling (n=155) (Hall et al. 2019). Het hoogste (significant) verhoogde risico werd gevonden in de analyse voor cumulatieve blootstelling (>75 %^{tiel}), namelijk een OR van 1,9 (CI 1,2-3,0). Blootstelling aan chroom-6 is geschat met behulp van een kwantitatieve beroepen blootstellingsmatrix (SYN-JEM). Deze analyse is gecorrigeerd voor risicofactoren voor strottenhoofdkanker zoals roken en alcoholconsumptie.

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir, oraal of subcutaan werden blootgesteld, werd geen strottenhoofdkanker gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen strottenhoofdkanker en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Hall et al. vinden een significant verhoogd risico voor strottenhoofdkanker in werknemers waarvan is geschat dat deze zijn blootgesteld aan chroom-6. Dit is een goed uitgevoerde studie waarin tevens is gecorrigeerd voor relevante confounding factoren. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op strottenhoofdkanker gevonden in andere humane studies, in dierexperimentele studies en in evaluaties van de totale literatuur door verschillende (inter)nationale instanties en organen. Op basis van deze studie, zonder additioneel bewijs uit andere studies, is er beperkt bewijs dat blootstelling aan chroom-6 geassocieerd is met kanker van het strottenhoofd.

Conclusie strottenhoofdkanker

Er is (beperkt) bewijs uit studies bij mensen dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen strottenhoofdkanker kan veroorzaken bij mensen. Er is geen ondersteunend bewijs uit dierstudies. Chroom-6 wordt ervan **verdacht** deze ziekte **te kunnen veroorzaken** bij mensen.

4.1.5.2 Kanker in het spijsverteringskanaal

4.1.5.2.1 Maagkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Naast kanker aan de luchtwegen, heeft het IARC ook maagkanker geëvalueerd vanwege de controverse over een mogelijk verband met chroom-6-blootstelling (Beaumont et al. 2008; Proctor et al. 2002; geciteerd in IARC 2012). 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 (Satoh et al. 1981; Korallus, Ulm and Steinmann-Steiner-Haldenstaett 1993; Davies, Easton and Bidstrup 1991; Rosenman and Stanbury 1996; Axelsson, Rylander and Schmidt 1980; Boice et al. 1999; Itoh, Takahashi and Okubo 1996; Korallus et al. 1982; Langard, Andersen and Ravnestad 1990; Rafnsson, Gunnarsdottir and Kiilunen 1997; Silverstein et al. 1981; Sorahan et al. 1998; geciteerd in IARC 2012). Uit een ecologische studie in China, en een latere her-analyse van de data, kwam een enigszins verhoogd risico op maagkanker (1,82; 95% CI 1,11-2,91, $P < 0,05$) naar voren in een gebied waarin het drinkwater zwaar was vervuild door een ijzer-chroomfabriek (Beaumont et al. 2008; Zhang and Li 1987). Het IARC heeft echter geconcludeerd dat één ecologische studie uit een zwaar vervuild gebied onvoldoende bewijs levert voor een verband tussen blootstelling aan chroom-6 en maagkanker (IARC 2012).

De ATSDR noemt met betrekking tot kanker aan het gastro-intestinale stelsel specifiek de meta-analyse van Gatto et al. Deze meta-analyse is uitgevoerd met 32 studies waarin effecten aan het spijsverteringskanaal als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen werden beschreven. De algemene conclusie van de meta-analyse was dat werknemers die beroepsmatig zijn blootgesteld aan chroom-6 geen groter risico lopen op gastro-intestinale kankers ten opzichte van de algemene bevolking. Voor maagkanker was een SMR van 1,09 (95% CI 0,93-1,28) berekend. De belangrijkste tekortkoming van deze studie was dat er niet gecorrigeerd kon worden voor confounders zoals roken, overmatig alcoholgebruik, voedingsfactoren en sociaaleconomische status (Gatto et al. 2010; geciteerd in ATSDR 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Na de publicatie van de evaluaties van ATSDR en IARC is er een meta-analyse gepubliceerd over de blootstelling aan chroom-6-verbindingen en maagkanker. Welling et al. (2015) selecteerden 74 schattingen van het relatieve risico (RR) op maagkanker, afkomstig uit 56 cohort- en case-control-studies met werknemers die (mogelijk) waren blootgesteld aan chroom-6-verbindingen (Welling et al. 2015). Het berekende relatieve risico van 1,27 (95% CI 1,18 - 1,38, $p < 0,001$) van alle studies tezamen duidt erop dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-

verbindingen mogelijk gepaard gaat met een significant verhoogd risico op maagkanker (Welling et al. 2015).

In een recente actualisatie van de Baltimore cohortstudie werd geen significant effect van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 op het relatieve mortaliteitsrisico voor maagkanker gevonden (SMR 0,48; 95% CI 0,19-0,99) (Gibb et al. 2015). Uit een andere cohortstudie in Korea komt een mogelijk verband naar voren tussen blootstelling aan cementstof in de cementindustrie en een significant verhoogd risico op maagkanker. Cementstof bevat verschillende carcinogenen, waaronder chroom-6, PAK's, dioxinen en silica. Er werd een SIR¹ berekend voor alle werknemers (SIR 1,70; 95% CI 0,97-2,76), werknemers met een lage blootstelling (SIR 0,67; 95% CI 0,08-2,42) en werknemers met een hoge blootstelling (SIR 2,18; 95% CI 1,19-3,65). Er is in deze studie niet gecorrigeerd voor confounders zoals roken of infectie met *H. pylori*. Vanwege het beperkte aantal werknemers met maagkanker in deze studie moet dit verband met blootstelling aan cementstof nog verder worden onderzocht (Koh et al. 2013).

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). In de actualisatie van het Painesville-cohort werd geen significant verhoogd risico op mortaliteit door kanker in het spijsverteringskanaal, inclusief de maag, gevonden. Voor maagkanker werd een SMR van 1,44 (95% CI 0,18-2,70) gerapporteerd (Proctor et al. 2016). Het afgelopen jaar is er een meta-analyse gepubliceerd waarin de associatie tussen maagkanker en blootstelling aan chroom-6-verbindingen specifiek is onderzocht (Suh et al. 2019). Uit een meta-analyse met 44 geïncludeerde humane studies volgde geen significant verhoogd risico op maagkanker (relatieve risico van 1,08; 95% CI 0,96-1,21). In een aanvullende analyse op verzoek van het RIVM in de hoogblootgestelde subpopulatie werd een significant verhoogd risico op maagkanker gevonden (relatieve risico van 1,30; 95% CI 1,02-1,66) (persoonlijke communicatie met de auteurs, zie Bijlage 1). Dit resultaat werd door de auteurs niet zwaar meegewogen in de eindconclusie, onder andere omdat er in de twee cohorten (het Painesville- en Baltimore-cohort), waarin chroom-6-blootstelling goed is gekarakteriseerd en gekwantificeerd, geen indicaties zijn gevonden voor een mogelijk verband tussen een verhoogd risico op maagkanker en blootstelling aan (hoge concentraties) chroom-6. Op basis van de kwaliteitsevaluaties van de afzonderlijke studies concluderen de auteurs dat de algemene betrouwbaarheid van de humane data voor maagkanker laag tot gemiddeld is.

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren via de inhalatoire of orale route werden blootgesteld, kwam geen verband tussen maagkanker en chroom-6-blootstelling naar voren (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

¹ SIR: 'Standardized Incidence Ratio' (gestandaardiseerd incidentiecijfer). De SIR geeft de verhouding weer van het geobserveerde aantal kankergevallen in een bepaalde onderzoekspopulatie en het aantal dat men verwacht op basis van leeftijd- en geslachtspecifieke kankergevallen in de referentiepopulatie.

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Er werden in de RIVM-literatuurstudie geen dierexperimentele studies gevonden waarin maagkanker als gevolg van blootstelling aan chroom-6 werd gerapporteerd.

Na orale blootstelling aan chroom-6 is de concentratie chroom in het (voor)maagweefsel van zowel ratten als muizen verhoogd. In een toxicokinetische studie werd na orale blootstelling aan chroom-6 of chroom-3 een verhoogde concentratie gevonden van deze stoffen, met name in de voormaag (Collins et al. 2010). Dierexperimenteel toxicokinetisch onderzoek sluit de mogelijkheid voor het ontstaan van maagkanker in gevoelige soorten daarom niet geheel uit. Dierexperimenteel onderzoek naar niet-carcinogene effecten geeft aan dat het maag-darmkanaal een primair doelorgaan is voor niet-carcinogene effecten van chroom-6 na orale blootstelling. In ratten werden bij de hoogst geteste dosering (20,9 mg chroom-6/kg lichaamsgewicht/dag) ernstige (niet-carcinogene) effecten waargenomen in het glandulaire deel van de maag (de kliermaag). Deze effecten omvatten focale ulceratie, regeneratieve epitheliale hyperplasie en squameuze epitheliale metaplasie. Deze effecten werden niet waargenomen in muizen (Bucher 2007). In de daarop volgende carcinogeniteitsstudie werden in zowel ratten als muizen geen carcinogene effecten van chroom-6 in de maag gevonden (NTP 2008b).

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn er geen nieuwe dierexperimentele studies gepubliceerd waarin carcinogene effecten op de maag werden onderzocht of gerapporteerd. Wel heeft Suh et al. (2019) de beschikbare dierexperimentele studies die maagkanker hebben onderzocht meegenomen in hun systematische review inclusief meta-analyse over maagkanker (Suh et al. 2019). Er werden vier dierexperimentele studies geïdentificeerd waarin dieren oraal werden blootgesteld aan chroom-6 voor een periode van ten minste 1 jaar (Borneff et al. 1968; Mackenzie et al. 1958; NTP 2008b). Er werd alleen kanker in de voormaag gerapporteerd in een studie waarvan de kwaliteit sterk was verminderd door meerdere factoren (Tabel 2) (Borneff et al. 1968). In één studie van redelijke kwaliteit (niet gericht op het identificeren van carcinogene effecten maar wel met volledige histopathologie) (Mackenzie et al. 1958) en in twee kwalitatief goede en transparante dierexperimentele studies in muizen en ratten werd geen maagkanker gevonden (NTP 2008b) (zie ook Tabel 2). De auteurs concludeerden dat uit de dierexperimentele studies geen verhoogd risico op maagkanker kwam. Na de kwaliteitsevaluatie werd de wetenschappelijke basis van deze dierexperimentele studies samen beoordeeld als hoog.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Dierexperimenteel toxicokinetisch onderzoek toont aan dat na orale blootstelling de concentraties chroom in het weefsel van de voormaag en maag zijn verhoogd. Deze concentraties zijn hoger na blootstelling aan chroom-6 ten opzichte van chroom-3, wat aangeeft dat chroom-6 beter wordt geabsorbeerd. In gevoelige soorten kan het ontstaan van maagkanker niet worden uitgesloten. Uit dierexperimenteel onderzoek

blijkt dat blootstelling aan chroom-6 via de inhalatoire en orale route geen maagkanker veroorzaakt. Er is in één dierstudie een verhoogde incidentie van kanker in de voormag gevonden. Deze studie heeft echter grote beperkingen doordat de uitkomsten kunnen zijn beïnvloed door een uitbraak van het muizenpokkenvirus in deze studie. Daarnaast staat de relevantie van kanker in de voormag voor de mens ter discussie. Daarom is geconcludeerd dat de resultaten van deze studie niet betrouwbaar en waarschijnlijk niet relevant zijn.

Er zijn twee recente meta-analyses gepubliceerd waarin het risico op maagkanker en blootstelling aan chroom-6 is onderzocht. Welling et al. (2015) vinden een significant verhoogd risico op maagkanker. Suh et al. (2019) vinden geen significant verhoogd risico op maagkanker. Beide meta-analyses hebben beperkingen. De meta-analyse van Welling is minder transparant en heeft een grotere selectie *bias* doordat Welling alleen data met betrekking tot de hoogste categorie van blootstelling uit de originele publicaties gebruikt. Suh sluit studies waar een vermoeden is op co-exposure uit. Suh kiest er ook voor om studies te excluseren waarin is gebruikgemaakt van het proportioneel sterftcijfer (PMR). Dit is een correcte aanpak, maar geeft wel een verschil met Welling. Geconcludeerd wordt dat wat uit de meta-analyse van Welling komt de suggestie wekt van een verhoogd risico op maagtumoren. Dit wordt echter niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd. De selecties die zijn gemaakt kunnen leiden tot een vertekend resultaat. Gezien de zeer beperkte bewijslast voor een relatie tussen het risico op maagkanker en chroom-6-blootstelling en de beperkingen van de beschikbare studies, is er in de expertworkshop (2019) overwogen om de conclusie uit het rapport uit 2018 af te zwakken naar 'het is onvoldoende duidelijk of chroom-6 maagkanker kan veroorzaken'. Echter, in een heranalyse van de data op verzoek van het RIVM werd door Suh et al. (2019) een significant verhoogd risico onder hoog-blootgestelden gevonden in dezelfde orde van grootte als Welling (persoonlijke communicatie met de auteurs, zie Bijlage 1). Op basis hiervan is er in samenspraak met de experts besloten om de conclusie 'chroom-6 wordt ervan verdacht maagkanker te kunnen veroorzaken' te behouden. Het RIVM en de experts zijn van mening dat er een gedegen meta-analyse zou moeten worden uitgevoerd voor maagkanker om meer duidelijkheid te scheppen voor de mogelijke causaliteit tussen chroom-6-blootstelling en het risico op maagkanker.

Conclusie maagkanker

Er is beperkt bewijs uit studies bij mensen dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 maagkanker kan veroorzaken. Chroom-6 wordt ervan **verdacht** maagkanker **te kunnen veroorzaken** bij mensen.

4.1.5.2.2 Colon- en rectumkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Op basis van de beschikbare data, zijn de (inter)nationale instanties en officiële organen van mening dat er geen bewijs is voor een hoger risico op darmkanker als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; NIOSH 2013). De ATSDR noemt met betrekking tot kanker aan het gastro-intestinale

stelsel de meta-analyse van Gatto et al. (Gatto et al. 2010). 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. 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 (Gatto et al. 2010; geciteerd in ATSDR 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Uit de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gekomen die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren via de inhalatoire en orale route werden blootgesteld, kwam geen verband tussen colon- of rectumkanker en chroom-6-blootstelling naar voren (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn er geen nieuwe dierexperimentele studies gepubliceerd waarin colon- of rectumkanker na blootstelling aan chroom-6 werd onderzocht of gerapporteerd.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Zowel dierexperimentele (oraal en inhalatoir) als humane data geven geen aanwijzingen voor een verhoogd risico voor colon- of rectumkanker als gevolg van blootstelling aan chroom-6.

Conclusie colon- en rectumkanker

Er zijn **geen aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 colon- of rectumkanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.2.3 Dunne darmkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Op basis van de beschikbare data, zijn de (inter)nationale instanties en officiële organen van mening dat er geen bewijs is voor een hoger risico op darmkanker als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; NIOSH 2013). De ATSDR noemt met betrekking tot kanker aan het gastro-intestinale stelsel specifiek de meta-analyse van Gatto et al. Voor dunne darmkanker kon geen meta-analyse worden uitgevoerd, aangezien slechts drie studies gegevens over deze vorm van kanker bevatten. In geen van deze drie studies werd een significant verhoogd risico op dunne darmkanker gevonden (Gatto et al. 2010; ATSDR 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Uit de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gekomen die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1). In de actualisatie van het Painesville-cohort melden Proctor et al. dat er geen sterfgevallen als gevolg van dunne darmkanker zijn geconstateerd (Proctor et al. 2016).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren via de inhalatoire route werden blootgesteld, kwam geen verband tussen dunne darmkanker en chroom-6-blootstelling naar voren (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2). In inhalatoire proefdierstudies zijn de dieren blootgesteld volgens de 'whole body' blootstellingsmethode en heeft orale blootstelling aan chroom-6 waarschijnlijk plaatsgevonden als gevolg van 'self-grooming' (likken van de eigen vacht) en 'social-grooming' (likken van de vacht van andere dieren). De dieren hebben ook chroom-6 binnengekregen als gevolg van het eten van besmet voedsel dat aanwezig was tijdens de blootstelling. De ATSDR merkt op dat orale blootstelling een mogelijke verklaring is voor de aanwezigheid van zweren in de maag en darmen van proefdieren die inhalatoir waren blootgesteld (ATSDR 2012; Nettlesheim et al. 1971). Ondanks de secundaire orale blootstelling zijn er in deze proeven alleen longtumoren gevonden.

Uit orale dierexperimentele studies volgt wel een indicatie voor het ontstaan van kanker in de dunne darm als gevolg van chroom-6-blootstelling (NTP 2008b) (Tabel 2). Blootstelling van muizen aan natriumdichromaat dihydraat 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. In ratten die aan eenzelfde blootstellingsregime waren

onderworpen werd geen dunne darmkanker geconstateerd (NTP 2008b; geciteerd in ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport zijn er geen nieuwe dierexperimentele studies gepubliceerd waarin carcinogene effecten van chroom-6-verbindingen op de dunne darm zijn bekeken.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Dunne darmkanker is aangetoond in dierexperimentele studies na orale blootstelling. Deze vorm van kanker komt erg weinig voor, en in de meeste cohorten is er onvoldoende power om een verband met chroom-6-blootstelling aan te tonen. Op de werkplek kunnen werknemers oraal zijn blootgesteld aan chroom-6 als gevolg van het inhaleren van niet-inadembare chroom-6 bevattende deeltjes. Deze worden verwijderd uit de bovenste luchtwegen via mucociliair transport (het naar buiten bewegen van slijm uit de luchtwegen) en vervolgens ingeslikt. Bovendien kan orale blootstelling hebben plaatsgevonden als gevolg van een slechte arbeidshygiëne (hand-mondcontact). Orale blootstelling heeft ook plaatsgevonden in de inhalatoire dierexperimentele studies; desondanks zijn hier geen dunne darmtumoren gevonden. De hoge doseringen die in de dierexperimentele orale studies zijn gebruikt zijn niet relevant voor de beroepsmatige (lage) orale blootstelling aan chroom-6. Het is daarom onduidelijk wat de relevantie van de bevindingen uit orale dierexperimentele studies is voor beroepsmatige blootstelling op de tROM-locatie.

Conclusie dunne darmkanker

Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat orale blootstelling aan chroom-6 dunne darmkanker kan veroorzaken. Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 dunne darmkanker kan veroorzaken bij mensen. Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 dunne darmkanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.2.4 Mondholtekanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Op basis van de beschikbare data, zijn de (inter)nationale instanties en officiële organen van mening dat er geen bewijs is voor een hoger risico op kanker in het spijsverteringskanaal als gevolg van beroepsmatige blootstelling (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; NIOSH 2013). De ATSDR noemt met betrekking tot kanker aan het gastro-intestinale stelsel de meta-analyse van Gatto et al. (Gatto et al. 2010). Het mortaliteitsrisico voor kanker in de mondholte was 1,02 (95% CI 0,77–1,34) (Gatto et al. 2010; geciteerd in ATSDR 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies geïdentificeerd die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen aanvullen of weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1). In de actualisatie van het Painesville-cohort werd geen verhoogd risico op mortaliteit door kanker in de mondholte gevonden. De volgende statistieken werden gemeld: $n=2$, SMR van 0,77 (95% CI 0-1,83) (Proctor et al. 2016).

*Dierexperimentele studies***Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen**

Uit de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir werden blootgesteld, werd geen kanker in het spijsverteringskanaal waargenomen (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2). In inhalatoire studies hebben de dieren waarschijnlijk ook chroom-6 via de orale route binnengekregen als gevolg van een 'whole body' blootstellingsmethode. Orale blootstelling was met deze experimentele opzet het gevolg van 'self-grooming' (likken van de eigen vacht), 'social-grooming' (likken van de vacht van andere dieren) en het eten van besmet voedsel dat aanwezig was tijdens de blootstelling. De ATSDR merkt op dat deze orale blootstelling een mogelijke verklaring is voor de aanwezigheid van zweren in de maag en darmen van proefdieren die inhalatoir waren blootgesteld (ATSDR 2012; Nettesheim et al. 1971). Ondanks de secundaire orale blootstelling zijn er in deze proeven alleen longtumoren gevonden.

In de NTP-studie (Tabel 2) werd na blootstelling van ratten aan natriumdichromaat dihydraat in het drinkwater een significant verhoogde incidentie van squameus celcarcinomen of papillomen in het mondslijmvlies gevonden in mannelijke en vrouwelijke proefdieren van de hoogste doseringsgroep (respectievelijk 17 en 20 mg Cr/kg/dag). Deze effecten gingen gepaard met een verlaagd lichaamsgewicht, verminderde waterconsumptie en hypochrome microcytaire anemie. In muizen die aan natriumdichromaat dihydraat waren blootgesteld onder vergelijkbare condities, werden deze effecten niet waargenomen (NTP 2008b; geciteerd in ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen mondholtekanker en blootstelling aan chroom-6 is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Uit humane data volgt geen verhoogd risico op mondholtekanker. Mondholtekanker is niet aangetoond in dierexperimenteel onderzoek na

inhalatieblootstelling, maar wel na orale blootstelling aan chroom-6. Op de werkplek kunnen werknemers oraal zijn blootgesteld aan chroom-6 als gevolg van het inhaleren van niet-inadembare chroom-6 bevattende deeltjes. Deze worden verwijderd uit de bovenste luchtwegen via mucociliair transport (het naar buiten bewegen van slijm uit de luchtwegen) en vervolgens ingeslikt. Bovendien kan orale blootstelling hebben plaatsgevonden als gevolg van een slechte arbeidshygiëne (hand-mondcontact). Orale blootstelling heeft ook plaatsgevonden in de inhalatoire dierexperimentele studies; desondanks zijn hier geen tumoren in de mondholte gevonden. De hoge doseringen die in de dierexperimentele orale studies zijn gebruikt zijn niet relevant voor beroepsmatige (lage) orale blootstelling aan chroom-6. Het is daarom onduidelijk wat de relevantie is van deze bevindingen voor beroepsmatige blootstelling.

Conclusie mondholtekanker

Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat orale blootstelling aan chroom-6 mondholtekanker kan veroorzaken. Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6-verbindingen mondholtekanker (zouden) kunnen veroorzaken bij mensen. Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 mondholtekanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.2.5 Kanker in overige organen betrokken bij de spijsvertering

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Op basis van de beschikbare data zijn de (inter)nationale instanties en officiële organen van mening dat er geen bewijs is voor een hoger risico op kanker in het spijsverteringskanaal als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012; NIOSH 2013). IARC merkt op dat er enkele publicaties zijn waarin een verhoogd risico op pancreaskanker is gerapporteerd. Deze bevindingen werden echter als incidenteel en weinig opmerkelijk gevonden ten opzichte van het totaal aantal studies dat is uitgevoerd. In de meta-analyse van Gatto et al. wordt, naast de reeds beschreven kankertypen, ook een niet-verhoogd mortaliteitsrisico voor de slokdarm genoemd (SMR 1,17; 95% CI 0,90–1,51) (Gatto et al. 2010; ATSDR 2012).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In een recente actualisatie van de Baltimore-cohortstudie werd geen significant verhoogd risico door beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 op het relatieve mortaliteitsrisico door slokdarmkanker gevonden (SMR 1,76; 95% CI 0,80-3,34) (Gibb et al. 2015).

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). Sciannameo et al. vinden een significant verhoogd risico voor sterfte als gevolg van pancreaskanker in een cohort van Italiaanse galvaniseerders die zijn blootgesteld aan zowel chroom als nikkel (HR¹ van 5,89; 95% CI

¹ HR: hazard ratio. De HR geeft de relatieve verhoging of verlaging in het sterfterisico ten opzichte van het gemiddelde sterfterisico.

1,35-25,71) (Sciannameo et al. 2019). Het aantal blootgestelde cases was laag (0, 1, en 2 individuen voor respectievelijk laag, medium en hoge chroom-blootstellingsniveaus). De hazard ratio was niet meer significant verhoogd na correctie voor blootstelling aan nikkel of chroom. Het is uit deze studie niet duidelijk of de correlatie kan worden gerelateerd aan nikkel of aan chroom, of wat de individuele blootstelling aan chroom-6 is geweest.

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir werden blootgesteld, werd geen kanker in het spijsverteringskanaal waargenomen. Na orale blootstelling werden er geen kankertypen anders dan dunne darmkanker en mondholtekanker (hierboven beschreven) gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen additionele dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen kankers in het spijsverteringskanaal en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Er zijn vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en kanker in overige organen betrokken bij de spijsvertering (met name slokdarmkanker en leverkanker).

Er zijn enkele publicaties, waaronder de recent gepubliceerde Italiaanse studie met galvaniseerders, waarin een correlatie wordt gerapporteerd tussen een verhoogd risico op pancreaskanker en blootstelling aan chroom. Het IARC concludeert dat deze bevindingen incidenteel zijn en dat er geen bewijs is voor een associatie tussen pancreaskanker en blootstelling aan chroom-6. In een recente publicatie met Italiaanse galvaniseerders kan er geen onderscheid worden gemaakt tussen blootstelling aan chroom-6 en nikkel.

Conclusie kanker in overige organen betrokken bij de spijsvertering

Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 pancreaskanker kan veroorzaken. Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 pancreaskanker kan veroorzaken bij mensen. Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 pancreaskanker kan veroorzaken bij mensen. Op basis van de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren zijn er **geen aanwijzingen** gevonden dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen slokdarmkanker of leverkanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.3 Kanker in het genito-urinaire stelsel

4.1.5.3.1 Nierkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt, op basis van humane data en dierexperimentele studies, geen associatie tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op nierkanker naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Uit de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies naar voren gekomen die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het verschijnen van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een nested case-control studie gepubliceerd waarbij specifiek naar het risico op nierkanker is gekeken (Tabel 1, Bijlage 1). Uit deze analyse bleek geen significant verhoogd risico op nierkanker als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 (Michalek et al. 2019). De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen nierkanker gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen nierkanker en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Er zijn vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling nierkanker.

Conclusie nierkanker

Op basis van de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren zijn er **geen aanwijzingen** gevonden dat blootstelling aan chroom-6 nierkanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.3.2 Prostaatkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt, op basis van humane data en dierexperimentele studies, geen associatie tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op prostaatkanker naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017). Het IARC merkt op dat er enkele studies zijn gepubliceerd waarin een verhoogd risico op prostaatkanker is gerapporteerd; echter blijkt uit de evaluatie van alle beschikbare wetenschappelijke gegevens geen duidelijke associatie met blootstelling aan chroom-6.

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In een recente actualisatie van de Baltimore-cohortstudie werd geen significant effect van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 op het relatieve mortaliteitsrisico van prostaatkanker (SMR 0,80; 95% CI 0,56-1,11) gevonden (Gibb et al. 2015).

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). Zhang et al. (2019) rapporteren in een recente publicatie een verhoogde concentratie chroom in het bloed van patiënten gediagnosticeerd met prostaatkanker, wat gecorreleerd was met een verhoogd risico op overlijden. De auteurs geven geen additionele informatie, zoals mogelijke (beroepsmatige) blootstelling aan chroom-6 of de aanwezigheid van confounding factoren, zoals roken (Zhang et al. 2019). Het RIVM constateert in samenspraak met de experts dat deze studie niet bruikbaar is voor de evaluatie van de hazard. De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen prostaatkanker gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er één dierstudie gepubliceerd waarin het effect van blootstelling aan chroom-6 op de proliferatie en migratie van subcutaan geïnjecteerde PC3-cellen (een metastaserende prostaatkanker cellijn) in muizen is onderzocht (Zhang et al. 2019). In deze studie worden geen tumor-initiërende eigenschappen van chroom-6 onderzocht. Het RIVM constateert in

samenspraak met de experts dat deze studie niet bruikbaar is voor de evaluatie van de hazard.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Uit dierexperimenteel onderzoek komen geen aanwijzingen naar voren voor een risico op prostaatkanker. Het IARC merkt op dat er incidentele vermeldingen zijn van verhoogde risico's in humane studies; echter is dit onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor een mogelijke associatie met chroom-6. De resultaten van de afzonderlijke studies worden mogelijk beïnvloed door een bias door actieve screening op prostaatkanker onder werknemers aan de hand van de PSA-test.

Conclusie prostaatkanker

Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken. Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken bij mensen. Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.3.3 Blaaskanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt, op basis van humane data en dierexperimentele studies, geen associatie tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op blaaskanker naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017). Het IARC merkt op dat er enkele studies zijn gepubliceerd waarin een verhoogd risico op blaaskanker is gerapporteerd; echter blijkt uit de evaluatie van alle beschikbare wetenschappelijke gegevens geen associatie met blootstelling aan chroom-6.

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gevonden die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen blaaskanker gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen blaaskanker en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Uit dierexperimenteel onderzoek komen geen aanwijzingen naar voren voor een risico op blaaskanker. Het IARC merkt op dat er enkele publicaties zijn waarin een verhoogd risico op blaaskanker wordt gerapporteerd; dit is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor een associatie met chroom-6-blootstelling. In deze studies is niet gecorrigeerd voor roken, wat een belangrijke risicofactor is voor blaaskanker.

Conclusie blaaskanker

Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 blaaskanker kan veroorzaken. Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 blaaskanker kan veroorzaken bij mensen. Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 blaaskanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.3.4 Overige typen kanker in het genito-urinaire stelsel

Humane studies

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt, op basis van humane data en dierexperimentele studies, geen associatie tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op overige typen kanker in het genito-urinaire stelsel naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gevonden die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen kanker in het genito-

urinaire stelsel gevonden (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen andere kanker in het genito-urinaire stelsel en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Er zijn vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en overige kankertypen in het genito-urinaire stelsel (bijvoorbeeld eierstokkanker en testiskanker).

Conclusie overige kankers in het genito-urinaire stelsel

Op basis van de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren zijn **er geen overtuigende aanwijzingen** gevonden dat blootstelling aan chroom-6 kanker in het genito-urinaire stelsel kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.4 Kanker in het lymfatisch systeem of het bloed

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt, op basis van humane data en dierexperimentele studies, geen associatie tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op kanker in het lymfatisch systeem of bloed naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gevonden die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1). In deze studies is kanker aan het lymfatisch systeem of bloed niet genoemd (dat wil zeggen niet onderzocht of niet gevonden).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen kanker in het

lymfatisch systeem of het bloed gerapporteerd (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen kanker in het lymfatisch systeem of het bloed en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Er zijn vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen naar voren gekomen voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en kanker in het lymfatisch systeem of bloed (bijvoorbeeld leukemie).

Conclusie kanker in het lymfatisch systeem of het bloed

Op basis van de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren zijn er **geen aanwijzingen** gevonden dat blootstelling aan chroom-6 kanker in het lymfatisch systeem of het bloed kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.5 Huidkanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt geen verhoogd risico op huidkanker naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

Uit de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gekomen waarin de associatie tussen het risico op huidkanker en chroom-6-blootstelling wordt onderzocht.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

De conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1). In deze studies is huidkanker niet genoemd (dat wil zeggen niet onderzocht of niet gevonden).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen huidkanker gerapporteerd (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2). Het IARC en de ATSDR noemen additioneel de studies van Davidson (2004) en Uddin (2007) (Davidson et al. 2004; Uddin et al. 2007; geciteerd in IARC 2012). In deze studies is het effect van

kaliumchromaat (blootstelling via het drinkwater) op UV-geïnduceerde huidtumoren in muizen onderzocht. Deze dierproeven zijn een experimenteel model waarvan de relevantie voor mensen niet duidelijk is.

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen huidkanker en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

De studies van Davidson (2004) en Udin (2007) betreffen een experimenteel systeem dat dient als model voor de promotie van huidtumoren, en waarvan de relevantie voor de mens onduidelijk is. Uit humane studies en dierexperimenteel onderzoek in humaan-relevante modellen komen geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op huidkanker.

Conclusie huidkanker

Op basis van de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren zijn er **geen aanwijzingen** gevonden dat blootstelling aan chroom-6 huidkanker kan veroorzaken bij mensen.

4.1.5.6 Overige typen kanker

Humane studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

Uit de evaluaties van internationale instanties en officiële organen komt geen verhoogd risico op kankers anders dan de reeds beschreven naar voren (IARC 1990, 2012; SCOEL 2004; NIOSH 2013; Gezondheidsraad 2016b; SCOEL 2017).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen humane studies gevonden die de conclusies van de (inter)nationale instanties en officiële organen aanvullen of weerleggen.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) is er een aantal nieuwe humane studies gepubliceerd (Tabel 1). Sciannameo et al. beschrijven een significant verhoogd risico voor sterfte als gevolg van borstkanker (HR van 6,72; 95% CI 0,66-68,12) binnen een cohort van Italiaanse galvaniseerders blootgesteld aan zowel nikkel als chroom. Correctie voor co-blootstelling aan nikkel verhoogt het risico (HR van 12,08; 95% CI 1,10-133,38). De auteurs bediscussiëren dat deze waarneming waarschijnlijk op toeval berust, aangezien de berekening van dit risico gebaseerd is op een enkel blootgesteld individu en er in andere cohorts nooit aanwijzingen zijn geweest (Sciannameo et al. 2019). De conclusies van de (inter)nationale

instanties en officiële organen worden niet weerlegd in de recente humane studies gepubliceerd sinds de publicatie van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) (Tabel 1, Bijlage 1).

Dierexperimentele studies

Bevindingen van (inter)nationale instanties en officiële organen

In de beschikbare dierexperimentele studies waarin proefdieren inhalatoir of oraal werden blootgesteld, werd geen kanker gerapporteerd anders dan de reeds besproken typen kanker (ATSDR 2012; ECHA 2013b; IARC 1990, 2012) (Tabel 2).

Literatuurstudie RIVM (januari 2012 - juni 2016)

In de door het RIVM uitgevoerde literatuurstudie zijn geen nieuwe relevante dierexperimentele studies gevonden.

Literatuurstudie RIVM (januari 2016 - januari 2019)

Sinds het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2018) zijn geen dierexperimentele studies gevonden waarin de relatie tussen andere typen kanker en chroom-6-verbindingen is onderzocht.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Er zijn vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en overige typen kanker (bijvoorbeeld botkanker, schildklierkanker, hersentumoren, soft tissue-kanker).

Conclusie overige typen kanker

Op basis van de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren zijn er **geen overtuigende aanwijzingen** gevonden dat blootstelling aan chroom-6 overige typen kanker kan veroorzaken bij mensen.

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 kan leiden tot *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 (Kleinfeld and Rosso 1965; Gomes 1972; Lee and Goh 1988; Cohen SR, David DM and RS 1974).

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 (Gibb et al. 2000). 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 blootsteldingsduur dan ulceratie en irritatie vastgesteld.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met 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**.

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) (EC 2016). 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 (Mapp et al. 2005).

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 (HSE 1997). 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-trioxidedampen 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 werknemers kregen ook rhinitis (een ontsteking van het neusslijmvlies) en bij één werknemer ontstond ook huiduitslag (urticaria). Bronchiale inspanningstesten met een vernevelde chroom-6-oplossing resulteerde bij deze vier werknemers in ademhalingsklachten. Zij vertoonden een dergelijke reactie niet tijdens de controletest met zoutoplossing (HSE 1997).

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, doordat de meeste gegevens over mensen afkomstig waren uit casestudies of kleine studies met weinig werknemers (Gezondheidsraad 2008).

Er zijn acute effecten op de longfunctie gemeld bij werknemers die aan chroom-6-verbindingen zijn blootgesteld (Lindberg and Hedenstierna 1983). Uit deze studie kwam naar voren dat langdurige blootstelling geen consistent effect had op de longfunctie in vergelijking met die van een referentiegroep (Lindberg and Hedenstierna 1983). 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 (Bovet, Lob and Grandjean 1977; Kuo, Lai and Lin 1997). 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, doordat 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 (Glaser et al. 1985; Glaser, Hochrainer and Steinhoff 1990; Nettesheim and Szakal 1972). 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 (Glaser et al. 1985). 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 (Glaser et al. 1985).

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 (Glaser, Hochrainer and Steinhoff 1990). 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 (Kim, Lee and Jang 2004). Chronische blootstelling aan chroom-6 (gedurende 12 maanden) via inademing resulteerde bij muizen in emfyseem en metaplasie van het strottenhoofd, de luchtpijp en de bronchiën (Adachi 1987; Adachi et al. 1986).

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 (Schneider et al. 2012). 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.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Er is voldoende wetenschappelijk bewijs voor een causaal verband tussen de inademing van chroom-6-verbindingen en astma en rhinitis bij werknemers. Chroom-6-verbindingen kunnen luchtwegallergie veroorzaken bij mensen. 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 chronische longziekten waaronder astma, longfibrose en COPD, zoals gerapporteerd door het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) **kan veroorzaken** (Lenderink and Laan 2014).

4.3 Huidaandoeningen

4.3.1 Huidirritatie

Langdurige blootstelling van de huid gedurende de productie van chroom kan leiden tot huidklachten, gekenmerkt door huidirritatie, brandwonden (roodheid en blaren), zweervorming en ontsteking van de huid (Gibb et al. 2000). 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) (Gibb et al. 2000). 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 (Hanslian, Navratil and Jurak 1967).

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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 (Kimber et al. 2002). 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 (Bregnbak et al. 2015). 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 veelvoorkomende 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 (Bureau. 2005).

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 (Ikarashi, Tsuchiya and Nakamura 1992).

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Uit studies met chroom-6-verbindingen bij mensen komt voldoende wetenschappelijk bewijs naar voren voor een oorzakelijk verband met allergisch contacteczeem. Chroom-6 **kan** allergisch contacteczeem **veroorzaken** bij mensen.

4.4 Systemische immunologische effecten en aandoeningen

4.4.1 Evaluaties van officiële instanties

ATSDR beschrijft in haar rapport uit 2012 dat blootstelling aan chroom-6-bij mensen en proefdieren kan leiden tot effecten op verschillende immunologische parameters. Op basis van de gegevens uit deze studies concludeert de ATSDR dat de immunologische effecten een indicatie kunnen geven van een verandering in het functioneren van het immuunsysteem. Volgens de ATSDR zijn de immunologische effecten niet duidelijk nadelig en ATSDR concludeert daarom dat de toxicologische significantie van de immunologische effecten onduidelijk is (ATSDR 2012).

Het NCvB concludeert in 2014 dat er beperkt bewijs is dat chroom-6 immunologische aandoeningen anders dan allergie kan veroorzaken (rapport in het kader van de Coulange regeling, dit rapport is niet publiek toegankelijk). Deze conclusie is gebaseerd op één wetenschappelijke publicatie waarin verschillende immunologische parameters zijn gemeten in werknemers in de leerindustrie blootgesteld aan chroom-6 (Mignini et al. 2009) (de uitkomsten van deze studie worden verderop in deze rapportage beschreven). Het NCvB concludeert op basis van deze studie dat chroom-6 lijkt bij te dragen aan een immunologische stressreactie, die in deze werknemers subklinisch is. De gegevens uit deze studie zijn volgens het NCvB nog onvoldoende om zekerheid te hebben dat er een verband is tussen chroom-6-blootstelling en immunologische aandoeningen, anders dan contactallergie en respiratoire-allergie.

4.4.2 Immunologische parameters gemeten in de studies bij mensen

In de beschikbare studies bij mensen worden verschillende immunologische parameters gemeten in serum of perifere bloed. In meerdere studies zijn de concentraties van cytokines of immunoglobulines gemeten in serum. Cytokines worden uitgescheiden door verschillende soorten cellen en zijn van belang bij immunologische processen. Sommige cytokines worden alleen uitgescheiden door geactiveerde cellen, andere worden continu geproduceerd. Cytokines werken vooral lokaal (dus daar waar ze worden geproduceerd). Immunoglobulines, ook wel antistoffen of antilichamen genoemd, zijn eiwitten die worden geproduceerd door B-cellen als reactie op (voornamelijk) lichaamsvreemde stoffen (antigenen).

In de beschikbare studies bij mensen werden ook verschillende testen uitgevoerd met lymfocyten die werden geïsoleerd uit perifere bloed. In de meeste studies werden de lymfocyten *ex vivo* geactiveerd door mitogenen toe te voegen aan het kweekmedium. Mitogenen zijn stoffen die lymfocyten aanzetten tot celdeling. De mitogenen concavaline A

(ConA) en phytohemagglutinine (PHA) activeren T-lymfocyten, het mitogeen lipopolysaccharide (LPS) activeert B-lymfocyten en pokeweed mitogeen (PWM) activeert zowel B- als T-cellen. Na activatie van de cellen kan de celdeling (proliferatie) en de cytokine productie worden gemeten. In een enkele studie is de activiteit van Natural Killer (NK) cellen gemeten. NK-cellen zijn lymfocyten die horen bij het niet-specifieke (aangeboren) immuunsysteem en spelen een belangrijke rol bij de respons tegen met name virussen. Ook zijn in enkele studies complementfactoren gemeten. Het complementsysteem is ook onderdeel van het aangeboren immuunsysteem en speelt samen met antistoffen en fagocyten een belangrijke rol bij de afweer tegen micro-organismen.

4.4.3 *Algemene discussie over de immunologische parameters*

Voordat de individuele studies in detail werden besproken, is tijdens de expertworkshop een algemene discussie gevoerd over de geëvalueerde immunologische parameters. Hierbij stond de vraag centraal in hoeverre verschillen tussen de groepen in deze parameters representatief en voorspellend zijn voor een medisch probleem als gevolg van blootstelling aan chroom-6 en/of deze verschillen ook door andere factoren kunnen zijn veroorzaakt (zoals levensstijl).

De vraag is dus of veranderingen in cytokine concentraties bruikbaar zijn om een uitspraak te doen over mogelijke schadelijke klinische effecten. Cytokines fluctueren de hele dag door of worden gedurende de dag geproduceerd. De halfwaardetijd van cytokines is kort. Daarnaast werken cytokines vooral op een lokaal niveau, terwijl in de studies bij mensen alleen metingen kunnen worden gedaan in serum.

Geconcludeerd wordt dat studies die alleen cytokines meten, en geen andere (functionele) immunologische parameters, niet bruikbaar zijn om vast te stellen of er sprake is van een schadelijk immunologisch effect dat mogelijk klinische consequenties kan hebben.

In sommige studies worden in het serum immunoglobulines gemeten. Deze hebben een langere halfwaardetijd en zijn minder gevoelig voor fluctuaties. Antilichamen herverdelen zich ook vaak tussen bloed en weefsels gedurende de dag. Het is wel belangrijk om de gemeten waarden te vergelijken met de normaalwaarden, want de range is vrij breed. Als de waarden niet afwijken van de normaalwaarden is de kans dat biologisch relevante effecten kunnen optreden beperkt.

Studies waarin lymfocyten worden gestimuleerd met mitogenen zijn informatief, omdat ze iets zeggen over het functioneren van lymfocyten. Er wordt wel opgemerkt dat mitogenen vrij aspecifiek stimuleren; het gebruik van CD3 als stimulus van T-lymfocyten wordt beter geacht.

Ook wordt opgemerkt dat als er functionele samenhang tussen de immunologische parameters wordt gevonden, er sprake is van sterker bewijs dat er mogelijk wat aan de hand kan zijn. Er is sprake van functionele samenhang als chroom-6 meerdere parameters verandert die betrokken zijn bij hetzelfde immunologische effect. In de workshop is daarom ook gekeken naar de samenhang van de verschillende parameters uit een studie. Daarnaast is de bewijskracht groter als er in studies functionele parameters zijn gemeten; dit zijn parameters die de beste informatie geven om te kunnen vaststellen of een stof het functioneren van het immuunsysteem kan ontregelen.

4.4.4 *Studies bij mensen*

Een uitgebreide beschrijving van alle studies bij mensen die zijn gevonden op basis van de zoekstrategie of die zijn aangedragen door de Klankbordgroep is te vinden in Bijlage 2. De opmerkingen en conclusies van de deskundigen staan hier ook vermeld. Tijdens de workshop zijn alle studies beoordeeld op kwaliteit. Hierbij zijn de vooraf geformuleerde discussiepunten (zie 1.2) toegepast. Er is per studie geëvalueerd of de controlegroep adequaat was. Ook is geëvalueerd of de studieopzet van de individuele studies kwalitatief goed genoeg was om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens. In Tabel 3 staan alle studies kort samengevat, inclusief de kwaliteitsbeoordeling. Op basis van deze kwaliteitsbeoordeling is met de deskundigen besloten om de studies van Taioli et al. (1995), Hu et al. (2017) en Islam et al. (2019) niet mee te nemen in de duiding van de uitkomsten om tot een eindconclusie te komen. Deze studieopzet en uitkomsten van deze studies zijn te vinden in Bijlage 2.

In de meeste studies bestaat de aan chroom-6 blootgestelde populatie uit werknemers die tijdens het uitvoeren van hun werk zijn blootgesteld. De enige uitzondering is een studie uit de Verenigde Staten, waarin de blootgestelde groep bestond uit mensen die woonden of werkten in een gebied dat sterk was vervuild met chroom-6. De controlegroep woonde niet in het vervuilde gebied. Een belangrijke tekortkoming van deze studie is dat niet is vastgesteld of de vrijwilligers in de blootgestelde groep daadwerkelijk waren blootgesteld aan chroom-6. In deze studie werden lymfocyten geïsoleerd uit perifere bloed gestimuleerd met verschillende mitogenen. Hierna werden de proliferatie en cytokineproductie gemeten. De productie van IL-6 was statistisch significant lager in de blootgestelde groep vergeleken met de controlegroep. Er was echter geen verschil in proliferatie tussen de blootgestelde groep en de controlegroep (Snyder et al. 1996). Tijdens de workshop concludeerden de deskundigen dat een geïsoleerde waarneming van een afname in IL-6-productie door geactiveerde lymfocyten zonder effecten op andere (functionele) immunologische parameters (zoals afname in proliferatie) niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een biologisch relevant effect.

In een cross-sectionele studie uit Italië zijn verschillende immunologische parameters bepaald in werknemers die werkzaam waren in de schoenen- en leerindustrie. De controlegroep bestond uit kantoorwerknemers van de bedrijven. Chroom-6 was gemeten in de lucht en in bloed en urine van alle vrijwilligers. De chroom-6-concentraties in de urine waren statistisch significant hoger in de blootgestelde groep dan in de controlegroep. De immunologische parameters die in deze studie zijn gemeten zijn: lymfocyten subpopulaties in perifere bloed, cytokineconcentraties (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4 en IL-2) en oplosbare adhesiemoleculen (ICAM-1, VCAM en E-selectine) in plasma, NK-cytotoxische activiteit en proliferatie van lymfocyten uit perifere bloed na mitogeen stimulatie. Tijdens de studie is de blootgestelde groep gesplitst in twee groepen op basis van de chroomconcentraties in de urine: een groep met hoge blootstelling en een groep met lage blootstelling. De verschillen in chroomconcentraties in de urine waren echter niet statistisch significant tussen de twee

blootgestelde groepen. De concentratie chroom-6 in urine van de hoogst blootgestelde groep was statistisch significant hoger in vergelijking met de controlegroep. De laagste blootgestelde groep had geen verhoogde concentratie chroom-6 in de urine in vergelijking met de controlegroep. In de groep met de hoogste blootstelling was de proliferatie van lymfocyten na stimulatie met de mitogenen PHA of ConA statistisch significant hoger dan in de controlegroep. De plasmaconcentraties van de cytokines IL-6 en IL-2 waren statistisch significant hoger in deze groep vergeleken met de controles. De plasmaconcentratie van IL-12 was statistisch significant lager in de hoogst blootgestelde groep. De andere immunologische parameters waren niet verschillend tussen de groepen (Mignini et al. 2009). De conclusie van de deskundigen was dat deze studie in wetenschappelijk opzicht kwalitatief behoorlijk grote methodologische deficiënties vertoont. Door het splitsen van de blootgestelde populatie op basis van een arbitrair gekozen afkappunt is een aantal effecten gecreëerd die er anders niet zouden zijn geweest. Daarnaast bevat deze studie deficiënties met betrekking tot de statistiek en de wijze waarop de data worden gepresenteerd. Door de methodologische tekortkoming is het niet mogelijk om op basis van de resultaten van deze studie te beoordelen of chroom-6 schadelijke effecten heeft op het immuunsysteem.

In een cross-sectionele studie uit China werden verschillende immunologische parameters gemeten in mannelijke werknemers van een fabriek waar met kaliumdichromaat werd gewerkt. De controlegroep bestond uit niet-blootgestelde mannen. De blootgestelde groep bestond uit twee groepen. In groep 1 werden serumconcentraties van de cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ en IL17a gemeten in. In groep 2 werden de concentraties immunoglobulines IgA, IgM, IgG en IgE en complementfactoren (C3, C4) in het serum bepaald. Het percentage rokers en alcoholgebruikers was in groep 1 statistisch significant hoger dan in de controlegroep. Hiervoor is niet gecorrigeerd. Chroom was gemeten in de lucht en in bloed en urine van alle vrijwilligers. In de blootgestelde groepen waren de chroomconcentraties in de lucht, bloed en urine statistisch significant hoger dan de controlegroep. De cytokineconcentraties in de blootgestelde groep en de controlegroep waren lager dan de detectielimiet van de testmethode. Dit betekent dus dat deze waarden in de ruis van de test liggen en niet betrouwbaar zijn. In groep 2 waren de concentraties IgG en IgA statistisch significant lager en waren de concentraties complementfactoren hoger dan in de controlegroep. De concentraties IgG, IgA en complementfactoren lagen echter binnen de range van de normaalwaarden (Qian et al. 2013). De conclusie van de deskundigen is dat in deze studie wel statistisch significante verschillen worden aangetoond voor enkele immunologische parameters, maar dat aangezien de waarden voor deze parameters in de range van normaalwaarden zitten, deze effecten biologisch niet relevant zijn.

In twee studies uit Japan zijn verschillende immunologische parameters gemeten in gepensioneerd mannelijke werknemers die werkzaam waren geweest in een fabriek die chromaat produceerde. In deze studies zijn geen chroombepalingen gedaan in serum of urine, dus het is

onbekend of en in welke mate de werknemers aan chroom waren blootgesteld. Negen van de blootgestelde werknemers hadden een nasale septumperforatie, indicatief voor een relatief hoge blootstelling aan chroom.

In de eerste studie bestond de controlegroep uit gezonde mannelijke taxichauffeurs. In deze studie werd het totaal (absolute) en relatieve aantal lymfocyten in perifere bloed bepaald. Daarnaast werd gekeken naar het aantal en de activiteit van NK-cellen. Het totaal en relatief aantal lymfocyten uit het bloed van de blootgestelde werknemers was statistisch significant lager dan in de controlegroep. Het totaal aantal NK-cellen was niet statistisch significant verschillend tussen de groepen. Het relatief aantal NK-cellen (ten opzichte van het aantal lymfocyten) was statistisch significant hoger in de blootgestelde werknemers. De relatieve NK-activiteit (uitgedrukt per 107 perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs)) was statistisch significant verhoogd in de blootgestelde werknemers. Er was geen verschil in NK-activiteit als deze werd uitgedrukt per 105 NK-cellen. Dit geeft aan dat de NK-cellen zelf niet een verhoogde activiteit hebben. De verhoging van de relatieve NK-activiteit (uitgedrukt per aantal lymfocyten) wordt door de auteurs verklaard door een afname in het aantal lymfocyten (Tanigawa et al. 1991).

In de tweede studie bestond de blootgestelde groep weer uit gepensioneerde mannelijke werknemers, die werkzaam waren in een fabriek die chromaat produceerde. De controlegroep bestond uit mannelijke vrijwilligers die werkzaam waren als beveiligers of kantoormedewerker in andere fabrieken, waar ze niet waren blootgesteld aan chroom. Het totaal aantal lymfocyten, T-lymfocyten en de T-lymfocyten subpopulaties (CD4+ en CD8+) zijn bepaald in perifere bloed. Het totaal en relatieve aantal lymfocyten, T-lymfocyten en CD4+ T-lymfocyten en het totaal aantal CD8+ T-lymfocyten waren statistisch significant lager in blootgestelde werknemers vergeleken met controles (Tanigawa et al. 1995).

Tijdens de expertworkshop is besproken dat beide studies laten zien dat er in de aan chroom-6 blootgestelde werknemers sprake is van een afname van lymfocyten in perifere bloed. In de eerste studie (Tanigawa et al. 1991) is ook naar NK-cellen en hun activiteit gekeken. Er was geen verschil in het absoluut aantal NK-cellen en de NK-celactiviteit tussen de groepen. De toename in relatieve NK-activiteit wordt verklaard door de afname in het aantal lymfocyten.

In deze studies wordt een afname van lymfocyten aangetoond, hetgeen een observationele immunologische parameter is die op zichzelf niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een verminderd functioneren van het immuunsysteem. De studies kunnen niet worden gebruikt om een conclusie te trekken of blootstelling aan chroom-6 geassocieerd is met klinisch relevante (schadelijke) effecten.

In een Taiwanese studie werden werknemers van een galvaniseerwerkplaats onderzocht. Chroomconcentraties in urine en lucht werden gemeten. De urineconcentraties werden gebruikt om de cohorten in drie groepen in te delen: hoge blootstelling (galvaniseerders), gemiddelde blootstelling (nabehandelaars (polijsten, schilderen)) en de controlegroep (administratief personeel). De volgende immunologische parameters werden gemeten in perifere bloed: cytokines (IL-2, IL-4, IL-6,

IL-8, IL-10, TNF- α en IFN- γ en lymfocyten subpopulaties (B-lymfocyten, T-lymfocyten, CD4+ T-cellen, CD8+ T-cellen) in bloed. In de groep met gemiddelde blootstelling werden geen statistisch significante verschillen met de controlegroep gevonden. In de groep met hoge chroomblootstelling was de concentratie IL-8 statistisch significant hoger in vergelijking met de controlegroep. Er waren geen verschillen tussen de groepen voor de andere cytokines die waren gemeten. Het percentage B-cellen was statistisch significant lager in de groep met de hoge blootstelling in vergelijking met de controlegroep. De absolute aantallen witte bloedcellen, lymfocyten, monocyt en granulocyten verschilden niet tussen de groepen (Kuo and Wu 2002).

Tijdens de workshop zijn de parameters die statistisch significant verschilden in de groep met de hoge blootstelling besproken. Het relatief percentage B-lymfocyten is statistisch significant lager in de hoog blootgestelde groep. Er wordt opgemerkt dat het niet zinvol is om alleen naar relatieve aantallen lymfocyten te kijken, het is informatiever om naar het totaal aantal (B- en T-)lymfocyten te kijken. Het totaal aantal B-lymfocyten wordt niet vermeld in de publicatie. Het totaal aantal lymfocyten was niet verschillend tussen de groepen. Er wordt geconstateerd dat in deze studie alleen een statistisch significant hogere concentratie IL-8 wordt aangetoond in de groep met de hoge blootstelling. De conclusie van de expertworkshop is dat deze geïsoleerde waarneming zonder effecten op gerelateerde (functionele) immunologische parameters niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een biologisch significant effect.

Er zijn twee publicaties uit India waarin verschillende immunologische parameters werden gemeten in werknemers van een fabriek waar producten werden verchromd (Katiyar et al. 2008 en 2009). In de eerste studie werden de blootgestelde werknemers ingedeeld in drie cohorten: leerlooiers, industriële schilders en galvaniseerders. De controlegroep bestond uit 35 gezonde niet-blootgestelde vrijwilligers. De concentratie chroom in perifeer bloed is in alle deelnemers gemeten. De leerlooiers en galvaniseerders hadden een statistisch significant hogere chroomconcentratie in het bloed in vergelijking met de controlegroep. De chroomconcentraties in het bloed van de schilders verschilden niet van de controlegroep. De volgende immunologische parameters werden gemeten: proliferatie en cytokine (IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α en IL-6) productie door lymfocyten uit perifeer bloed die geactiveerd waren met verschillende mitogenen. Er werden geen statistisch significante effecten gevonden in de groep industriële schilders in vergelijking met de controlegroep. In de leerlooiers en galvaniseerders was de proliferatie van T-lymfocyten na stimulatie met het mitogeen PHA statistisch significant lager in vergelijking met de controlegroep. Van alle cytokines die zijn gemeten is alleen de door PHA-geïnduceerde IL-6-productie statistisch significant lager in de leerlooiers vergeleken met de controlegroep (Katiyar, Awasthi and Sahu 2008).

In de tweede studie bestond het cohort van blootgestelde werknemers uit leerlooiers en galvaniseerders. De blootgestelde werknemers waren geselecteerd op basis van de concentratie chroom in het bloed: dit moest hoger zijn dan 100 $\mu\text{g/L}$. De controlegroep bestond uit 20 gezonde vrijwilligers. In deze studie werd de productie van de cytokines IL-12 en

IFN- γ gemeten na stimulatie van lymfocyten met mitogenen. In de blootgestelde werknemers waren de concentraties IL-12 en IFN- γ statistisch significant hoger dan in de controlegroep (Katiyar, Awasthi and Srivastava 2009).

Tijdens de workshop zijn de uitkomsten van beide studies besproken. De eerste studie toont aan dat na stimulatie met mitogenen er sprake is van een lagere proliferatie en IL-6-productie door lymfocyten van de blootgestelde werknemers. Er is sprake van een onderdrukking van de lymfocytenrespons op mitogeen activatie. In de tweede studie is sprake van een toename van de productie van de cytokines IL-12 en IFN- γ . In deze studie is de proliferatie van lymfocyten niet gemeten. Er wordt geconcludeerd dat de veranderde immunologische parameters lastig te duiden zijn, omdat er geen eenduidig patroon naar voren komt in de studies. Hierdoor is het niet mogelijk om een conclusie te trekken over de biologische relevantie van de effecten.

Tabel 3 Overzicht van studies bij mensen waarin de associatie tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en systemische immunologische effecten en/of aandoeningen is onderzocht*.

Referentie	Immunologische parameters	Bevindingen ¹	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Mignini, 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulaties lymfocyten in perifere bloed • Proliferatie lymfocyten geïsoleerd uit bloed na mitogene stimulatie • NK-celactiviteit • Cytokines in plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Toename lymfocyten proliferatie in hoogst blootgestelde groep • Hogere plasmaconcentraties IL-6 en IL-2 • Lagere plasmaconcentratie IL-12 	Studie heeft kwalitatieve deficiënties. Belangrijke methodologische tekortkoming is dat blootgestelde groep tijdens studie opeens is gesplitst in 2 groepen op basis van chroomconcentratie in urine. Dit was echter niet statistisch significant verschillend.	Ja
Qian, 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines in serum • Immunoglobulines in serum • Complementfactoren in serum 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokine concentraties in serum liggen onder detectielimiet van de testmethode • Immunoglobulines en complementfactoren liggen in alle groepen binnen de normaalwaarden 	Percentage rokers in groep 1 (blootgestelde werknemers) is hoger dan in controlegroep. Dit is een mogelijke confounder voor immunologische parameters.	Ja
Taniwaga, 1991	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute en relatieve aantal lymfocyten in perifere bloed • Aantal en activiteit NK-cellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lager absoluut en relatief aantal lymfocyten • Hogere NK-celactiviteit (per aantal PBMCs) 	Chroomblootstelling is niet bepaald. Blootgestelde werknemers waren 10 jaar ouder dan de controlegroep.	Ja

Referentie	Immunologische parameters	Bevindingen¹	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Taniwaga, 1995	<ul style="list-style-type: none"> Absoluut en relatief aantal lymfocyten, T-lymfocyten en CD4+ en CD8+ T-lymfocyten in perifere bloed. 	<ul style="list-style-type: none"> Lager absoluut en relatief aantal lymfocyten, T-lymfocyten en CD4+ lymfocyten Lager absoluut aantal CD8+ lymfocyten 	Chroomblootstelling is niet bepaald.	Ja
Taioli, 1995	<ul style="list-style-type: none"> Geen 	<ul style="list-style-type: none"> Nvt 	N.v.t.; de studie wordt geëxcludeerd omdat er geen immunologische parameters zijn gemeten.	Nee
Snyder, 1996	<ul style="list-style-type: none"> Proliferatie lymfocyten geïsoleerd uit bloed na mitogene stimulatie IL-6-productie lymfocyten na mitogene stimulatie 	<ul style="list-style-type: none"> Lagere IL-6-productie 	Het is onbekend of de blootgestelde groep aan chroom was blootgesteld.	Ja
Kuo & Wu, 2002	<ul style="list-style-type: none"> Cytokines in perifere bloed Lymfocyten subsets in perifere bloed 	<ul style="list-style-type: none"> Hoger concentratie IL-8 in bloed Lager percentage B-cellen in perifere bloed 	Roken is een belangrijke confounding factor die de lymfocyten subsets kan beïnvloeden. Het is onbekend of de percentages rokers verschillen tussen de groep. Het is onbekend of er voor confounding is gecorrigeerd.	Ja

Referentie	Immunologische parameters	Bevindingen¹	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Katiyar, 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Proliferatie lymfocyten geïsoleerd uit bloed na mitogeen stimulatie • IL-2, IL-4, IL-10, TNF-α en IL-6- productie na mitogeen stimulatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Lagere proliferatie T-lymfocyten • Lagere IL-6-productie 	Inclusie en exclusiecriteria zijn niet vermeld. De controlegroep is niet gedefinieerd, er wordt alleen vermeld dat het om gezonde vrijwilligers gaat.	Ja
Katiyar, 2009	<ul style="list-style-type: none"> • IL-12 en IFN-γ productie na mitogeen stimulatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hogere IL-12-productie 	Inclusie en exclusiecriteria zijn niet vermeld. De controlegroep is niet gedefinieerd, er wordt alleen vermeld dat het om gezonde vrijwilligers gaat.	Ja
Hu, 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Proteomics om biomarkers voor chroomblootstelling te identificeren 	<ul style="list-style-type: none"> • Er was geen verschil tussen de geïdentificeerde biomarkers 	Methodologie is onjuist, er is gebruikgemaakt van gepoolde samples om biomarkers te identificeren. Deze werden in de verificatie niet aangetoond in de individuele samples.	Nee

Referentie	Immunologische parameters	Bevindingen ¹	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Islam, 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Medisch onderzoek • Concentratie immunoglobulines en complementfactoren in serum • Anti-bacteriële activiteit serum 	<ul style="list-style-type: none"> • Meerderheid heeft een aandoening (contactallergie, andere allergieën) en heeft vaker last van infecties • Concentraties IgM, IgG, IgA en complement-factoren liggen in alle groepen binnen de normaalwaarden • Serum IgE is verhoogd • Anti-bacteriële activiteit serum is verlaagd 	<p>De meerderheid van de blootgestelde groep had een of meerdere (chronische) aandoeningen. In de controlegroep was het hebben van een chronische ziekte een exclusie criterium. Er is sprake van een groot verschil tussen de groepen. De controlegroep bestond uit vrijwilligers die werkten in winkels en kantoren. De blootgestelde groep bestond uit leerlooiers. De controlegroep komt uit een heel ander sociaal-economisch milieu dan de leerlooiers. In deze studie is er sprake van verschillen tussen de controlegroep en de blootgestelde groep die van invloed kunnen zijn op de immunologische parameters. Daarom is deze studie niet meegenomen.</p>	Nee

*Een uitgebreide samenvatting en evaluatie van de studies bijbij mensen staan in Bijlage 2.

4.4.5 *Samenvatting studies bij mensen*

In totaal zijn acht studies meegenomen in de evaluatie tijdens de expertworkshop. In de studie van Qian et al. (2013) werden geen biologische relevante verschillen gevonden tussen de blootgestelde groep en de controlegroep. De studie van Mignini et al. (2002) had ernstige methodologische tekortkomingen en hierdoor konden de resultaten van deze studie niet worden gebruikt om te beoordelen of chroom-6 schadelijke effecten heeft op het immuunsysteem. In de studies van Snyder et al. (1996) en Kuo & Wu (2002) was in de blootgestelde groep maar één immunologische parameter (cytokine productie) statistisch significant verschillend van de controlegroep. Tijdens de workshop concludeerden de deskundigen dat een geïsoleerde waarneming van een effect op cytokineproductie zonder effecten op andere (functionele) immunologische parameters niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een biologisch relevant effect. In de studies van Taniwaga et al. (1991, 1995) en Katiyar et al. (2008, 2009) werden tegengestelde effecten gezien in de immunologische parameters die statistisch significant verschilden van de controlegroep. Door het ontbreken van een eenduidig patroon is het niet mogelijk om de biologische relevantie van de veranderde immunologische parameters vast te stellen.

4.4.6 *Dierstudies*

Een uitgebreide beschrijving van alle proefdierstudies die zijn gevonden op basis van de zoekstrategie of die zijn aangedragen door de Klankbordgroep is te vinden in Bijlage 2. De opmerkingen en conclusies van de deskundigen staan hier ook vermeld.

De effecten van chroom-6 op systemische immunologische parameters zijn onderzocht in vier dierstudies waarin blootstelling oraal (Snyder & Valle 1991; Shipkowski et al. 2017), dermaal (Fang et al. 2013) of inhalatoir (Glaser et al. 1985) was. De dermale dierstudie van Fang et al. (2013) wordt geëxcludeerd, omdat hierin is gebruikgemaakt van een ernstig immuundeficiënt model. De uitkomsten van een dergelijk model zijn niet relevant voor effecten die mogelijk kunnen optreden in mensen. De effecten van inhalatieblootstelling aan aerosolen natriumdichromaat (25, 50, 100 of 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) zijn onderzocht in een subacute (28 dagen) studie en een subchronische (90 dagen) studie in ratten (Glaser et al. 1985). In beide studies werden hematologie parameters gemeten in het bloed en werd histopathologie uitgevoerd op verschillende organen. De longen werden gespoeld en in de longspoelingen werden verschillende subpopulaties cellen bepaald, waaronder macrofagen. Ook werd fagocyterende activiteit van de alveolaire macrofagen gemeten. In het serum werd het totaalconcentratie aan immunoglobulines gemeten. In zowel de subacute als de subchronische studie werd van elke groep de helft van de ratten geïmmuniseerd met het antigeen schapen rode bloedcellen (*sheep red blood cells, SRBC*), om de T-cel afhankelijke primaire IgM productie te meten. Ook werden miltcellen gestimuleerd met het mitogeen ConA om de proliferatie van T-cellen te meten. In de subchronische studie werd een subgroep die was blootgesteld aan 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ niet opgeofferd maar twee maanden aan schone lucht blootgesteld, om te kijken of de immunologische effecten reversibel waren. In de subacute en subchronische studie waren geen effecten op hematologie en geen effecten op histologie van de longen, nieren, lever, maag en

geslachtsklieren. De statistisch significante effecten in de subacute en subchronische studie staan samengevat in Tabel 4.

Tabel 4 Effecten van chroom-6 op immunologische parameters.

Subacute studie	Subchronische studie
Effecten in de longen	Effecten in de longen
toename in long en miltgewicht (alle blootstellingsgroepen)	toename in long en miltgewicht (alle blootstellingsgroepen)
	afname van macrofagen in longlavage (50 en 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
toename van het aantal meerkernige macrofagen (25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep)	toename van het aantal meerkernige macrofagen (50 en 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
toename van het aantal macrofagen in telofase (25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	toename van het aantal macrofagen in telofase (25, 50 en 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
toename van het aantal lymfocyten in longlavage (25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	toename van het aantal lymfocyten in longlavage (25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
toename van het aantal granulocyten in longlavage (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	toename van aantal granulocyten in longlavage (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
verhoging van de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	verhoging van de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen (25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
	verlaging van de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
	verminderde longklaring van ijzeroxide (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Systemische effecten	Systemische effecten
dosis-afhankelijke hogere primaire IgM-respons tegen SRBC (alle blootstellingsgroepen)	dosis-afhankelijke hogere primaire IgM-respons tegen SRBC (alle blootstellingsgroepen)
	dosis-afhankelijke toename in de concentratie totaal immunoglobulines in serum (50 en 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
	hogere proliferatie in ConA-gestimuleerde T-lymfocyten geïsoleerd uit perifere bloed (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

De immunologische effecten van chroom-6 zijn dosis- en tijdsafhankelijk. In de subacute studie veroorzaakt de inhalatie van chroom een lichte toename van lymfocyten, granulocyten en het aantal meerkernige macrofagen in de longen, en een verhoging van fagocyterende activiteit. Ook is de IgM-respons na immunisatie met SRBC verhoogd. In de subchronische studie zijn de effecten in de longen duidelijk dosis-afhankelijk. Bij de lagere doseringen is er sprake van een lichte toename van lymfocyten, granulocyten en meerkernige macrofagen in de longen en van een verhoging van fagocyterende activiteit. In de hoogste doseringsgroep is er sprake van een suppressie in de longen, waarbij de fagocyterende activiteit van de macrofagen was afgenomen en de longklaring van ijzeroxide ook was verminderd. Dit duidt op een impact van chroom-6 bij hoge dosering op de weerstand in de longen. Naast effecten op de longen, toont deze studie aan dat

chromium-6-inhalatie ook tot veranderingen van systemische immunologische parameters leidt. Subacute en subchronische inhalatie van chromium-6 leidt tot een toename van de IgM-respons tegen het antigeen SRBC in alle blootstellingsgroepen. Daarnaast is ook de ConA-geïnduceerde T-cel-proliferatie toegenomen in de hoogste doseringsgroep in de subchronische studie, en is de concentratie totaal immunoglobulines in het serum verhoogd in de ratten die subchronisch werden blootgesteld aan 25 of 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chromium-6 (Glaser et al. 1985). De conclusie van de expertworkshop is dat inhalatie van chromium-6 immunotoxische effecten kan veroorzaken. Deze effecten treden lokaal (in de longen) en systemisch op. Er zijn duidelijke veranderingen in functionele immunologische parameters, zowel in de subacute als de subchronische studie.

Er zijn twee orale studies uitgevoerd waarin de effecten van chromium-6-inname via drinkwater op het immuunsysteem zijn bestudeerd. De meest recente studie van Shipkowski et al. (2017) is het uitgebreidst. In deze studie uitgevoerd in het kader van het National Toxicology Program (NTP) van de Verenigde Staten zijn twee rattenstammen (Sprague Dawley en Fischer 344/N) en één muizenstam gebruikt. De dieren werden 28 dagen blootgesteld aan verschillende concentraties natriumdichromaathydraat. In deze studie werden verschillende assays gebruikt om de effecten van orale blootstelling aan chromium-6 op zowel het aangeboren (innate) immuunsysteem als op het adaptieve (humoraal en cel-gemedieerde) immuunsysteem te bestuderen. De uitkomsten van de verschillende dierstudies staan samengevat in Tabel 5 en uit deze samenvatting blijkt dat de waargenomen effecten van chromium-6 diersoort en dierstam afhankelijk zijn. De meeste veranderingen werden waargenomen in de muizen. Een uitzondering hierop is de SRBC-specifieke IgM-respons in de milt die was toegenomen in beide rattenstudies en in de muizenstudies. In Sprague Dawley-ratten was deze toename echter niet statistisch significant. In de F344/N-ratten en in de muizenstudie waren de effecten maar bij één dosering statistisch significant. In het serum werd geen toename van SRBC-specifiek IgM gevonden en er was ook geen verschil in de serum IgM-respons die werd opgewekt door KLH-immunisatie. Ook was er geen effect op de anti-CD3 T-lymfocyten proliferatie. De auteurs gaven aan dat in deze studies chromium-6 geen of inconsistente effecten heeft op de geëvalueerde immunologische parameters. NTP concludeert dat chromium-6-inname via drinkwater voor 28 dagen minimale toxicologische en immunotoxicologische effecten heeft in muizen en ratten (Shipkowski et al. 2017).

In de expertworkshop zijn alle bevindingen uitgebreid besproken. Samenvattend zijn de aanwezigen van mening dat deze orale dierstudies degelijk zijn uitgevoerd. Positief zijn de duidelijke beschrijving en de statistische onderbouwing. De verschillende NTP-dierstudies zijn behoorlijk uitgebreid; er worden veel parameters gemeten. Chromium-6 veroorzaakt een toename van IgM specifiek voor SRBC in de milt in de eerste muizenstudie en in Fischer 344/N-ratten. De SRBC-specifieke IgM-respons in het serum is niet toegenomen. Daarnaast zijn andere functionele parameters, zoals de IgM-respons gericht tegen KLH-immunisatie en de anti-CD3 geïnduceerde proliferatie van T-lymfocyten, in geen enkele dierstudie veranderd. Er is dus geen sprake van duidelijke consistente patronen binnen eenzelfde dierstudie

en ook niet als de verschillende dierstudies worden vergeleken. Wat betreft de muizenstudies, valt op dat de statistisch significante afname van relatief miltgewicht en de statistisch significante hogere SRBC-specifieke IgM-respons in de milt niet konden worden gereproduceerd in een tweede muizenstudie.

Tabel 5 Statistisch significante effecten van chroom-6 op immunologische parameters in de orale dierstudies.

Diermodel	Immunologische parameters
Fischer 344/N-ratten (n=8)	Toename absoluut aantal NK-cellen en macrofagen in de milt na blootstelling aan 14,3 en 172 ppm. Toename van SRBC-specifieke IgM-productie in de milt na immunisatie met SRBC na blootstelling aan 57,3 ppm.
Sprague Dawley-ratten (n=10)	Toename van het percentage macrofagen in de milt na blootstelling aan 15,6; 62,5; 125 en 250 ppm.
B₆C₃F₁-muizen (n=8)	Afname van relatief miltgewicht (16%) na blootstelling aan 31,3 ppm. Dit effect werd niet gereproduceerd in een tweede studie. Toename relatief aantal B-cellen in de milt na blootstelling aan 250 ppm. Toename relatief aantal Th-cellen in de milt na blootstelling aan 15,6; 62,5; 125 en 250 ppm. Toename relatief aantal T _{CTL} -cellen in de milt na blootstelling aan 31,3 en 125 ppm. Afname absoluut en relatief aantal macrofagen in de milt na blootstelling aan 31,3 en 125 ppm. Toename van SRBC-specifieke IgM-productie in de milt na immunisatie met SRBC na blootstelling aan 31,3 en 62,5 ppm; deze effecten konden echter niet worden gereproduceerd in een tweede studie in muizen.

In de andere orale dierstudie werden Fischer 344 (F344) ratten 21 dagen of 10 weken oraal blootgesteld aan chroom-6 (als K₂CrO₄) via het drinkwater. In de 21 dagen studie werden ratten blootgesteld aan 100 en 200 mg/ml, in de 10 weken studie alleen aan 100 mg/ml. In de 21 dagen studie was er een statistisch significante toename van proliferatie van T- en B-lymfocyten na mitogeen activatie van miltcellen in ratten blootgesteld aan 100 mg/ml. In de 200 mg/ml groep was de proliferatie van T-lymfocyten na mitogeen stimulatie statistisch significant afgenomen. Er was geen verschil in proliferatie van B-lymfocyten in deze blootstellingsgroep. De auteurs geven aan dat de afname van T-celproliferatie in de hoogste doseringsgroep waarschijnlijk wordt veroorzaakt door toxiciteit. In de 10 weken studie werd een hogere proliferatie gemeten in miltcellen in de gemixte lymfocytentest in vergelijking met de controlegroep. Het toevoegen van chroom-6 aan de celweek toont aan dat miltcellen van ratten blootgesteld aan chroom-6 tot meer proliferatie worden aangezet dan miltcellen van de controlegroep. Volgens de auteurs duidt dit op sensibilisatie van het immuunsysteem door chroom-6 (Snyder and Valle 1991).

De deskundigen geven aan dat in deze studie weinig immunologische parameters zijn gemeten in vergelijking met de NTP-studie. De 21-dagen-studie toont aan dat chroom-6 bij lagere doseringen een activatie veroorzaakt en bij hoge doseringen een onderdrukking; dit is in lijn met de inhalatiestudie van Glaser et al. (1985). De resultaten voegen daarom niet veel toe aan de eerder besproken dierstudies, die veel uitgebreider waren.

4.4.7 Conclusie

Tijdens de workshop stond de vraag centraal of de veranderingen van de immunologische parameters uit de studies bij mensen indicatief zijn voor permanente nadelige effecten ('adversity') en/of immunologische aandoeningen. Geconcludeerd wordt dat de immunologische parameters die zijn veranderd in de blootgestelde groepen in de studies bij mensen niet kunnen worden vertaald naar biologische of klinische relevante permanente effecten. In de dierstudies leidt orale of inhalatieblootstelling wel tot veranderingen in functionele immunologische parameters, maar de effecten zijn niet duidelijk dosis-gerelateerd en kunnen niet altijd worden gereproduceerd. De klinische relevantie van deze veranderingen is niet duidelijk.

Op basis van de beschikbare gegevens uit de humane en proefdierstudies is de conclusie over immunologische aandoeningen als volgt geformuleerd:

'Chroom-6 kan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten veroorzaken bij de mens. Chroom-6-blootstelling is tevens geassocieerd met veranderingen in immunologische parameters, waarvan de klinische relevantie niet duidelijk is. Er zijn geen wetenschappelijke bewijzen in de beschikbare literatuur gevonden dat deze veranderingen in immunologische parameters kunnen leiden tot andere irreversibele ziekten door een verstoord immuunsysteem'.

De conclusie is daarom dat het nog **onvoldoende duidelijk** is of chroom-6 andere irreversibele ziekten door een verstoord immuunsysteem kan veroorzaken (anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten).

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 (Gezondheidsraad 2016a). 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 (EC 2016). Na het eerste rapport uit 2001 heeft de Gezondheidsraad de beoordeling hiervan bijgewerkt in 2016 (Gezondheidsraad 2001, 2016a). In deze beoordeling werd onder de term chroom-6-verbindingen onder andere 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 (dat wil zeggen 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 (Rachootin and Olsen 1983; Jelnes and Knudsen 1988). Bonde & Ernst (1992) stelden vast dat lassers vaker hogere chroom-6-bloedwaarden hadden, maar dit was niet gerelateerd aan veranderingen in spermaparameters (Bonde and Ernst 1992). 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 (Li et al. 2001). Mortensen (1998) rapporteerde een lager aantal zaadcellen en een verminderde beweeglijkheid van de zaadcellen bij een groep lassers (Mortensen 1988). 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 (Kumar et al. 2005). 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 (Bonde 1993). 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 van invloed zijn op de voortplanting van de mens.

Er zijn relatief veel dierstudies naar de effecten op de voortplanting door chroom-6-verbindingen beschikbaar. In het rapport van de Gezondheidsraad wordt naar twintig publicaties verwezen (Gezondheidsraad 2016a). In deze studies zijn verschillende blootstellingsscenario's onderzocht. Orale blootstelling aan chroom-6 veroorzaakt onder andere 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 testikeleffecten bij een blootstelling tussen 0,5 en 10 mg chroom-6/kg lg /dag (Li et al. 2001; Chowdhury 1995; Aruldas et al. 2005; Yousef et al. 2006; Bonde and Ernst 1992; Ernst 1990; Ernst and Bonde 1992; Behari, Chandra and Tandon 1978). 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 varieerden van 9 tot 41 mg chroom-6/kg lg/dag. Er is slechts één inhalatiestudie bij proefdieren beschikbaar (Glaser U et al. 1984). In deze studie werd 0 of 200 $\mu\text{g Cr/ m}^3$ 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 (Glaser U et al. 1984). Op basis van de algehele bewijslast heeft de Gezondheidsraad besloten tot een indeling voor de voortplanting in categorie 1B (Gezondheidsraad 2001, 2016a).

4.5.2 *Effecten op de prenatale ontwikkeling*

De Gezondheidsraad heeft drie studies bij mensen naar chroom-6-blootstelling en prenatale toxiciteit gevonden (Gezondheidsraad 2016a; Bonde 1993; Aschengrau, Zierler and Cohen 1993; Hjollund et al. 2000). Uit een van deze studies komt een verband tussen blootstelling aan laswerk en miskramen naar voren (Hjollund et al. 2000). 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 $\mu\text{g/ m}^3$ (omgerekend naar een systemische dosis is dat 0,2 mg chroom-6/kg lg/dag) (Glaser U et al. 1984). Bij de studies met een orale blootstellingsroute vonden Elsaieed & Nada (2002) de laagste LOAEL van 7 mg chroom-6/kg lg/dag (Elsaieed and Nada 2002). 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 (NTP 1997). Op basis van de algehele bewijslast heeft de Gezondheidsraad besloten tot een indeling voor de prenatale ontwikkeling in categorie 1B (Gezondheidsraad 2016a).

4.5.3 *Effecten bij borstvoeding*

Er zijn geen studies bij mensen over de effecten op of via lactatie (borstvoeding) beschikbaar. Er is één overzichtsartikel over chroomgehalten in humane moedermelk (Mullee A et al. 2012). 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 (Samuel et al. 2011; Stanley et al. 2013). 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.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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. 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. Echter, vanwege de classificatie van de Gezondheidsraad (2016) van chroom-6 in categorie 1B (stoffen waarvan verondersteld wordt dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting) is besloten dat het wenselijk is om een risicobeoordeling uit te voeren voor effecten op de voortplanting en prenatale ontwikkeling bij het re-integratie project tROM (Ter Burg et al. 2018).

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 (Zhang and Li 1987). 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 incidenteel ook effecten op het maag-darmkanaal waargenomen. Bij blootgestelde werknemers werkzaam in de verchromingsindustrie traden vaker maagzweren en hypertrofische gastritis op. Epigastrische en substernale pijn werd ook gerapporteerd in werknemers in de chromaatproductieindustrie (Mancuso 1951). In andere studies werd ook irritatie van het maagslijmvlies gerapporteerd die leidde tot zweren in het duodenum (Sassi 1956; Sterekhova et al. 1978). 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 (ATSDR 2012).

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 (Thompson et al. 2012). Een langere blootsteldingsduur (3 maanden) aan 2,9 mg chroom-6/kg lg/dag resulteerde in histiocytische infiltratie in het duodenum bij ratten (Thompson et al. 2012). 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 (Bucher 2007). 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 2 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 (NTP 2008b). 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 (Glaser et al. 1985; Nettesheim et al. 1971; Lee et al. 1989).

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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 er **geen aanwijzingen** gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele effecten op het maag-darmkanaal kan veroorzaken bij mensen.

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 (ATSDR 2012). Uit studies bij werkers kwamen geen of slechts inconsistente effecten naar voren op bloedcelparameters bij de mens (Sassi 1956; Littorin, Welinder and Hultberg 1984).

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 (NTP 2008b). 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 (NTP 2008b; Bucher 2007). Een langdurigere blootstelling resulteert in vergelijkbare effecten op de hematologische parameters.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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. Daarom wordt geconcludeerd dat er **geen overtuigende aanwijzingen** gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele nadelige effecten op hematologische parameters kan veroorzaken bij mensen.

4.8 Effecten op de lever

In vergelijking met nationale cijfers werd een verhoogde incidentie van levercirrose gevonden bij een Frans cohort van 4227 rvs-metaalarbeiders (Moulin et al. 1993). 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 (Sato et al. 1981). 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 (Sassi 1956). 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 (Kim, Lee and Jang 2004; Glaser et al. 1986). 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 (Bucher 2007). Blootstelling gedurende 14 dagen resulteerde in histiocytische infiltratie in de lever van vrouwelijke ratten (Bucher 2007). Blootstelling gedurende een langere periode resulteerde ook in veranderingen in de lever en histopathologische afwijkingen (vacuolisatie, vergrote sinusoiden, necrose, stapeling van lipiden en chronische ontsteking) (Kumar and

Rana 1982; Acharya et al. 2001; Rafael et al. 2007; Bucher 2007; NTP 2008b).

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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 er **geen overtuigende aanwijzingen** gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele leveraandoeningen kan veroorzaken bij mensen.

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 (Franchini and Mutti 1988; Mutti et al. 1985). 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 (Liu et al. 1998; Wang et al. 2011). Deze gegevens werden echter niet consistent in alle studies gevonden (Verschoor et al. 1988). 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 (Sassi 1956; Satoh et al. 1981; Verschoor et al. 1988).

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 (Glaser et al. 1985; Glaser, Hochrainer and Steinhoff 1990; Kim, Lee and Jang 2004) of 15,5 mg chroom-6/m³ (chroomdioxide) gedurende 2 jaar (Lee et al. 1989). 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 (Kumar and Rana 1982). Een lagere dosis van 3,4 mg chroom-6/kg lg/dag in de vorm van kaliumdichromaat resulteerde in een verminderde creatinineklaring en in nierbloedingen, necrose en vergrote ruimten van de glomeruli bij ratten (Soudani et al. 2010). 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) (Acharya et al. 2001).

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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 geconcludeerd dat er **geen overtuigende aanwijzingen** zijn gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele nieraandoeningen kan veroorzaken bij mensen.

4.10 Effecten op het centrale zenuwstelsel

Uit testen bij werknemers van galvanoin 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) (Kitamura et al. 2003). 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 3408 werknemers van vier voormalige fabrieken in New Jersey onderzocht. Werknemers werden blootgesteld aan chroom-6 via inademing van chromieterts (ijzer-chromaat). Er werd geen verhoogd aantal laesies van de bloedvaten in het centrale zenuwstelsel gevonden (Rosenman and Stanbury 1996).

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 (Derelanko et al. 1999; Kim, Lee and Jang 2004). 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 (Diaz-Mayans, Laborda and Nunez 1986). 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 in het zenuwstelsel van ratten die gedurende 3 maanden tot 2 jaar oraal waren blootgesteld aan chroom-6 in de vorm van natriumdichromaatdihydraat (Bucher 2007; NTP 2008b, 2008a). Er zijn verschillende soorten en stammen getest. De

hoogst geteste dosering tijdens subchronische en chronische blootstelling van deze knaagdieren bedroeg 27,9 en 8,7 chroom-6/kg lg/dag in drinkwater (Bucher 2007; NTP 2008b). In geen van deze studies werden aanvullende gevoeliger neurologische en neurochemische testen of gedragstesten uitgevoerd.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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 geconcludeerd dat er **geen overtuigende aanwijzingen** gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele aandoeningen van het centrale zenuwstelsel kan veroorzaken bij mensen.

4.11 Effecten op hart- en bloedvaten

Er bestaat 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 (Iserson et al. 1983; Clochesy 1984), 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 (Sassi 1956). 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 (PHS 1953). In een cohort van 4247 werknemers die tussen 1968 en 1984 in de roestvrijstaalproductie 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 seizoenen (Moulin et al. 1993). In een cohort van 3408 personen die tussen 1937 en 1971 in vier fabrieken in het noorden van New Jersey hadden gewerkt waar chroom-6-verbindingen uit chromieterts (ijzer-chromaat) werd geproduceerd, werd geen toename van het aantal hartziekten als gevolg van atherosclerose waargenomen (Rosenman and Stanbury 1996).

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 (Kim, Lee and Jang 2004). 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 (Soudani et al. 2011). 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 (Ivankovic and Preussman 1975; Bucher 2007; NTP 2008b, 2008a; Schroeder, Balassa and Vinton 1965). 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 doseringen tijdens de 2 jaar durende blootstelling bedroegen 7,0 mg chroom-6/kg lg/dag voor ratten en 8,7 chroom-6/kg lg/dag voor muizen (Bucher 2007; NTP 2008b). In geen van deze studies zijn andere cardiovasculaire eindpunten beoordeeld, zoals de bloeddruk of electrocardiogrammen.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak 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 geconcludeerd dat er **geen overtuigende aanwijzingen** gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 hart- en vaatziekten kunnen veroorzaken.

4.12 Effecten van chroom-6 op het gebit

Er is slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar over effecten van chroom-6-blootstelling op het gebit. De beschikbare wetenschappelijke studies en de resultaten worden hieronder kort samengevat.

In de ATSDR uit 2008 waarin de toxiciteit van chroom is beschreven wordt tanderosie en verkleuring (vergeling) van de tanden genoemd als mogelijk effect van chroom-6-blootstelling. Het causale verband tussen chroom en tanderosie en tandverkleuring wordt verder niet uitgewerkt of onderbouwd in dit document (ATSDR 2008).

Bij 303 galvaniseerders uit Brazilië, Sao Paulo, is een vragenlijst uitgezet. In de studie waren deze galvaniseerders op basis van de hoogte van blootstelling aan chroomtrioxidegassen onderverdeeld in drie groepen. De blootstelling lag tussen de 0,11 en 1 mg/m³ chroomzuur. 50% van de ondervraagde galvaniseerders ontwikkelde perforatie van het neustussenschot, wat erop wijst dat er hoge blootstelling aan chroom-6 heeft plaatsgevonden. Daarnaast had 50% van de galvaniseerders gebitsproblemen, waaronder verkleuring van de tanden en tandstrijtage (Gomes 1972). Er wordt in deze studie geconcludeerd dat effecten op het gebit ontstaan zijn door de blootstelling aan chroomzuur, waar het zuur (lage pH) de effecten op de tanden verklaart.

Er was één casestudie beschikbaar. In deze studie werd een casus beschreven van een zeldzame vorm van beroepsgerelateerde gebitserosie (Dulgergil et al. 2007). Een man van 52 had gedurende 20 jaar in de legerindustrie in Turkije gewerkt en was dagelijks gedurende ten minste 8 uur blootgesteld aan chroomzuur via inhalatie. De erosie uitte zich in gevoeligheid van de tanden met overmatige tandhalserosie, en zelfs met blootligging van de tandpulp in bepaalde tanden door de blootstelling aan chroomzuur. De man kwam door overmatige pijn terecht bij een tanddeskundige. Deze vorm van gebitserosie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door blootstelling aan chroomzuur, dus kan ook worden verklaard door de blootstelling aan zuur (lage Ph) en niet door chroom-6 zelf. Eerdere studies laten namelijk zien dat blootstelling aan zuur, vaak in combinatie met stofdeeltjes, gebitserosie veroorzaakt (Wiegand and Attin 2007). De auteurs concluderen dat tegenwoordig deze vorm van gebitsproblemen maar heel weinig voorkomt dankzij de goed gecontroleerde arbeidsomstandigheden, maar in het verleden werden beroepsmatige gebitsproblemen door deeltjes in combinatie met zuur vaker waargenomen bij werknemers in chemische fabrieken. In een recenter rapport over beroepsmatige tanderosie worden vergelijkbare oorzaken besproken over gebitserosie. Dit rapport was aangedragen door de externe expert. Ook hier speelt zuur in combinatie met stofdeeltjes een belangrijke rol in het ontstaan van tanderosie (Edeer D. and Martin CW. 2010).

Qayyum et al. (2012) verrichtten een epidemiologische studie in India bij nikkel- en chroomgalvaniseerders. De werkers werden in drie groepen verdeeld op basis van de blootstellingsduur, namelijk een controlegroep en twee blootgestelde groepen met respectievelijk 1-9 jaar en 10-25 jaar blootstelling aan nikkel en chroom. Door middel van een vragenlijst werden 150 werkers bevraagd over hun gezondheid. Gebitsverkleuring en erosie kwam voor met een frequentie van 8% en 3% in respectievelijk de kort en lang blootgestelde groep, ten opzichte van 0% in de controlegroep. Er is geen analyse uitgevoerd om statistische significantie te bepalen en het was niet duidelijk of het mogelijke effect op gebitserosie werd veroorzaakt door blootstelling aan chroom-6, aan nikkel of aan andere stoffen (Qayyum S. Ara A. and AhmadUsmani J. 2012).

Conclusie expertconsultatie 2019

Gezien het verschil in expertise wordt er tijdens de expertconsultatie gestart met een uitleg over de verschillende typen tandproblemen die er kunnen ontstaan. Tandslijtage is multifactorieel en kan ontstaan door: erosie, knarsslijtage, speekselproblemen, stress, eetgewoonten, leefstijl, gebitsverzorging, sociale status, maar ook door beroepsmatige blootstelling aan zuren of het 'zware beroepen effect'. Het zware beroepen effect omvat het werken met de tanden gedurende het leveren van fysieke inspanning. Voorbeelden hiervan zijn als er kracht wordt gezet op het gebit of het samen bijten van de tanden tijdens een zware activiteit.

Er zijn drie typen slijtage aan de tanden te onderscheiden: 1) attritie ontstaat met name door knarsen; 2) abrasie; kan door schurend stof komen, of het kauwen op pennen; 3) erosie; dit is in principe door chemische inwerking; met name van zuren, maar versterkt door knarsen. De expert merkt op dat <1% van de bevolking ernstige pathologische slijtage van de tanden heeft.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de expert

Er wordt aan de hand van de beschikbare studies besproken dat er geen wetenschappelijk bewijs is dat chroom-6-blootstelling zelf tandproblemen kan veroorzaken. De voorbeelden in de literatuur gaan voornamelijk over chroomzuur: het zuur (lage Ph) zelf kan het glazuur (en tandbeen in latere stadia) van de tanden aantasten. Het glazuuroppervlak wordt door de blootstelling aan zuur deels opgelost en daardoor zachter; het wordt kwetsbaar. Als deze blootstelling aan zuur bovendien samengaat met blootstelling aan stofdeeltjes (tijdens de werkzaamheden), dan kan dit zachte keramiek makkelijk worden weggeschuurd door de stofdeeltjes. Mensen die tijdens werkzaamheden knarsen (bij kracht zetten) kunnen ook extra impact hebben van zuur-blootstelling. De verwachting is dat mensen die tientallen jaren aan de combinatie van zuur en stofdeeltjes zijn blootgesteld mogelijk effecten op het gebit zouden kunnen hebben door hun werkzaamheden. Het gaat in dit rapport over chroom-6-blootstelling. Voor chroom-6 is er geen overtuigende wetenschappelijke onderbouwing voor een relatie met tandproblemen.

Naast het directe effect van chroom-6 op de tanden wordt er nog gekeken naar het mechanisme van chroom-6. Door de directe omzetting van chroom-6 naar chroom-3 wordt verwacht dat, afhankelijk van de hoogte van de blootstelling, chroom-6-blootstelling lokale effecten kan veroorzaken op de plaats waar het het lichaam binnenkomt. Dit zou mogelijk ontsteking kunnen veroorzaken van het tandvlees (doordat chroom-6 een ontstekingsreactie kan veroorzaken). Dit is wel een reversibel effect; de ontsteking stopt als de blootstelling stopt. Lichte tandvleesproblemen zijn reversibel. Ernstigere tandvleesproblemen zouden hypothetisch ernstigere gebitsproblemen kunnen veroorzaken (parodontitis, waarbij ook het tandbot is aangetast), maar of dit door chroom-6-blootstelling kan komen is onbekend. Chroom-6-blootstelling kan chroomzweren veroorzaken op de huid. Mogelijk kunnen deze ook in de mond ontstaan, door hoge blootstelling, wat effect op het gebit kan hebben. Echter hiervoor zijn geen wetenschappelijke studies beschikbaar die deze theorie onderbouwen.

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. Blootstelling aan zuur, mogelijk in combinatie met stofdeeltjes, is waarschijnlijk de oorzaak van de gebitseffecten geïdentificeerd in de studies. De beschikbare gegevens waren niet toereikend om een oorzakelijk verband tussen chroom-6 en gebitserosie te kunnen vaststellen. Andere oorzaken van de effecten op het gebit zouden verder onderzocht moeten worden.

Concluderend zijn er **geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 nadelige effecten op het gebit kan veroorzaken bij mensen.

5 Conclusie nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Als onderdeel van het Defensieproject en het onderzoek naar chroom-6 bij het re-integratieproject tROM heeft het RIVM in 2018 een rapport gepubliceerd met als titel: 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling'. Op basis van de kennis uit de wetenschappelijke literatuur en evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen gepubliceerd vóór juni 2016, zijn ziekten en nadelige gezondheidseffecten ingedeeld naar waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6-verbindingen. In het kader van dit project is in 2019 een actualisatie uitgevoerd. Deze actualisatie is gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur die is gepubliceerd tussen juni 2016 en januari 2019. Daarnaast zijn in deze actualisatie een aantal publicaties meegenomen die buiten de zoekperiode vallen, maar die zijn aangedragen door geraadpleegde experts.

Naar aanleiding van aandacht voor en vragen vanuit de maatschappij en werknemers over specifieke eindpunten, heeft de actualisatie zich toegelegd op 1) carcinogene effecten van chroom-6; 2) immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten; en 3) nadelige effecten van chroom-6 op het gebit. Voor deze drie typen ziekten en nadelige gezondheidseffecten hebben in 2019 externe expertconsultaties plaatsgevonden. De herziene indeling in categorieën van causaliteit van ziekten/nadelige gezondheidseffecten is gebaseerd op reeds bestaande en nieuwe wetenschappelijke gegevens uit studies bij mensen en proefdieren. De terminologie van de conclusies is op geleide van deze consultaties aangepast. De indeling van categorieën luidt nu als volgt:

- Chroom-6 **kan** longkanker, neus- en neusbijholtekanker, perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, chronische longziekten (zoals COPD, longfibrose), chroom-6 gerelateerde allergische astma, allergische rhinitis en allergisch contacteczeem **veroorzaken** bij mensen.
- Chroom-6 wordt **ervan verdacht** maagkanker en strottenhoofd kanker 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 tROM (RIVM-rapport 2018-0167). Deze actualisatie heeft niet tot andere inzichten geleid.

- Het is **onvoldoende duidelijk** of blootstelling aan chroom-6 kan leiden tot immunologische aandoeningen anders dan allergisch contacteczeem, allergische astma, allergische rhinitis en chronische longziekten. Chroom-6-blootstelling is geassocieerd met veranderingen in immunologische parameters in studies bij mensen. In de beschikbare literatuur zijn geen studies gevonden die aantonen dat chroom-6 irreversibele ziekten kan veroorzaken door een verstoord immuunsysteem. Tijdens de expertworkshop is daarom geconcludeerd dat deze immunologische effecten niet kunnen worden vertaald naar permanente schadelijke effecten in de mens. In dierstudies leidt orale of inhalatieblootstelling wel tot veranderingen in functionele immunologische parameters, maar de effecten zijn niet duidelijk dosis-gerelateerd en kunnen niet altijd worden gereproduceerd. De klinische relevantie van deze veranderingen in proefdieren is daarom onduidelijk.
- Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 dunne darmkanker, mondholtekanker, pancreaskanker, prostaatkanker en blaaskanker kan veroorzaken bij mensen.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 andere dan bovengenoemde typen kanker kan veroorzaken. Deze conclusie is gebaseerd op het ontbreken van aanwijzingen in de wetenschappelijk literatuur, óf op beschikbare wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat er geen relatie is voor het type kanker en chroom-6-blootstelling.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 nadelige effecten op het gebit, aandoeningen van het maag-darmkanaal, nadelige effecten op het bloed, leveraandoeningen, nieraandoeningen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel of hart- en vaatziekten kan veroorzaken. Deze conclusie is gebaseerd op het ontbreken van aanwijzingen in de wetenschappelijk literatuur, óf op beschikbare wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat er geen relatie is voor het nadelige gezondheidseffect en chroom-6-blootstelling.

De nieuwe wetenschappelijke studies die zijn geëvalueerd in deze actualisatie hebben tot weinig veranderingen geleid in de categorië-indeling van ziekten en nadelige effecten. Op basis van nieuwe literatuur is er geconcludeerd dat chroom-6 ervan wordt verdacht strottenhoofdkanker te kunnen veroorzaken. Voor dunne darmkanker, mondholtekanker, pancreaskanker, prostaatkanker en blaaskanker is het **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 deze typen kanker kan veroorzaken; bij de vorige evaluatie was voor deze typen kanker (inclusief strottenhoofdkanker) geconcludeerd dat er geen of geen overtuigende aanwijzingen waren gevonden. Voor de kankertypen waarbij het onvoldoende duidelijk is of chroom-6 deze kan veroorzaken en voor maagkanker hebben de experts aanbevolen om zelf een meta-analyse uit te voeren met alle beschikbare gegevens uit epidemiologische studies. Zo kan er meer inzicht komen of chroom-6 deze typen kanker zou kunnen veroorzaken.

Tabel 6 Conclusies van de evaluatie van nadelige gezondheidseffecten en ziekten in relatie tot beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Het RIVM heeft voor de onderbouwing van de causaliteit drie bewijsstromen meegenomen: 1) de evaluaties en conclusies van (inter)nationale instanties en officiële organen, 2) humane data die zijn geëvalueerd en die van goede kwaliteit zijn bevonden door (inter)nationale instanties en officiële organen (tot 2016), en nieuwe humane data beoordeeld in samenspraak met experts (tot januari 2019), en 3) dierexperimentele data die zijn geëvalueerd en die van goede kwaliteit zijn bevonden door (inter)nationale instanties en officiële organen (er zijn geen nieuwe dierexperimentele carcinogeniteitsstudies beschikbaar). Evidentie uit dierexperimentele studies wordt als ondersteunend bewijs beschouwd vanwege de onduidelijkheid van de relevantie van de route en de hoogte van de dosering voor beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Nadelige gezondheidseffecten en ziekten waarvan de conclusie in deze actualisatie is gewijzigd ten opzichte van het rapport uit 2018 zijn onderstreept.

Causaliteit gezondheidseffect	Relevant gezondheidseffect	Bewijsstromen		
		<u>Bewijsstroom 1</u> Conclusie (inter)- nationale instanties en officiële organen	<u>Bewijsstroom 2</u> Humane data	<u>Bewijsstroom 3</u> Dierexperimentele data (ondersteunend)
Chroom-6 kan het gezondheidseffect veroorzaken bij mensen ^a	Longkanker	Voldoende bewijs	Voldoende bewijs	Voldoende bewijs
	Neus- en neusbijholtekanker	Beperkt bewijs	Beperkt bewijs	Beperkt bewijs
	Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren	Niet geëvalueerd	Voldoende bewijs	Geen bewijs
	Chronische longziekten (zoals COPD, longfibrose)	Niet geëvalueerd	Voldoende bewijs	Beperkt bewijs (proefdiermodel ontbreekt)
	Chroom-6 gerelateerde allergische astma	Voldoende bewijs	Voldoende bewijs	Proefdiermodel ontbreekt
	Allergische rhinitis	Voldoende bewijs	Voldoende bewijs	Proefdiermodel ontbreekt
	Allergisch contacteczeem	Voldoende bewijs	Voldoende bewijs	Voldoende bewijs

Causaliteit gezondheidseffect	Relevant gezondheidseffect	Bewijsstromen		
		<u>Bewijsstroom 1</u> Conclusie (inter)- nationale instanties en officiële organen	<u>Bewijsstroom 2</u> Humane data	<u>Bewijsstroom 3</u> Dierexperimentele data (ondersteunend)
Chroom-6 wordt ervan verdacht het gezondheidseffect te kunnen veroorzaken bij mensen ^a	<u>Strottenhoofdkanker</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>	<u>Beperkt bewijs uit één studie uit 2019</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>
	Maagkanker	Enkele wetenschappelijke aanwijzingen	Beperkt bewijs	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
Het is nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 het gezondheidseffect kan veroorzaken bij mensen bij mensen ^b	<u>Dunne darmkanker</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>	<u>Inhalatoir: geen of geen overtuigende aanwijzingen</u> <u>Oraal: voldoende bewijs</u>
	<u>Mondholtekanker</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>	<u>Inhalatoir: geen of geen overtuigende aanwijzingen</u> <u>Oraal: voldoende bewijs</u>
	<u>Pancreaskanker</u>	<u>Enkele wetenschappelijke aanwijzingen</u>	<u>Enkele wetenschappelijke aanwijzingen</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>
	<u>Prostaatkanker</u>	<u>Enkele wetenschappelijke aanwijzingen</u>	<u>Enkele wetenschappelijke aanwijzingen</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>
	<u>Blaaskanker</u>	<u>Enkele wetenschappelijke aanwijzingen</u>	<u>Enkele wetenschappelijke aanwijzingen</u>	<u>Geen of geen overtuigende aanwijzingen</u>

Causaliteit gezondheidseffect	Relevant gezondheidseffect	Bewijsstromen		
		<u>Bewijsstroom 1</u> Conclusie (inter)- nationale instanties en officiële organen	<u>Bewijsstroom 2</u> Humane data	<u>Bewijsstroom 3</u> Dierexperimentele data (ondersteunend)
	Nadelige effecten op de voortplanting	Kan de vruchtbaarheid schaden	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Inhalatoir: geen of geen overtuigende aanwijzingen Oraal: voldoende bewijs
	Nadelige effecten op de prenatale ontwikkeling	Kan het ongeboren kind schaden	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Inhalatoir: geen of geen overtuigende aanwijzingen Oraal: voldoende bewijs
	Aandoeningen van het afweersysteem (anders dan allergisch contacteczeem, allergisch astma en allergische rhinitis, en chronische longziekten)	Geen overtuigende aanwijzingen	Geen aanwijzingen	Geen overtuigende aanwijzingen
Er zijn geen of geen overtuigende aanwijzingen dat chroom-6 het gezondheidseffect kan veroorzaken bij mensen ^c	Overige kankers in organen betrokken bij de spijsvertering (bijvoorbeeld colon- en rectumkanker, slokdarmkanker en leverkanker)	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Overige typen kanker in het genito-urinaire stelsel	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen

Causaliteit gezondheidseffect	Relevant gezondheidseffect	Bewijsstromen		
		<u>Bewijsstroom 1</u> Conclusie (inter)- nationale instanties en officiële organen	<u>Bewijsstroom 2</u> Humane data	<u>Bewijsstroom 3</u> Dierexperimentele data (ondersteunend)
	(bijvoorbeeld nierkanker, eierstokkanker en testiskanker)			
	Kanker in het lymfatisch systeem of het bloed	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Huidkanker	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Overige typen kanker (bijvoorbeeld botkanker, schildklierkanker, hersentumoren, soft tissue-kanker)	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Irreversibele aandoeningen aan het maag-darmkanaal	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Irreversibele effecten op het bloed	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Irreversibele leveraandoeningen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Irreversibele nieraandoeningen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen

Causaliteit gezondheidseffect	Relevant gezondheidseffect	Bewijsstromen		
		<i>Bewijsstroom 1 Conclusie (inter)- nationale instanties en officiële organen</i>	<i>Bewijsstroom 2 Humane data</i>	<i>Bewijsstroom 3 Dierexperimentele data (ondersteunend)</i>
	Irreversibele aandoeningen van het centrale zenuwstelsel	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Irreversibele effecten op hart- en bloedvaten	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen
	Gebitsproblemen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen	Geen of geen overtuigende aanwijzingen

^a Het RIVM heeft onderzocht hoe waarschijnlijk het is dat het werken met chroom-6 binnen het re-integratieproject tROM deze gezondheidseffecten kan veroorzaken (zie rapport uit 2018 (Ter Burg et al. 2018) en hoofdstuk 6-7 van het huidige rapport). ^b Het RIVM kan door het ontbreken van wetenschappelijk bewijs niet onderzoeken of het werken met chroom-6 binnen het re-integratieproject tROM deze gezondheidseffecten kan veroorzaken. Uitzonderingen hierop zijn de nadelige effecten op de voortplanting en op de prenatale ontwikkeling. Voor deze effecten heeft de Gezondheidsraad in 2016 vastgesteld dat blootstelling aan chroom-6 deze effecten in dieren veroorzaakt. Deze effecten zijn mogelijk relevant voor mensen, daarom is besloten dat het wenselijk is om een risicobeoordeling uit te voeren voor nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling (zie rapport uit 2018, (Ter Burg et al. 2018)). ^c Het RIVM heeft geen verder onderzoek uitgevoerd, omdat het niet waarschijnlijk is dat chroom-6 deze gezondheidseffecten kan veroorzaken bij mensen.

6 Risicobeoordeling chroom-6 na actualisatie van de nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 op basis van nieuwe wetenschappelijke literatuur

6.1 Introductie voor risicobeoordeling

In dit hoofdstuk wordt het risico beoordeeld voor strottenhoofdkanker op basis van de actualisatie van de indeling in categorieën ziekten/nadelige gezondheidseffecten. In 2018 is een risicobeoordeling uitgevoerd voor allergische astma en allergische rhinitis, allergisch contactdermatitis, neusperforaties door chroomzweren, effecten op de ongeboren vrucht en op de fertiliteit, longkanker, maagkanker en neus- en neusbijholtekanker (Ter Burg et al. 2018).

Tijdens de actualisatie is geconcludeerd dat chroom-6 ervan wordt verdacht dat het strottenhoofdkanker kan veroorzaken. De risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker wordt op dezelfde wijze uitgevoerd als in bovengenoemd rapport, waarbij een vertaling wordt gemaakt naar de conclusies zoals deze zijn getrokken in het bijbehorende synthesesedocument (RIVM 2018). Op basis van de actualisatie zijn geen andere ziekten/nadelige gezondheidseffecten naar voren gekomen waarvoor een risicobeoordeling zou moeten worden uitgevoerd.

Op basis van de beschikbare blootstellingsinformatie en toxicologische informatie kan geen kwantitatieve risicobeoordeling worden uitgevoerd voor strottenhoofdkanker. Wel kan worden ingegaan op de centrale vraag of de blootstelling aan chroom-6 bij tROM zodanig was dat deze heeft kunnen leiden of nog kan leiden tot strottenhoofdkanker. Hiertoe wordt kort de blootstelling aan chroom-6 beschreven. Vervolgens is voor strottenhoofdkanker algemene achtergrondinformatie beschreven. Dit omvat onder andere informatie met betrekking tot het chroom-6 gemedieerde mechanisme van het gezondheidseffect. Als tweede wordt informatie gegeven over de relatie tussen blootstelling aan chroom-6 in verschillende arbeidsomstandigheden en strottenhoofdkanker.

Vervolgens zijn de uitgangspunten voor de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker puntsgewijs beschreven. Dit omvat onder andere of strottenhoofdkanker wordt beschouwd als een effect zonder drempelwaarde of als een effect met drempelwaarde, wat de meest relevante dosismaat is en welke blootstellingskenmerken (route, intensiteit en frequentie van blootstelling) belangrijk zijn om strottenhoofdkanker te induceren.

Er is voldoende informatie om de centrale vraag te kunnen beantwoorden. Hiervoor worden het blootstellingspatroon op de tROM-locatie en de beschikbare informatie over strottenhoofdkanker met elkaar vergeleken. Vervolgens wordt één van de volgende uitspraken gedaan:

- het is waarschijnlijk dat strottenhoofdkanker onder de gegeven blootstellingscondities kan optreden;
- de waarschijnlijkheid dat strottenhoofdkanker onder de gegeven blootstellingscondities kan optreden ligt tussen waarschijnlijk en onwaarschijnlijk in;

- het is onwaarschijnlijk dat strottenhoofdkanker onder de gegeven blootstellingscondities kan optreden.

Benadrukt wordt dat deze termen alleen betrekking hebben op de waarschijnlijkheid dat de betreffende blootstellingsomstandigheden strottenhoofdkanker tot gevolg kunnen hebben, maar niet in welke mate strottenhoofdkanker (ernst of incidentie) dan kan optreden.

De beoordeling van mogelijke ziekten en nadelige gezondheidseffecten die gerelateerd zijn aan chroom-6-blootstelling is gerapporteerd in hoofdstuk 4. De voor de risicobeoordeling benodigde blootstellingsinformatie is tijdens de eerdere fase van het chroom-6 onderzoek bij tROM verkregen. Voor gedetailleerde informatie over de blootstelling en blootstellingsgroepen wordt verwezen naar de eerdere rapportages (IRAS 2018; Ter Burg et al. 2018). Hierna wordt in het kort beschreven wat de uitgangspunten zijn vanuit de blootstelling aan chroom-6 ten behoeve van de risicobeoordeling. De beschrijvingen zijn letterlijk overgenomen uit de rapportage van het RIVM (RIVM 2018).

6.2 Uitgangspunten blootstelling

Blootstelling aan chroom-6 voor trajectbegeleiders, tROM-deelnemers en anderen werkzaam binnen het tROM-project is in kaart gebracht voor de periode 2004-2010. Het is niet mogelijk gebleken om functiegroepen te maken, omdat per dag werd bepaald welke werkzaamheden iemand deed, afhankelijk van voorkeur en vaardigheden. Dit had tot gevolg dat er in het algemeen niets te zeggen is over wanneer iemand welke taken uitvoerde. Wel was het mogelijk zes groepen te onderscheiden, te weten:

1. Trajectbegeleiders en Management tROM (vier scenario's).
2. tROM-deelnemers en medewerkers Gemeente-administratie (twee scenario's).
3. tROM-deelnemers catering (inclusief schoonmaken; twee scenario's).
4. tROM-deelnemers gewerkt aan treinen (twaalf scenario's).
5. tROM-deelnemers niet gewerkt aan treinen (tweescenario's).
6. Personen met incidentele aanwezigheid bij tROM (medewerkers NedTrain, gemeente Tilburg, Nederlands Spoorwegmuseum (NSM); drie scenario's).

Voor de risicobeoordeling kan de blootstellingsinformatie zoals deze is gepresenteerd in Tabel 7 (zie ook Bijlage A van Ter Burg et al. 2018) voor de groep-scenariocombinaties worden samengevat door categorieën te definiëren op basis van de aard van inhalatieblootstelling aan chroom-6. De categorieën zijn:

- A. mogelijk directe blootstelling aan chroom-6;
- B. aannemelijke achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling);
- C. mogelijk kortdurende achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling); en
- D. verwaarloosbaar geachte blootstelling aan chroom-6 (zie Tabel 7).

Opgemerkt wordt dat de categorieën betrekking kunnen hebben op zowel trajectbegeleiders als tROM-deelnemers. De risicobeoordeling wordt uitgevoerd voor een dagelijkse blootstelling gedurende perioden van toenemende duur, enkele dagen, enkele weken, enkele maanden en een jaar of langer. Met uitzondering van groep 6 blijkt dat de aard van inhalatieblootstelling ook overeenkomt met de aard van dermale of orale blootstelling. Om deze reden kan de categorisering ook worden toegepast voor gezondheidseffecten waarvoor de dermale en/of orale route van belang is. Indien er huidcontact was, is het voor de risicobeoordeling aannemelijk geacht dat er hand-neuscontact en hand-mondcontact konden plaatsvinden.

Zoals gezegd, is de enige uitzondering op deze categorisering groep 6. Dit is vanwege de specifiek incidentele blootstelling. Het kan echter niet worden uitgesloten dat deze incidentele blootstelling meerdere malen met wisselende tussenperiodes kan hebben plaatsgevonden. Daarom is de risicobeoordeling voor groep 6 apart behandeld.

Tabel 7. Overzicht van werkzaamheden op basis van groep-scenariocombinaties ingedeeld in categorieën.

Trajectbegeleiders en/of tROM-deelnemers		
Werkzaamheden	Categorie	Beschrijving categorie
Onder andere schuren, vegen, perslucht, krabben, stralen, instructie en voordoen	A	Mogelijk directe blootstelling aan chroom-6
Onder andere montage, verven, afplakken, andere werkzaamheden in treinloods	B	Aannemelijke achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling)
Onder andere presentie nagaan, lunch bestellingen, werkzaamheden niet in treinloods	C	Mogelijk kortdurende achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling)
Onder andere kantoorwerkzaamheden, catering/schoonmaken	D	Verwaarloosbaar geachte blootstelling aan chroom-6
Incidenteel blootgestelden (groep 6)		
Werkzaamheden	Categorie	Beschrijving categorie
Technisch werk	A	Mogelijk directe blootstelling aan chroom-6 (huidblootstelling was indirect)
Werkvloer inspectie en bezoek	B	Aannemelijke achtergrondblootstelling aan chroom-6 tijdens een werkdag (indirecte blootstelling)
Alleen kantoor	D	Verwaarloosbaar geachte blootstelling aan chroom-6

Een algemene constatering voor de risicobeoordeling is dat de wijze van mogelijke blootstelling aan chroom-6 binnen het re-integratieproject tROM, als gevolg van onder andere machinaal schuren, krabben en vegen, afwijkt van de in de literatuur beschreven blootstelling aan chroom-6 bij de werkers. In de literatuur worden vooral industriële toepassingen met hoge chroomconcentraties (langdurig gemiddelde in orde grootte van 0,5-1 mg/m³) beschreven, zoals galvaniseren, gieten, smelten en chroomproductie. Dit bemoeilijkt het vergelijken van de

blootstelling op de tROM-locatie met de informatie uit het literatuuronderzoek (Palmen et al. 2018).

Verder wordt opgemerkt dat het type chroom-6-verbinding zoals dit aanwezig is in de verven op de treinen niet altijd overeenkomt met het type chroom-6-verbinding waarvoor in de literatuur de relatie tussen een relevant gezondheidseffect en blootstelling aan chroom-6 wordt beschreven. Het is niet bekend of er verschillen in potentie zijn tussen de chroom-6-verbindingen voor het veroorzaken van strottenhoofdkanker. Voor longkanker heeft de Gezondheidsraad een advies gegeven geen onderscheid te maken tussen verschillende chroom-6-verbindingen (Palmen et al. 2018). Dit advies wordt ook opgevolgd voor strottenhoofdkanker in het huidige rapport.

6.3 Risicobeoordeling strottenhoofdkanker

6.3.1 *Achtergrondinformatie over strottenhoofdkanker*

De larynx ofwel het strottenhoofd is het orgaan in de hals dat betrokken is bij de ademhaling, bescherming van de luchtpijp en het produceren van geluid. Het strottenhoofd bevindt zich op het punt in de keel waar luchtwegen en het darmkanaal worden gescheiden. Strottenhoofdkanker wordt geschaard onder de groep hoofd-halskankers.

Studies naar onderliggende mechanismen zijn in de literatuur niet aangetroffen. Over het mechanisme voor het ontstaan van longtumoren merkt de Gezondheidsraad (Gezondheidsraad 2016b) op dat 'chroom VI-verbindingen op meerdere manieren schade kunnen toebrengen aan het DNA' en concludeert dat 'de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit voornamelijk non-stochastisch zijn, maar echter ook stochastisch kunnen zijn'. Voorzichtigheidshalve, zoals aangegeven in haar leidraad, kiest de commissie bij haar risicoberekening voor het worstcasescenario en neemt zij het stochastisch genotoxisch mechanisme als uitgangspunt. Evenals voor longkanker wordt voorzichtigheidshalve aangenomen dat ook een stochastisch genotoxisch mechanisme ten grondslag ligt aan het ontstaan van strottenhoofdkanker bij blootstelling aan chroom-6.

De belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van hoofd-halskanker zijn roken, alcohol en blootstelling aan het humaan papillomavirus (HPV), waarbij de relevantie van de risicofactoren verschilt per lokalisatie in het hoofd-hals gebied. Strottenhoofdkanker is lange tijd de meest voorkomende vorm van hoofd-halskanker geweest. De incidentie van strottenhoofdkanker neemt af, wat mogelijk te verklaren is doordat steeds minder mensen roken¹.

In de periode 2007-2016 was de incidentie van strottenhoofdkanker en hypofarynxkanker (onderste keelholte) 5,4 per 100.000 mensen, en was de prevalentie 28,9 per 100.000 mensen (NB: gegevens over alleen strottenhoofdkanker zijn niet gegeven²). Tumorstrooming treedt vaak op na een latentieperiode, echter de latentietijd is voor strottenhoofdkanker zelf niet bekend. Voor luchtwegkankers, waaronder ook strottenhoofdkanker wordt geschaard door Brown et al., wordt

¹ <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>

² <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>

aangenomen dat de latentietijd varieert tussen de 10 en 50 jaar (Brown et al. 2012).

In de Europese lijst van beroepsziekten 'Information notices on occupational diseases' (EC 2009) wordt strottenhoofdkanker niet genoemd in relatie tot blootstelling aan chroom-6.

6.3.2 *Strottenhoofdkanker en blootstelling aan chroom-6*

In paragraaf 4.1.5.1.3 wordt de relatie tussen chroom-6-blootstelling en strottenhoofdkanker uitvoerig beschreven. Er is (beperkt) bewijs uit humane studies dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen strottenhoofdkanker kan veroorzaken bij mensen. De onderbouwing komt vooral uit een artikel van Hall et al. 2019., waarin een nested case-control studie is uitgevoerd. Er werd een statistisch significant verhoogd risico voor strottenhoofdkanker gevonden voor werknemers blootgesteld aan chroom-6 (OR 1,4; 95% CI 1,1-1,8). Het meest (significant) verhoogde risico werd gevonden in de analyse voor cumulatieve blootstelling (>75 %tiel), namelijk een OR van 1,9 (CI 1,2-3,0). Opvallend in de studie door Hall et al. is dat in een subgroep van werknemers die alleen blootstonden aan chroom-6-verbindingen, in tegenstelling tot blootstelling aan chroom-6 en nikkel, sterkere effecten werden genoteerd. Dit kan mogelijk worden verklaard door de werkzaamheden binnen de groep blootgesteld aan alleen chroom-6, waarbij grotere deeltjes kunnen vrijkomen. Beroepen die door Hall et al. worden genoemd zijn onder andere metselaar, tegelzetter, leerlooier en schilder. De hypothese is dat deze grotere deeltjes kunnen neerslaan in de bovenste luchtwegen, inclusief het strottenhoofd. Wel wordt opgemerkt dat blootstelling aan andere stoffen of deeltjes (anders dan chroom-6 en/of nikkel) kon plaatvinden.

Dierexperimentele studies suggereren dat chroom-6 voornamelijk een sterke carcinogene potentie heeft in de weefsels die in direct contact komen met chroom-6, en daarmee een 'site-of-contact' carcinogene stof is. Inhalatieblootstelling aan chroom-6 resulteert in directe blootstelling van het strottenhoofd en het strottenhoofd is daarmee een 'site of contact'. Depositie van stofdeeltjes in het strottenhoofd geldt met name voor deeltjes groter dan >10 µm (Casarett and Doull's; ECHA 2013b; Miksche and Lewalter 1997; Sabty-Daily et al. 2005).

Op basis van de wetenschappelijke literatuur kunnen de volgende 'handvatten' worden beschreven voor chroom-6-blootstelling en strottenhoofdkanker.

- Drempelwaarde: uit voorzorg wordt een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme aangenomen. Voor de risicobeoordeling betekent dit dat er geen drempelwaarde (ondergrens) bestaat voor het risico op strottenhoofdkanker.
- Route: strottenhoofdkanker kan optreden na inhalatieblootstelling. Hand-mondcontact en hand-neuscontact zouden kunnen bijdragen aan de blootstelling aan het strottenhoofd.
- Hoogte: omdat wordt uitgegaan van een stochastisch werkingsmechanisme kan elke blootstelling aan chroom-6 leiden tot strottenhoofdkanker.

- Frequentie/duur: hoe vaker en hoe langer de blootstelling duurt, hoe hoger het risico op strottenhoofdkanker.
- Patroon piek/chronisch: bij risicobeoordelingen van kankerverwekkende stoffen wordt de cumulatieve blootstelling als dosismaat gehanteerd.
- Volgtijdelijk: de blootstelling aan chroom-6 moet voorafgaan aan het ontstaan van strottenhoofdkanker.
- Testen die causaliteit ondersteunen: strottenhoofdkanker is een zeldzaam type kanker; mogelijke risicofactoren zijn roken, overmatig alcoholgebruik, blootstelling aan het humaan papillomavirus (HPV; wordt niet vaak in verband gebracht met strottenhoofdkanker) en blootstelling aan bepaalde chemische stoffen, al dan niet werkgerelateerd (lasrook, metaalbewerkingsvloeistoffen, verfdampen, houtstof¹). Het is niet mogelijk om te bepalen of strottenhoofdkanker kan zijn veroorzaakt door chroom-6-blootstelling en/of door andere factoren.
- Reversibiliteit: strottenhoofdkanker is een irreversibel effect.

6.3.3 *Uitgangspunten voor risicobeoordeling van strottenhoofdkanker ten gevolge van blootstelling aan chroom-6 bij tROM*

- In navolging op de risicobeoordeling voor longkanker, wordt ervan uitgegaan dat een stochastisch genotoxisch (geen drempelwaarde) mechanisme ten grondslag ligt aan de vorming van tumoren in het strottenhoofd bij blootstelling aan chroom-6.
- Aangenomen wordt dat de cumulatieve chroom-6-dosis via inhalatie (dat wil zeggen de totale dosis waaraan een werker gedurende zijn leven is blootgesteld) de relevante dosismaat is voor het ontstaan van strottenhoofdkanker. De cumulatieve dosis wordt groter naarmate de blootstellingsconcentratie, -frequentie, -duur en/of het aantal dienstjaren toeneemt.
- Strottenhoofdkanker kan optreden na inhalatieblootstelling. Door hand-mondcontact en hand-neuscontact is het mogelijk dat chroom-6-blootstelling aan het strottenhoofd kan plaatsvinden. Het is niet aannemelijk dat de bijdrage significant zal zijn ten opzichte van de inhalatieblootstelling.
- Vanwege het ontbreken van informatie over een dosis-responsrelatie is de risicobeoordeling voor blootstelling aan chroom-6 voor het eindpunt strottenhoofdkanker alleen kwalitatief uitvoerbaar.

6.3.4 *Risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker*

6.3.4.1 *Categorieën A, B, C en groep 6*

Omdat elke blootstelling aan chroom-6, hoe laag ook, een zeker risico op strottenhoofdkanker met zich meebrengt, wordt geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat strottenhoofdkanker kan optreden als gevolg van de chroom-6-blootstelling op de tROM-locatie voor de groep-scenariocombinaties. Het risico op strottenhoofdkanker bij een gelijke duur van blootstelling zal voor categorie A hoger zijn dan voor B, en voor B hoger zijn dan voor C.

¹ <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>

Aangezien er geen kwantitatieve ijkpunten zijn voor de blootstellingsconcentratie, kan geen uitspraak worden gedaan over hoe groot of klein dat risico is. De lengte van de werkduur binnen het re-integratieproject tROM werd gekenmerkt door een grote variatie. De cumulatieve chroom-6-dosis is bepalend voor het risico op strottenhoofdkanker. Het risico op strottenhoofdkanker is bij een blootstelling gedurende een paar dagen zeer klein en neemt lineair toe naarmate de werkdagen toenemen.

Omdat men in groep 6 incidenteel is blootgesteld en er geen informatie is met betrekking tot de frequentie van blootstelling, kan er geen uitspraak worden gedaan over hoe het risico voor deze groep zich verhoudt tot de categorieën A, B en C.

Zie Tabel 8 voor een overzicht van de inschaling van dit gezondheidseffect.

Tabel 8. De waarschijnlijkheid dat strottenhoofdkanker kan optreden als gevolg van blootstelling aan chroom-6 op de tROM-locatie.

Categorie	Dagen	Weken	Maanden	Een jaar of langer
A	●●●	●●●	●●●	●●●
B	●●●	●●●	●●●	●●●
C	●●●	●●●	●●●	●●●
D	○	○	○	○
Groep 6-1	●●●			
Groep 6-2	●●●			

Hoe waarschijnlijk is het dat de blootstelling aan chroom-6 op de locatie van het re-integratieproject tROM strottenhoofdkanker kan veroorzaken?

- Waarschijnlijk (N.B. zegt niets over de kans dat een individu strottenhoofdkanker krijgt).
- Tussen waarschijnlijk en onwaarschijnlijk.
- Onwaarschijnlijk.
- Kan niet optreden omdat geen blootstelling aan chroom-6 heeft plaatsgevonden.
- ? Er kan geen uitspraak worden gedaan over de waarschijnlijkheid dat een gezondheidseffect kan optreden.

7 Discussie en conclusie risicobeoordeling

De actualisatie van de ziekten/gezondheidseffecten van werkgerelateerde blootstelling aan chroom-6 heeft geleid tot één aanvulling, namelijk chroom-6-blootstelling wordt ervan verdacht strottenhoofdkanker te kunnen veroorzaken. Evenals in 2018 is ook nu besloten alleen een risicobeoordeling uit te voeren voor eindpunten waarvoor een causale relatie bewezen wordt geacht, dan wel verdacht is. Om die reden is alleen voor strottenhoofdkanker een aanvullende risicobeoordeling uitgevoerd. Net als in de eerdere rapportage in 2018 (Ter Burg et al. 2018) gelden feitelijk dezelfde onzekerheden en discussiepunten. De meest relevante worden kort besproken in relatie tot de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker.

De centrale vraag van het huidige onderzoek kan worden geformuleerd als: Hoe waarschijnlijk is het dat de blootstelling aan chroom-6 op de locatie van het re-integratieproject tROM strottenhoofdkanker kan veroorzaken? Waar benodigde informatie voor de risicobeoordeling van strottenhoofdkanker niet beschikbaar was, is op basis van de ervaring en de deskundigheid van de onderzoekers zo goed mogelijk ingeschat op welke wijze het ontstaan van strottenhoofdkanker afhankelijk is van de wijze van de blootstelling.

Voor longkanker is bekend dat het via een niet-stochastisch werkingsmechanisme kan ontstaan, maar er is ook een stochastisch mechanisme mogelijk. Voorzichtigheidshalve wordt door de Gezondheidsraad aangenomen dat chroom-6 longkanker induceert via een stochastisch mechanisme. Hiermee wordt verondersteld dat elke blootstelling, hoe laag ook, kan leiden tot longkanker. Dit uitgangspunt heeft directe relevantie voor de uitspraak over de waarschijnlijkheid dat chroom-6-blootstelling leidt tot longkanker. Immers, als er blootstelling aan chroom-6 is, moet worden aangenomen dat het zeer waarschijnlijk is dat die blootstelling kan leiden tot verhoging van het risico op longkanker en dus tot longkanker. Er zijn geen aanwijzingen dat het ontstaansmechanisme voor strottenhoofdkanker anders is dan voor longkanker. Daarom is de aanname van een stochastisch mechanisme voorzichtigheidshalve ook als uitgangspunt genomen bij de beoordeling van strottenhoofdkanker.

Mechanistisch gezien wordt aangenomen dat chroom-6 voornamelijk een sterk carcinogene potentie heeft in de weefsels die in direct contact komen met chroom-6, de zogenoemde 'site-of-contact'. Uit de literatuur blijkt dat deeltjes (en aerosolen) die in het strottenhoofd terechtkomen aan bepaalde afmetingen moeten voldoen. Kleinere deeltjes (< 10 µm; de respirabele fractie) zullen dieper in de longen terechtkomen, terwijl grotere deeltjes (> 10 µm; de inhaleerbare fractie) in het strottenhoofd achterblijven. Om die reden wordt verondersteld dat juist bij werkzaamheden waar grovere deeltjes kunnen vrijkomen strottenhoofdkanker relevant kan zijn. Dit lijkt gestaafd te worden door de recente studie van Hall et al. 2019 waar werkzaamheden plaatsvonden waar grotere deeltjes kunnen ontstaan (zie paragraaf 6.3.2); echter hard bewijs hiervoor ontbreekt. De grootte van deeltjes waaraan men tijdens de werkzaamheden die bij tROM werd blootgesteld

is niet vastgesteld, maar het is aannemelijk dat hierbij ook grovere deeltjes zijn vrijgekomen.

In hoeverre blootstelling aan chroom-6 op de tROM-locatie de relevante gezondheidseffecten kan hebben veroorzaakt, hangt af van de specifieke blootstellingscondities: route van blootstelling, blootstellingsintensiteit (concentratie of dosis), -frequentie en -duur (aantal dagen). Voor de tROM-deelnemers van het re-integratieproject tROM konden geen van deze condities goed in kaart worden gebracht.

Vanuit cliëntendossiers is zicht gekregen op het aantal dagen dat men heeft gewerkt bij tROM. tROM-deelnemers konden dagelijks wisselen van werkzaamheden of juist niet aanwezig zijn op de tROM-locatie. Een tROM-deelnemer kan bijvoorbeeld één of meer dagen werkzaam zijn geweest binnen een scenario in categorie A (directe blootstelling door werkzaamheden aan de treinen), vervolgens bijvoorbeeld een periode in categorie C (kortdurende blootstelling aan de achtergrond, omdat de persoon even in de treinloods moest zijn) en daarna weer in categorie A. Ook kwam het voor dat tROM-deelnemers gedurende meerdere perioden aan het project hebben deelgenomen en in de tussenliggende periode activiteiten buiten de tROM-locatie hebben uitgevoerd waarbij geen blootstelling aan chroom-6 heeft plaatsgevonden. Hier is geen rekening mee gehouden in de risicobeoordeling en is uitgegaan van aaneengesloten blootstellingsperioden. Daarom is bewust gekozen voor termen als 'enkele' dagen, weken, maanden en een jaar of langer. Voor een beoordeling van de risico's is, op basis van de ervaring en de deskundigheid van de onderzoekers, ingeschat op welke wijze een gezondheidseffect afhankelijk is van de wijze van blootstelling.

In de risicobeoordeling is voor strottenhoofdkanker geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat strottenhoofdkanker kan optreden als gevolg van de chroom-6-blootstelling op de tROM-locatie (gebruikte terminologie in RIVM-rapport 2018-0167). Dit vertaalt zich naar de conclusie: het is waarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken (N.B. Dit zegt niets over de kans dat een individu het gezondheidseffect krijgt, noch over de kans dat het effect komt door chroom-6) (gebruikte terminologie in RIVM rapport 2018-0164). Het daadwerkelijk ontstaan van strottenhoofdkanker wordt waarschijnlijker naarmate blootstelling aan chroom-6 hoger is geweest en/of langer heeft geduurd. Een totaaloverzicht van de risicobeoordeling wordt gegeven in onderstaande Tabel 9. De conclusies die worden gegeven in de tabel beschrijven of de blootstelling bij tROM zodanig was dat de ziekte kan ontstaan. Voor effecten op de vruchtbaarheid en op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht is geoordeeld dat het onduidelijk is of deze effecten door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt in mensen (betreft de intrinsieke gevaarseigenschappen). Desondanks is in navolging van de classificatie van de Gezondheidsraad (2016) in categorie 1B (stoffen waarvan wordt verondersteld dat zij toxisch zijn voor de menselijke voortplanting) ook voor deze effecten een risicobeoordeling uitgevoerd voor de blootstelling bij tROM.

Tabel 9. Overzicht van de conclusie met betrekking tot de risicobeoordeling van chroom-6-blootstelling bij tROM.

Ziekte/gezondheids-effect	Blootstelling aan chroom-6 bij tROM			
	a: mogelijk directe blootstelling	b: aannemelijke achtergrond-blootstelling	c: mogelijk kortdurende achtergrond-blootstelling	d: verwaarloosbare blootstelling
Longkanker	●●●	●●●	●●●	○
Neus- en neusbijholtekanker	●●●	●●●	●●●	○
Maagkanker ¹	●●●	●●●	●●●	○
Strottenhoofdkanker ¹	●●●	●●●	●●●	○
Chroom-6-gerelateerd allergisch contacteczeem	●●●	●●●	●	○
Chroom-6-gerelateerde allergische astma en rhinitis	●●●	●●● / ●● *	●●●	○
Chronische longziekten	dagen/weken/maanden: ●	dagen/weken/maanden: ●	dagen/weken/maanden: ●	○
	jaar of langer: ●●●	jaar of langer: ?	jaar of langer: ?	
Perforatie neus-tussenschot door chroomzweren	dagen/weken: ●●	dagen/weken: ●●	●	○
	maanden/jaar of langer: ●●●	maanden/jaar of langer: ●●●		
Effecten op vruchtbaarheid	dagen: ●	dagen: ●	●	○
	weken/maanden/jaar of langer: ?	weken/maanden/jaar of langer: ?		
Effecten op ontwikkeling van ongeboren vrucht	?	?	●	○

Legenda:

- Het is waarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken. (N.B. Dit zegt niets over de kans dat een individu het gezondheidseffect krijgt, noch over de kans dat het effect komt door chroom-6.)
- Het is tussen waarschijnlijk en onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken.
- Het is onwaarschijnlijk dat de blootstelling aan chroom-6 bij tROM dit gezondheidseffect kan veroorzaken.
- ? Er kan *geen uitspraak* worden gedaan over de waarschijnlijkheid dat een gezondheidseffect kan optreden.
- Dit gezondheidseffect kan niet optreden omdat de blootstelling aan chroom-6 verwaarloosbaar was.
- * De risicobeoordeling ●● geldt hier voor personen die incidenteel op de tROM-locatie aanwezig waren.

¹ Voor maagkanker en strottenhoofdkanker is er wel verdenking, maar is er beperkt bewijs uit wetenschappelijk onderzoek dat deze gezondheidseffecten kunnen ontstaan als gevolg van chroom-6 blootstelling.

8 Referenties

- Acharya, S., K. Mehta, S. Krishnan and C.V. Rao. 2001. 'A subtoxic interactive toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats', *Alcohol*, 23: 99-108.
- Adachi, S. 1987. '[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*, 29: 17-33.
- Adachi, S., H. Yoshimura, H. Katayama and K. Takemoto. 1986. '[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*, 28: 283-7.
- Alderson, M.R., N.S. Rattan and L. Bidstrup. 1981. 'Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain', *Br J Ind Med*, 38: 117-24.
- Amadi, C.N., Z.N. Igweze and O.E. Orisakwe. 2017. 'Heavy metals in miscarriages and stillbirths in developing nations', *Middle East Fertility Society Journal*, 22: 91-100.
- Aruldas, M.M., S. Subramanian, P. Sekar, G. Vengatesh, G. Chandrahasan, P. Govindarajulu and M.A. Akbarsha. 2005. 'Chronic chromium exposure-induced changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffroy)', *Hum Reprod*, 20: 2801-13.
- Aschengrau, A., S. Zierler and A. Cohen. 1993. 'Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes', *Arch Environ Health*, 48: 105-13.
- ATSDR. 2008. 'Case Studies in Environmental Medicine (CSEM), Chromium Toxicity', *WB 1466*, December 18, 2008.
- ATSDR. 2012. 'Toxicological profile for chromium', *Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services*.
- Axelsson, G., R. Rylander and A. Schmidt. 1980. 'Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers', *Br J Ind Med*, 37: 121-7.
- Banu, S.K., J.A. Stanley, K.K. Sivakumar, J.A. Arosh and R.C. Burghardt. 2016. 'Resveratrol protects the ovary against chromium-toxicity by enhancing endogenous antioxidant enzymes and inhibiting metabolic clearance of estradiol', *Toxicol Appl Pharmacol*, 303: 65-78.
- Banu, S.K., J.A. Stanley, K.K. Sivakumar, J.A. Arosh, R.J. Taylor and R.C. Burghardt. 2017. 'Chromium VI - Induced developmental toxicity of placenta is mediated through spatiotemporal dysregulation of cell survival and apoptotic proteins', *Reprod Toxicol*, 68: 171-90.
- Banu, S.K., J.A. Stanley, R.J. Taylor, K.K. Sivakumar, J.A. Arosh, L. Zeng, S. Pennathur and V. Padmanabhan. 2018. 'Sexually Dimorphic Impact of Chromium Accumulation on Human Placental Oxidative Stress and Apoptosis', *Toxicol Sci*, 161: 375-87.

- Beaumont, J.J., R.M. Sedman, S.D. Reynolds, C.D. Sherman, L.H. Li, R.A. Howd, M.S. Sandy, L. Zeise and G.V. Alexeeff. 2008. 'Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water', *Epidemiology*, 19: 12-23.
- Behari, J., S.V. Chandra and S.K. Tandon. 1978. 'Comparative toxicity of trivalent and hexavalent chromium to rabbits. III. Biochemical and histological changes in testicular tissue', *Acta Biol Med Ger*, 37: 463-8.
- Birk, T., K.A. Mundt, L.D. Dell, R.S. Luippold, L. Miksche, W. Steinmann-Steiner-Haldenstaett and D.J. Mundt. 2006. 'Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998', *J Occup Environ Med*, 48: 426-33.
- Boice, J.D., Jr., D.E. Marano, J.P. Fryzek, C.J. Sadler and J.K. McLaughlin. 1999. 'Mortality among aircraft manufacturing workers', *Occup Environ Med*, 56: 581-97.
- Bonde, J.P. 1993. 'The risk of male subfecundity attributable to welding of metals. Studies of semen quality, infertility, fertility, adverse pregnancy outcome and childhood malignancy', *Int J Androl*, 16 Suppl 1: 1-29.
- Bonde, J.P. and E. Ernst. 1992. 'Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium', *Hum Exp Toxicol*, 11: 259-63.
- Borneff, J., K. Engelhardt, W. Griem, H. Kunte and J. Reichert. 1968. '[Carcinogens in water and soil. XXII. Experiment with 3,4-benzopyrene and potassium chromate in mice drink]', *Arch Hyg Bakteriol*, 152: 45-53.
- Bovet, P., M. Lob and M. Grandjean. 1977. 'Spirometric alterations in workers in the chromium electroplating industry', *Int Arch Occup Environ Health*, 40: 25-32.
- Bregnbak, D., J.D. Johansen, M.S. Jellesen, C. Zachariae, T. Menné and J.P. Thyssen. 2015. 'Chromium allergy and dermatitis: prevalence and main findings', *Contact Dermatitis*, 73: 261-80.
- Brieger, H. 1920. 'The symptoms of acute chromate poisoning', *Z Exper Path Therap*, 21: 393-408.
- Brinton, H.P., E.S. Frasier and A.L. Koven. 1952. 'Morbidity and mortality experience among chromate workers', *Public Health Rep*, 67: 835-47.
- Brown, T., A. Darnton, L. Fortunato, L. Rushton and Group British Occupational Cancer Burden Study. 2012. 'Occupational cancer in Britain. Respiratory cancer sites: larynx, lung and mesothelioma', *Br J Cancer*, 107 Suppl 1: S56-70.
- Bucher, J. R. 2007. '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', *Toxic Rep Ser*: 1-g4.
- Bureau., European Chemicals. 2005. 'European Union Risk Assessment Report. Chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate and potassium dichromate Risk Assessment. ', *EUR Report No. 201508 EN. ECB*.
- Casalegno, C., O. Schifanella, E. Zennaro, S. Marroncelli and R. Briant. 2015. 'Collate literature data on toxicity of Chromium (Cr) and Nickel (Ni) in experimental animals and humans', *EFSA Supporting Publications*.

- Casarett and Doull's. *Toxicology: the basic science of poisons* (McGraw-Hill Medical).
- Chowdhury, A.R. 1995. 'Spermatogenic and steroidogenic impairment after chromium treatment in rats', *Indian J Exp Biol*, 33: 480-4.
- Clochesy, J.M. 1984. 'Chromium ingestion: a case report', *J Emerg Nurs*, 10: 281-2.
- Cohen S.R., David D.M. and Kramkowski R.S. 1974. 'Clinical manifestations of chromic acid toxicity: Nasal lesions in electroplate workers. ', *Cutis*, 13: 558-68.
- Collins, B.J., M.D. Stout, K.E. Levine, G.E. Kissling, R.L. Melnick, T.R. Fennell, R. Walden, K. Abdo, J.B. Pritchard, R.A. Fernando, L.T. Burka and M.J. Hooth. 2010. 'Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium following similar oral doses to male F344/N rats and female B6C3F1 mice', *Toxicol Sci*, 118: 368-79.
- Comiati, V., M.L. Scapellato, E. Alexandre, T. Volo, D. Borsetto, M. Carrieri, E. Emanuelli and D. Cazzador. 2017. 'Sinonasal cancer in a worker exposed to chromium in an unusual industrial sector', *Med Lav*, 108: 477-81.
- Costa, M. 1997. 'Toxicity and carcinogenicity of Cr(VI) in animal models and humans', *Crit Rev Toxicol*, 27: 431-42.
- Crump, C., K. Crump, E. Hack, R. Luippold, K. Mundt, E. Liebig, J. Panko, D. Paustenbach and D. Proctor. 2003. 'Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality', *Risk Anal*, 23: 1147-63.
- Davidson, T., T. Kluz, F. Burns, T. Rossman, Q. Zhang, A. Uddin, A. Nadas and M. Costa. 2004. 'Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice', *Toxicol Appl Pharmacol*, 196: 431-7.
- Davies, J.M., D.F. Easton and P.L. Bidstrup. 1991. 'Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers', *Br J Ind Med*, 48: 299-313.
- De Flora, S. 2000. 'Threshold mechanisms and site specificity in chromium(VI) carcinogenesis', *Carcinogenesis*, 21: 533-41.
- De Lucca, R.C., P.L. Dutrey, M.E. Villarino and A.M. Ubios. 2009. 'Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats', *Exp Toxicol Pathol*, 61: 347-52.
- Deng, Y., M. Wang, T. Tian, S. Lin, P. Xu, L. Zhou, C. Dai, Q. Hao, Y. Wu, Z. Zhai, Y. Zhu, G. Zhuang and Z. Dai. 2019. 'The Effect of Hexavalent Chromium on the Incidence and Mortality of Human Cancers: A Meta-Analysis Based on Published Epidemiological Cohort Studies', *Front Oncol*, 9: 24.
- Derelanko, M.J., W.E. Rinehart, R.J. Hilaski, R.B. Thompson and E. Loser. 1999. 'Thirteen-week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide and basic chromium sulfate', *Toxicol Sci*, 52: 278-88.
- Diaz-Mayans, J., R. Laborda and A. Nunez. 1986. 'Hexavalent chromium effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino rats', *Comp Biochem Physiol C*, 83: 191-5.
- Dulgergil, C.T., E.O. Erdemir, E. Ercan and A. Erdemir. 2007. 'An industrial dental-erosion by chromic Acid: a case report', *Eur J Dent*, 1: 119-22.

- EC. 2009. 'Information notices on occupational diseases'. In.
- EC. 2016. '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.*
- ECHA. 2013a. '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).*
- ECHA. 2013b. 'Services to support the assessment of remaining cancer risks related to the use of chromium- and arsenic-containing substances in Applications for Authorisation. FINAL REPORT FOR HEXAVALENT CHROMIUM'. In. Helsinki: European Chemicals Agency (ECHA).
- Edeer D and Martin CW. 2010. 'Occupational Dental Erosion. Richmond, BC: WorksafeBC Evidence-Based Practice Group'; http://worksafebc.com/health_care_providers/Assets/PDF/occupational_dental_erosion.pdf.
- EFSA. 2014. 'Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water', *EFSA Journal*, 12.
- El-Demerdash, F.M., A.B. Jebur, H.M. Nasr and H.M. Hamid. 2019. 'Modulatory effect of *Turnera diffusa* against testicular toxicity induced by fenitrothion and/or hexavalent chromium in rats', *Environ Toxicol*, 34: 330-39.
- Elsaieed, E.M. and S.A. Nada. 2002. 'Teratogenicity of hexavalent chromium in rats and the beneficial role of ginseng', *Bull Environ Contam Toxicol*, 68: 361-8.
- Enterline, P.E. 1974. 'Respiratory cancer among chromate workers', *J Occup Med*, 16: 523-6.
- Ernst, E. 1990. 'Testicular toxicity following short-term exposure to tri- and hexavalent chromium: an experimental study in the rat', *Toxicol Lett*, 51: 269-75.
- Ernst, E. and J.P. Bonde. 1992. 'Sex hormones and epididymal sperm parameters in rats following sub-chronic treatment with hexavalent chromium', *Hum Exp Toxicol*, 11: 255-8.
- Falcone, L.M., A. Erdely, R. Salmen, M. Keane, L. Battelli, V. Kodali, L. Bowers, A.B. Stefaniak, M.L. Kashon, J.M. Antonini and P.C. Zeidler-Erdely. 2018. 'Pulmonary toxicity and lung tumorigenic potential of surrogate metal oxides in gas metal arc welding-stainless steel fume: Iron as a primary mediator versus chromium and nickel', *PLoS ONE*, 13.
- Fang, J.Y., T.H. Wu, C H. Huang, P.W. Wang, C.C. Chen, Y.C. Wu and T.L. Pan. 2013. 'Proteomics reveals plasma profiles for monitoring the toxicity caused by chromium compounds', *Clin Chim Acta*, 423: 23-31.
- Franchini, I. and A. Mutti. 1988. 'Selected toxicological aspects of chromium(VI) compounds', *Sci Total Environ*, 71: 379-87.
- Frentzel-Beyme, R. 1983. 'Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric European epidemiological study', *J Cancer Res Clin Oncol*, 105: 183-8.

- Gatto, N.M., M.A. Kelsh, D.H. Mai, M. Suh and D.M. Proctor. 2010. 'Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis', *Cancer Epidemiol*, 34: 388-99.
- Gezondheidsraad. 2001. 'Chromium VI and its compounds; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification', *The Hague: Health Council of the Netherlands*, publication no. 2001/01OSH.
- Gezondheidsraad. 2008. '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'. In.
- Gezondheidsraad. 2016a. 'Chromium VI compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification', *The Hague: Health Council of the Netherlands*, publication no. 2016/04.
- Gezondheidsraad. 2016b. 'Hexavalent chromium compounds. Healthbased calculated cancer risk values', *The Hague: Health Council of the Netherlands*, publication no. 2016/13E.
- Gibb, H.J., P.S. Lees, P.F. Pinsky and B.C. Rooney. 2000. 'Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers', *Am J Ind Med*, 38: 127-31.
- Gibb, H.J., P.S. Lees, J. Wang and K. Grace O'Leary. 2015. 'Extended followup of a cohort of chromium production workers', *Am J Ind Med*, 58: 905-13.
- Glaser U., D. Hochrainen, H. Kloppel, W. Kordel and H. Kuhnen. 1984. 'Inhalation studies with Wistar rats and pathophysiological effects of chromium', *Berlin*, D-1 UFOPLAN F+E 10606007/2.
- Glaser, U., D. Hochrainer, H. Kloppel and H. Kuhnen. 1985. 'Low level chromium (VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats', *Arch Toxicol*, 57: 250-6.
- Glaser, U., D. Hochrainer, H. Kloppel and H. Oldiges. 1986. 'Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats', *Toxicology*, 42: 219-32.
- Glaser, U., D. Hochrainer and D. Steinhoff. 1990. 'Investigation of Irritating Properties of Inhaled CrVI with Possible Influence on Its Carcinogenic Action', in Norbert H. Seemayer and Wolfgang Hadnagy (eds.), *Environmental Hygiene II* (Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg).
- Gomes, E.R. 1972. 'Incidence of chromium-induced lesions among electroplating workers in Brazil', *IMS Ind Med Surg*, 41: 21-5.
- Gupta, B.N. 1990. 'Occupational diseases of teeth', *J Soc Occup Med*, 40: 149-52.
- Hall, A.L., H. Kromhout, J. Schuz, S. Peters, L. Portengen, R. Vermeulen, A. Agudo, W. Ahrens, P. Boffetta, P. Brennan, C. Canova, D.I. Conway, M.P. Curado, A.W. Daudt, L. Fernandez, M. Hashibe, C.M. Healy, I. Holcatova, K. Kjaerheim, R. Koifman, P. Lagiou, D. Luce, G.J. Macfarlane, A. Menezes, G. Menvielle, J. Polesel, H. Ramroth, L. Richiardi, I. Stucker, P. Thomson, M. Vilensky, V. Wunsch-Filho, A.L. Yuan-Chin, A. Znaor, K. Straif and A. Olsson. 2019. 'Laryngeal Cancer Risks in Workers Exposed to Lung Carcinogens: Exposure-Effect Analyses Using a Quantitative Job Exposure Matrix', *Epidemiology*.

- Hanslian, L., J. Navratil and J. Jurak. 1967. 'Damage to the upper respiratory tract by a chromic acid aerosol', *Pracovní Lékarství*, 19: 294-98.
- Heringa, M.B. and P. Janssen. 2018. 'Achtergrondinformatie over chroom-6: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam. RIVM Rapport 2018-0051'. In.
- Hernberg, S., P. Westerholm, K. Schultz-Larsen, R. Degerth, E. Kuosma, A. Englund, U. Engzell, H.S. Hansen and P. Mutanen. 1983. 'Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden', *Scand J Work Environ Health*, 9: 315-26.
- Hessel, E.V.S., Y.C.M. Staal, A.H. Piersma and J. Ezendam. 2018. 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling. RIVM rapport 2018-0166'. In.
- Hessel, E.V.S., S. den Braver,, J. Ezendam, Y.C.M, Staal, A.H. Piersma, N. Palmen, V. van de Weijgert, W. ter Burg, Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij de POMS-locaties RIVM-rapport 2020-0019'. In.
- Hjollund, N.H., J.P. Bonde, T.K. Jensen, T.B. Henriksen, A.M. Andersson, H.A. Kolstad, E. Ernst, A. Giwercman, N.E. Skakkebaek and J. Olsen. 2000. 'Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders', *Scand J Work Environ Health*, 26: 187-92.
- HSE. 1997. 'Asthmagen? Critical assessments of the evidence for agents implicated in occupational asthma', *Health and Safety Executive*.
- Hu, G., T. Wang, J. Liu, Z. Chen, L. Zhong, S. Yu, Z. Zhao, M. Zhai and G. Jia. 2017. 'Serum protein expression profiling and bioinformatics analysis in workers occupationally exposed to chromium (VI)', *Toxicol Lett*, 277: 76-83.
- Hueper, W.C. 1961. 'Environmental carcinogenesis and cancers', *Cancer Res*, 21: 842-57.
- Hueper, W.C. and W.W. Payne. 1962. 'Experimental studies in metal carcinogenesis. Chromium, nickel, iron, arsenic', *Arch Environ Health*, 5: 445-62.
- Huvinen, M. and E. Pukkala. 2016. 'Cause-specific mortality in Finnish ferrochromium and stainless steel production workers', *Occup Med (Lond)*, 66: 241-6.
- IARC. 1980. 'Chromium and chromium compounds', *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1980*;, 23: 205-323.
- IARC. 1990. 'Chromium, nickel and welding', *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1990*;, 49: 1-648.
- IARC. 2012. '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*: 147-68.
- Ikarashi, Y., T. Tsuchiya and A. Nakamura. 1992. 'Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay', *Toxicol Lett*, 62: 53-61.

- IRAS. 2018. 'Blootstelling aan chroom-6 bij het re-integratieproject tROM.'
- Iseron, K.V., W. Banner, R.C. Froede and M.R. Derrick. 1983. 'Failure of dialysis therapy in potassium dichromate poisoning', *J Emerg Med*, 1: 143-9.
- Islam, L.N., F. Rahman and A. Hossain. 2019. 'Serum Immunoglobulin Levels and Complement Function of Tannery Workers in Bangladesh', *J Health Pollut*, 9: 190308.
- Itoh, T., K. Takahashi and T. Okubo. 1996. '[Mortality of chromium plating workers in Japan--a 16-year follow-up study]', *J uoeh*, 18: 7-18.
- Ivankovic, S. and R. Preussman. 1975. '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 Cosmet Toxicol*, 13: 347-51.
- Jelnes, J.E. and L.E. Knudsen. 1988. 'Stainless steel welding and semen quality', *Reprod Toxicol*, 2: 213-5.
- Katiyar, S., S.K. Awasthi and R.K. Sahu. 2008. 'Suppression of IL-6 level in human peripheral blood mononuclear cells stimulated with PHA/LPS after occupational exposure to chromium', *Sci Total Environ*, 390: 355-61.
- Katiyar, S., S.K. Awasthi and J.K. Srivastava. 2009. 'Effect of chromium on the level of IL-12 and IFN-gamma in occupationally exposed workers', *Science of The Total Environment*, 407: 1868-74.
- Kim, H.Y., S.B. Lee and B.S. Jang. 2004. 'Subchronic inhalation toxicity of soluble hexavalent chromium trioxide in rats', *Arch Toxicol*, 78: 363-8.
- Kimber, I., D.A. Basketter, G. Frank Gerberick and R.J. Dearman. 2002. 'Allergic contact dermatitis', *International Immunopharmacology*, 2: 201-11.
- Kitamura, F., K. Yokoyama, S. Araki, M. Nishikitani, J.W. Choi, Y.T. Yum, H.C. Park, S.H. Park and H. Sato. 2003. 'Increase of olfactory threshold in plating factory workers exposed to chromium in Korea', *Ind Health*, 41: 279-85.
- Kleinfeld, M. and A. Rosso. 1965. 'Ulcerations of the Nasal Septum due to Inhalation of Chromic Acid Mist', *Ind Med Surg*, 34: 242-3.
- Koh, D.H., T.W. Kim, S. Jang and H.W. Ryu. 2013. 'Dust exposure and the risk of cancer in cement industry workers in Korea', *Am J Ind Med*, 56: 276-81.
- Korallus, U., H.J. Lange, A. Neiss et al. 1982. '[Relationships between environmental hygiene control measures and mortality from bronchial cancer in the chromate producing industry]', *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed*, 17: 159-67.
- Korallus, U., K. Ulm and W. Steinmann-Steiner-Haldenstaett. 1993. 'Bronchial carcinoma mortality in the German chromate-producing industry: the effects of process modification', *Int Arch Occup Environ Health*, 65: 171-8.
- Kumar, A. and S.V. Rana. 1982. 'Lipid accumulation in chromium poisoned rats', *Int J Tissue React*, 4: 291-5.
- Kumar, S., N.G. Sathwara, A.K. Gautam, K. Agarwal, B. Shah, P.K. Kulkarni, K. Patel, A. Patel, L.M. Dave, D.J. Parikh and H.N. Saiyed. 2005. 'Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium', *J Occup Health*, 47: 424-30.

- Kuo, H.W., J.S. Lai and T.I. Lin. 1997. 'Nasal septum lesions and lung function in workers exposed to chromic acid in electroplating factories', *Int Arch Occup Environ Health*, 70: 272-6.
- Kuo, H.W. and M.L. Wu. 2002. 'Effects of chromic acid exposure on immunological parameters among electroplating workers', *Int Arch Occup Environ Health*, 75: 186-90.
- Langard, S., A. Andersen and J. Ravnestad. 1990. 'Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: an extended observation period', *Br J Ind Med*, 47: 14-9.
- Langard, S. and T. Norseth. 1975. 'A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments', *Br J Ind Med*, 32: 62-5.
- Laskin, S., M. Kuschner and R.T. Drew. 1970. 'STUDIES IN PULMONARY CARCINOGENESIS'. In, Medium: X. ; New York Univ., N.Y.
- Lee, H.S. and C.L. Goh. 1988. 'Occupational dermatosis among chrome platers', *Contact Dermatitis*, 18: 89-93.
- Lee, K.P., C.E. Ulrich, R.G. Geil and H.J. Trochimowicz. 1989. 'Inhalation toxicity of chromium dioxide dust to rats after two years exposure', *Sci Total Environ*, 86: 83-108.
- Lee, K., D. Park, B. Kim and J. Shin. 2017. 'Exposure Assessment of Hexavalent Chromium for a Powder Coating Spray Painter Associated with the Development of Lung Cancer', *Aerosol and Air Quality Research*, 17: 2076-80.
- Lenderink, A.F. and G. van der Laan. 2014. 'Gezondheidsschade door blootstelling aan zeswaardig chroom in de werksituatie'. In.
- Levy, L.S., P.A. Martin and P.L. Bidstrup. 1986. 'Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung', *Br J Ind Med*, 43: 243-56.
- Levy, L.S. and S. Venitt. 1986. 'Carcinogenicity and mutagenicity of chromium compounds: the association between bronchial metaplasia and neoplasia', *Carcinogenesis*, 7: 831-5.
- Li, H., Q. Chen, S. Li, W. Yao, L. Li, X. Shi, L. Wang, V. Castranova, V. Vallyathan, E. Ernst and C. Chen. 2001. 'Effect of Cr(VI) exposure on sperm quality: human and animal studies', *Ann Occup Hyg*, 45: 505-11.
- Lindberg, E. and G. Hedenstierna. 1983. 'Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways and effects on lung function', *Arch Environ Health*, 38: 367-74.
- Littorin, M., H. Welinder and B. Hultberg. 1984. 'Kidney function in stainless steel welders', *Int Arch Occup Environ Health*, 53: 279-82.
- Liu, C.S., H.W. Kuo, J.S. Lai and T.I. Lin. 1998. 'Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as an indicator of renal dysfunction in electroplating workers', *Int Arch Occup Environ Health*, 71: 348-52.
- Luce, D., M. Gerin, A. Leclerc, J.F. Morcet, J. Brugere and M. Goldberg. 1993. 'Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances', *Int J Cancer*, 53: 224-31.
- Luippold, R.S., K.A. Mundt, R.P. Austin, E. Liebig, J. Panko, C. Crump, K. Crump and D. Proctor. 2003. 'Lung cancer mortality among chromate production workers', *Occup Environ Med*, 60: 451-7.

- Lv, Y., P. Zhang, J. Guo, Z. Zhu, X. Li, D. Xu and W. Zeng. 2018. 'Melatonin protects mouse spermatogonial stem cells against hexavalent chromium-induced apoptosis and epigenetic histone modification', *Toxicol Appl Pharmacol*, 340: 30-38.
- Mackenzie, R.D., R.U. Byerrum, C.F. Decker, C.A. Hoppert and R.F. Langham. 1958. 'Chronic toxicity studies. II. Hexavalent and trivalent chromium administered in drinking water to rats', *AMA Arch Ind Health*, 18: 232-4.
- Maltoni, C. 1974. 'Occupational carcinogenesis', *Excerpta med int Congr Ser*, 322.
- Maltoni, C. 1976. 'Occupational carcinogenesis. Predictive value of carcinogenesis bioassays', *Ann N Y Acad Sci*, 271: 431-43.
- Maltoni, C., L. Morisi and P. Chieco. 1982. 'Experimental Approach To The Assessment Of The Carcinogenic Risk Of Industrial Inorganic Pigments', *Advances in Modern Environmental Toxicology*, 2: 77-92.
- Mancuso, R.F. 1951. 'Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II. Clinical and toxicologic aspects', *Ind Med Surg*, 20: 393-407.
- Mapp, C.E., P. Boschetto, P. Maestrelli and L.M. Fabbri. 2005. 'Occupational Asthma', *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172: 280-305.
- Marouani, N., O. Tebourbi, D. Hallègue, M. Mokni, M.T. Yacoubi, M. Sakly, M. Benkhalifa and K.B. Rhouma. 2017. 'Mechanisms of chromium hexavalent-induced apoptosis in rat testes', *Toxicol Ind Health*, 33: 97-106.
- Michalek, I.M., J.I. Martinsen, E. Weiderpass, J. Hansen, P. Sørensen, L. Tryggvadóttir and E. Pukkala. 2019. 'Heavy metals, welding fumes, and other occupational exposures, and the risk of kidney cancer: A population-based nested case-control study in three Nordic countries', *Environ Res*, 173: 117-23.
- Mignini, F., D. Tomassoni, E. Traini, M. Vitali, S. Scuri, E. Baldoni, I. Grappasonni and M. Cocchioni. 2009. 'Immunological pattern alteration in shoe, hide, and leather industry workers exposed to hexavalent chromium', *Environ Toxicol*, 24: 594-602.
- Miksche, L.W. and J. Lewalter. 1997. 'Health surveillance and biological effect monitoring for chromium-exposed workers', *Regul Toxicol Pharmacol*, 26: S94-9.
- Mortensen, J.T. 1988. 'Risk for reduced sperm quality among metal workers, with special reference to welders', *Scand J Work Environ Health*, 14: 27-30.
- Moulin, J.J., P. Wild, B. Mantout, M. Fournier-Betz, J.M. Mur and G. Smagghe. 1993. 'Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers', *Cancer Causes Control*, 4: 75-81.
- Mullee A., T. Brown, R. Collings, L. Harvey, L. Hooper and S. Fairweather-Tait. 2012. '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*.

- Mutti, A., S. Lucertini, P. Valcavi, T.M. Neri, M. Fornari, R. Alinovi and I. Franchini. 1985. 'Urinary excretion of brush-border antigen revealed by monoclonal antibody: early indicator of toxic nephropathy', *Lancet*, 2: 914-7.
- Nettesheim, P., M.G. Hanna, jr., D.G. Doherty, R.F. Newell and A. Hellman. 1971. 'Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body x radiation on lung tumor incidence in mice', *J Natl Cancer Inst*, 47: 1129-44.
- Nettesheim, P. and A. K. Szakal. 1972. 'Morphogenesis of alveolar bronchiolization', *Lab Invest*, 26: 210-9.
- NIOSH. 2013. 'Criteria for a Recommended Standard Occupational Exposure to Hexavalent Chromium', *Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health*, DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-128.
- NIOSH. 2014. 'Criteria for a Recommended Standard Occupational Exposure to Hexavalent Chromium', *Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health*, DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-128.
- NTP. 1997. '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*.
- NTP. 2008a. '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, U.S. Department of Health and Human Services; National Toxicology Program (NTP) Technical Report number 546*.
- NTP. 2008b. 'Toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (Cas No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies)', *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser: 1-192*.
- Nunez, O., P. Fernandez-Navarro, I. Martin-Mendez, A. Bel-Lan, J.F. Locutura and G. Lopez-Abente. 2016. 'Arsenic and chromium topsoil levels and cancer mortality in Spain', *Environ Sci Pollut Res Int*, 23: 17664-75.
- Palmen, N.G.M., L. Geraets, W. Ter Burg, P.M.J. Bos, E.V.S. Hessel, Y.C.M. Staal, J. Ezendam and A.H. Piersma. 2018. 'Gezondheidseffecten en risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie'. In: Bilthoven RIVM.
- Payne, W.W. 1960. 'Production of cancers in mice and rats by chromium compounds', *AMA Arch Ind Health*, 21: 530-5.
- PHS. 1953. 'Health of workers in chromate producing industry: A study', *Washington, DC: U.S. Public Health Service. Publication no. 192*.
- Proctor, D.M., J.M. Otani, B.L. Finley, D.J. Paustenbach, J.A. Bland, N. Speizer and E.V. Sargent. 2002. 'Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review', *J Toxicol Environ Health A*, 65: 701-46.
- Proctor, D.M., J.P. Panko, E.W. Liebig and D.J. Paustenbach. 2004. 'Estimating historical occupational exposure to airborne hexavalent chromium in a chromate production plant: 1940-1972', *J Occup Environ Hyg*, 1: 752-67.

- Proctor, D.M., J.P. Panko, E.W. Liebig, P.K. Scott, K.A. Mundt, M.A. Buczynski, R.J. Barnhart, M.A. Harris, R.J. Morgan and D.J. Paustenbach. 2003. 'Workplace airborne hexavalent chromium concentrations for the Painesville, Ohio, chromate production plant (1943-1971)', *Appl Occup Environ Hyg*, 18: 430-49.
- Proctor, D.M., M. Suh, L. Mittal, S. Hirsch, R. Valdes Salgado, C. Bartlett, C. Van Landingham, A. Rohr and K. Crump. 2016. 'Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers', *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 26: 224-31.
- Qayyum S., A. Ara and J.A. Usmani. 2012. 'An epidemiological study of electroplaters occupationally exposed to Nickel and Chromium', *Biomed Res-India 2012*;, 23: 609-13.
- Qian, Q., P. Li, T. Wang, J. Zhang, S. Yu, T. Chen, L. Yan, Y. Song, X. Liu, Y. Gu, Y. Wang and G. Jia. 2013. 'Alteration of Th1/Th2/Th17 cytokine profile and humoral immune responses associated with chromate exposure', *Occup Environ Med*, 70: 697-702.
- Rachootin, P. and J. Olsen. 1983. 'The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace', *J Occup Med*, 25: 394-402.
- Rafael, A.I., A. Almeida, P. Santos, I. Parreira, V.M. Madeira, R. Alves, A.M. Cabrita and M.C. Alpoim. 2007. '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)', *Toxicol Appl Pharmacol*, 224: 163-73.
- Rafnsson, V., H. Gunnarsdottir and M. Kiilunen. 1997. 'Risk of lung cancer among masons in Iceland', *Occup Environ Med*, 54: 184-8.
- Remy, L.L., V. Byers and T. Clay. 2017. 'Reproductive outcomes after non-occupational exposure to hexavalent chromium, Willits California, 1983-2014', *Environ Health*, 16: 18.
- RIVM. 2018. Chrom-6 bij het re-integratieproject tROM. Gezondheidsrisico's en verantwoordelijkheden : Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen'. RIVM.
- Rosenman, K.D. and M. Stanbury. 1996. 'Risk of lung cancer among former chromium smelter workers', *Am J Ind Med*, 29: 491-500.
- Sabty-Daily, R.A., P.A. Harris, W.C. Hinds and J.R. Froines. 2005. 'Size distribution and speciation of chromium in paint spray aerosol at an aerospace facility', *Ann Occup Hyg*, 49: 47-59.
- Salnikow, K. and A. Zhitkovich. 2008. 'Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic and chromium', *Chem Res Toxicol*, 21: 28-44.
- Samuel, J.B., J.A. Stanley, D.P. Roopha, G. Vengatesh, J. Anbalagan, S.K. Banu and M.M. Aruldas. 2011. 'Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels', *Hum Exp Toxicol*, 30: 91-101.
- Sassi, C. 1956. 'Occupational pathology in a chromate plant', *Med Lav*, 47: 314-27.
- Satoh, K., Y. Fukuda, K. Torii and N. Katsuno. 1981. 'Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds', *Journal of Occupational Medicine*, 23: 835-38.

- Schneider, B.C., S.L. Constant, S.R. Patierno, R.A. Jurjus and S.M. Ceryak. 2012. 'Exposure to particulate hexavalent chromium exacerbates allergic asthma pathology', *Toxicol Appl Pharmacol*, 259: 38-44.
- Schroeder, H.A., J.J. Balassa and W.H. Vinton, jr. 1965. 'CHROMIUM, CADMIUM AND LEAD IN RATS: EFFECTS ON LIFE SPAN, TUMORS AND TISSUE LEVELS', *J Nutr*, 86: 51-66.
- Sciannameo, V., F. Ricceri, S. Soldati, C. Scarnato, A. Gerosa, G. Giacomozzi and A. d'Errico. 2019. 'Cancer mortality and exposure to nickel and chromium compounds in a cohort of Italian electroplaters', *Am J Ind Med*, 62: 99-110.
- SCOEL. 2004. 'Hexavalent Chromium. (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits EC)', *SCOEL/SUM/86*.
- SCOEL. 2017. 'Chromium VI compounds. (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits EC)', *SCOEL/REC/386*.
- Seidler, A., S. Jahnichen, J. Hegewald, A. Fishta, O. Krug, L. Ruter, C. Strik, E. Hallier and S. Straube. 2013. 'Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium', *Int Arch Occup Environ Health*, 86: 943-55.
- Shipkowski, K.A., C.M. Sheth, M.J. Smith, M.J. Hooth, K.L. White, jr. and D.R. Germolec. 2017. 'Assessment of immunotoxicity in female Fischer 344/N and Sprague Dawley rats and female B6C3F1 mice exposed to hexavalent chromium via the drinking water', *J Immunotoxicol*, 14: 215-27.
- Shobana, N., M.M. Aruldas, L. Tochwang, A. Loganathan, S. Balaji, M.K. Kumar, L.A.S. Banu, A.K. Navin, C. Mayilvanan, R. Ilangovan and K. Balasubramanian. 2017. 'Transient gestational exposure to drinking water containing excess hexavalent chromium modifies insulin signaling in liver and skeletal muscle of rat progeny', *Chem Biol Interact*, 277: 119-28.
- Silverstein, M., F. Mirer, D. Kotelchuck, B. Silverstein and M. Bennett. 1981. 'Mortality among workers in a die-casting and electroplating plant', *Scand J Work Environ Health*, 7 Suppl 4: 156-65.
- Snyder, C.A., I. Udasin, S.J. Waterman, E. Taioli and M. Gochfeld. 1996. 'Reduced IL-6 levels among individuals in Hudson County, New Jersey, an area contaminated with chromium', *Arch Environ Health*, 51: 26-8.
- Snyder, C.A. and C.D. Valle. 1991. 'Immune function assays as indicators of chromate exposure', *Environmental health perspectives*, 92: 83-86.
- Sorahan, T., D.C. Burges, L. Hamilton and J.M. Harrington. 1998. 'Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95', *Occup Environ Med*, 55: 236-42.
- Sorahan, T., D.C. Burges and J.A. Waterhouse. 1987. 'A mortality study of nickel/chromium platers', *Br J Ind Med*, 44: 250-8.
- Sorahan, T. and J.M. Harrington. 2000. 'Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97', *Occup Environ Med*, 57: 385-9.
- Soudani, N., M. Sefi, I. Ben Amara, T. Boudawara and N. Zeghal. 2010. 'Protective effects of Selenium (Se) on Chromium (VI) induced nephrotoxicity in adult rats', *Ecotoxicol Environ Saf*, 73: 671-8.

- Soudani, N., A. Troudi, H. Bouaziz, I. Ben Amara, T. Boudawara and N. Zeghal. 2011. 'Cardioprotective effects of selenium on chromium (VI)-induced toxicity in female rats', *Ecotoxicol Environ Saf*, 74: 513-20.
- Stanley, J.A., K.K. Sivakumar, T.K. Nithy, J.A. Arosh, P.B. Hoyer, R.C. Burghardt and S.K. Banu. 2013. 'Postnatal exposure to chromium through mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes', *Free Radic Biol Med*, 61: 179-96.
- Steffee, C. Harold and Anna M. Baetjer. 1965. 'Histopathologic Effects of Chromate Chemicals', *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 11: 66-75.
- Steinhoff, D., S.C. Gad, G.K. Hatfield and U. Mohr. 1986. 'Carcinogenicity study with sodium dichromate in rats', *Exp Pathol*, 30: 129-41.
- Sterekhova, N.P., N.I. Zeleneva, S.N. Solomina et al. 1978. 'Gastric pathology in the workers of chromium salts industries', *Gig Trud Prof Zabol*, 3: 19-23.
- Stout, Matthew D., Ronald A. Herbert, Grace E. Kissling, Bradley J. Collins, Gregory S. Travlos, Kristine L. Witt, Ronald L. Melnick, Kamal M. Abdo, David E. Malarkey and Michelle J. Hooth. 2009. 'Hexavalent chromium is carcinogenic to F344/N rats and B6C3F1 mice after chronic oral exposure', *Environmental health perspectives*, 117: 716-22.
- Suh, M., D. Wikoff, L. Lipworth, M. Goodman, S. Fitch, L. Mittal, C. Ring and D. Proctor. 2019. 'Hexavalent chromium and stomach cancer: a systematic review and meta-analysis', *Crit Rev Toxicol*: 1-20.
- Suyama, Y., S. Takaku, Y. Okawa and T. Matsukubo. 2010. 'Dental erosion in workers exposed to sulfuric acid in lead storage battery manufacturing facility', *Bull Tokyo Dent Coll*, 51: 77-83.
- Taioli, E., A. Zhitkovich, P. Kinney, I. Udasin, P. Toniolo and M. Costa. 1995. 'Increased DNA-protein crosslinks in lymphocytes of residents living in chromium-contaminated areas', *Biol Trace Elem Res*, 50: 175-80.
- Tanigawa, T., S. Araki, T. Araki and N. Minato. 1991. 'A decrease in Leu-11a negative lymphocytes in relation to natural killer cell activity in chromate workers', *Br J Ind Med*, 48: 211-3.
- Tanigawa, T., S. Araki, T. Araki, N. Minato and K. Yokoyama. 1995. 'Decreases of CD4- and CD8-positive T lymphocytes in retired chromate workers', *Am J Ind Med*, 27: 877-82.
- Ter Burg, W., N.G.M. Palmen, L. Geraets, and P.M.J. Bos. 2018. "Risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 binnen het re-integratieproject tROM." In. Bilthoven: RIVM.
- Thompson, C.M., D.M. Proctor, M. Suh, L.C. Haws, C.D. Hebert, J.F. Mann, H.G. Shertzer, J.G. Hixon and M.A. Harris. 2012. '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', *Toxicol Sci*, 125: 79-90.
- Uddin, A.N., F.J. Burns, T.G. Rossman, H. Chen, T. Kluz and M. Costa. 2007. 'Dietary chromium and nickel enhance UV-carcinogenesis in skin of hairless mice', *Toxicol Appl Pharmacol*, 221: 329-38.

- US EPA. 2019. 'Systematic Review Protocol for the Hexavalent Chromium IRIS Assessment (Preliminary Assessment Materials) [CASRN 18540-29-9]. EPA/635/R-18/155'. In.
- Van der Meer, N., V. Zaat, R. Houba and H. Kromhout. 2018. 'Eindrapport WP4 Blootstelling. Blootstelling aan chroom-6 op de NL-POMS-sites 1984-2006. RIVM Rapport 2018-0061'. In.
- Verschoor, M.A., P.C. Bragt, R.F. Herber, R.L. Zielhuis and W.C. Zwennis. 1988. 'Renal function of chrome-plating workers and welders', *Int Arch Occup Environ Health*, 60: 67-70.
- Wang, T., G. Jia, J. Zhang, Y. Ma, W. Feng, L. Liu, N. Zhang, L. Yan, X. Wang, X. Zhang, Z. Liu, X. Du and S. Zhen. 2011. 'Renal impairment caused by chronic occupational chromate exposure', *Int Arch Occup Environ Health*, 84: 393-401.
- Watanabe, S. and Y. Fukuchi. 1984. 'Cancer mortality of chromate-producing workers', *21st International Congress on Occupational Health, September 9-14, 1984, Dublin, Ireland*.
- Welling, R., J.J. Beaumont, S.J. Petersen, G.V. Alexeeff and C. Steinmaus. 2015. 'Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence', *Occup Environ Med*, 72: 151-9.
- Wiegand, A. and T. Attin. 2007. 'Occupational dental erosion from exposure to acids: a review', *Occup Med (Lond)*, 57: 169-76.
- Yoisungnern, T., J. Das, Y.J. Choi, R. Parnpai and J.H. Kim. 2016. 'Effect of hexavalent chromium-treated sperm on in vitro fertilization and embryo development', *Toxicol Ind Health*, 32: 1700-10.
- Yousef, M.I., F.M. El-Demerdash, K.I. Kamil and F.A. Elswad. 2006. 'Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male rabbits', *Reprod Toxicol*, 21: 322-8.
- Zhang, C., K. Cai, Q. Feng, Y. Xu and Z. Zhang. 2019. 'Chromium(VI) promotes cell migration through targeting epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer', *Toxicology Letters*, 300: 10-17.
- Zhang, J.D. and X.L. Li. 1987. 'Chromium pollution of soil and water in Jinzhou', *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 21: 262-4.
- Zhang, Y., S. Cao, X. Xu, J. Qiu, M. Chen, D. Wang, D. Guan, C. Wang, X. Wang, B. Dong, H. Huang, N. Zhao, L. Jin, Y. Bai, X. Duan, Q. Liu and Y. Zhang. 2016. 'Metals compositions of indoor PM_{2.5}, health risk assessment and birth outcomes in Lanzhou, China', *Environ Monit Assess*, 188: 325.
- Zheng, W., F. Ge, K. Wu, X. Chen, X. Li, Y. Chen, Y. Lv, Q. Lian and R. S. Ge. 2018. 'In utero exposure to hexavalent chromium disrupts rat fetal testis development', *Toxicol Lett*, 299: 201-09.
- Zhitkovich, A. 2011. 'Chromium in drinking water: sources, metabolism and cancer risks', *Chem Res Toxicol*, 24: 1617-29.

Bijlage 1. Samenvatting en kwaliteitsevaluatie humane studies kankerrisico

Comiati et al., 2017. La Medicina del lavoro. Dec 14;108(6):477-481
Sinonasal cancer in a worker exposed to chromium in an unusual industrial sector.

Studieopzet

Casestudie

Populatie

Blootgesteld: 64-jarige werknemer gediagnosticeerd met neusbijholtekanker

Referentiegroep: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up duur: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsdata: de werknemer is gedurende 4 jaar (op 22-jarige leeftijd) werkzaam geweest in het verchromen van magnesium cilinders, welke werden gebruikt voor het vervaardigen van ponskaarten (dit is kaliumdichromaat). Gedurende deze werkzaamheden werd de man blootgesteld aan chroom-6 (kaliumdichromaat). Tijdens deze werkzaamheden maakte de man geen gebruik van beschermende maatregelen zoals handschoenen of gezichtsmaskers. Na deze 4 jaar was de man werkzaam als computertechnicus en werd de man niet meer beroepsmatig blootgesteld aan chroom-6-verbindingen of andere carcinogene stoffen.

Exposure-response analyse: niet van toepassing

Beoordeling van kankertypen

De diagnose van neusbijholtekanker werd gesteld op de KNO-afdeling van de Universiteit van Padova (Italië). De patiënt is doorverwezen naar een bedrijfsarts om de mogelijkheid van een beroepsetiologie vast te stellen. Hiertoe is, met behulp van een senior arbeidshygiënist, een gedetailleerde beschrijving van de werkgeschiedenis gemaakt.

Resultaat

De neusbijholtekanker werd gerelateerd aan beroepsmatige blootstelling aan chroom-6.

*Lee et al., 2017. Aerosol and Air Quality Research, 17: 2076–2080
Exposure Assessment of Hexavalent Chromium for a Powder Coating
Spray Painter Associated with the Development of Lung Cancer.*

Studieopzet

Casestudie

Populatie

Blootgesteld: 63-jarige werknemer gediagnosticeerd met longkanker

Referentiegroep: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up duur: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsdata: de werknemer is gedurende 13,5 jaar werkzaam geweest als verfspuiter (1999-2013). Tijdens zijn verfwerkzaamheden was de man blootgesteld aan hoge concentraties chroom-6, zonder voldoende bescherming. De blootstelling aan chroom-6 is gekwantificeerd ($216.9 \mu\text{g m}^{-3}$) gedurende verfwerkzaamheden onder dezelfde condities door andere werknemers. Uit de blootstellingsbeoordeling volgde dat de chroom-6-blootstelling gepaard ging met een hoge blootstelling aan inadembaar stof, wat ook het risico op longkanker verhoogt. Tijdens deze werkzaamheden was er mogelijk ook blootstelling aan het potentiële longcarcinogeen kristallijn silica. Blootstelling aan kristallijn silica kan niet worden gekwantificeerd omdat deze niet meetbaar was in de huidige poederlakmonsters. De man was voorheen werkzaam als tegelzetter op bouwterreinen (1975-1999). Tijdens de werkzaamheden als tegelzetter was de man mogelijk blootgesteld aan de potentiële longcarcinogenen kristallijn silica, asbest en ook chroom-6.

De man heeft, vóór de diagnose van longkanker, 40 jaar gerookt.

Exposure-response analyse: niet van toepassing

Beoordeling van kankertypen

De man heeft zich, na de diagnose van longkanker, gemeld bij het Koreaans instituut voor beroepsgerelateerde longziekten, wat onderdeel is van de Koreaanse schadeloosstelling en welzijnsdiensten voor werknemers.

Resultaat

De auteurs concluderen dat de longkanker een resultaat was van beroepsmatige blootstelling aan meerdere carcinogene stoffen, waaronder chroom-6. Gezien de hoge concentraties chroom-6 en de blootstellingscondities, concluderen de auteurs dat het aannemelijk is dat chroom-6 substantieel heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van longkanker.

Nunez et al., 2016. Environ Sci Pollut Res Int, 23: 17664-75. Arsenic and chromium topsoil levels and cancer mortality in Spain.

Studieopzet

Ecologische trendanalyse

Populatie

Blootgesteld: geen gegevens over individuele blootstelling (inherent aan studieopzet)

Referentiegroep: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up duur: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsdata: gedurende de periode juni 2008-november 2010 zijn er in totaal 21.187 bodemonsters (afkomstig uit geologisch substraat) verzameld vanuit 13.505 verzamelpunten verspreid over Spanje.

Chroomconcentraties varieerden van 0,5 tot 2100 mg/kg aarde.

Exposure-response analyse: niet van toepassing

Verschillende rekenmodellen zijn gebruikt om de associatie tussen chroom en arseen in de grond en het kankerrisico te berekenen. Er vond correctie plaats in de modellen voor socio-demografische variabelen en mogelijke industriële emissies in de regio.

Beoordeling van kankertypen

In totaal worden er van 27 typen kanker mortaliteitsgegevens van 861.440 kankerpatiënten meegenomen in 7917 dorpen. De gegevens zijn beschikbaar gekomen tussen 1999 en 2008 uit de National Statistics Institute (NSI) in Spanje.

Resultaat

Voor chroom in de grond is er alleen in vrouwen een associatie gevonden tussen kankers van de dikke darm, borst en non-Hodgkinlymfomen. In mannen en vrouwen samen is geen associatie tussen kanker en chroom gevonden.

Kwaliteitsevaluatie

Dit is een ecologische studie waarbij gemodelleerde chromium blootstelling (niet chroom-6 specifiek) in de grond is gekoppeld aan Spaanse kanker mortaliteitsdata gegenereerd door het Spaanse nationale bureau voor de statistiek. Gezien het design (niet op individueel niveau, geen correctie voor mogelijke versturende factoren) van deze studie zijn de geobserveerde patronen in kankermortaliteit niet goed toe te wijzen aan een blootstelling aan chroom-6. Deze studie voegt weinig toe voor hazard identificatie.

Proctor et al, 2016., J Expo Sci Environ Epidemiol, 26: 224-31 Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers.

Studieopzet

Cohortonderzoek

Populatie

Blootgesteld: werkers van een chromaatproductie faciliteit in Painesville Ohio, werkzaam vanaf 1 januari 1940 tot 31 december 2011, met een geldig Burgerservicenummer en met een gerapporteerde geboortedatum. In tegenstelling tot een eerder gepubliceerde studie over deze cohort zijn werknemers die korter dan 12 maanden op de faciliteit werkzaam zijn geweest ook geïnccludeerd. De cohort bestaat uit 714 werknemers.

Referentiegroep: externe analyse, gebaseerd op referentiedata van blanke mannen woonachtig in US en Ohio. Deze keuze is gebaseerd op het geslacht en de achtergrond van de blootgestelde populatie, wat voornamelijk mannelijk en blank was.

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up: tot de datum van overlijden, de laatste datum van follow-up (1 december 2011) of de laatst bekende datum waarop de persoon in leven was (de laatste dag van het dienstverband). Gemiddelde follow-up duur van 34,4 jaar.

Blootstellingsdata: cumulatieve blootstelling en hoogste gemiddelde maandelijkse blootstelling. Hierbij is gebruikgemaakt van een 'job exposure matrix' die gebaseerd is op de werkgeschiedenis van de werknemers, en op ongeveer 800 luchtmonsters verzameld in 1943-1971, in 21 industriële hygiëneonderzoeken naar luchtconcentraties van chroom-6.

Gegevens over roken waren beschikbaar voor 41% van de cohort.

Exposure-response analyse: ja

Beoordeling van kankertypen

De doodsoorzaak van werknemers werd achterhaald uit de National Death Index Plus (NDI-Plus) database, de overlijdensakte (afkomstig uit de bedrijfsgegevens) of ancestry.com

Additionele informatie

Deze studie is een actualisatie van een bestaand cohort. De gegevens uit deze cohort vormen de basis voor de huidige US EPA chroom-6 kankerrisicobeoordeling.

Gerelateerde studies: (Crump et al. 2003; Luippold et al. 2003; Proctor et al. 2004; Proctor et al. 2003)¹

¹ Crump, C., Crump, K., Hack, E., Luippold, R., Mundt, K., Liebig, E., . . . Proctor, D. (2003). Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal*, 23(6), 1147-1163.
Luippold, R. S., Mundt, K. A., Austin, R. P., Liebig, E., Panko, J., Crump, C., . . . Proctor, D. (2003). Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med*, 60(6), 451-457. doi:10.1136/oem.60.6.451
Proctor, D. M., Panko, J. P., Liebig, E. W., Scott, P. K., Mundt, K. A., Buczynski, M. A., . . . Paustenbach, D. J. (2003). Workplace airborne hexavalent chromium concentrations for the Painesville, Ohio, chromate production plant (1943-1971). *Appl Occup Environ Hyg*, 18(6), 430-449. doi:10.1080/10473220301421
Proctor, D. M., Panko, J. P., Liebig, E. W., & Paustenbach, D. J. (2004). Estimating historical occupational exposure to airborne hexavalent chromium in a chromate production plant: 1940--1972. *J Occup Environ Hyg*, 1(11), 752-767. doi:10.1080/15459620490523294

Resultaat

Er is een statistisch significant verhoogde SMR gevonden voor kanker in het ademhalingsstelsel. Roken en leeftijd bij het starten met werken op de locatie waren goede factoren voor de voorspelling van longkanker. Cumulatieve blootstelling aan chroom-6 droeg aanzienlijk bij aan het longkankerrisico na correctie voor roken. Van de overige typen kanker hebben de auteurs ook de SMRs berekend. Het totaal voor alle typen kanker is statistisch significant, maar analyse per kankertype van het maagdarkanaal leidt niet tot statistisch significante resultaten (Tabel B1.1, statistisch significante SMRs zijn dik gedrukt).

Tabel B1.1 Resultaten van Proctor et al.

Doodsoorzaak	cases	Ohio referentiewaarden			US referentiewaarden	
		SMR	95% CI	p-waarde voor trend (cumulatieve blootstelling)	SMR	95% CI
Alle typen kanker	167	146	124 - 168		155	132 - 179
Kanker in het ademhalingsstelsel	78	181	141 - 221		198	154 - 243
Strottenhoofd	0	n/a	-		n/a	-
Luchtpijp/bronchus/long	77	186	145 - 228	<0.01	205	159 - 250
Overig	1	277	0 - 820		270	0 - 801
Overige typen kanker	89	125	99 - 151		130	103 - 157
Mondkanker	2	77	0 - 183			
Maagkanker	5	144	18 - 270			
Dunne darmkanker	0					

Kwaliteitsevaluatie

Dit is hetzelfde cohort als beschreven in Luippold 2003, dat is gebruikt in verschillende risk assessments. In deze publicatie zijn de mortaliteitsgegevens van het Painesville-cohort geactualiseerd. Er zijn tevens, in tegenstelling tot de eerdere publicatie, gegevens meegenomen van werknemers die korter dan 1 jaar in dienst waren teneinde gegevens in de lage dosis range mee te nemen. Er is sprake van een verhoogd longkankerrisico in deze studie (echter lager dan eerdere publicatie, overeenkomstig met de lagere blootstelling en van de gehele cohort na inclusie van werknemers die korter dan 1 jaar in dienst waren). De studie geeft geen statistische aanwijzingen dat er door blootstelling aan chroom-6-tumoren in het gastro-intestinale systeem ontstaan, echter de power is laag.

Michalek et al., 2019 Environ Res. Jun;173:117-123. Heavy metals, welding fumes, and other occupational exposures, and the risk of kidney

cancer: A population-based nested case-control study in three Nordic countries.

Studieopzet

Nested case-control studie

Populatie

Blootgesteld: individuen uit de NOCCA-studie (Nordic Occupational Cancer Study), gediagnosticeerd met kanker in de nier of in het nierbekken (tussen 1961-2005 uit Zweden, 1971-2005 uit Finland en 1982-2004 uit IJsland)

Referentiegroep: voor elke case werden vijf willekeurige individuen geselecteerd uit de NOCCA-studie, die in leven waren en vrij waren van nierkanker op de datum van diagnose van de respectievelijke case. De referentie-individuen werden gekoppeld aan de cases op basis van geboortedatum, geslacht en land. Zowel de cases als de referentie-individuen kunnen een voorgeschiedenis van andere comorbide kankertypen hebben.

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsdata: blootstellingsdata zijn vergaard aan de hand van volkstellingen waarin deelnemers zijn gevraagd om hun beroep te specificeren (Zweden - 1960, 1970, 1980, 1990; Finland - 1970, 1980, 1990 en IJsland - 1981). Gedetailleerde schattingen van cumulatieve beroepsmatige blootstellingen aan chroom-6 zijn vervolgens gedaan met behulp van de NOCCA Job Exposure Matrix. Er waren geen gegevens beschikbaar over roken.

Exposure-response analyse: ja

Beoordeling van nierkanker

Gegevens over de incidentie van nierkanker werd verkregen uit nationale kankerregisters.

Additionele informatie

Deze studie onderzoekt of beroepsmatige blootstelling aan zware metalen (chroom-6, ijzer, nikkel en lood) en lasrook is geassocieerd met een verhoogd risico op nierkanker. Aanvullend wordt beschreven of andere beroepsmatige blootstellingen die in een Job Exposure Matrix van een Nordic Occupational Cancer study (NOCCA) zijn opgenomen mogelijk zijn geassocieerd met het risico op nierkanker. De NOCCA-studie bevat gegevens van 14,9 miljoen individuen afkomstig van vijf landen (Finland, IJsland, Zweden, Noorwegen en Denemarken).

Resultaat

De resultaten voor chroom-6 van de studie zijn weergegeven in onderstaande Tabel B1.2. Blootstelling aan chroom-6 is in deze studie niet geassocieerd met nierkanker (Tabel B1.2).

Tabel B1.2 Resultaten van Michalek et al.

	Cumulatieve blootstelling aan chroom ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-jaar}$)	Cases	OR	95% CI	p- waarde voor trend
Gehele beroeps- populatie	Niet blootgesteld	53.272	1,00	Ref	0,78
	<1331.05	3248	0,99	0,91-1,09	
	1331.05- 13,611.17	2647	1,07	0,96-1,18	
	>13,611.17	611	0,99	0,86-1,15	
Mannen	Niet blootgesteld	28.805	1,00	Ref	0,55
	<1331.05	3004	1,00	0,91-1,11	
	1331.05- 13,611.17	2462	1,10	0,98-1,23	
	>13,611.17	585	1,04	0,89-1,22	
Vrouwen	Niet blootgesteld	24.467	1,00	Ref	0,55
	<1331.05	244	0,93	0,69-1,25	
	1331.05- 13,611.17	185	0,84	0,59-1,21	
	>13,611.17	26	0,74	0,39-1,41	
Leeftijd op index datum <59 jaar	Niet blootgesteld	13.239	1,00	Ref	0,83
	<1331.05	1183	1,08	0,91-1,28	
	1331.05- 13,611.17	827	1,06	0,88-1,28	
	>13,611.17	79	0,93	0,66-1,30	
Leeftijd op index datum 59- 74 jaar	Niet blootgesteld	24.892	1,00	Ref	0,96
	<1331.05	1474	0,95	0,83-1,09	
	1331.05- 13,611.17	1313	1,06	0,92-1,23	
	>13,611.17	297	0,94	0,75-1,17	
Leeftijd op index datum >74 jaar	Niet blootgesteld	16.141	1,00	Ref	0,89
	<1331.05	591	0,96	0,78-1,17	
	1331.05- 13,611.17	507	1,04	0,81-1,33	
	>13,611.17	235	1,06	0,78-1,43	

Kwaliteitsevaluatie

Dit is een analyse gebaseerd op de Nordic Occupational Cancer (NOCCA) database en heeft gebruikgemaakt van de NOCCA job exposure matrix (JEM). De studiepopulatie is groot (gebaseerd op registratie-data), maar

de informatie die is gebruikt om de JEM toe te passen is beperkt: gebaseerd op functietitel, ongeacht de industrie waarin iemand werkzaam is. Ook de blootstellingsschatting is beperkt, blootstellingsdata gebaseerd op volkstellingen (census) waarbij deelnemers werd gevraagd hun beroep in te vullen in een vrijetekstveld. Er zal daarom een redelijke mate van miskwalificatie zijn. Er worden geen associaties gevonden tussen gemodelleerde blootstelling aan chroom-6 en nierkanker. Deze analyse is niet gecorrigeerd voor rookgedrag (of andere mogelijke risicofactoren voor nierkanker).

Hall et al. 2019. *Epidemiology*. 2019 Oct 1 *Laryngeal Cancer Risks in Workers Exposed to Lung Carcinogens: Exposure-Effect Analyses Using a Quantitative Job Exposure Matrix*.

Studieopzet

Nested case-control studie

Populatie

Blootgesteld: de studiepopulatie is opgesteld vanuit epidemiologische studies uitgevoerd binnen het INHANCE (International Head and Neck Cancer Epidemiology) Consortium. Er zijn in totaal vijf epidemiologische studies (studiepopulaties in Frankrijk, Duitsland, West-Europa en Latijns-Amerika) meegenomen waarbij de werkgeschiedenis was gecodeerd volgens de ISCO-68 (International Standard Classification of Occupations); dit was een vereiste voor de blootstellingsschattingen. Cases werden geïdentificeerd op basis van de originele epidemiologische studies als deelnemers met invasieve tumoren van het strottenhoofd (glottische, supraglottische en subglottische tumoren). De groep van referentie-individen (controles) werd gekoppeld aan de cases op basis van frequentie van factoren zoals leeftijd en geslacht.

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up: geen (inherent aan studieopzet)

Blootstellingsdata: voor ieder individu binnen de studiepopulatie is beroepsmatige blootstelling aan de geselecteerde stoffen aangegeven als 'geen', 'laag' of 'hoog' met behulp van DOM-JEM (semi-kwantitatieve beroepen blootstellingsmatrix ('job exposure matrix')). Voor de blootgestelde individuen is vervolgens de blootstelling geschat met behulp van SYN-JEM (kwantitatieve beroepen blootstellingsmatrix ('job exposure matrix')). Dit model is gebaseerd op individuele metingen van beroepsmatige blootstellingen in Europa en Canada, verzameld tussen 1970 en 2009. Voor chroom-6 zijn er in totaal 8363 metingen verricht, en voor nikkel 22.081. De kwantitatieve blootstellingsschattingen werden gekoppeld aan de ISCO-68-code van de individuen binnen de studiepopulatie.

Meer dan 99% van de individuen waarbij nikkelblootstelling was geschat, was ook blootgesteld aan chroom-6. In de analyse zijn er twee groepen meegenomen voor chroom-6-blootstelling: blootstelling aan alleen chroom-6 (n=155, versus 285 blootgestelde referentie-individen) en blootstelling aan chroom-6 en nikkel (n=445, versus 1035 blootgestelde referentie individuen).

Voor alle deelnemers waren er gegevens beschikbaar over roken en alcoholconsumptie.

Exposure-response analyse: ja

Tabel B1.3 Overzicht van studiepopulatie in Hall et al.

	Chroom-6 en nikkel		Chroom-6	
	Cases (%)	Controles (%)	Cases (%)	Controles (%)
Niet blootgesteld	1453 (77)	4933 (83)	1453 (90)	4933 (95)
Wel blootgesteld	445 (24)	1035 (17)	155 (10)	285 (6)

Beoordeling van strottenhoofdkanker

Gegevens over de diagnose van strottenhoofdkanker werden verkregen uit de originele studies waarin gegevens zijn verzameld met behulp van gestructureerde vragenlijsten. Vier van de vijf originele studies waren ziekenhuisonderzoeken, één studie was op basis van een kankerregister.

Resultaat

De resultaten voor blootstelling aan chroom-6 en nikkel, of aan chroom-6 zijn weergegeven in Tabel B1.4. In zowel de hoofdanalyse als in meerdere analyses op specifieke blootstellingsmaten wordt een statistisch significant verband gevonden tussen het risico op strottenhoofdkanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 of aan chroom-6 en nikkel. Het effect was groter in de subpopulatie die alleen aan chroom-6 was blootgesteld, ten opzichte van de subpopulatie die was blootgesteld aan chroom-6 en nikkel. De auteurs merken op dat dit verschil mogelijk is gerelateerd aan verschillen in beroepen. Van de individuen die waren blootgesteld aan zowel nikkel als aan chroom-6 was het merendeel werkzaam in de metaalindustrie (lasser, metaalbewerker) waar blootstelling aan fijnere metaalrook waarschijnlijk is. Individuen blootgesteld aan alleen chroom-6 waren werkzaam in beroepen waar blootstelling aan grovere aerosols (bijvoorbeeld metselaar, tegelzetter, leerlooier of schilder), en derhalve meer afzetting van chroom-6 in de longen, waarschijnlijk is.

Kwaliteitsevaluatie

Dit is een analyse van gepoolde case-control studies uit het INHANCE-consortium. De blootstelling aan chroom-6 en aan chroom-6 en nikkel van de individuen in de studiepopulatie is niet empirisch bepaald, maar geschat met SYN-Jem. De studie-base en SYN-JEM zijn reeds eerder succesvol toegepast. De analyse is van hoge kwaliteit. Alle analyses zijn gecorrigeerd voor rookgedrag en alcoholconsumptie. Hall et al. hebben analyses uitgevoerd onder personen waarbij beroepsmatige blootstelling aan zowel nikkel als aan chroom-6 is geschat, en apart onder personen waarbij alleen blootstelling aan chroom-6 is geschat. De sterkste associatie met kanker van het strottenhoofd werd geobserveerd in de groep die alleen werd blootgesteld aan chroom-6. Hall stelt dat een mogelijke verklaring is dat er verschillen zijn in deeltjesgrootte van de inhaleerbare fracties tussen de blootstellingen die plaatsvinden onder beroepsgroepen die aan nikkel en chroom-6 zijn blootgesteld en beroepsgroepen die alleen aan chroom-6 zijn blootgesteld. Hierbij moet worden opgemerkt dat de groep personen die alleen aan chroom-6 is blootgesteld een stuk kleiner is dan de groep met gecombineerde blootstelling, wat invloed heeft op de bewijskracht van dit resultaat. Hoewel alle analyses in Hall werden gecorrigeerd voor blootstelling aan asbest, is een verstoring effect van blootstelling aan andere carcinogenen (zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen, metaalstof) die niet zijn geschat in de SYN-JEM, in deze analyse niet geheel uit te sluiten.

Tabel B1.4 Resultaten van Hall et al. voor blootstelling aan chroom-6 en nikkel, of aan chroom-6. Statistisch significante resultaten zijn dikgedrukt.

Maat voor blootstelling	Categorie	Chroom-6 en nikkel			Chroom-6		
		Cases (%)	OR model 1 ^a	OR Model 2 ^b	Cases (%)	OR model 1 ^a	OR Model 2 ^b
Blootgesteld	Niet	1453 (77)	1,0 (ref)	1,00 (ref)	1453 (90)	1,0 (ref)	1,00 (ref)
	Wel	445 (24)	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,0-1,4)	155 (10)	1,5 (1,3-1,9)	1,4 (1,1-1,8)
Duur van blootstelling (jaren)	Geen	1453 (77)	1,0 (ref)	1,00 (ref)	1453 (90)	1,0 (ref)	1,00 (ref)
	<10	209 (11)	1,1 (0,94-1,4)	1,0 (0,82-1,2)	58 (4)	1,6 (1,1-2,2)	1,5 (1,0-2,2)
	10-19	86 (5)	1,3 (1,0-1,8)	1,3 (1,0-1,8)	37 (2)	1,6 (1,0-2,4)	1,3 (0,78-2,0)
	20-29	61 (3)	1,5 (1,1-2,1)	1,5 (1,1-2,2)	25 (2)	1,9 (1,1-3,2)	1,7 (0,95-3,1)
	30+	89 (5)	1,5 (1,1-1,9)	1,2 (0,89-1,6)	35 (2)	1,3 (0,85-2,0)	1,2 (0,71-1,9)
<i>P trend</i>				0,02		0,04	
<i>P trend (niet blootgesteld uitgesloten)</i>				0,03		0,57	
Cumulatieve blootstelling	Geen	1453 (77)	1,0 (ref)	1,00 (ref)	1453 (90)	1,0 (ref)	1,00 (ref)
	<50 %tiel	221 (12)	1,2 (0,96-1,4)	1,1 (0,87-1,3)	65 (4)	1,3 (0,93-1,7)	1,2 (0,82-1,6)
	50-75 %tiel	111 (6)	1,4 (1,1-1,8)	1,3 (0,98-1,7)	37 (2)	1,3 (0,87-2,0)	1,4 (0,87-2,2)
	> 75 %tiel	114 (6)	1,5 (1,1-1,9)	1,3 (0,97-1,7)	53 (3)	2,4 (1,7-3,5)	1,9 (1,2-3,0)
<i>P trend</i>				0,02		0,0014	
<i>P trend (niet blootgesteld uitgesloten)</i>				0,15		0,15	

^a gecorrigeerd voor de studie-afhankelijke variabelen en voor leeftijd

^b gecorrigeerd voor de studie-afhankelijke variabelen en voor leeftijd, alcoholinname, rookgewoonten, blootstelling aan asbest

Sciannameo et al., 2019, Am J Ind Med, 62: 99-110 Cancer mortality and exposure to nickel and chromium compounds in a cohort of Italian electroplaters.

Studieopzet

Cohortonderzoek

Populatie

Blootgesteld: werkers in de Italiaanse galvaniseerindustrie. In 30 bedrijven voerden werkers alleen galvaniseerwerkzaamheden uit met chroom (N = 453), in 28 bedrijven met nikkel (N=506), in 16 bedrijven met chroom én nikkel (N = 257) en in 16 bedrijven aan geen van deze stoffen. De cohort bestond alleen uit werkers die mogelijk waren blootgesteld: werkers die niet in de galvaniseerafdeling werkzaam waren (bijvoorbeeld managers) werden uitgesloten in de analyse. Bij kleine bedrijven werden alle werknemers aangemerkt als 'mogelijk blootgesteld'.

Referentiegroep: interne controlegroep in dezelfde industrie, om het effect van levensstijlfactoren te reduceren. Er waren 16 bedrijven waarbij werknemers niet aan chroom of nikkel waren blootgesteld (N = 1775).

Blootstellingsbeoordeling

Follow-up: vanaf 1 januari 1960 of de aanstellingsdatum, tot 31 mei 2014 of de overlijdensdatum. De gemiddelde leeftijd aan het begin van de follow-up was 29 jaar, en de werkers werden gevolgd voor een gemiddelde van 31,2 jaar.

Blootstellingsdata: de gemiddelde concentratie chroom en/of nikkel in elke galvaniseertank werd gemeten en er werd een gemiddelde berekend voor elk bedrijf. Voor iedere werknemer werd de cumulatieve blootstelling geschat door de concentratie van het metaal te vermenigvuldigen met de duur (in jaren) waarin de medewerker was blootgesteld. Indien er sprake was van een werkgeschiedenis binnen meerdere bedrijven, werd de cumulatieve blootstelling van de verschillende werkperiodes opgeteld. De cumulatieve blootstellingsniveaus werden gecategoriseerd als geen, lage, medium en hoge blootstelling (Tabel B1.5).

Exposure-response analyse: ja

Tabel B1.5 Verdeling van de cohort over de verschillende blootstellingsniveaus (Sciannameo et al.).

	Blootstelling aan chroom	Blootstelling aan nikkel	Blootstelling aan chroom en nikkel
Cumulatieve intensiteit van blootstelling aan chroom			
Laag (N, %)	387 (85,4%)	-	166 (64,6%)
Medium (N, %)	30 (6,6%)	-	42 (16,3%)
Hoog (N, %)	36 (8,0%)	-	49 (19,1%)
Cumulatieve intensiteit van blootstelling aan nikkel			
Laag (N, %)	-	345 (68,2%)	155 (60,3%)
Medium (N, %)	-	135 (26,7%)	65 (25,3%)
Hoog (N, %)	-	26 (5,1%)	37 (14,4%)

Beoordeling van kanker

Gegevens over de doodsoorzaak werden verkregen van de lokale volksgezondheidsbureaus. Van de totale cohort (blootgestelde en niet-blootgestelde medewerkers) was 23% (692 van de 2996 medewerkers) overleden gedurende de follow-up; 239 medewerkers waren overleden aan kanker (Tabel B1.6).

Tabel B1.6 Doodsoorzaken van medewerkers in de cohort van Sciannameo et al. (blootgestelde en niet-blootgestelde medewerkers)

Doodsoorzaak	N (%)
Alle oorzaken	692 (100,0%)
Kanker	239 (34,5%)
Hoofd- en nekkanker	5 (0,7%)
Maagkanker	23 (3,3%)
Darmkanker	16 (2,3%)
Rectumkanker	12 (1,7%)
Lever- en galbuiskanker	10 (1,4%)
Alvleesklierkanker	10 (1,4%)
Longkanker	75 (10,8%)
Borstkanker in vrouwen	9 (1,3%)
Eierstokkanker	5 (0,7%)
Prostaatcancer	8 (1,2%)
Blaaskanker	16 (2,3%)
Nierkanker	7 (1,0%)
Hersenkanker	8 (1,2%)
Kanker in het bloed of lymfatisch systeem	13 (1,9%)
Andere kankertypen	22 (3,2%)

Additionele informatie

In 1990-1992 heeft de Occupational Safety & Health Administration (OSHA) in Bologna een vragenlijst afgenomen bij bedrijven uit de galvaniseerindustrie in de omgeving van Bologna. Er was een grote hoeveelheid informatie verzameld over werkers en de beroepsmatige blootstelling aan chroom en nikkel. Deze data vormden de basis voor deze studie.

Resultaat

Na correctie voor nikkelblootstelling was geen van de onderzochte kankertypen geassocieerd met blootstelling aan chroom. Een uitzondering is borstkanker. Echter, dit was gebaseerd op slechts één casus en wordt daarom gezien als een toevallige bevinding. Voor blootstelling aan chroom-6 en nikkel samen, zijn statistisch significante associaties gevonden met longkanker, pancreaskanker en blaaskanker. Er is tevens een statistisch significante associatie gevonden tussen mortaliteit aan rectale kanker en nierkanker en nikkelblootstelling: hier was gecorrigeerd voor chroom-6-blootstelling. Er werd geen associatie voor deze kankertypen gevonden in de analyses naar chroom- en chroom en nikkelblootstelling.

Tabel B1.7 Overzicht van kankertypen waarvoor een (bijna) statistisch significante relatie werd gevonden met blootstelling aan chroom. Statistisch significante HRs zijn dikgedrukt (Sciannaneo et al.).

Doodsoorzaak	Resultaten in relatie tot chroom blootstelling					Resultaten in relatie tot nikkel blootstelling				
	Blootgesteld aan chroom en nikkel Model 1			Blootgesteld aan chroom en nikkel, gecorrigeerd voor co-blootstelling aan nikkel Model 2		Blootgesteld aan nikkel en chroom Model 1			Blootgesteld nikkel en chroom, gecorrigeerd voor co-blootstelling aan nikkel Model 2	
	N	HR	95%CI	HR	95%CI	N	HR	95%CI	HR	95%CI
Pancreaskanker										
Geen blootstelling	7	Ref	Ref	Ref	Ref	6	Ref	Ref	Ref	Ref
Lage blootstelling	0	-	-	-	-	0	NA	NA	NA	NA
Medium blootstelling	1	5,83	0,70-46,64	4,87	0,65-36,58	4	6,39	1,66-24,57	3,75	0,92-15,24
Hoge blootstelling	2	5,89	1,35-25,71	5,32	0,87-32,59	0	NA	NA	NA	NA
P-trend		0,003		0,02			0,05		0,88	
Longkanker										
Geen blootstelling	57	Ref	Ref	Ref	Ref	54	Ref	Ref	Ref	Ref
Lage blootstelling	7	0,57	0,26-1,26	0,65	0,25-1,49	5	0,54	0,22-1,34	0,61	0,23-1,62
Medium blootstelling	1	0,40	0,05-2,92	0,19	0,22-1,70	6	0,95	0,41-2,24	0,93	0,39-2,25
Hoge blootstelling	10	2,39	1,20-4,79	1,41	0,70-2,87	10	5,48	2,89-10,38	6,03	2,94-12,37
P-trend		0,02		0,52			<0,001		<0,001	
Borstkanker										
Geen blootstelling	5	Ref	Ref	Ref	Ref	8	Ref	Ref	Ref	Ref
Lage blootstelling	3	2,95	0,72-11,98	2,97	0,71-12,46	1	0,66	0,08-5,31	0,56	0,06-5,26
Medium blootstelling	0	-	-	-	-	0	NA	NA	NA	NA
Hoge blootstelling	1	6,72	0,66-68,12	12,08	1,10-133,38	0	NA	NA	NA	NA
P-trend		0,24		0,08						
Blaaskanker										

Doodsoorzaak	Resultaten in relatie tot chroom blootstelling					Resultaten in relatie tot nikkel blootstelling				
		Blootgesteld aan chroom en nikkel Model 1		Blootgesteld aan chroom en nikkel, gecorrigeerd voor co-blootstelling aan nikkel Model 2			Blootgesteld aan nikkel en chroom Model 1		Blootgesteld nikkel en chroom, gecorrigeerd voor co-blootstelling aan nikkel Model 2	
Geen blootstelling	11	Ref	Ref	Ref	Ref	12	Ref	Ref	Ref	Ref
Lage blootstelling	2	0,84	0,18-3,73	0,97	0,24-3,86	1	0,46	0,06-3,54	0,45	0,07-3,01
Medium blootstelling	0	-	-	-	-	2	1,38	0,32-6,04	1,09	0,23-5,07
Hoge blootstelling	3	3,46 ^a	0,98-12,23	3,11	0,83-11,65	1	2,75	0,37-20,29	1,99	0,28-14,17
P-trend		0,10		0,14			0,23		0,54	

^abijna statistisch significant

Kwaliteitsevaluatie

Dit is een cohortanalyse uitgevoerd onder medewerkers van 90 bedrijven in de galvaniseersector in Bologna, Italië. De blootstelling aan chromium en nikkel is geschat op basis van bedrijfsgemiddelde concentraties in galvaniseertanks (dus niet persoonlijk) en werkhistorie. Dit is een zeer beperkte methode. De cohort is vrij klein en de blootstellingen waren vrij laag, het aantal kanker-cases is ook laag en is de statistische power laag. In deze analyses is niet gecorrigeerd voor mogelijke confounding factoren, zoals roken, alcohol, fysieke activiteit of obesitas. Het is lastig om voor dergelijke analyses de blootstelling aan chroom-6 en nikkel afzonderlijk van elkaar te beoordelen. Daarom kan het informatief zijn om associaties met blootstelling aan beide stoffen mee te nemen in de evaluatie. Er is een statistisch significant verhoogd risico voor pancreaskanker bij medium/ hoge blootstelling aan chroom en nikkel gerapporteerd; deze is gebaseerd op een zeer klein aantal cases (n=3-4) en heeft daarom geen grote bewijskracht. Het is opvallend dat de associatie voor pancreaskanker niet meer statistisch significant wordt na correctie voor chroom en ook na correctie van nikkel. Voor blaaskanker wordt een (niet-statistisch significant) verhoogd risico gevonden voor blootstelling aan chroom en chroom en nikkel. Ook deze associatie is gebaseerd op een beperkt aantal cases (n=3). De studie is bruikbaar als ondersteunende publicatie.

Welling, 2015. 'Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence', *Occup Environ Med*, 72: 151-9.
Note: deze studie is geïnccludeerd in de RIVM-literatuurstudie van januari 2012 - juni 2016. De studie wordt in de huidige actualisatie meegenomen voor de kwaliteitsevaluatie vanwege de vergelijking met de recente meta-analyse naar maagkanker gepubliceerd door Suh et al. (zie hieronder).

Studieopzet

Meta-analyse, maagkanker

Methode

Protocol: niet gedefinieerd

Zoekperiode: niet gespecificeerd

Inclusiecriteria:

- 1) Epidemiologische studies naar maagkanker en blootstelling aan chroom-6 of beroepen waarvoor bekend is dat ze met chroom-6-blootstelling gepaard gaan (chromproductie, verchromen, werk in de leer- en cementindustrie; roestvrijstaalproductie, lassen, polijsten en slijpen);
- 2) Studies waarin een schatting van het relatieve risico is gegeven (inclusief 'incidence rate ratios', 'ORs', 'standardised incidence ratios', 'standardised mortality ratios' of 'proportionate mortality ratios') en de variantie van de relatieve risicoschattingen (of de data om deze te berekenen of schatten);
- 3) Studies gepubliceerd in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften;
- 4) Indien relatieve risicoschattingen waren gegeven voor verschillende metrische bepalingen voor blootstelling in een specifieke studiepopulatie, werd er een metriek geselecteerd in deze volgorde: gemiddelde intensiteit, cumulatieve blootstelling, blootstellingsduur;
- 5) Indien relatieve risicoschattingen waren gegeven voor verschillende blootstellingsniveaus in een specifieke studiepopulatie, werd de relatieve risicoschatting van het hoogste blootstellingsniveau geselecteerd;
- 6) Relatieve risicoschattingen gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, roken, dieet en/of SES werden geprefereerd boven niet-gecorrigeerde relatieve risicoschattingen;
- 7) Indien relatieve risicoschattingen waren gegeven voor zowel mortaliteit als gevolg van maagkanker als de incidentie van maagkanker in een specifieke studiepopulatie, werden de resultaten van de incidentie geselecteerd;
- 8) Indien relatieve risicoschattingen waren gegeven voor verschillende latentieperioden in een specifieke studiepopulatie, werd de langste latentieperiode (tot 30+ jaar) geselecteerd;
- 9) Voor studies met relatieve risicoschattingen met overlappende populaties, werd de meest recente relatieve risicoschatting van de geselecteerde metrische bepaling van blootstelling (bijvoorbeeld blootstellingsintensiteit vs cumulatieve blootstelling; hoog vs laag blootstellingsniveau) of van het grootste aantal cases geselecteerd.

Exclusiecriteria:

- 1) Ongepubliceerde data, inclusief overheids- (officiële instanties) en industrierapporten;
- 2) Beroepen als schilder, schoenindustrie (geen leer) en gietwerk in de bouw;
- 3) Las- of galvaniseerstudies waarin werken met roestvrijstaal of chroom niet is geëvalueerd;
- 4) Studies over asbest-cementwerkers,
- 5) Studies waarin alleen het relatieve risico (RR) van alle gastro-intestinale kankers gecombineerd zijn berekend;
- 6) Studies over chroom-6 in drinkwater (deze zijn wel besproken in de discussie);
- 7) Studies die geen maagkanker hebben gerapporteerd.

Kwaliteitsbeoordeling: elke studie werd beoordeeld door twee auteurs (onafhankelijk van elkaar)

Risk of bias evaluatie: nee

Publicatie bias evaluatie: ja

Statistische analyse: fixed en random-effects model. Subgroep en andere analyses zijn uitgevoerd om effect van beroep, studieopzet, incidentie vs mortaliteit, geslacht, land, confounding factoren (zoals roken) te onderzoeken. Additionele subanalyse is uitgevoerd met de studies waarin een verhoogd risico op longkanker ($RR \geq 1,5$) was geïdentificeerd.

Resultaten

Geïnccludeerde studies: 56 afzonderlijke publicaties, met een totaal van 74 RR-schattingen; 63 resultaten (85%) zijn geselecteerd vanuit cohortstudies en 1 (15%) vanuit case-control studies. De meta-analyse bevat 1399 gevallen van maagkanker.

Associaties: in zowel de mainanalyse als de analyses naar specifieke blootstellingsgroepen werd een associatie met chroom-6-blootstelling en maagkanker gevonden (fixed effects model) (statistisch significante SMRs zijn dik-gedrukt) (Tabel B1.8).

Tabel B1.8 Resultaten van Welling et al. met betrekking tot maagkanker.

	Aantal cases	Aantal RR schattingen	Meta-RR	95% CI	I² (%)
Alle studies	1399	74	1,27	1,18-1,38	47,7
Beroep					
Productie of galvaniseren	113	18	1,25	0,97-1,60	34,4
Cementindustrie	903	23	1,29	1,17-1,42	48,4
Leerindustrie	237	17	1,46	1,23-1,72	32,1
Lassen	31	4	1,06	0,72-1,56	0,8
Overig	115	12	0,96	0,69-1,33	65,3
Studieopzet					
Case-control	130	11	1,55	-	-
Cohort	1269	63	1,26	1,16-1,37	52,2
PMR-studies	353	10	1,60	1,43-1,78	2,9
SMR-studies	293	32	1,14	0,95-1,36	49,6
Overig	623	21	1,16	1,04-1,29	40,4
Incidentie vs mortaliteit					
Incidentie	738	30	1,17	1,07-1,29	29,4
Mortaliteit	661	44	1,39	1,24-1,57	52,1
Longkanker RR ≥1,5					
Alle studies	170	21	1,41	1,18-1,69	11,4
Productie of galvaniseren	78	13	1,36	1,01-1,81	29,0

Kwaliteitsevaluatie

Welling vindt een verhoogd risico op maagkanker. Het risico is verder verhoogd in de analyse waarin er alleen studies met een verhoogd risico op longkanker worden geïnccludeerd (Meta-RR 1,41). Dit kan echter een gebiaseerde groep zijn, omdat er weinig met interne controlegroepen is gewerkt en er dus niet is gecorrigeerd voor het effect van roken. Welling heeft publicaties uitgesloten waarin er niet expliciet een kwantitatieve waarde voor het risico op maagkanker werd gerapporteerd.

Welling gebruikt altijd de hoogste categorie van blootstelling uit de originele publicatie voor de meta-analyse. Dit is een tekortkoming in de methodologie. Het heeft de voorkeur om in de blootstellingsgroep specifieke risicoschattingen samen te vatten binnen de studies, en deze dan mee te nemen in de meta-analyse. Als gevolg van deze methode zijn de resultaten van de meta-analyse van Welling ondoorzichtig en ontstaat er een selectiebias. De IARC is kritisch over meta-analyses die een dergelijke methode hanteren, vanwege de bias die komt door de selectie.

In de workshop van 15 juli 2019 is geconcludeerd dat de meta-analyse van Welling de suggestie wekt voor een verhoogd risico op maagtumoren. Dit wordt echter niet voldoende wetenschappelijk onderbouwd. De selecties die zijn gemaakt kunnen leiden tot een vertekend resultaat.

Suh, M., D. Wikoff, L. Lipworth, M. Goodman, S. Fitch, L. Mittal, C. Ring and D. Proctor. 2019. 'Hexavalent chromium and stomach cancer: a systematic review and meta-analysis', Crit Rev Toxicol: 1-20.

Studieopzet

Meta-analyse, maagkanker

Methode

Protocol: geregistreerd protocol (PROSPERO CRD42016051625), ontwikkeld in overleg met experts. Dit protocol beschrijft onder andere hoe de zoekstrategie, de selectie van de relevante literatuur (via het PECO (Population, Exposure, Comparator and Outcome) principe), de kwaliteitsbeoordeling van de artikelen en de meta-analyse uitgevoerd dient te worden.

Zoekperiode: tot 20 maart 2018

Inclusiecriteria:

- 1) Dierexperimentele studies met chronische blootstelling aan chroom-6 via de orale route;
- 2) Studies bij mensen met niet-beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 via de orale route;
- 3) Studies bij mensen met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6:
 - a. Werkers in chromaatproductie, lassen van roestvrij staal, chroompigmentproductie, verchromen/galvanisering, ferrochroomproductie;
 - b. Leerlooiers, indien de auteurs van de primaire publicatie specifiek blootstelling aan chroom-6 of een proces als 'two bath process' aangeven;
 - c. Cementwerkers, indien de auteurs van de primaire publicatie aangeven dat de werkzaamheden betrekking hadden op cementproductie omdat het bekend is dat chroom-6 mogelijk wordt geproduceerd in de oven;
 - d. Overige beroepen, indien de auteurs van de primaire publicaties aangaven dat de werknemers waren blootgesteld aan chroom-6. Dit onderscheid werd gemaakt omdat er geen bewijs is voor een verhoogd kankerrisico door blootstelling aan chroom-6 in het algemeen specifiek voor deze beroepen, en er andere risicofactoren, zoals asbest, oplosmiddelen en arseenblootstelling zijn aangegeven.
- 4) Voor studies met overlappende populaties, werden de meest recente/geactualiseerde gegevens gebruikt.

Exclusiecriteria:

- 1) Werkers zonder beroepsmatige blootstelling aan chroom-6; individuen zonder niet-beroepsmatige blootstelling aan chroom-6;
- 2) Beroeps- en niet-beroepsstudies bij mensen waarbij blootstelling aan chroom-6 niet specifiek is geëvalueerd of vermeld;
- 3) Dierexperimentele studies zonder chronische inname van chroom-6;
- 4) Studies die geen kwantitatieve gegevens verschaffen over risico's van maagkankermorbiditeit of -mortaliteit, of waarvan deze risico's niet kunnen worden berekend op basis van de informatie gegeven door de auteurs van de primaire studie;
- 5) PMR (proportionele mortaliteitsratio) en PCMR (proportionele kanker mortaliteitsratio) studies;

- 6) Studies die het risico niet op individueel niveau beoordelen (bijvoorbeeld registerstudies op basis van beroepstitels, ecologische studies).

Kwaliteitsbeoordeling: overlappende beoordelingen aan de hand van het National Toxicology Program's Office of Health Assessment and Translation (OHAT) beoordelingssysteem:

- Tier 1, studies met een lage risico op vertekende resultaten;
- Tier 2, studies die niet in Tier 1 of 2 vallen;
- Tier 3, studies met een hoog risico op vertekende resultaten.

Risk of bias evaluatie: ja

Publicatie bias evaluatie: ja

Statistische analyse: random-effects model. Hoofdanalyse en subgroepanalyse volgens verschillende bewijsstromen gebaseerd op studietype, beroep, blootstellingscategorie en studiekwaliteit (welke is bepaald aan de hand van het NTP OHAT-beoordelingssysteem) (Tabel B1.9).

Tabel B1.9 Beschrijving van de subanalyses door Suh et al.

Analyse	Beschrijving
1	Alle studies
2	Vanuit Analyse 1: elimineer Tier 3-studies met -2 of -1 scores in de key questions
3	Vanuit Analyse 1: enkel Tier 1-studies
4a	Enkel cohort studies
4b	Enkel case-control studies
5	Subgroepen met hoge blootstelling (zoals geïdentificeerd door de auteurs van de studie)
6	Industrieën met een verhoogd risico op longkanker als gevolg van blootstelling aan chroom-6 (chromaatproductie, pigmentproductie, verchromen, ferrochroomproductie)
7	Vanuit Analyse 4a: elimineer Tier 3-studies
8	Vanuit Analyse 6: elimineer Tier 3-studies

Resultaten

Bewijsstroom dierexperimentele studies

In de dierexperimentele studies werd er alleen maagkanker gerapporteerd in één 'hoog risico op vertekende resultaten'-studie. Er werd geen maagkanker gevonden in twee 'laag risico op vertekende resultaten'-studies. Op basis van de kwaliteitsbeoordeling van de afzonderlijke studies werden het algemene vertrouwen op de conclusie vanuit de bewijsstroom van dierexperimentele data beoordeeld als hoog.

Tabel B1.10 Kwaliteitsbeoordeling van dierexperimentele data door Suh et al., op basis van de NTP OHAT (2015) richtlijnen.

	NTP 2008 (rat)	NTP 2008 (muis)	Borneff et al. (1968)	MacKenzie et al. (1958)
Q1. Zijn de proefdieren in volkomen willekeurige doseringsgroepen ingedeeld? (randomiseren)	++	++	-	-
Q2. Was toewijzing van doseringen aan studiegroepen voldoende verborgen voor het personeel?	-	-	-	-
Q5. Waren experimentele omstandigheden identiek in alle onderzoeksgroepen?	++	++	+	+
Q6. Was het personeel geblindeerd, oftewel niet op de hoogte van welke dieren in de controlegroep of in de behandelde groep zaten?	+	+	-	-
Q7. Waren de uitkomsten compleet zonder exclusie of terugtrekken van resultaten?	++	++	-	-
Q8. Kunnen we vertrouwen hebben in de karakterisatie van de blootstelling?	++	++	--	-
Q9. Kunnen we vertrouwen hebben in de evaluatie van de resultaten?	++	++	-	-
Q10. Zijn alle gemeten uitkomsten gerapporteerd?	++	++	+	+
Q11. Zijn er geen potentiële bedreigingen voor de interne validiteit?	++	++	--	-
Resultaat kwaliteitsbeoordeling (Tier)	1	1	3	2

Bewijsstroom humane data

Geïnccludeerde studies: 44 epidemiologische studies, waarvan 3 case-control studies. Alle epidemiologische studies betroffen beroepsmatige blootstelling. Er werden in het literatuuronderzoek vier studies geïdentificeerd met niet-beroepsmatige blootstelling aan chroom-6, deze werden echter uitgesloten van de meta-analyse op basis van de ecologische studieopzet. Deze studies zijn wel besproken in de aanvullende informatiesectie van het artikel.

Associaties: er werd geen statistisch significante associatie met maagkanker gevonden in de hoofdanalyse en in de subanalyses (Tabel B1.11). Op basis van de kwaliteitsbeoordeling van de afzonderlijke studies beoordeelden de auteurs het algemene vertrouwen op de conclusie vanuit de bewijsstroom van humane data laag tot gemiddeld.

Tabel B1.11 Resultaten van Suh et al.

Analyse (aantal studies)	Analyse met R / nieuwste versie van STATA		
	Meta-RR	95% CI	I ²
1 (n=44)	1,08	0,96 - 1,21	25,1
2 (n=13)	1,03	0,84 - 1,26	19,8
3 (n=8)	0,90	0,74 - 1,10	0,0013
4a (n=41)	1,05	0,94 - 1,19	26,2
4b (n=3)	1,82	0,98 - 3,40	33,8
5 (n=13)	1,30	1,00 - 1,67	29,5
6 (n=19)	1,11	0,90 - 1,37	28,8
7 (n=11)	0,94	0,78 - 1,13	3,71
8 (n=7)	1,14	0,77 - 1,68	34,9

Het valt op dat de betrouwbaarheidsintervallen van de geciteerde studies in de meta-analyse consequent groter zijn dan in de originele publicaties. Het RIVM heeft de auteurs van de meta-analyse hierover benaderd. Uit deze correspondentie volgde dat het berekenen van de betrouwbaarheidsintervallen sterk afhankelijk was van de statistische software. In een heranalyse naar aanleiding van de mail van het RIVM waren de betrouwbaarheidsintervallen gelijk of bijna gelijk aan de originele publicaties en veranderde de conclusie niet; wel werd er een statistisch significante associatie voor maagkanker gevonden in de hoog-blootgestelde subpopulatie (Meta-RR 1,30; 95% CI 1,02 – 1,66). De auteurs beargumenteren dat er in de twee cohorts waarin chroom-6-blootstelling goed is gekarakteriseerd en kwantitatief is, er geen indicaties zijn voor een verband tussen maagkanker en blootstelling aan hoge concentraties chroom-6 (Proctor et al. en Gibb et al.). In het Painesville-cohort (Proctor et al. 2016)¹ zijn de werknemers (n=5) met maagkanker blootgesteld aan concentraties van 0,002 – 0,47 mg chroom-6/m³-jaar; dit leverde geen verhoogd risico op in de analyse voor maagkanker. In de Baltimore-cohort was het risico op maagkanker niet verhoogd (n=7; SMR=0,48; 95%CI 0,19-0,99) (Gibb et al. 2015)². In beide studies is een verhoogd risico op longkanker geassocieerd met blootstelling aan chroom-6.

Kwaliteitsevaluatie

Suh et al. beoordelen studiekwaliteit in meer detail dan Welling et al. en nemen deze beoordeling mee in hun meta-analyse. Net als Welling heeft Suh publicaties uitgesloten waarin er niet expliciet een kwantitatieve waarde voor het risico op maagkanker werd gerapporteerd. Suh sluit PMR-studies uit voor analyse. PMRs zijn over het algemeen minder betrouwbaar dan andere metrische bepalingen voor risicoschattingen (RR, SMR) en worden bij voorkeur niet meegenomen in een meta-analyse. Deze keuze is dus correct, maar geeft wel een

¹ Proctor, D. M., Suh, M., Mittal, L., Hirsch, S., Valdes Salgado, R., Bartlett, C., . . . Crump, K. (2016). Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 26(2), 224-231. doi:10.1038/jes.2015.77

² Gibb, H. J., Lees, P. S., Wang, J., & Grace O'Leary, K. (2015). Extended followup of a cohort of chromium production workers. *Am J Ind Med*, 58(8), 905-913. doi:10.1002/ajim.22479

verschil met Welling (acht studies). Suh gebruikt geen studies waar het vermoeden is op co-blootstelling. Dit is discutabel.

Deng et al., 2019. Front Oncol, 9: 24. The Effect of Hexavalent Chromium on the Incidence and Mortality of Human Cancers: A Meta-Analysis Based on Published Epidemiological Cohort Studies.

Studieopzet

Meta-analyse, alle typen kanker

Methode

Zoekperiode: alle epidemiologische data tot 28 mei 2018

Protocol: PRISMA-P

Inclusiecriteria:

- 1) De blootgestelde populatie en de studieregio zijn benoemd;
- 2) De blootstellingsfactor was duidelijk beschreven en er vond blootstelling plaats aan chroom-6;
- 3) De data waarop SMR of SIR waren berekend was gerapporteerd;
- 4) De studie was een cohortstudie;
- 5) Blootstellingstijd en dosering waren gerapporteerd;
- 6) Een follow-up-periode was geïncludeerd in de studie;
- 7) De SMR en SIR met betrouwbaarheidsintervallen waren gerapporteerd;
- 8) Bij studies met verschillende latentie periodes waren de SMRs en SIRs met de langste periode geselecteerd;
- 9) Voor studies met verschillende blootstellingsniveaus werd het hoogste niveau geselecteerd.

Exclusiecriteria:

- 1) Data niet beschikbaar (geen CI of SMR of SIR, of alleen data over 'relative risks', 'odds ratio', 'proportional mortality ratio', of 'hazard ratio');
- 2) Dubbele data; voor overlappende populaties werd het grootste aantal cases of de meest recente data geselecteerd;
- 3) Meta-analyse studie, casusrapport of een brief;
- 4) Blootstelling aan andere stoffen dan chroom-6, zoals asbest of nikkel;
- 5) Ongepubliceerde data inclusief overheidsrapporten;
- 6) Beroepen zoals schoonmaken (niet-leer) of algemene bouwwerkzaamheden;
- 7) Blootstelling aan chroom-6 via drinkwater.

Kwaliteitsbeoordeling: elke studie kreeg een NOS-score toegewezen van twee auteurs (onafhankelijk van elkaar). De NOS-scores zijn in de publicatie vermeld (scores van 6-8), maar er is niet beschreven op grond van welke criteria deze scores zijn toegewezen.

Risk of bias evaluatie: nee

Publicatie bias evaluatie: ja

Statistische analyse: fixed of random-effects model. Subgroep analyses voor regio, geslacht, kankertype of beroep. Er is niet gespecificeerd welke publicaties voor de afzonderlijke kankertypen en subanalyses zijn gebruikt.

Resultaten

Overall-analyse

Geïnccludeerde studies: 47 publicaties, waarin 37 cohorten SMRs vermelden en 16 cohorten SIRs rapporteren

Kanker-gerelateerde mortaliteit

Geïnccludeerde studies: 43 publicaties

Follow-up-informatie: 5-10 jaar (11,6%); 11-20 jaar (16,3%); 21-30 jaar (14%); 30-40 jaar (23,3%); 40-50 jaar (18,6%) en > 50 jaar (16,3%)

Kankertypen met statistisch significante associaties: Deng heeft gekeken naar kankertypen in de luchtwegen (44 cohortstudies), het spijsverteringskanaal (99 studies), het urinaire stelsel (36 studies), het bloed en het lymfatisch systeem (47 studies), het genito-urinaire stelsel (27 studies), de mondholte en slokdarm (17 studies), huid (6 studies), spier- en zacht weefsel (3 studies), het zenuwstelsel (9 studies), botten (5 studies) en de schildklier (3 studies).

Een verhoogd risico op mortaliteit als gevolg van long-, strottenhoofd-, blaas-, nier-, testis-, bot- en schildklierkanker werd door de auteurs gelinkt aan chroom-6-blootstelling. Associaties met kanker in het strottenhoofd en de nier zijn alleen statistisch significant in de subgroep analyses (Tabel 12) (statistische significante SMRs zijn dikgedrukt).

Tabel B1.12 Resultaten van de meta-analyse op het risico op een verhoogde mortaliteit door kanker van Deng et al.

Kanker type	Aantal studies	M/V	Beroep	Model	I² (%)	Meta-SMR (95%CI's)
Longkanker	44	M/V	Totaal	random	86,20	1,31(1,17-1,47)
Longkanker	29	M	Totaal	random	66,50	1,49(1,35-1,65)
Longkanker	12	M/V	Totaal	random	87,00	0,99(0,81-1,21)
Longkanker	3	V	Totaal	fixed	0,00	1,23(0,77-1,97)
Longkanker	9	M/V	Chromaat-productie	random	73,80	1,69(1,42-2,01)
Longkanker	5	M/V	Cement-productie	random	51,40	1,01(0,76-1,36)
Longkanker	7	M/V	Galvaniseren	fixed	10,40	1,42(1,23-1,64)
Longkanker	7	M/V	Looien	random	81,60	0,90(0,68-1,18)
Longkanker	10	M/V	Lassen	fixed	42,90	1,38(1,30-1,47)
Strottenhoofd kanker	18	M/V	Totaal	fixed	0,00	1,22(0,98-1,51)
Strottenhoofd kanker	10	M	Totaal	fixed	0,00	1,43(1,03-1,99)
Strottenhoofd kanker	8	M/V	Totaal	fixed	0,00	1,08(0,81-1,44)
Strottenhoofd kanker	3	M/V	Chromaat-productie	fixed	0,00	1,92(1,03-3,56)
Strottenhoofd kanker	4	M/V	Looien	fixed	0,00	1,00(0,62-1,61)
Strottenhoofd kanker	6	M/V	Lassen	fixed	0,00	1,36(0,99-1,87)
Blaaskanker	16	M/V	Totaal	fixed	35,90	1,24(1,05-1,47)
Blaaskanker	8	M/V	Totaal	random	56,80	1,13(0,90-1,44)
Blaaskanker	8	M	Totaal	fixed	0,00	1,36(1,08-1,72)

Kanker type	Aantal studies	M/V	Beroep	Model	I ² (%)	Meta-SMR (95%CI's)
Blaaskanker	6	M/V	Looien	random	52,10	1,01(0,78-1,32)
Blaaskanker	7	M/V	Lassen	fixed	15,60	1,41(1,11-1,79)
Nierkanker	12	M/V	Totaal	fixed	6,10	1,15(0,91-1,45)
Nierkanker	7	M/V	Totaal	fixed	0,00	0,94(0,71-1,25)
Nierkanker	5	M	Totaal	fixed	0,00	1,68(1,14-2,47)
Nierkanker	2	M/V	Cement-productie	fixed	0,00	1,06(0,44-2,55)
Nierkanker	2	M/V	Vliegtuigbouw	fixed	0,00	0,92(0,61-1,39)
Nierkanker	5	M/V	Looien	fixed	45,90	1,08(0,72-1,62)
Nierkanker	2	M/V	Lassen	fixed	0,00	1,58(1,00-2,48)
Testiskanker	4	M	Totaal	fixed	16,90	2,55(1,38-4,71)
Botkanker	5	M/V	Totaal	fixed	0,00	2,06(1,12-3,81)
Schildklierkanker	3	M/V	Totaal	fixed	31,20	2,41(1,19-4,87)

Incidentie van kankertypen

Geïnccludeerde studies: 17 publicaties

Follow-up-informatie: 15–25 jaar (9 studies, 52,90%), 26–35 jaar (4 studies, 23,50%), en 36–45 jaar (4 studies, 23,50%)

Kankertypen met statistisch significante associaties: Deng heeft gekeken naar kankertypen in de luchtwegen (33 studies), het spijsverteringskanaal (51 studies), het urinaire stelsel (23 studies), het bloed en het lymfatisch systeem (24 studies), het genito-urinaire stelsel (13 studies), de mondholte en slokdarm (16 studies), de schildklier (4 studies), de hersenen (3 studies), de huid (13 studies) en het zachte weefsel (3 studies).

In de analyse van Deng wordt kanker in de mond- en keelholte niet van elkaar gescheiden. De auteurs relateren blootstelling aan chroom-6 met een verhoogde risico op een hogere incidentie van kanker in de luchtwegen, mond- en keelholte, prostaat en maag (statistisch significante SMRs zijn dikgedrukt) (Tabel B1.13).

Tabel B1.13 Resultaten van de meta-analyse op het risico op een verhoogde incidentie door kanker van Deng et al.

Kankertype	Aantal studies	M/V	Beroep	Model	I ² (%)	Meta-SIR (95% CIs)
Luchtwegen	30	M/V	Alle	fixed	5,80	1,27(1,19-1,36)
Luchtwegen	8	M/V	Alle	fixed	15,80	1,17(0,99-1,38)
Luchtwegen	21	M	Alle	fixed	4,80	1,29(1,20-1,38)
Luchtwegen	17	M/V	Lassen	fixed	30,70	1,29(1,15-1,45)
Luchtwegen	11	M/V	Cement-industrie	fixed	0,00	1,26(1,17-1,37)
Luchtwegen	2	M/V	Looien	fixed	0,00	1,27(0,89-1,82)
Longkanker	14	M/V	Alle	fixed	35,20	1,28(1,20-1,37)
Longkanker	9	M	Alle	fixed	28,60	1,31(1,21-1,41)
Longkanker	4	M/V	Alle	random	55,60	1,15(0,97-1,36)
Longkanker	6	M/V	Cement-industrie	fixed	0,00	1,27(1,17-1,38)
Longkanker	7	M/V	Lassen	random	62,00	1,31(1,16-1,47)
Pleural mesothelioma	3	M/V	Alle	fixed	0,00	1,73(1,08-2,77)
Mond- en keelholte	16	M/V	Alle	fixed	4,30	1,30(1,11-1,54)
Mond- en keelholte	15	M	Alle	fixed	9,80	1,32(1,11-1,56)
Mond- en keelholte	4	M/V	Lassen	fixed	0,00	1,43(1,01-2,02)
Mond- en keelholte	12	M/V	Cement-industrie	fixed	24,80	1,27(1,05-1,53)
Prostaatcancer	9	M	Alle	random	52,10	1,15(1,08-1,22)
Prostaatcancer	4	M	Lassen	fixed	0,00	1,44(1,23-1,67)
Prostaatcancer	4	M	Cement-industrie	fixed	0,00	1,08(1,01-1,16)
Maagkanker	14	M/V	Alle	fixed	43,30	1,20(1,08-1,32)
Maagkanker	3	M/V	Alle	fixed	0,00	0,87(0,59-1,29)
Maagkanker	10	M	Alle	random	53,70	1,23(1,11-1,36)
Maagkanker	7	M/V	Lassen	fixed	0,00	0,75(0,57-1,00)
Maagkanker	6	M/V	Cement-industrie	fixed	33,40	1,30(1,17-1,45)

Kwaliteitsevaluatie

In deze studie worden primair resultaten getoond van een meta-analyse naar de associatie van chroom-6 en SMR of SIR en 'alle typen kankers'. Kankertype specifieke analyses zijn wel uitgevoerd, maar op basis van het artikel en de supplementen is niet te achterhalen welke studie aan welke analyse heeft bijgedragen en hoe robuust de bevindingen waren (Funnel plots en sensitiviteitsanalyses zijn uitgevoerd in de mainanalyses, maar niet voor de kanker specifieke analyses). De auteurs zijn benaderd over de informatie met betrekking tot de selectie van de studies voor de afzonderlijke kankertypen; hier is geen reactie op ontvangen.

De methode is erg ondoorzichtig. De auteurs zeggen gebruik te hebben gemaakt van de PRISMA-P-methode, maar er is geen verwijzing naar een *a priori* protocol. Het is niet beschreven hoe de auteurs zijn gekomen tot de genoemde NOS-scores en er is geen risk of bias assessment gedaan. De genoemde studie-aantallen zijn niet duidelijk; zo wordt er gezegd dat er in totaal 43 publicaties zijn gebruikt voor de evaluatie van SMRs en zijn er vervolgens 99 studies gebruikt voor de subanalyses voor kankertypen in het spijsverteringskanaal. In- en exclusiecriteria worden besproken in het artikel, maar lijken soms specifiek en niet consequent toegepast. Bijvoorbeeld inclusiecriteria 5: 'blootstellingstijd en dosering was gerapporteerd' – het lijkt uitgesloten dat dit geldt voor alle studies. Exclusiecriteria 2 'Dubbele data; voor overlappende populaties werd het grootste aantal cases of de meest recente data geselecteerd' – het Painesville-cohort is meerdere keren meegenomen (Proctor 2016 en Luippold 2003). De kritische beoordeling van de mate waarin cohorten zijn blootgesteld aan chroom-6 is maar zeer beperkt beschreven. De auteurs stellen scherpe conclusies op basis van deze analyse die echter niet voldoende zijn onderbouwd door de resultaten.

Gezien de methodologische tekortkomingen en onduidelijkheden met betrekking tot de studieselectie en uitvoering van de meta-analyse worden de conclusies van Deng niet overgenomen. Voor kankertypen waarvoor meta-analyses van goede kwaliteit zijn uitgevoerd (maag) of waarvoor er reeds een duidelijke relatie met chroom-6-blootstelling bestaat (long), draagt deze studie weinig bij. Voor de overige kankertypen waar Deng een significant effect voor concludeert heeft het RIVM de individuele studies bekeken die zijn geciteerd door Deng (Tabel B1.14 – 21). Daaruit bleek dat deze veelal zijn meegenomen in de recente IARC-evaluatie uit 2012, op twee na. Deze twee studies (Gibb et al. 2015 en Proctor et al. 2016) zijn door het RIVM meegenomen in de evaluaties van de nieuwe literatuur. Het IARC merkt op dat er enkele publicaties zijn waarin een verhoogd risico wordt gerapporteerd voor pancreaskanker, prostaatkanker en blaaskanker. Echter, het aantal rapportages voor een verhoogd risico werd als weinig opvallend bevonden in verhouding met het totaal aantal studies dat is uitgevoerd. Voor prostaatkanker en blaaskanker wordt de conclusie van het IARC aangehouden. Voor alle overige kankertypen zijn er volgens het IARC geen indicaties voor een relatie met chroom-6-blootstelling. Dit komt ook naar voren uit de door Deng geciteerde literatuur: er komt geen overtuigend beeld van een significant verhoogd risico naar voren (strottenhoofd, nieren, mond- en keelholte) of er blijken maar enkele publicaties met elk een gering aantal cases te zijn gerapporteerd (testis, bot, schildklier) (zie Tabel B1.14 – 21 voor de specifieke conclusies).

Tabel B1.14 Resultaten van de risicoschattingen voor mortaliteit als gevolg van strottenhoofdkanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties die gebruikt zijn voor de meta-analyse voor mortaliteitsrisico's (n=38). Deng specificeert niet welke van deze publicaties gebruikt zijn voor de meta-analyse voor strottenhoofdkanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor strottenhoofdkanker: deze zijn gevonden in 22 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SIRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SIRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die het RIVM heeft geselecteerd uit de geïncludeerde studies van Deng komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt (Tabel B1.13).

Referentie	Studiepopulatie	Doel- orgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Boice 1999	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Strotten hoofd	M/V	3634	3	0,96	0,20- 2,80	Overlap met Lipworth 2011
Dab 2011	Cementproductiewerkers	Strotten hoofd	M/V	9118	5	0,59	0,19- 1,52	
Fu 1996	Werknemers in de schoenindustrie (Engels cohort)	Strotten hoofd	M/V	4215	6	0,66	0,24- 1,43	
	Werknemers in de schoenindustrie (Italiaans cohort)	Strotten hoofd	M/V	2008	2	0,69	0,08- 2,50	
Gibb 2015	Chromaatproductie (Baltimore-cohort)	Strotten hoofd	M	2354	10	1,89	0,90- 3,47	
Guberan 1989	Schilders	Strotten hoofd	M	1916	2	1,05	0,19- 3,31	
Jakobsson 1997	Slijpers van roestvrij staal	Strotten hoofd	M	727	1	0,7	0,0-3,9	
Koh 2011	Werknemers in de cementindustrie	Strotten hoofd	M	5146	2	0,77	0,09- 2,80	
Korallus 1993	Chromaatproductie (plant 1)	Strotten hoofd	M	1417	2	2,4	0,24- 8,67	
	Chromaatproductie (plant 2)	Strotten hoofd			1	1,26	0,01- 6,51	

Referentie	Studiepopulatie	Doel- orgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Lipworth 2011	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Strotten hoofd	M/V	7458	10	0,92	0,44- 1,70	Actualisatie van Boice 1999
Luippold 2003	Chromaatproductie	Strotten hoofd	M/V	482	0			
Montanaro 1997	Leerlooierijsector	Strotten hoofd	M/V	1244	5	1,54	0,50- 3,59	
Moulin 1990	Productie van ferrolegeringen en roestvrij staal	Mondho- lte, farynx, strotten hoofd	M	2269	7	0,91	0,64- 1,24	
Moulin 1993	Roestvrijstaalproductie	Strotten hoofd	M	4227	10	1,02	0,49- 1,88	
Moulin 2000	Productie van roestvrij staal en metaallegeringen	Strotten hoofd	M/V	4897	17	1,47	0,86- 2,35	
Simonato 1991	Lassers van roestvrij staal en zacht staal en lassers op de scheepswerf	Strotten hoofd	M	11092	7	1,48	0,59- 3,04	
Sorahan 1994	Staalgieterijarbeiders	Strotten hoofd	M	10438	12	1,33	0,69- 2,32	
Sorahan 2000	Verchromers	Strotten hoofd	M	1087	1	1,17	0,03- 6,50	
		Strotten hoofd	V		0			

Referentie	Studiepopulatie	Doel- orgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Steenland 1991	Lassers van zacht staal	Strotten hoofd	M	4459	2	1,38	0,17- 5,00	<i>De lassers uit deze studiepopulatie zijn niet blootgesteld aan chrom of nikkel (vermeld in de publicatie)</i>
Steenland 2002	Lassers van zacht staal	Strotten hoofd	M	4459	4	1,42	0,39- 3,63	<i>De lassers uit deze studiepopulatie zijn niet blootgesteld aan chrom of nikkel (vermeld in de publicatie)</i>
Stern 2003	Leerlooiers (chrom)	Strotten hoofd	M/V	9352	8	1,12	0,48- 2,21	

Conclusie

In de meta-analyse van Deng wordt een statistisch significant verhoogd risico op de incidentie van strottenhoofdkanker gevonden in twee groepen: 1) een subanalyses voor mannen OR van 1,43 (1,03-1,99) en 2) voor werknemers in de chromaat producerende industrie OR van 1,92 (1,03-3,56). Echter, deze conclusie kan niet worden geverifieerd op basis van de door Deng geciteerde literatuur zoals hierboven weergegeven.

Tabel B1.15 Resultaten van de risicoschattingen voor mortaliteit als gevolg van blaaskanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties die zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mortaliteitsrisico's (n=38). Deng specificeert niet welke van deze publicaties gebruikt zijn voor de meta-analyse voor strottenhoofdkanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor strottenhoofdkanker: deze zijn gevonden in 22 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SIRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SIRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die het RIVM heeft geselecteerd uit de geïncludeerde studies van Deng komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt (Tabel B1.13).

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Becker 1991	Lassers blootgesteld aan chroom en nikkel	Blaas	M/V	1213	4	3,04	1,14-8,10	
Birk 2006	Chromaatindustrie	Nieren, blaas en andere organen in de urinewegen	M	901	3	0,91	0,19-2,66	
Boice 1999	Vliegtuigbouwers (sub-analyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Blaas en andere organen in de urinewegen	M/V	3634	3	0,45	0,09-1,34	Overlap met Lipworth 2011
Constantin i 1989	Leerlooierijsector	Blaas	M	2922	5	1,50	0,48-3,49	
Dab 2011	Cementproductiewerkers	Blaas	M/V	9118	7	1,10	0,44-2,43	
Fu 1996	Werknemers in de schoenindustrie (Engels cohort)	Blaas	M/V	4215	34	0,84	0,58-1,17	
	Werknemers in de schoenindustrie (Italiaans cohort)	Blaas	M/V	2008	3	0,86	0,18-2,51	
Gibb 2015	Chromaatproductie (Baltimore-cohort)	Blaas	M	2354	10	1,02	0,49-1,88	

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Guberan 1989	Schilders	Blaas	M	1916	7	2,06	0,97-3,87	
Iaia 2006	Leerlooiers (chromium)	Blaas	M/V	972	2	1,68	29,8-528,0 (IC 90%)	
Lipworth 2011	Vliegtuigbouwers (sub-analyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Blaas en andere organen in de urinewegen	M/V	7458	31	1,08	0,73-1,53	Actualisatie van Boice 1999
Montanaro 1997	Leerlooierijsector	Blaas	M/V	1244	10	2,42	1,16-4,46	
Moulin 1990	Productie van ferrolegeringen en roestvrij staal	Blaas	M	2269	0	0	0-4,19	
Moulin 1993	Roestvrijstaalproductie	Blaas	M	4227	2	0,6	0,07-2,17	
Moulin 2000	Productie van roestvrij staal en metaallegeringen	Blaas	M/V	4897	10	1,72	0,82-3,16	
Pippard 1985	Leerlooiers (chromium)	Blaas	M	260	4	0,78	0,21-1,99	
Rafnsson 1986	Metselaars	Blaas en andere organen in de urinewegen	M	450	3	5,17	1,07-15,12	
Simonato 1991	Lassers van roestvrij staal en zacht staal en lassers op de scheepswerf	Blaas	M	11092	15	1,91	1,07-3,15	

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Sorahan 1994	Staalgieterijarbeiders	Blaas	M	10438	37	1,07	0,76-1,48	
Sorahan 2000	Verchromers	Blaas	M	1087	3	0,87	0,18-2,52	
		Blaas	V		0	NA		
Steenland 1991	Lassers van zacht staal	Blaas	M	4459	3	1,54	0,32-4,53	<i>De lassers uit deze studiepopulatie zijn niet blootgesteld aan chroom of nikkel (vermeld in de publicatie)</i>
Steenland 2002	Lassers van zacht staal	Blaas	M	4459	7	1,71	0,69-3,53	<i>De lassers uit deze studiepopulatie zijn niet blootgesteld aan chroom of nikkel (vermeld in de publicatie)</i>
Stern 2003	Leerlooiers (chroom)	Blaas	M/V	9352	9	0,62	0,28-1,18	

Conclusie

IARC heeft de reeds bestaande wetenschappelijke literatuur geëvalueerd en is tot de conclusie gekomen dat er geen associatie is tussen chroom-6-blootstelling en een verhoogd risico op blaaskanker. Van alle door Deng et al. geciteerde studies is alleen de recente actualisatie van het Painesville-cohort (Proctor et al. 2016) gepubliceerd na de evaluatie van de IARC. In deze publicatie is geen verhoogd risico op blaaskanker gerapporteerd.

Tabel B1.16 Resultaten van de risicoschattingen voor mortaliteit als gevolg van nierkanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties die zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mortaliteitsrisico's (n=38). Deng specificeert niet welke van deze publicaties gebruikt zijn voor de meta-analyse voor nierkanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor nierkanker: deze werden gevonden in 17 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SMRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SMRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die het RIVM heeft geselecteerd uit de geïncludeerde studies van Deng komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt (Tabel B1.13).

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Becker 1991	Lassers blootgesteld aan chroom en nikkel	Nieren en andere niet-gespecificeerde organen in de urinewegen	M/V	1213	0			
Birk 2006	Chromaatindustrie	Nieren, blaas en andere organen in de urinewegen	M	901	3	0,91	0,19-2,66	
Boice 1999	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Nieren	M/V	3634	7	1,19	0,48-2,45	Overlap met Lipworth 2011
Constantini 1989	Leerlooierijsector	Nieren	M	2922	4	3,23	0,86-8,27	
Dab 2011	Cementproductiewerkers	Nieren	M/V	9118	6	1,12	0,41-2,63	
Fu 1996	Werknemers in de schoenindustrie (Engels cohort)	Nieren	M/V	4215	8	0,66	0,28-1,29	
	Werknemers in de schoenindustrie (Italiaans cohort)	Nieren	M/V	2008	4	2,22	0,61-5,69	

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Gibb 2015	Chromaatproductie (Baltimore-cohort)	Nieren	M	2354				Er was een significant lagere nierkanker-gerelateerde mortaliteit dan verwacht (er zijn geen aantallen gegeven)
Guberan 1989	Schilders	Nieren	M	1916	3	1,50	0,41-3,88	
Jakobsson 1997	Slijpers van roestvrij staal	Nieren	M	727	5	1,3	0,4-3,2	
Koh 2011	Cementproductiewerkers	Nieren	M	5146	1	1,65	0,04-9,22	
Lipworth 2011	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Nieren	M/V	7458	19	0,84	0,50-1,31	Actualisatie van Boice 1999
Montanaro 1997	Leerlooierijsector	Nieren	M/V	1244	1	0,50	0,01-2,78	
Simonato 1991	Lassers van roestvrijstaal en zacht staal en lassers op de scheepswerf	Nieren	M	11092	12	1,39	0,72-2,43	

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Steenland 2002	Lassers van zacht staal	Nierkanker	M	4459	10	1,84	0,88- 3,38	<i>De lassers uit deze studiepopulatie zijn niet blootgesteld aan chroom of nikkel (vermeld in de publicatie)</i>
Stern 2003	Leerlooiers werkzaam met chroom	Nierkanker	M/V	9352	12	0,91	0,47- 1,58	

Conclusie

Uit het overzicht van de door Deng et al. gerefereerde literatuur komt naar voren dat in geen van deze studies een significant verhoogd risico op nierkanker is gevonden. Bovendien zijn deze studies voor 2012 gepubliceerd en daarom door IARC meegenomen in de evaluatie van de literatuur. IARC heeft beoordeeld dat er geen associatie is tussen chroom-6-blootstelling en nierkanker. De enige recente publicatie geciteerd door Deng is de actualisatie van het Baltimore-cohort (chromaatproductie) waarin Gibb en collega's een lagere nierkanker-gerelateerde mortaliteit rapporteren dan verwacht (Gibb et al. 2015).

Tabel B1.17 Resultaten van de risicoschattingen voor mortaliteit als gevolg van testiskanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties die zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mortaliteitsrisico's (n=38). Deng specificeert niet welke van deze publicaties zijn gebruikt voor de meta-analyse voor nierkanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor testiskanker: deze werden gevonden in 5 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SMRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SMRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die het RIVM heeft geselecteerd uit de geïncludeerde studies van Deng komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt (Tabel B1.13).

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SM R	95% CI	Additionele informatie
Boice 1999	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Testis en andere mannelijke geslachtsorganen	MV	3634	3	4,21	0,87-12,3	Overlap met Lipworth 2011
Guberan 1989	Schilders	Testis	M	1916	2	5,00	0,89-15,74	
Lipworth 2011	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Testis en andere mannelijke geslachtsorganen	M/V	7458	5	2,44	0,79-5,70	Actualisatie van Boice 1999
Sorahan 1994	Staalgieterijarbeiders	Testis	M	10438	3	0,93	0,19-2,72	
Stern 2003	Leerlooiers (chromium)	Testis	M/V	9352	0			

Conclusie

In de recente meta-analyse van Deng et al. is een correlatie gevonden tussen beroepsmatige chromium-6-blootstelling en een significant verhoogde mortaliteit van mannen als gevolg van testiskanker (SMR 2,55; 95% CI 1,38-4,81).

Mortaliteitsgegevens voor testiskanker worden gerapporteerd in 4 van de geciteerde publicaties voor mortaliteit (er zijn in totaal 5 publicaties, maar aan het cohort van vliegtuigbouwers wordt twee keer gerefereerd). In 3 publicaties is een niet-significant verhoogd risico gerapporteerd.

Tabel B1.18 Resultaten van de risicoschattingen voor mortaliteit als gevolg van botkanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties die zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mortaliteitsrisico's (n=38). Deng specificeert niet welke van deze publicaties zijn gebruikt voor de meta-analyse voor nierkanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor botkanker: deze werden gevonden in 6 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SMRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SMRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die het RIVM heeft geselecteerd uit de geïncludeerde studies van Deng komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt in de tabellen.

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Becker 1991	Lassers blootgesteld aan chroom en nikkel	Bot en gewrichtskraakbeen	M/V	1213	1	4,79	0,68-9,99	
Boice 1999	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Bot	M/V	3634	0	0,63	0,00-5,90	Overlap met Lipworth 2011
Fu 1996	Werknemers in de schoenindustrie (Engels cohort)	Bot	M/V	4215	6	2,08	0,76-4,52	
	Werknemers in de schoenindustrie (Italiaans cohort)	Bot	M/V	2008	0	0	0-3,45	
Lipworth 2011	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Bot	M/V	7458	2	1	0,12-3,60	Actualisatie van Boice 1999
Montanaro 1997	Leerlooierijsector	Bot	M/V	1244	2	2,20	0,27-7,95	
Sorahan 1994	Staalgieterijarbeiders	Bot	M	10438	1	0,36	0,01-1,98	

Conclusie

In de recente meta-analyse van Deng et al. is een correlatie gevonden tussen beroepsmatige chroom-6-blootstelling en een significant verhoogde mortaliteit als gevolg van botkanker (SMR 2,06; 95% CI 1,12-3,81). Nadere evaluatie van de door Deng geciteerde literatuur geeft weer dat er maar enkele publicaties zijn waarin mortaliteitsgegevens voor botkanker staan beschreven (6 publicaties, met één cohort dubbel beschreven). Er geldt voor botkanker dat er maar enkele cases worden beschreven en dat er in geen van de publicaties een significant verhoogd risico wordt gerapporteerd.

Tabel B1.19 Resultaten van de risicoschattingen voor mortaliteit als gevolg van schildklierkanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties die zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mortaliteitsrisico's (n=38). Deng specificeert niet welke van deze publicaties zijn gebruikt voor de meta-analyse voor nierkanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor schildklierkanker: deze werden gevonden in 3 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SMRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SMRs zijn rood gekleurd.

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	M/V	N (cohort)	N (cases)	SMR	95% CI	Additionele informatie
Becker 1991	Lassers blootgesteld aan chroom en nikkel	Schildklier	M/V	1213	1	5,80	0,82- 9,99	
Lipworth 2011	Vliegtuigbouwers (subanalyse voor werkers die routinematig worden blootgesteld aan chromaat)	Schildklier en andere endocriene klieren	M/F	7458	5	1,75	0,57- 4,09	
Sorahan 1994	Staalgieterijarbeiders	Schildklier	M	10438	2	1,23	0,15- 4,43	

Conclusie

In de recente meta-analyse van Deng et al. is een correlatie gevonden tussen beroepsmatige chroom-6-blootstelling en een significant verhoogde mortaliteit als gevolg van schildklierkanker (SMR 2,41; 95% CI 1,19-4,87). Nadere evaluatie van de door Deng geciteerde literatuur geeft weer dat er maar enkele publicaties zijn waarin mortaliteitsgegevens voor schildklierkanker zijn beschreven (3 publicaties). Er geldt voor schildklierkanker dat er maar enkele cases worden beschreven en dat er in geen van de publicaties een significant verhoogd risico wordt gerapporteerd.

Tabel B1.20 Resultaten van de risicoschattingen voor de incidentie van mondholtekanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties (n=16) die zijn gebruikt voor de gehele meta-analyse voor incidentie. Deng specificeert niet welke van deze publicaties zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mondholtekanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor mondholtekanker: deze werden gevonden in 9 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SIRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SIRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die incidenties van mondholtekanker rapporteren komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt (Tabel B1.14).

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	N (cohort)	N (cases)	SIR	95% CI	Additionele informatie
Danielsen 1996	2957 Ketellassers	Slokdarm	2957	2	0,63	0,06-2,25	Blootstelling aan asbest: ja Gecorrigeerd voor roken: nee
Koh 2011	6 Portland cement- bedrijven in Korea	Mondholte en farynx	5596	6	1,43	0,53-3,12	Gecorrigeerd voor roken: nee
		Tong	5596	1	1,59	0,04-8,887	
		Overige delen van mondholte	5596	2	1,77	0,21-6,41	
		Farynx	5596	3	1,26	0,26-3,67	
Huvinen 2013	Keten van roestvrij- staalproductie vanuit chromietwinning (Finland)	Mond, farynx	8146	12	1,03	0,93-1,13	Gecorrigeerd voor roken: nee De auteurs noemen dat mond- en farynxkanker aan alcoholblootstelling kan zijn gerelateerd
Jakobsson 1997	Slijpers van roestvrij staal	Orofarynx	719	3	1,6	0,8-2,7	
Knutsson 2000	Cementwerkers	Lip	33503	53	1,79	1,34-2,34	Uit een subanalyse volgt een relatie tussen een verhoogd risico op lipkanker en roken (voornamelijk pijprokers)
		Tong	33503	11	0,86	0,43-1,53	
		Speekselklieren	33503	8	0,94	0,40-1,85	
		Oraal	33503	12	0,89	0,46-1,55	
		Orofarynx	33503	9	0,92	0,42-1,75	
		Hypofarynx	33503	10	0,63	0,45-1,71	
Rafnsson 1997	Cementafwerkers	Lippen	1172	2	0,87	0,10-3,13	Gecorrigeerd voor roken: nee
		Slokdarm	1172	3	1,15	0,23-3,35	

Referentie	Studiepopulatie	Doelorgaan	N (cohort)	N (cases)	SIR	95% CI	Additionele informatie
Simonato 1991	Lassers van roestvrij staal, zacht staal en lassers op de scheepswerf	Mondholte en farynx	7510	18	1,60	0,95-2,53	Gecorrigeerd voor roken: nee
		Slokdarm	7510	2	0,56	0,07-2,02	
Smailyte 2003	Cementproductiewerkers	Lip, mond en strottenhoofd	1727	8	1,3	0,6-2,5	Gecorrigeerd voor roken: nee
Hanssen 1996	Lassers	Mondholte	3805	4	0,58	0,16-1,49	
	Slijpers van roestvrij staal	Mondholte	249	1	1,01	0,03-5,63	
	Metaalwerkers (geen lassers)	Mondholte	1309	4	1,03	0,28-2,64	

Conclusie

Bij nadere evaluatie van de door Deng et al. gerefereerde literatuur van humane data, blijkt dat er in 14 van de 16 geciteerde publicaties de incidentie van mondholte- of keelkanker wordt onderzocht. Er is in deze studies alleen een significant verhoogd risico gevonden in een onderzoekspopulatie van betonwerkers (SIR 1,79; 95% CI 1,34-2,34). Uit een subanalyse van deze data blijkt echter een associatie met roken (Knutsson et al. 2000). Uit de overige studies komt geen significant verhoogd risico voor mondholte- of keelkanker naar voren, en is het gemiddelde relatieve risico over alle studies ongeveer 1. Op basis van de resultaten van de door Deng geciteerde literatuur is er geen bewijs voor een hoger risico op mondholte- en keelkanker als gevolg van chroom-6-blootstelling.

Tabel B1.21 Resultaten van de risicoschattingen voor de incidentie van prostaatkanker uit de publicaties geciteerd door Deng et al. (2019). Deng geeft een overzicht van alle publicaties (n=16) die zijn gebruikt voor de gehele meta-analyse voor incidentie. Deng specificeert niet welke van deze publicaties zijn gebruikt voor de meta-analyse voor mondholtekanker. Het RIVM heeft daarom alle publicaties bekeken voor risicoschattingen voor mondholtekanker: deze werden gevonden in 9 publicaties. Risicoschattingen en betrouwbaarheidsintervallen zijn overgenomen zoals deze zijn weergegeven in de originele publicaties. Significant verhoogde SIRs zijn dikgedrukt. Niet significant, maar wel verhoogde SIRs zijn rood gekleurd. Note: de aantallen studies die incidenties van mondholtekanker rapporteren komen niet overeen met de aantallen die Deng noemt (Tabel B1.14).

Referentie	Studie-populatie	Doelorgaan	N (cohort)	N (cases)	SIR	95% CI	Additionele informatie
Koh 2011	Werknemers in de cement-industrie	Prostaat	5596	6	1,61	0,59-3,52	
Huvinen 2013	Keten van roestvrijstaal-productie vanuit chromiet-winning (Finland)	Prostaat	8146	89	1,31	1,05-1,61	Citaat uit het artikel: 'The present study showed a significant 30% increased incidence of prostate cancer. This could be explained by intensified screening and improved early diagnostic methods. Prostate-specific antigen testing in the Nordic countries started in the 1990s in Sweden, and in Finland it first became common in the Tornio region next to the Swedish border, which may well have led to an increased incidence of prostate cancer diagnoses.'
Jakobsson 1997	Slijpers van roestvrij staal	Prostaat	719	36	1,7	1,2-2,4	Citaat uit het artikel: 'A significant excess of prostate cancer was found in our exposed cohort, but the risk estimates did not increase with employment time, thus not supporting a causal relation between exposure and risk.'
Knutsson 2000	Cement-werkers	Prostaat	33503	769	1,08	1,01-1,16	

Referentie	Studie-populatie	Doelorgaan	N (cohort)	N (cases)	SIR	95% CI	Additionele informatie
Mikoczy 2005	Leerlooierij-sector	Prostaat	2027	59	1,44	1,10-1,86	Citaat uit het artikel: <i>'The main finding of the present study was the increased prostaat cancer incidence, especially during the later part of the follow up period (1990–99). The risk estimate was, however, not enhanced by introducing a 20 year induction latency period, which can be interpreted either that the finding was not related to the work environment at all but rather an expression of simultaneous inference, or that the occupational agent(s) affected tumour promotion or progression rather than tumour initiation. The finding is, however, noteworthy, considering that the role of occupational exposures in prostate cancer aetiology is not well established.'</i> Results with 20 year lack: SIR 1,47 (CI 1,10-1,91)
Rafnsson 1997	Cement-afwerkers	Prostaat	1172	25	1,04	0,67-1,53	
Simonato 1991	Lassers van roestvrij staal en zacht staal en lassers op de scheepswerf	Prostaat	7510	36	1,46	1,02-2,02	Citaat uit artikel: <i>'The results for a number of selected sites (table 14) confirm the lung cancer excess and also suggest an increased SIR for prostate cancer. Neither of those sites, when further analysed, showed any association with exposure. ... An increased incidence of prostate cancer is concentrated among shipyard and mild steel welders and does not appear to be related to exposure.'</i>

Referentie	Studie-populatie	Doelorgaan	N (cohort)	N (cases)	SIR	95% CI	Additionele informatie
Smailyte 2003	Cement-productiewerkers	Prostaat	1727	9	1,2	0,6-2,2	
Hanssen 1996	Lassers	Mannelijke geslachtsorganen	3805	18	0,8	0,47-1,26	Het is niet gespecificeerd om welke geslachtsorganen het precies gaat
	Slijpers van roestvrij staal	Mannelijke geslachtsorganen	249	7	2,41	0,97-4,97	4/7 cases zijn gevallen van testiskanker; de overige 3 zijn niet benoemd
	Metaalwerkers (geen lassers)	Mannelijke geslachtsorganen	1309	19	1,33	0,80-2,08	Het is niet gespecificeerd om welke geslachtsorganen het precies gaat

Conclusie

Uit nadere evaluatie van de door Deng geciteerde studies blijkt dat er in 9 geciteerde studies incidentiegegevens van prostaatkanker worden gemeld. In 5 van de 9 studies is een significant verhoogd risico op prostaatkanker gerapporteerd, in 4 van deze 5 studies beargumenteren de auteurs van de respectievelijke studies, op basis van nadere analyse/evaluatie van de data, dat deze hogere incidentie mogelijk niet gerelateerd kan worden aan de beroepsmatige blootstelling aan carcinogenen. Deze studies zijn voor 2012 gepubliceerd en meegenomen in de laatste evaluatie van de IARC.

Bijlage 2. Uitkomsten expertworkshop over immunologische effecten en aandoeningen

Studies bij mensen

De beschikbare studies bij mensen kunnen worden ingedeeld op studies waarin de onderzochte populatie was blootgesteld aan chroom-6 via de omgeving omdat ze in een met chroom-6 vervuild gebied woonden, en in studies waarin sprake was van beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. In Tabel 3 zijn alle studies samengevat.

Mignini et al. 2009

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

Cross-sectionele studie uit Italië. De blootgestelde populatie bestond uit 40 mannelijke werknemers uit de schoen- en leerindustrie ($39,7 \pm 4,3$ jaar oud). De werknemers waren gemiddeld $7,4 (\pm 3,7)$ jaar werkzaam in de betreffende industrie. De leeftijd-gematchte controlegroep bestond uit 44 niet-rokende kantoormedewerkers van de betrokken bedrijven.

Personen die acute of chronische ziekten hadden tijdens de medische controles of die een longziekte, allergie, leveraandoening of cardiovasculaire aandoening hadden, werden geëxcludeerd. Rokers en mensen die medicijnen gebruikten, werden ook geëxcludeerd.

In het bloed van de deelnemers zijn de verschillende subpopulaties lymfocyten bepaald. Ook is de proliferatie van lymfocyten na stimulatie met de mitogenen ConA, LPS en PHA gemeten en de NK-cel cytotoxische activiteit. In het plasma zijn de cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-4 en IL-2 en de adhesiemoleculen ICAM-1, VCAM en E-selectine gemeten.

Chroomblootstelling

In alle bedrijven is de luchtconcentratie chroom en chroom-6 gemeten. Daarnaast zijn chroomconcentraties in bloed en urine van alle deelnemers bepaald. De gemeten luchtconcentraties chroom en chroom-6 lagen onder de gezondheidkundige advieswaarden (TLV-TWA waarde (Threshold Limit Value - Time Weighted Average)), $0,5 \text{ mg/m}^3$ en $0,01 \text{ mg/m}^3$, respectievelijk). De concentraties aan chroom in het bloed van de blootgestelde medewerkers waren niet statistisch significant verschillend van de controlegroep. De concentraties in de urine in de blootgestelde groepen waren statistisch significant hoger dan in de controles. De hoogste concentraties aan chroom in urine werden gemeten in werknemers die actief waren als leerlooiers. De onderzoekers hebben tijdens de studie de blootgestelde werknemers gesplitst in twee groepen. De basis hiervoor was dat de groep leerlooiers ($n=14$) een hogere blootstelling had dan de andere werknemers die andere taken hadden in de fabrieken ($n=26$). De chroomconcentraties in de urine (gemiddeldes, range, standaard deviaties) worden niet vermeld in de tekst, maar alleen getoond in een figuur. Op basis van de figuur zijn de volgende urineconcentraties afgeleid: $0,2 \text{ }\mu\text{g/L}$ in de controlegroep, $0,4 \text{ }\mu\text{g/L}$ in de laag blootgestelde groep en $0,6 \text{ }\mu\text{g/L}$ in de hoog blootgestelde groep. De chroomconcentraties in de urine van beide groepen blootgestelde medewerkers waren statistisch significant hoger dan de controlegroep. Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee blootgestelde groepen die waren gesplitst.

Resultaten

In de groep met de hoogste blootstelling was de proliferatie van lymfocyten na stimulatie met de mitogenen PHA of ConA statistisch significant hoger dan in de controlegroep. Het ging hier om een geringe toename in proliferatie. De mitogeen-geïnduceerde proliferatie was in de laag blootgestelde groep niet veranderd ten opzichte van de controlegroep. Als er *in vitro* een lage concentratie chroom werd toegevoegd werd een toename gezien van ConA en PHA-geïnduceerde proliferatie, maar een afname van LPS-geïnduceerde proliferatie in de groep die was blootgesteld aan chroom-6. Het is onduidelijk om welke groep het gaat (laag of hoog blootgestelde werknemers). Het toevoegen van een hoge concentratie chroom-6 *in vitro* verminderde de proliferatie van lymfocyten voor alle mitogenen in zowel de controlegroep als de blootgestelde groep.

In de groep met de hoogste blootstelling waren de plasmaconcentraties van de cytokines IL-6 en IL-2 statistisch significant verhoogd en was de plasmaconcentratie van IL-12 statistisch significant verlaagd. Deze parameters waren niet verschillend in de laag blootgestelde groep. Er werden geen verschillen gezien in de andere immunologische parameters (Mignini et al. 2009).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Het is opvallend dat de groep van 40 blootgestelde medewerkers tijdens de studie in tweeën is geknipt, waardoor twee kleine groepen (n=14, n=26) werden gecreëerd. De auteurs hebben dit gedaan op basis van verschillen in chroomconcentraties in de urine. Er was echter geen sprake van statistisch significante verschillen in chroomconcentraties in de urine tussen deze twee groepen. De keuze van de scheidingsstreep om deze twee groepen te creëren wordt niet beargumenteerd en lijkt hierdoor arbitrair. De experts stellen vast dat dit methodologisch niet juist is; en het is ook onduidelijk of de matching tussen de verschillende groepen nog wel klopt. Als de groep bij elkaar was gehouden, was de spreiding in de uitkomsten veel groter geweest en waren er mogelijk geen statistisch significante verschillen gevonden met de controlegroep. Geconstateerd wordt dat in deze studie veel immunologische parameters zijn gemeten, maar dat niet duidelijk is of dit bij alle individuen is gedaan. Er is geen correctie uitgevoerd voor multiple testing. Daarnaast zijn de oorspronkelijke data niet beschikbaar en worden niet alle getallen (inclusief de range binnen een groep) vermeld in het artikel. De *in vitro* studies waarin effecten worden gezien als chroom-6 aan de kweek wordt toegevoegd, zijn lastig te interpreteren. In deze studie is het niet helder waar de groep blootgestelde werknemers uit bestaat. De resultaten zijn voor één groep weergegeven, maar het is onbekend of dit alle 40 deelnemers of alleen de 14 hoog blootgestelde werknemers betreft.

Samenvattend, zijn de aanwezigen van mening dat deze studie in wetenschappelijk opzicht kwalitatief behoorlijk grote deficiënties vertoont wat betreft de methodologie. Door het in tweeën knippen van de blootgestelde populatie is een aantal effecten gecreëerd dat er anders niet zou zijn geweest. Ook zouden de experts graag de individuele data uit de studie willen zien. Er is sprake van een verhoging van plasmacytokineconcentraties (IL-6 en IL-2), maar deze effecten kunnen zijn gecreëerd door de groep te splitsen. Daarnaast bevat deze studie deficiënties met betrekking tot de statistiek en de wijze waarop

de data worden gepresenteerd. De aanwezigen hebben toch gekeken of er in deze studie aanwijzingen zijn voor ongewenste immunologische effecten. Door de methodologische tekortkoming is het echter moeilijk om te beoordelen of chroom-6 schadelijke effecten heeft op het immuunsysteem.

Qian et al. 2013

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

Cross-sectionele studie uit China. De blootgestelde populatie bestond uit mannelijke werknemers van een fabriek waar alleen met kaliumdichromaat werd gewerkt, een oplosbare chroom-6-verbinding. De blootgestelde populatie bestond uit twee groepen, die dezelfde werkzaamheden hadden maar op verschillende plekken werkzaam waren. Groep 1 bestond uit 50 personen en groep 2 uit 56 personen. De gematchte controlegroep (n=50) bestond uit niet-blootgestelde mannen die ongeveer 20 km van de fabriek woonden. De inclusiecriteria waren: leeftijd tussen de 25 en 50 jaar, geen medische geschiedenis voor allergie, astma of allergische rhinitis, geen huidinfecties, koorts of andere klinische ziekten. De werknemers moesten ook minimaal 1 jaar werkzaam zijn in de fabriek en minsten 3 maanden op dezelfde locatie werken.

In groep 1 werden in het serum de concentraties van de cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ en IL17a gemeten. In groep 2 werd de humorale immuniteit gemeten door in het serum de immunoglobulines IgA, IgM, IgG en IgE en complementfactoren (C3, C4) te bepalen. Groep 1 bestond uit statistisch significant meer rokers (85,7%) dan de controlegroep (58%) en groep 2 (58%). Ook het aantal alcoholdrinkers was statistisch significant hoger in groep 1 (84%) ten opzichte van de controlegroep (54%) en groep 2 (54%).

Chroomblootstelling

In alle bedrijven is de luchtconcentratie chroom gemeten. Daarnaast zijn chroomconcentraties in bloed en urine van alle deelnemers bepaald. Meer dan 90% van de werknemers rapporteerde gebruik te maken van beschermingsmiddelen (handschoenen, maskers). De luchtconcentraties chroom waren $14,4 \pm 18,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor groep 1 en $28,6 \pm 29,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor groep 2. Deze luchtconcentraties waren statistisch significant hoger dan in de controlegroep. De luchtconcentraties waren wel lager dan de toegestane limiet ($\leq 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$). In groep 1 en 2 werd chroom aangetoond in bloed en urine. De concentratie chroom in bloed was $14,8 (\pm 13,9)$ en $16,2 (\pm 15,1) \mu\text{g}/\text{L}$, respectievelijk in groep 1 en 2. Deze waarden waren statistisch significant hoger dan in de controlegroep ($1,74 (\pm 1,29) \mu\text{g}/\text{L}$). De concentratie chroom in de urine (gecorrigeerd voor creatinine concentraties) was $10,9 \pm (8,8)$ in groep 1 en $16,3 (\pm 12,4) \mu\text{g}/\text{g}$ creatine in groep 2. Deze waarden waren statistisch significant hoger dan in de controlegroep ($0,92 (\pm 0,51) \mu\text{g}/\text{g}$ creatine).

Tabel B2.1 Serumconcentraties van immunoglobulines en complementfactoren.[§]

Parameters (g/L serum)	Blootgestel de groep [§] (Mean±SD)	Controle-groep [§] (Mean±SD)	P value [§]	Normaal-waarden*
IgG	10,94 ± 2,45	12,41 ± 2,05	0,026	7 - 16
IgA	2,35 ± 0,88	2,82 ± 1,15	0,043	0,7 - 4,0
IgM	1,17 ± 0,49	0,97 ± 0,43	0,246	0,4 - 2,3
C3	1,20 ± 0,24	0,91 ± 0,13	0,001	0,9 - 1,8
C4	0,32 ± 0,07	0,23 ± 0,05	0,001	0,15 - 0,45

[§] Uit Qian et al. (2013). * Gegevens van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (<https://www.nvkc.nl/algemeen-overzicht-referentiewaarden>)

Resultaten

In groep 1 waren de concentraties IL-6, IL-10, IFN- γ en IL-17A statistisch significant lager dan de concentraties van de controlepersonen. De verschillen met de controlegroep zijn echter gering.

In groep 2 waren de concentraties van IgG en IgA statistisch significant verlaagd in vergelijking met de controlegroep. Er was geen verschil tussen de groepen voor IgM-concentraties in het serum. De complementfactoren waren in vergelijking met de controlegroep hoger. De verschillen met de controlegroep zijn gering (Qian et al. 2013).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Er is sprake van statistisch significante verschillen tussen de blootgestelde groepen en de controlegroep. De magnitude van effecten is echter gering. In groep 1 is het percentage rokers en alcoholgebruikers veel hoger dan in de controlegroep. Roken kan van invloed zijn op immunologische parameters. Er is niet gecorrigeerd voor mogelijke confounding en dit wordt beschouwd als een methodologische tekortkoming. De cytokineconcentraties liggen onder de detectielimiet van de testmethode. Dit betekent dat er in de ruis wordt gemeten en dat de statistische verschillen dus niet relevant zijn. De cytokinebepalingen worden daarom niet meegenomen in de evaluatie van de studie.

De immunoglobulineconcentraties die zijn gevonden in groep 2 liggen allemaal binnen de normaalwaarden. Zie Tabel B2.1 voor de waarden gemeten in de studie van Qian et al. (2013) in de verschillende groepen en de normaalwaarden voor de immunoglobulines op basis van gegevens van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Aangezien alle waarden binnen de normaalwaarden liggen, zijn de gevonden statistisch significante effecten tussen de groepen niet biologisch relevant. De conclusie is dat in deze studie geen biologische relevante effecten zijn gevonden in de aan chroom-6 blootgestelde groepen.

Tanigawa et al. 1991

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

Studie uit Japan. De blootgestelde populatie bestond uit gepensioneerde mannelijke werknemers (n=23) die werkzaam waren geweest in een fabriek die chromaat produceerde. Ze waren gemiddeld 64 jaar oud. De controlegroep bestond uit 12 gezonde mannelijke taxichauffeurs, die gemiddeld 53 jaar oud waren. Tijdens de studie waren er geen symptomen of signalen van infecties in de deelnemers, en gebruikten ze

geen geneesmiddelen die invloed konden hebben op de immunologische bepalingen.

In deze studie werden het absolute en het relatieve aantal lymfocyten in perifeer bloed bepaald. Daarnaast werd gekeken naar het aantal en de activiteit van Leu-11a (CD16) positieve lymfocyten; dit zijn lymfocyten met natural killer (NK) activiteit.

Chroomblootstelling

De werknemers waren naar schatting tussen 7 en 35 jaar lang blootgesteld aan chroom. In de publicatie werd niet vermeld om welke soorten chroom het gaat. Echter op basis van een latere publicatie van dezelfde groep (Tanigawa et al. 1995) lijkt het om chroom-3 en chroom-6 (Na_2CrO_4 , $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) te gaan. Er zijn geen chroombepalingen gedaan in serum of urine, dus het is onbekend of en in welke mate de werknemers aan chroom waren blootgesteld. Negen van de blootgestelde werknemers hadden een nasale septumperforatie, indicatief voor een relatief hoge blootstelling aan chroom.

Resultaten

Het absolute en het relatieve aantal lymfocyten uit het bloed van de blootgestelde werknemers was statistisch significant lager dan in de controlegroep. Het totaal aantal NK-cellen was niet statistisch significant verschillend tussen de groepen. Het relatief aantal NK-cellen (ten opzichte van het aantal lymfocyten) was statistisch significant hoger in de blootgestelde werknemers. De relatieve NK-activiteit (uitgedrukt per 10^7 perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMCs)) was statistisch significant verhoogd in de blootgestelde werknemers. Er was geen verschil in NK-activiteit als deze werd uitgedrukt per 10^5 NK-cellen. Dit geeft aan dat de NK-cellen zelf niet een verhoogde activiteit hebben. De verhoging van de relatieve NK-activiteit (uitgedrukt per aantal lymfocyten) wordt door de auteurs verklaard door een afname in het aantal lymfocyten (Tanigawa et al. 1991).

Taniwaga et al. 1995

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

In een vervolgstudie bestond de blootgestelde populatie uit gepensioneerde mannelijke werknemers (n=19) die werkzaam waren in een fabriek die chromaat produceerde. De gemiddelde leeftijd was 59 jaar. De controlegroep bestond uit mannelijke vrijwilligers (n=33) die werkzaam waren als beveiliging of kantoormedewerker in andere fabrieken, waar ze niet waren blootgesteld aan chroom. De gemiddelde leeftijd was 57 jaar. Alle deelnemers waren medisch onderzocht en gebruikten geen geneesmiddelen die invloed konden hebben op de immunologische bepalingen. Het percentage rokers was niet verschillend tussen de blootgestelde groep en de controlegroep. Het totaal aantal lymfocyten, T-lymfocyten en de T-lymfocyten subpopulaties (CD4+ en CD8+) zijn bepaald in perifeer bloed.

Chroomblootstelling

De werknemers waren naar schatting tussen 7 en 39 jaar lang blootgesteld geweest aan chroom-3 en chroom-6 (Na_2CrO_4 , $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Er zijn geen chroombepalingen gedaan in serum of urine, dus het is onbekend of en in welke mate de werknemers aan chroom waren

blootgesteld. Negen van de blootgestelde werknemers hadden een nasale septumperforatie, indicatief voor een relatief hoge blootstelling aan chroom.

Resultaten

Het totaal en relatieve aantal lymfocyten, T-lymfocyten en CD4+ T-lymfocyten en het absoluut aantal CD8+ T-lymfocyten was statistisch significant lager in blootgestelde werknemers vergeleken met de controlepersonen (Tanigawa et al. 1995).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Bij beide studies van Tanigawa et al. (1991, 1995) zijn alleen mannen onderzocht en waren de deelnemers aan de studie gezond.

Chroomblootstelling is niet bepaald, er zijn geen gegevens van concentraties in de lucht of in serum of urine. Opvallend is dat in beide studies bij negen van de gepensioneerde werknemers sprake is van perforatie van het neustussenschot. Dit kan duiden op een hoge blootstelling aan chroom. In de eerste studie waren de gepensioneerde werknemers gemiddeld tien jaar ouder dan de controlegroep (64 ten opzichte van 53 jaar); dit kan invloed hebben op de onderzoeksresultaten. In de tweede studie hadden beide groepen een vergelijkbare leeftijd.

Bij de eerste studie is onderzocht of beroepsmatige blootstelling aan chroom een effect had op de lymfocyten (totaal en NK-cellen) uit perifere bloed. Opgemerkt wordt dat CD16 (vroeger Leu-11a genoemd) op basis van de huidige kennis geen specifieke marker is voor NK-cellen. Er is echter ook NK-activiteit gemeten, en dit komt overeen met de toename in CD16-positieve cellen.

Beide studies laten zien dat in de blootgestelde werknemers sprake is van een afname van lymfocyten. In de eerste studie (Tanigawa et al. 1991) is ook naar NK-cellen en hun activiteit gekeken. Er was geen verschil in het absoluut aantal NK-cellen en de NK-celactiviteit tussen de groepen. De toename in relatieve NK-activiteit wordt verklaard door de afname in het aantal lymfocyten.

Deze studies tonen aan dat er sprake is van een afname van lymfocyten in werknemers die zijn blootgesteld aan chroom; dit is een observationele immunologische parameter, die op zichzelf niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een verminderd functioneren van het immuunsysteem. Er zijn geen statistisch significante effecten gevonden op functionele immunologische parameters. De resultaten uit deze studies kunnen niet worden gebruikt om een conclusie te trekken of blootstelling aan chroom-6 geassocieerd is met klinisch relevante (schadelijke) effecten.

Taioli et al. 1995

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

De blootgestelde populatie bestond uit mensen die woonden in een gebied in de Verenigde Staten dat sterk was vervuild door chroom. De blootgestelde populatie (n=33) werd geselecteerd op basis van de plek waar ze woonden en op het aanwezig zijn van chroom in de urine ($\geq 0,5$ $\mu\text{g/L}$). De controlegroep (n=49) bestond uit vrijwilligers uit andere epidemiologische studies die in niet-vervuilde gebieden woonden.

In dit onderzoek is het percentage DNA-eiwit crosslinks bepaald in lymfocyten die waren geïsoleerd uit perifere bloed. Het doel van deze studie was om te onderzoeken of dit een geschikte biomarker was voor blootstelling aan chroom.

Chroomblootstelling

De blootgestelde populatie was geselecteerd op basis van de aanwezigheid van chroom in de urine ($\geq 0,5 \mu\text{g/L}$). De daadwerkelijke concentraties chroom in de urine zijn niet gerapporteerd in deze studie. Het is dus onbekend hoe hoog de blootstelling was in deze groep. De blootstellingsroute is waarschijnlijk oraal, via drinkwater.

Resultaten

In de blootgestelde groep was het percentage DNA-eiwit crosslinks in lymfocyten statistisch significant hoger dan in de controles: $1,3 \pm 0,5$ versus $0,8 \pm 0,4$. De auteurs van deze studie geven aan dat in de blootgestelde bewoners geen aandoeningen gerelateerd aan chroom-6 aanwezig waren en dat het onduidelijk is of de geringe verhoging van DNA-eiwit crosslinks tot biologische effecten kan leiden (Taioli et al. 1995).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

De deskundigen concluderen dat het meten van DNA-eiwit crosslinks in lymfocyten geen waardevolle parameter is voor de discussie over mogelijke effecten van chroom-6 op het immuunsysteem. Geconstateerd wordt dat dit een pilotstudie is, waaruit geen duidelijke conclusies naar voren komen. Deze studie is daarom niet relevant en wordt daarom niet meegenomen voor de evaluatie van de immunologische effecten.

Snyder et al. 1996

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

Dit betreft een vervolgstudie van Taioli et al. (1995). De blootgestelde groep ($n=46$) werd geselecteerd op het feit dat ze woonden of werkten in gebieden die mogelijk waren vervuild met chroom. De controlegroep ($n=47$) bestond uit vrijwilligers die werkten bij de universiteit en die niet in het vervuilde gebied woonden. De controlegroep woonde in een landelijke omgeving, terwijl de blootgestelde groep in de stad woonde. In deze studie werden lymfocyten geïsoleerd uit perifere bloed gestimuleerd met verschillende mitogenen. Voor de proliferatietest werden de mitogenen PWM (stimulatie van B- en T-lymfocyten) en ConA (stimulatie T-lymfocyten) gebruikt. Daarnaast werd na stimulatie met PWM de productie van het cytokine IL-6 gemeten.

Chroomblootstelling

In de publicatie zijn geen gegevens verstrekt of deze personen daadwerkelijk waren blootgesteld aan chroom.

Resultaten

De proliferatie van lymfocyten na stimulatie met PWM en ConA was niet verschillend tussen de blootgestelde groep en de controlegroep. De productie van IL-6 was in de blootgestelde groep statistisch significant lager dan in de controlegroep. De auteurs geven aan dat ze niet weten

wat de biologische significantie is van de verlaging van IL-6, onder andere omdat niet bekend is of de verlaging impact heeft op het functioneren van het immuunsysteem (Snyder et al. 1996).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

In dit onderzoek worden immunologische parameters gemeten. Een tekortkoming van de studie is dat in de publicatie niet wordt vermeld of de geselecteerde blootgestelde groep daadwerkelijk is blootgesteld aan chroom. De belangrijkste conclusie uit dit onderzoek is dat IL-6 statistisch significant lager is bij de groep die woonde of werkte in het met chroom vervuilde gebied. IL-6 is een B-celgroeifactor; een verlaging van IL-6 kan leiden tot verminderde aanmaak van immunoglobulines door B-lymfocyten. In deze studie wordt echter geen effect gezien op de proliferatie van B-lymfocyten na mitogeenstimulatie. Er zijn dus geen consistente effecten op de verschillende parameters die in deze studie zijn gemeten.

Er wordt geconcludeerd dat een geïsoleerde waarneming, in dit geval dat er minder IL-6 wordt geproduceerd, zonder effecten op gerelateerde (functionele) immunologische parameters niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een biologisch relevant effect.

Kuo & Wu 2002

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

De effecten van blootstelling aan chroom op verschillende immunologische parameters is onderzocht in een Taiwanees cohort dat bestond uit 46 werknemers van een galvaniseerwerkplaats. Het cohort bestond voor 61% uit mannen. Naast chroom, werd er in sommige werkplaatsen ook met nikkel gewerkt. Het cohort bestond uit drie typen werknemers: galvaniseerders (n=10), nabehandelaars (schilderen, polijsten) (n=17) en administratief personeel (n=19). Deze laatste groep diende als interne controlegroep. Alle werknemers werden geïnterviewd met een vragenlijst en werden onderzocht door een arts. Geen van de deelnemers had een immunologische aandoening. Er werd een maand voor aanvang van de studie geen medicatie gebruikt die van invloed kon zijn op het immuunsysteem.

De volgende immunologische parameters werden gemeten in perifeer bloed: cytokines IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α en IFN- γ . Ook werden de verschillende lymfocyten subsets in het bloed bepaald (B-lymfocyten, T-lymfocyten, CD4+ T-cellen, CD8+ T-cellen).

Chroomblootstelling

Van alle deelnemers werd de chroomconcentratie gemeten in de urine. Daarnaast werd de luchtconcentratie chroom gemeten door middel van een persoonlijke sampler. De individuele of gemiddelde chroomconcentraties per groep zijn niet vermeld in de publicatie. Het cohort is ingedeeld op basis van de chroomconcentratie in de urine: (1) galvaniseerders (hoge blootstelling): > 6,41 $\mu\text{g/g}$ creatinine; (2) nabehandelaars (gemiddelde blootstelling): 1,14-6,4 $\mu\text{g/g}$ creatinine en (3) administratief personeel (lage blootstelling): <1,13 $\mu\text{g/g}$ creatinine.

Resultaten

De cytokines IL-2, IL-4, IL-10 en IFN- γ werden niet gedetecteerd. In de groep met hoge chroomblootstelling was de concentratie IL-8 in bloed

64,08 (\pm 35,22) ng/mL en dit was statistisch significant hoger in vergelijking met de controlegroep (23,57 (\pm 50,16 ng/mL). Er waren geen verschillen tussen de groepen voor de andere cytokines die werden gemeten. Het percentage B-cellen was 8,8% (\pm 3,42) in de groep die in hoge mate was blootgesteld. Dit was statistisch significant lager dan het percentage in de controlegroep (12,89 \pm 3,44). De absolute aantallen witte bloedcellen, lymfocyten, monocyten en granulocyten verschilden niet tussen de groepen.

De andere immunologische parameters waren niet statistisch verschillend tussen de groepen. In deze studie is ook geanalyseerd of er een statistisch significante correlatie was tussen de verschillende immunologische parameters en de chroom-6-concentratie in de urine, de chroom-6-concentratie in de lucht en de werkduur. In deze analyse werd een statistisch significante positieve correlatie aangetoond tussen de chroomconcentratie in urine en IL-6 ($r=0,35$) en een statistisch significante negatieve correlatie tussen de chroomconcentratie in urine met het percentage B-cellen ($r=-0,24$). Dit wil zeggen dat bij een hogere concentratie chroom in de urine er sprake is van een hogere L-6-concentratie en een lager percentage B-cellen. De IL-6-concentraties verschilden echter niet tussen de drie groepen, en de concentraties waren erg laag. De statistisch significante toename van IL-8 die was aangetoond in de vergelijking tussen de groepen is niet gecorreleerd aan de concentratie chroom in de urine.

De auteurs rapporteerden in het Abstract dat roken een belangrijke factor was die de lymfocytensubsets beïnvloedde. Het is niet helder of hiervoor is gecorrigeerd. Ook is onbekend of het percentage rokers vergelijkbaar was in de verschillende groepen (Kuo and Wu 2002).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Het is onduidelijk waar de werknemers aan zijn blootgesteld. In de Titel en het Abstract wordt gerefereerd aan chroomzuur, maar in de beschrijving van de methoden staat hier niets over vermeld. Uit de studie blijkt dat roken van invloed was op de ratio lymfocyten. Het is echter niet duidelijk of een correctie met betrekking tot roken heeft plaatsgevonden in deze studie. Ook is niet vermeld of het percentage rokers verschilde tussen de drie groepen.

Er wordt een statistisch significante toename van de IL-8-concentratie gevonden in de hoog blootgestelde groep; de spreiding is echter zeer groot. IL-8 speelt een rol bij het aantrekken van neutrofielen, maar er worden geen effecten gevonden op neutrofielen in deze studie. De verandering in IL-8 heeft dus geen aantoonbaar functioneel effect in deze werknemers. Het relatief percentage B-lymfocyten is statistisch significant lager in de hoog blootgestelde groep. Er wordt opgemerkt dat het niet zinvol is om alleen naar het relatief aantal lymfocyten te kijken; absolute aantallen zijn informatiever.

Er wordt geconcludeerd dat een geïsoleerde waarneming, in dit geval de toename van één cytokine in serum, zonder effecten op gerelateerde (functionele) immunologische parameters niet kan worden gebruikt om vast te stellen of er sprake is van een biologisch significant effect.

Katiyar et al. 2008*Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters*

Een studie uit India waarin het blootgestelde cohort bestond uit leerlooiers (n=37), industriële schilders (n=30) en galvaniseerders werkzaam in een fabriek waar producten werden verchromd (n=33). De controlegroep bestond uit 35 gezonde niet-blootgestelde vrijwilligers. Het geslacht van de vrijwilligers is niet vermeld. Ook is niet vermeld of er inclusie- of exclusiecriteria zijn toegepast bij de selectie van de vrijwilligers.

De proliferatie van lymfocyten uit perifere bloed werd gemeten na activatie met verschillende mitogenen: PHA en ConA (stimulatie van T-lymfocyten), PWM (stimulatie van T- en B-lymfocyten) en LPS (stimulatie van B-lymfocyten). Ook werd de productie van de cytokines IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α en IL-6 gemeten na stimulatie van de lymfocyten met PHA (stimulatie van T-lymfocyten).

Chroomblootstelling

Er was geen informatie beschikbaar over de blootstellingsroute. De concentratie chroom in het perifere bloed is in alle deelnemers gemeten. De leerlooiers (966 $\mu\text{g/L}$; range 124-4170) en galvaniseerders (258 $\mu\text{g/L}$ range 10,2-1250) hadden een statistisch significant hogere chroomconcentratie in het bloed in vergelijking met de controlegroep (47,4 $\mu\text{g/L}$; range 12,5-81). De concentraties gemeten bij de industriële schilders (67,6 $\mu\text{g/L}$; range 0,2-189) was niet statistisch significant verschillende ten opzichte van de controlegroep.

Resultaten

Er werden geen statistisch significante effecten gevonden in de groep industriële schilders in vergelijking met de controlegroep. De proliferatie van T-lymfocyten na stimulatie met PHA was statistisch significant lager in de leerlooiers en galvaniseerders. De proliferatie werd uitgedrukt in een stimulatie-index: dit is de proliferatie na PHA-stimulatie gedeeld door de proliferatie zonder stimulatie. In controles was de stimulatie-index 75 (± 50), in de leerlooiers 35,2 ($\pm 18,9$) en in de galvaniseerders 33,9 ($\pm 25,7$). Er was geen correlatie tussen de chroomconcentratie in het bloed en de afname van de proliferatie van T-lymfocyten. Van alle cytokines die zijn gemeten, is alleen de door PHA-geïnduceerde IL-6-productie statistisch significant lager in de leerlooiers vergeleken met de controlegroep. In de controlegroep was de concentratie IL-6 $544 \pm 124 \text{ pg/mL}$ en in de leerlooiers $388 \pm 61 \text{ pg/mL}$ (Katiyar, Awasthi and Sahu 2008).

Katiyar et al. 2009*Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters*

In een tweede studie van dezelfde onderzoeksgroep uit India werden de effecten van een beroepsmatige blootstelling aan chroom op immunologische parameters verder onderzocht. De blootgestelde medewerkers (n=30) bestonden uit leerlooiers en galvaniseerders. De blootgestelde medewerkers waren geselecteerd op basis van de chroomconcentratie in het bloed; dit moest hoger zijn dan 100 $\mu\text{g/L}$. De controlegroep bestond uit 20 gezonde vrijwilligers. Het geslacht van de vrijwilligers is niet vermeld. In de publicatie zijn geen andere inclusie- of

exclusiecriteria vermeld. In lymfocyten geïsoleerd uit perifere bloed werd IL-12 gemeten na stimulatie met LPS en IFN- γ na stimulatie met PHA.

Chroomblootstelling

Er was geen informatie beschikbaar over de blootstellingsroute. In alle deelnemers werd de concentratie aan chroom in het bloed gemeten. De gemiddelde chroomconcentratie in het bloed van de blootgestelde medewerkers was 867 $\mu\text{g/L}$ (range 237-3168) en was statistisch significant hoger dan de concentratie in de controlegroep (28 $\mu\text{g/L}$ (range 1,9-37,5)).

Resultaten

In de blootgestelde medewerkers was de LPS-geïnduceerde IL-12-concentratie (983 ± 331 pg/mL) statistisch significant hoger dan in de controlegroep (434 ± 197 pg/mL). In de blootgestelde groep was ook de PHA-geïnduceerde productie van IFN- γ statistisch significant hoger in de blootgestelde werknemers (1258 ± 272 pg/mL) dan in de controlegroep (803 ± 261 pg/mL). Ook zonder stimulatie met een mitogeen was de concentratie IFN- γ die werd geproduceerd door de lymfocyten van blootgestelde werknemers statistisch significant hoger in vergelijking met de controlegroep. Er was een statistisch significante positieve correlatie tussen IFN- γ en de concentratie chroom in het bloed en met de duur van de blootstelling ($r=0,833$; $t=6,3872$) (Katiyar, Awasthi and Srivastava 2009).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Een tekortkoming van beide studies is dat de controles niet helder zijn gedefinieerd; er wordt alleen genoemd dat het om gezonde personen gaat. Hun verdere achtergrond is onbekend. Door het ontbreken van inclusie-/exclusiecriteria is het onbekend of de blootgestelde groep bestaat uit gezonde werknemers. Het is onbekend of er overlap is tussen de groepen uit Katiyar et al. 2008 en Katiyar et al. 2009. Uit de eerste studie blijkt dat de IL-6-productie na stimulatie is afgenomen bij de onderzochte leerlooiers en galvaniseerders. Anders dan bij de studie van Snyder et al. (1996) blijkt dat ook de proliferatie van de lymfocyten lager is. Uit de tweede studie blijkt dat de cytokines IL-12 en IFN- γ zijn toegenomen. In deze studie is de proliferatie van lymfocyten niet gemeten. Er wordt geconcludeerd dat de immunologische parameters lastig zijn te duiden, omdat er geen eenduidig patroon naar voren komt in de studies. Hierdoor is de biologische/klinische relevantie van de effecten onbekend.

Hu et al. 2017

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

In een Chinese studie is proteomics toegepast om biomarkers voor chroomblootstelling te identificeren in werknemers blootgesteld aan chroom en niet-blootgestelde controles. De blootgestelde populatie ($n=66$) werkte in een fabriek waar chromaat werd geproduceerd. De controlegroep ($n=41$) bestond uit werknemers van een afdeling van dezelfde fabriek maar waar geen blootstelling was. Deelnemers van beide groepen werden geselecteerd op basis van de volgende criteria: (1) geen medische geschiedenis van allergie, astma of allergische rhinitis, leveraandoening, nieraandoening, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen of andere chronische aandoeningen, (2) geen gebruik van

voedingssupplementen of vitamines, (3) geen blootstelling aan straling in het afgelopen jaar en (4) blootgestelde werknemers moesten minstens 1 jaar werkzaam zijn in de fabriek en 3 maanden op dezelfde locatie werken.

De proteomics analyses werden in twee stappen uitgevoerd. In de eerste fase werden de sera van 25 blootgestelde medewerkers gepoold en de sera van 16 controles ook. In de gepoolde sera werd onderzocht welke eiwitten verschillend tot expressie kwamen in de sera van blootgestelde medewerkers ten opzichte van de controles. De expressie van deze eiwitten werd ter verificatie vervolgens bepaald in de individuele sera van 41 blootgestelde medewerkers en 25 controles.

Chroomblootstelling

In alle deelnemers werd de concentratie chroom in het serum gemeten. De mediane chroomconcentratie in het serum van de blootgestelde groep was 4,8 (range 0,006-164) µg/mL en in de controles 2,0 (range 0,300-2,9) µg/mL.

Resultaten

De proteomics analyse in de gepoolde sera resulteerde in 44 eiwitten die verschillend tot expressie kwamen in de blootgestelde werknemers vergeleken met de controles. De expressie van 12 van de 44 eiwitten was twee keer hoger of lager in de werknemers die aan chroom waren blootgesteld. Voor de validatiestudie werden twee eiwitten geselecteerd als potentiële biomarkers: C-reactive protein (CRP), een indicator in het bloed voor inflammatie, en Sonic Hedgehog Human (SHH), dat een belangrijke rol speelt onder andere in de vroege embryonale ontwikkeling. In de tweede stap werd gekeken of de expressie van deze twee biomarkers verschilde in de individuele serum samples van de blootgestelde medewerkers in vergelijking met de controles. Er werden echter geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de blootgestelde medewerkers en de controlegroep. De auteurs concluderen dat CRP en SHH mogelijk als biomarkers voor blootstelling aan chroom-6 kunnen worden gebruikt, maar onderbouwing hiervan ontbreekt (Hu et al. 2017).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Uit de publicatie blijkt dat de biomarkers die in fase 1, in gepoolde sera, zijn geïdentificeerd, niet worden opgepikt in de verificatie in fase 2. In de individuele sera is geen verschil tussen de blootgestelde medewerkers en de controlegroep gevonden. Een bioinformatica-deskundige van het RIVM heeft de methodologische opzet en statistische analyses beoordeeld en concludeerde dat het zeer ongebruikelijk is om biomarkers te identificeren in gepoolde samples. De deskundigen sluiten zich hierbij aan en zien dit als een methodologische tekortkoming. De studie is om bovenstaande redenen niet relevant en wordt niet meegenomen in de evaluatie.

Islam et al. 2019

Studieopzet en populatie en gemeten immunologische parameters

Cross-sectionele studie uit Bangladesh. De blootgestelde mannelijke werknemers (n=195) werkten minimaal 2 jaar als leerlooiers. De controlegroep (n=125) bestond uit gezonde mannelijke vrijwilligers die in dezelfde regio werkten in kantoren, banken, winkels en

studentenhuysvesting. Mensen die een verminderde lever- of nierfunctie of een chronische ziekte hadden werden niet meegenomen in de controlegroep.

De concentraties immunoglobulines (IgG, IgA, IgE) en complementfactoren (C3 en C4) werden gemeten in het serum van 135 leerlooiers en 100 controles. Ook het functioneren van het complementsysteem werd bepaald door middel van het meten van de antibacteriële activiteit van het serum gekweekt met *e.coli*-bacteriën.

Chroomblootstelling

De route van blootstelling aan chroom is niet vermeld, maar blootstelling vond waarschijnlijk plaats via huidcontact en inademing. In een subgroep van 30 blootgestelde werknemers en 30 controles werd de concentratie chroom in het serum gemeten. In de blootgestelde groep was dit gemiddeld 270 µg/L (range 6,7– 1070). In de controlegroep was dit gemiddeld 73,8 µg/L (range 4– 183).

Resultaten

Het medisch onderzoek toonde aan dat 15% van de blootgestelde werknemers ondergewicht had, dit was lager dan in de controlegroep (3%). In de blootgestelde groep kwamen verschillende symptomen en aandoeningen statistisch significant vaker voor in vergelijking met controles: 45% had een ruwe huid, vaak samen met allergische contactdermatitis (2,4% in de controles), 16,4% had een gebleekte huid (0% bij de controles), 11,3% rapporteerde een voedselallergie of andere allergie (4% bij de controles), 12,3% had respiratoire klachten (rhinitis, hoesten) (4% bij de controles) en 13,9% had last van schimmel en/of bacteriële infecties (1,6% bij de controles). Daarnaast rapporteerden de blootgestelde werknemers andere gezondheidsproblemen, waaronder een aantal immunologische aandoeningen, zoals diabetes, artritis en conjunctivitis. Welk percentage deze aandoeningen had, werd niet vermeld in de publicatie. Het percentage van de blootgestelde werknemers die geen klachten of aandoeningen rapporteerden, was 28%.

In de leerlooiers waren de concentraties serum IgG, IgA en C3 en C4 statistisch significant lager dan in de controlegroep, terwijl serum IgE statistisch significant hoger was. De concentraties van IgG, IgA en C4 gemeten in de blootgestelde werknemers lagen wel binnen de range van de normaalwaarden. De serumconcentratie van C3 in de leerlooiers was iets lager dan de referentiewaarde. De serum-IgE-waarden in de leerlooiers waren hoger dan de normaalwaarden.

In de functionele test, waarin de antibacteriële activiteit van serum gekweekt met *e.coli*-bacteriën was gemeten, werd aangetoond dat de antibacteriële activiteit van serum van de blootgestelde medewerkers statistisch significant was verlaagd. Het verschil was niet heel groot: in de controlegroep was deze $93,2 \pm 2,1\%$ en in de blootgestelde werknemers $89,7 \pm 3,2\%$.

De auteurs geven zelf aan dat de studie meerdere beperkingen heeft; onder andere was de sample size voor de chroombepalingen niet adequaat. De antibacteriële activiteit was ook maar in 35 deelnemers gemeten (Islam, Rahman and Hossain 2019).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Deze studie verschilt van de andere studies doordat hierbij geen voorselectie heeft plaatsgevonden op grond van gezondheid van de blootgestelde populatie. Opvallend is dat mensen met chronische ziekten wel worden buitengesloten in de controlegroep. Dit exclusie criterium is niet toegepast bij de blootgestelde groep. Dit is een methodologische tekortkoming van de studie. Daarnaast is het ook belangrijk om te vermelden dat de controlegroep bestond uit deelnemers die werkten in kantoren, banken, winkels of in de studenthuisvesting. Dit is een grote methodologische tekortkoming, zeker in een land als Bangladesh waar de socio-economische verschillen tussen fabrieksmedewerkers en kantoormedewerkers groot zijn. De verschillen in sociale klasse zullen invloed hebben op hygiëne in de leefomgeving en mogelijk ook op blootstelling aan pathogenen via drinkwater en voedsel. Daarnaast is onbekend onder welke omstandigheden de leerlooiers hebben moeten werken en of er sprake was van blootstelling aan andere chemische stoffen. Verder valt op dat blootstelling aan chroom-6 niet bij alle leerlooiers is gemeten, maar slechts bij 30 personen.

Complementfactoren zijn ook maar bij 35 personen gemeten. Niet duidelijk is welke selectiecriteria zijn toegepast en of deze subpopulatie representatief is voor het volledige cohort.

De meerderheid van de leerlooiers rapporteert een of meerdere aandoeningen of gezondheidsklachten. Bij deze medewerkers worden contactallergie en andere allergieën en infecties vaker gerapporteerd dan in de controlegroep. Opvallend is dat 15% van de leerlooiers ondergewicht heeft; ondervoeding is vaak de basis van immuundeficiëntie. De blootgestelde groep is heel heterogeen qua ziektegeschiedenis, wat het lastig maakt om te beoordelen wat de invloed is op de gemeten immunologische parameters. Het grootste verschil wordt gevonden voor serum IgE; dit is waarschijnlijk gerelateerd aan het hoge aantal allergische aandoeningen dat wordt gerapporteerd in de groep. Serum IgG en IgA zijn statistisch significant verlaagd in de blootgestelde groep, maar de waarden vallen binnen de range van normaalwaarden. Daarom worden deze verschillen als niet-biologisch relevant beschouwd. De afname in bacteriële activiteit is statistisch significant, maar het verschil met de controlegroep is zeer gering. Samenvattend, zijn de aanwezigen van mening dat deze studie niet betrouwbaar is, omdat de controlegroep te veel verschilt van de blootgestelde groep. Er is niet alleen een groot verschil in de arbeidsomstandigheden tussen beide groepen, maar ook een groot verschil in het totaal aantal uren per dag dat wordt gewerkt. Daarnaast heeft 15% van de blootgestelde groep ondergewicht. Deze studie kan niet worden gebruikt voor onze evaluatie en wordt niet meegenomen om tot een eindconclusie te komen.

Beschikbare dierstudies

Inhalatieblootstelling

Glaser et al. 1985

Studieopzet

De effecten van inhalatie van chroom-6 zijn onderzocht in een subacute (28 dagen) studie en een subchronische (90 dagen) studie. In beide studies werden mannelijke Wistar-ratten (5 weken oud; n=20 per

groep) in inhalatiekamers blootgesteld aan aerosolen natriumdichromaat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). De concentraties waren 25, 50, 100 of 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en blootstelling was 7 dagen per week, 22 uur per dag.

Na het beëindigen van de studie werd de concentratie chroom gemeten in de longen, lever, nieren en het bloed. Daarnaast werden hematologieparameters gemeten in het bloed en werd histopathologie uitgevoerd op verschillende organen. De longen werden gespoeld, zodat in de lavagevloeistof het aantal en de grootte van de macrofagen kon worden bepaald. Ook werd fagocyterende activiteit van de alveolaire macrofagen gemeten aan de hand van opgenomen latexdeeltjes. In het serum werden de immunoglobulines gemeten. In zowel de subacute als de subchronische studie werd van elke groep de helft van de ratten geïmmuniseerd met het antigeen schapen rode bloedcellen (*sheep red blood cells, SRBC*), om de T-cel afhankelijke primaire IgM-productie te meten. Dit werd gedaan door miltcellen en SRBC *in vitro* te kweken en de hemolyse van SRBC te meten. De resultaten werden uitgedrukt in het aantal miltcellen dat nodig was om 50% hemolyse te veroorzaken. Ook werden miltcellen gestimuleerd met ConA om de proliferatie van T-cellen te meten. In de subchronische studie werd een subgroep die was blootgesteld aan 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ niet opgeofferd, maar twee maanden aan schone lucht blootgesteld, om te kijken of de immunologische effecten reversibel waren (Glaser et al. 1985).

Resultaten

Chroom-6 accumuleerde vooral in de longen, gevolgd door de nieren en lever. In de subacute en subchronische studie waren geen effecten op de hematologie parameters gevonden. Histologie van de longen, nieren, lever, geslachtsklieren en maag liet geen afwijkingen zien.

In de *subacute* studie waren onderstaande immunologische parameters statistisch significant verschillend van de controlegroep:

- toename in long- en miltgewicht in alle blootstellingsgroepen;
- toename van het aantal meerkernige macrofagen in de 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep en van het aantal macrofagen in telofase in de 25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groepen;
- lichte toename van het aantal lymfocyten in longlavage van ratten blootgesteld aan 25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- lichte toename van het aantal granulocyten in longlavage van ratten blootgesteld aan 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- verhoging van de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen in de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep;
- dosis-afhankelijke hogere primaire IgM-respons tegen SRBC in alle blootstellingsgroepen.

In de *subchronische* studie waren onderstaande immunologische parameters statistisch significant verschillend van de controlegroep:

- toename in long en miltgewicht in alle blootstellingsgroepen;
- toename niergewicht in de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep;
- afname van macrofagen in longlavage van ratten blootgesteld aan 50 en 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- toename van het aantal meerkernige macrofagen in de 50 en 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep en van het aantal macrofagen in telofase in de 25, 50 en 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groepen;

- lichte toename van het aantal lymfocyten in longlavage van ratten blootgesteld aan 25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- lichte toename van aantal granulocyten in longlavage van ratten blootgesteld aan 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- afname van aantal granulocyten in longlavage van ratten blootgesteld aan 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- verhoging van de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen in de 25 en 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep;
- verlaging van de fagocyterende activiteit van alveolaire macrofagen in de 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ groep;
- verminderde longklaring van ijzeroxide in ratten blootgesteld aan 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$;
- dosis-afhankelijke toename in de concentratie totaal immunoglobulines in serum van ratten blootgesteld aan 50 en 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chroom; in de de hoogste doseringsgroep (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) was de concentratie totaal immunoglobulines vergelijkbaar met de controlegroep;
- dosis-afhankelijke hogere primaire IgM-respons tegen SRBC in alle blootstellingsgroepen;
- de hogere SRBC-specifieke IgM-respons was ook nog aanwezig in de subgroep van ratten blootgesteld aan 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ die 2 maanden later opgeofferd was; dit toont aan dat de effecten op de humorale immuniteit na een periode waarin geen blootstelling is niet reversibel zijn;
- hogere proliferatie in ConA-gestimuleerde T-lymfocyten geïsoleerd uit perifere bloed van ratten blootgesteld aan 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Samengevat, laten deze inhalatiestudies zien dat de immunologische effecten van chroom-6 dosis- en tijdsafhankelijk zijn. In de subchronische studie zijn veel meer immunologische parameters veranderd dan in de subacute studie. In de subchronische studie waren de effecten in de longen dosis-afhankelijk. Bij de lagere doseringen werd vooral een immuunstimulatie gezien, waarbij sprake was van meer lymfocyten en granulocyten. Ook was de fagocyterende activiteit van macrofagen toegenomen. In de hoogste dosering was er sprake van suppressie, waarbij de fagocyterende activiteit van de macrofagen was afgenomen en de longklaring van ijzeroxide ook was verminderd. Hoge en langdurige blootstelling aan chroom-6 heeft een effect op de weerstand in de longen. Naast effecten op de longen, toont deze studie aan dat chroom-6-inhalatie ook tot veranderingen van systemische immunologische parameters leidt. Subacute en subchronische inhalatie van chroom-6 leidt tot een toename van de IgM-respons tegen het antigeen SRBC in alle blootstellingsgroepen. Daarnaast is ook de ConA-geïnduceerde T-cel-proliferatie toegenomen in de hoogste doseringsgroep in de subchronische studie, en is de concentratie van het totaal aan immunoglobulines in serum verhoogd in de ratten die subchronisch werden blootgesteld aan 25 of 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ chroom-6 (Glaser et al. 1985).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

De studies zijn goed uitgevoerd en relevante parameters worden gemeten. In zowel de subacute als de subchronische studie worden veranderingen in een aantal functionele immunologische parameters gevonden, die duiden op een stimulatie van het immuunsysteem.

Opvallend is dat de effecten van de middelste concentratiegroep van 100 µg/m³ niet worden vermeld, met uitzondering van de concentratie totaal immunoglobulines. Verder valt op dat er bij de lagere blootstelling sprake is van verhoging van de immunologische parameters in de longen, terwijl in de hoogste dosering sprake is van een verlaging van diezelfde immunologische parameters. Interessant is dat ook een satellietgroep is meegenomen, die na blootstelling een herstelfase heeft doorgemaakt in schone lucht. Hieruit bleek dat de toename van de SRBC-specifieke IgM-respons niet reversibel was. Opgemerkt wordt dat Wistar-ratten niet erg gevoelig zijn voor auto-immuunziekten en allergieën. Ook in de andere dierstudies waarin de effecten van chroom-6 zijn onderzocht is niet gewerkt met gevoelige stammen. Ook is interessant dat er bij deze studie een bifasische respons is gevonden, van zowel suppressie als stimulatie. Deze studie toont aan dat inhalatie van chroom-6 immunotoxische effecten kan veroorzaken. De effecten treden lokaal op (in de longen) als ook systemisch. Er zijn duidelijke veranderingen in functionele immunologische parameters. Er kan echter geen uitspraak worden gedaan of deze veranderingen kunnen leiden tot auto-immuunziekten of andere systemische aandoeningen bij de mens.

Orale blootstelling

Shipkowski et al. 2017

Studieopzet

De publicatie beschrijft verschillende dierstudies uitgevoerd in het kader van het National Toxicology Program (NTP) om de immunotoxiciteit van chroom-6 te onderzoeken na orale blootstelling. In alle dierstudies werd de immunotoxische stof cyclofosfamide meegenomen als positieve controle. De NTP-studie is uitgevoerd in vrouwelijke Fischer 344/N-ratten en Sprague Dawley-ratten en in vrouwelijke B₆C₃F₁-muizen. De dieren werden 28 dagen via drinkwater blootgesteld aan verschillende concentraties natriumdichromaathydraat. Tabel B2.2 geeft aan wat de blootstelling was en ook welke immunologische parameters zijn bepaald. In een apart cohort werden Fischer 344/N-ratten, Sprague Dawley-ratten en B₆C₃F₁-muizen op dag 25 geïmmuniseerd met het antigeen SRBC. De primaire antilichaamrespons specifiek voor SRBC werd op dag 29 bepaald in de milt en het serum. In de Fischer 344/N-ratten werd ook een apart cohort geïmmuniseerd met het antigeen keyhole limpet hemocyanine (KLH), op dag 23. De serum IgM-respons specifiek voor KLH werd op dag 29 gemeten. Na het beëindigen van de studie werden lichaamsgewicht, orgaangewichten van lever, thymus, nieren en bijniere bepaald en werd hematologie uitgevoerd (Shipkowski et al. 2017).

Resultaten

Drinkwaterinname was statistisch significant lager in beide rattenstudies in groepen blootgesteld aan de twee hoogste doseringen (172 en 516 ppm) en in de muizenstudie in de hoogste doseringsgroep (250 ppm). Chroom-6 veroorzaakte een statistisch significant lager lichaamsgewicht in Sprague Dawley-ratten blootgesteld aan 172 en 516 ppm. De afname in lichaamsgewicht was consistent met de verminderde inname van water. In de twee hoogste doseringsgroepen in de muizenstudie was ook sprake van een lager lichaamsgewicht aan het einde van de studie.

Tabel B2.2 Blootstelling en immunologische parameters in de dierstudies.

Diermodel	Blootstelling (in ppm)	Immunologische parameters
Fischer 344/N-ratten (n=8)	14,3; 57,3; 172; 516	NK-celactiviteit Lymfocyten subpopulaties milt Anti-CD3 gemedieerde T-cel proliferatie miltcellen SRBC-specifiek IgM na SRBC-immunisatie in milt en serum SRBC-specifiek IgM na KLH-immunisatie in serum
Sprague Dawley-ratten (n=10)	14,3; 57,3; 172; 516	NK-celactiviteit Lymfocyten subpopulaties milt SRBC-specifiek IgM na SRBC-immunisatie in milt en serum Anti-CD3 gemedieerde T-cel-proliferatie miltcellen
B₆C₃F₁-muizen (n=8)	15,6; 31,3; 62,5; 125, 250	NK-celactiviteit Lymfocyten subpopulaties milt Leukocytenrespons miltcellen op allogene (vreemde) cellen (<i>mixed leucocyte respons</i>) SRBC-specifiek IgM na SRBC-immunisatie in milt en serum Anti-CD3 gemedieerde T-cel-proliferatie miltcellen

In de studie in **F344/N-ratten** waren onderstaande immunologische parameters statistisch significant verschillend van de controlegroep:

- toename absoluut aantal NK-cellen en macrofagen in de milt na blootstelling aan 14,3 en 172 ppm;
- toename van SRBC-specifieke IgM-productie in de milt na immunisatie met SRBC na blootstelling aan 57,3 ppm.

In de studie in **Sprague Dawley-ratten** waren onderstaande immunologische parameters statistisch significant verschillend van de controlegroep:

- toename van het percentage macrofagen in de milt na blootstelling aan 15,6; 62,5; 125 en 250 ppm.

In de studie in **B₆C₃F₁-muizen** waren onderstaande immunologische parameters statistisch significant verschillend van de controlegroep:

- afname van relatief miltgewicht (16%) na blootstelling aan 31,3 ppm. Dit effect werd niet gereproduceerd in een tweede studie.
- verschillende hematologische parameters specifiek voor rode bloedcellen waren verlaagd na blootstelling aan 250 ppm. Resultaten uit tweede studie niet vermeld in publicatie;
- toename relatief aantal B-cellen in de milt na blootstelling aan 250 ppm. Resultaten uit tweede studie niet vermeld in publicatie;
- toename relatief aantal Th-cellen in de milt na blootstelling aan 15,6, 62,5, 125 en 250 ppm. Resultaten uit tweede studie niet vermeld in publicatie;

- toename relatief aantal T_{CTL}-cellen in de milt na blootstelling aan 31,3 en 125 ppm. Resultaten uit tweede studie niet vermeld in publicatie;
- afname absoluut en relatief aantal macrofagen in de milt na blootstelling aan 31,3 en 125 ppm. Resultaten uit tweede studie niet vermeld in publicatie;
- toename van SRBC-specifieke IgM-productie in de milt na immunisatie met SRBC na blootstelling aan 31,3 en 62,5 ppm. Deze effecten konden echter niet worden gereproduceerd in de tweede studie in muizen.

In deze studie werden verschillende assays gebruikt om de effecten van orale blootstelling aan chroom-6 op zowel het aangeboren (innate) immuunsysteem als het adaptieve (humoraal en cel-gemedieerde) immuunsysteem te bestuderen. Er werden bij sommige doseringen wel effecten gezien op de lymfocytenpopulaties in de milt, maar deze waren diersoort en -stam afhankelijk. De meeste veranderingen werden waargenomen in de muizen. Een uitzondering hierop is de SRBC-specifieke IgM-respons in de milt: die was toegenomen in beide rattenstudies en in de muizenstudies. In Sprague Dawley-ratten was deze toename echter niet statistisch significant. In de F344 /N-ratten en in de muizenstudie waren de effecten maar bij één dosering statistisch significant. In het serum werd geen toename van SRBC-specifiek IgM gevonden en er was ook geen verschil in de serum IgM-respons die werd opgewekt door KLH-immunisatie. Ook was er geen effect op de anti-CD3 T-lymfocyt proliferatie. De auteurs gaven aan dat in deze studies chroom-6 geen of inconsistente effecten heeft op de geëvalueerde immunologische parameters. NTP concludeert dat chroom-6-inname via drinkwater voor 28 dagen minimale toxicologische en immunotoxicologische effecten heeft in muizen en ratten (Shipkowski et al. 2017).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Het betreft een NTP-studie die is uitgevoerd in zowel ratten als muizen. Er zijn verschillende observationele en functionele immunologische parameters geëvalueerd. De drinkwaterinname is afgenomen in de hoogste blootstellingsgroepen, maar er is geen correctie uitgevoerd om de blootstelling in die groepen om te rekenen.

In alle dierstudies is er een toegenomen IgM-respons in de milt na immunisatie met SRBC. De deskundigen vinden het opvallend dat de toename in SRBC-IgM in de milt van de Sprague Dawley-ratten niet statistisch significant is, omdat er in de figuur een 2-voudige toename te zien is. In het serum is er geen toename gezien in de SRBC-specifieke IgM-levels. Er is geen effect van chroom-6-inname op de serum IgM-respons die wordt geïnduceerd na KLH-immunisatie. De deskundigen geven aan dat SBRC een gevoeliger parameter is dan KLH en dat deze hierdoor mogelijk eerder wordt opgepikt. De aanwezigen geven ook aan dat de antilichaamrespons geïnduceerd door KLH relevanter is voor langetermijneffecten op het immuunsysteem. Er zijn geen effecten op de proliferatie van T-lymfocyten van de milt na specifieke stimulatie met anti-CD3.

Samenvattend zijn de aanwezigen van mening dat deze orale dierstudies degelijk zijn uitgevoerd. Positief zijn de duidelijke beschrijving en statistische onderbouwing. De verschillende NTP-

dierstudies zijn behoorlijk uitgebreid, er worden veel parameters gemeten. Er zijn geen duidelijke consistente patronen binnen eenzelfde dierstudie en ook niet als de verschillende dierstudies worden vergeleken. Wel valt op dat sommige statistisch significante effecten uit de eerste muizenstudie niet kunnen worden gereproduceerd.

Snyder & Valle, 1991

Studieopzet

In deze studie werden Fischer 344 (F344) ratten 21 dagen of 10 weken oraal blootgesteld aan chroom-6 (als K_2CrO_4) via het drinkwater (100 en 200 mg/ml). De miltcellen van ratten die 21 dagen waren blootgesteld aan chroom-6 werden geactiveerd met de mitogenen ConA en LPS om de effecten van chroom-6-blootstelling op proliferatie van respectievelijk T- en B-lymfocyten te meten. In ratten 10 weken blootgesteld aan 100 mg/ml chroom-6 werd een gemengde lymfocytentest uitgevoerd. In deze test werden miltcellen van de blootgestelde ratten of controleratten gemengd met mitomycine-c gestimuleerde miltcellen van Sprague Dawley-ratten. De proliferatie van deze mix aan lymfocyten werd gemeten na incubatie *in vitro* met en zonder 0,1 ppm chroom-6.

Resultaten

21 dagen studie: in de 100 mg/ml groep was de proliferatie van T-lymfocyten uit de milt na ConA activatie statistisch significant toegenomen op dag 2 van de kweek; dit effect was op dag 3 van de kweek verdwenen. Ook was de proliferatie van B-lymfocyten na activatie met LPS statistisch significant toegenomen. In de 200 mg/ml groep was de proliferatie van T-lymfocyten na ConA stimulatie statistisch significant afgenomen op dag 2 en 3 van de kweek. Er was geen verschil in proliferatie van B-lymfocyten in deze blootstellingsgroep. De auteurs geven aan dat de afname van T-cel-proliferatie in de hoogste doseringsgroep waarschijnlijk wordt veroorzaakt door toxiciteit.

10 weken studie: de gemengde lymfocyten-test uitgevoerd met miltcellen van ratten blootgesteld aan 100 mg/ml toont aan dat miltcellen van blootgestelde ratten een hogere proliferatie hebben dan miltcellen van de controlegroep. Het toevoegen van chroom-6 aan de celkweek toont aan dat miltcellen van ratten blootgesteld aan chroom-6 tot meer proliferatie worden aangezet dan miltcellen van de controlegroep. Volgens de auteurs duidt dit op sensibilisatie van het immuunsysteem door chroom-6 (Snyder and Valle 1991).

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Ook dit betreft een orale studie (via drinkwater) in ratten. De blootstellingsduur is 21 dagen of 10 weken. Het is niet duidelijk hoeveel dieren zijn getest. Bij de 21-dagenstudie is bij 100 mg/ml een toename van T-lymfocyten-proliferatie te zien en bij 200 mg/ml is sprake van een afname. Bij de 10-wekenstudie is opvallend dat chroom-6 een antigene werking heeft bij het kweken van miltcellen. De resultaten voegen door de beperkte hoeveelheid immunologische parameters niet veel toe aan de eerder besproken dierstudies, die veel uitgebreider waren, maar ondersteunen wel de toename van T-cel-proliferatie en de bifasische respons zoals gezien bij Glaser et al.

Dermale blootstelling

Fang et al. 2013

De effecten van dermale blootstelling aan chroom-3 en chroom-6 op het immuunsysteem zijn onderzocht in vrouwelijke naakte muizen (ICR-Foxn/nu stam). Dit zijn genetisch gemodificeerde muizen, die geen thymus hebben. In het plasma van de muizen is de genexpressie van verschillende cytokines gemeten en is een uitgebreide proteomics analyse uitgevoerd. Ook zijn histologische effecten in de lever onderzocht met behulp van pathologie (Fang et al. 2013). De proteomics analyse toonde aan dat chroom-6-blootstelling een sterke inductie gaf van de IL-6 gestimuleerde ontstekingsroute. Daarnaast induceerde chroom-6 de genexpressie van IL-1 β en IL-6 en in mindere mate van TNF- α en TGF- β . In de levers van muizen blootgesteld aan chroom-6 was sprake van ernstige ontsteking.

Evaluatie en conclusies expertworkshop

Aan het begin van de workshop is gediscussieerd of resultaten uit studies met ernstige immuun-deficiënte diermodellen gebruikt kunnen worden om de onderzoeksvraag te beantwoorden. Het advies van de deskundigen is om op voorhand diermodellen met een ernstig deficiënt immuunsysteem te excluseren. De reden is dat de uitkomsten van dergelijke modellen niet relevant zijn voor effecten die mogelijk kunnen optreden in mensen. De studie van Fang et al. (2013) is daarom niet besproken tijdens de expertworkshop en de uitkomsten worden niet meegewogen om tot de eindconclusie te komen.

Algemene opmerkingen

Het aantal dierstudies waarbij naar systemische effecten op het functioneren van het immuunsysteem is gekeken, is beperkt. Opvallend is dat bij de dierstudies ook onderzoek is gedaan bij vrouwelijke dieren, terwijl bij de studies bij mensen de onderzoeken voornamelijk bij mannen hebben plaatsgevonden. De effecten op immunologische parameters zijn minder prominent in de orale dierstudies in vergelijking met de inhalatiestudie. De waargenomen effecten, activatie van immunologische parameters bij lage doseringen en onderdrukking bij hoge doseringen, ondersteunen elkaar wel.

Bijlage 3 Geraadpleegde experts

Experts geraadpleegd tijdens de expertworkshop op 16 januari 2017 voor het rapport uit 2018.

Naam	Affiliatie
Prof. dr. P. Boogaard	Wageningen University & Research (WUR) / Shell
Dr. D. Kroese	TNO
Dr. F. Kuper	Consultant toxicologisch patholoog, voormalig TNO
Prof. dr. G. van der Laan	Visiting Professor, Universiteit van Milaan, Italië
Prof. dr. G. Mulder	emeritus hoogleraar Universiteit Leiden
Dr. T. Pal	Consultant, voormalig Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) / Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid
Dr. G. Swaen	Maastricht Universitair Medisch Centrum Plus (Maastricht UMC+)
Dr. I. Waalkens-Berendsen	Consultant reproductie toxicoloog
Dr. P. Bos	RIVM
Dr. N. Palmén	RIVM
Prof. dr. A. Piersma	RIVM

Experts betrokken bij expertconsultaties tijdens de actualisatie 2019. Een aantal experts is gedurende het opstellen en afronden van het rapport nog individueel geraadpleegd.

Naam	Expertconsultatie	Affiliatie
Prof. dr. G. Mulder	Immunologische aandoeningen (workshop d.d. 24 juni 2019) Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	Emeritus hoogleraar Universiteit Leiden
Dr. J. Damoiseaux	Immunologische aandoeningen (workshop d.d. 24 juni 2019)	Maastricht UMC+
Prof. dr. G. Houben	Immunologische aandoeningen (workshop d.d. 24 juni 2019)	TNO / UMC Utrecht
Dr. F. Kuper	Immunologische aandoeningen (workshop d.d. 24 juni 2019)	Consultant toxicologisch patholoog, voormalig TNO

Naam	Expertconsultatie	Affiliatie
Dr. R. Pieters	Immunologische aandoeningen (workshop d.d. 24 juni 2019)	Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) (Universiteit Utrecht) en Hogeschool Utrecht
Dr. J. Vlaanderen	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	IRAS (Universiteit Utrecht)
Prof. dr. R. Woutersen	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	Emeritus hoogleraar WUR, emeritus toxicoloog/patholoog TNO
Prof. dr. R. Vermeulen	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	IRAS (Universiteit Utrecht)
Prof. dr. M. van den Berg	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	Emeritus hoogleraar Toxicologie, Universiteit Utrecht
Dr. T. Pal	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	Consultant, voormalig NCvB / Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid
Prof. dr. ir. F. van Leeuwen	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	Nederlands Kanker Instituut / Vrije Universiteit MC (VUMC)
Dr. P. Bos	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	RIVM
Dr. J. van Benthem	Carcinogene effecten (workshop d.d. 15 juli 2019)	RIVM
Prof. dr. M.C. Huysmans	Nadelige effecten op het gebit (expertconsultatie d.d. 23 augustus 2019)	Radboud Universiteit

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag