



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

# Cumulatie **metalen** en vergunningverlening



## **Cumulatie metalen en vergunningverlening**

RIVM-briefrapport 2024-0005

## Colofon

© RIVM 2024

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-2024-0005

L. Geraets (auteur), RIVM  
E.H.W. Huiberts (auteur), RIVM

Contact:  
Liesbeth Geraets  
Centrum Veiligheid van Stoffen en Producten  
[liesbeth.geraets@RIVM.nl](mailto:liesbeth.geraets@RIVM.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Beleidsdirectie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat in het kader van het project Impulsprogramma Chemische stoffen.

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

### **Cumulatie metalen en vergunningverlening**

Bedrijven krijgen van de overheid een vergunning voor de hoeveelheid chemische stoffen, waaronder metalen, die ze mogen uitstoten. Rond bepaalde industrieën, zoals de staalindustrie, worden combinaties van metalen in onder andere de bodem en lucht gevonden. Omwonenden van deze bedrijven kunnen daardoor aan verschillende metalen tegelijk blootstaan. Dit kan gaan via verschillende 'routes', bijvoorbeeld door lucht in te ademen of door neergedaald stof in te slikken.

Bij vergunningen wordt tot nu toe per stof beoordeeld hoeveel een bedrijf ervan mag uitstoten. Maar de mogelijk schadelijke effecten van een mengsel kunnen groter zijn dan de effecten van één stof (cumulatie). Hoe groot die kans is, hangt af van de samenstelling, de concentraties en de schadelijkheid van de stoffen in het mengsel. Ook maakt het uit hoe lang en hoe vaak mensen aan het mengsel blootstaan. Wetenschappelijke inzichten over cumulatie ontwikkelen zich.

Het RIVM heeft in kaart gebracht wat de belangrijkste effecten op de gezondheid zijn van 25 metalen. Het is nadrukkelijk geen risicobeoordeling. Het RIVM heeft gekeken op welke organen deze metalen schadelijke effecten kunnen hebben. Het blijkt dat verschillende metalen effect kunnen hebben op eenzelfde orgaan. Ook kan de blootstellingsroute, inademen of inslikken, uitmaken op welk orgaan een metaal effect heeft, maar dat effect kan ook door allebei de routes ontstaan.

Als mensen langere tijd grote hoeveelheden metalen inslikken, kan dat vooral schadelijk zijn voor het ongeboren kind en de vruchtbaarheid, de nieren, het bloed en bloedvormende weefsels, het zenuwstelsel en het maagdarmkanaal. Na inademen blijken een groot aantal metalen vooral effecten te hebben op de luchtwegen, het immuunsysteem en/of kanker te kunnen veroorzaken.

Het blijkt daarom belangrijk te zijn om bij de vergunningverlening rekening te houden met de gelijktijdige blootstelling aan meerdere metalen. Ook blijkt dat het effect van mengsels van metalen kan worden geschat met een methode die het RIVM al eerder heeft ontwikkeld. Alleen is nog niet alle informatie beschikbaar die daarvoor nodig is. Dat geldt vooral voor de gezondheidskundige grenswaarden voor metalen die voor de vergunningverlening nodig zijn, zogeheten MTR's (Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau). Het RIVM geeft enkele handvatten om die te kunnen bepalen voor metalen waar nog geen MTR voor bestaat.

Het RIVM heeft dit onderzoek gedaan in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW).

Kernwoorden: metalen, mengsels, emissie, vergunning, cumulatie



## Synopsis

### **Cumulation of metals and granting of permits**

The government issues permits to companies specifying the quantities of chemical substances, including metals, that they are allowed to emit. In the vicinity of certain industries, including the steel industry, combinations of metals are found in for example the soil and the air. As a result, nearby residents can be exposed to several metals simultaneously. This can happen through various 'routes', such as by inhaling them or by ingesting deposited substances.

So far, permits have stipulated the maximum emissions of a company per substance. However, the potentially harmful effects of a mixture could be greater than the effects of a single substance (cumulation). The likelihood of cumulation depends on the mixture's composition, the concentrations of the individual substances and the hazard posed by them. The duration and frequency of exposure to the mixture are also relevant. Scientific insights into cumulation are evolving.

RIVM has identified the key health effects of 25 metals. This is explicitly not a risk assessment. RIVM looked into the various target organs of these metals. It turns out that various metals can have similar target organs. The route of exposure (ingestion or inhalation) also determines which target organs are affected by a metal. It is, however, also possible that both exposure routes affect the same target organ.

If people ingest large quantities of metals for a longer period of time, this can be particularly harmful to the unborn child and the reproductive system, the kidneys, blood and hematopoietic tissues, the nervous system and the gastrointestinal tract. After inhalation, a large number of metals mainly affect the airways and the immune system and/or can cause cancer.

It is therefore important to take into account simultaneous exposure to multiple metals when issuing permits. It also turns out that it is possible to estimate the effect of a mixture of metals using a method previously developed by RIVM. However, not all required information is available yet. In particular regarding the health-based guidance values for metals, which are necessary for granting permits. They are also known as MPRs (Maximum Permissible Risk level; in Dutch Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau, MTRs). RIVM offers several tools to help determine these values for metals for which no MPR currently exist.

RIVM carried out this study on behalf of the Ministry of Infrastructure and Water Management.

Keywords: metals, mixtures, emission, permit, cumulation





## Inhoudsopgave

### Samenvatting 9

#### **1 Inleiding 12**

- 1.1 Aanleiding en vraagstelling 12
- 1.2 Leeswijzer 13

#### **2 Aanpak en afbakening 15**

- 2.1 Metalen 15
- 2.2 Blootstellingsroutes 16
- 2.3 Blootstellingsduur 17
- 2.4 Gebruikte informatiebronnen 17
- 2.5 Doelorganen 19
- 2.6 Kritische en subkritische effecten 19

#### **3 Resultaten 21**

- 3.1 Overzicht van kritische en subkritische effecten van de metalen voor de mens 21
- 3.2 Verkenning toepasbaarheid voorgestelde methodiek voor meenemen cumulatie in vergunningverlening 29

#### **4 Discussie en conclusies 33**

- 4.1 Discussie 33
- 4.2 Conclusies en aanbevelingen 37

### Dankwoord 39

### Referenties 41

### Lijst met afkortingen en begrippen 47

### Bijlage A Inventarisatie van (sub)kritische effecten van de metalen voor de mens 51

- A.1 Aluminium 51
- A.2 Arseen 53
  - A.2.1 Anorganisch 53
  - A.2.2 Organisch 55
- A.3 Barium 57
- A.4 Beryllium 58
- A.5 Calcium 60
- A.6 Cadmium 60
- A.7 Kobalt 62
- A.8 Chroom 64
  - A.8.1 Chroom-III 64
  - A.8.2 Chroom-VI 66
- A.9 Koper 69
- A.10 IJzer 71
- A.11 Kalium 71
- A.12 Lithium 72
- A.13 Magnesium 73
- A.14 Mangaan 74

A.14.1	Anorganisch	74
A.14.2	Organisch	75
A.15	Molybdeen	76
A.16	Natrium	77
A.17	Nikkel	78
A.18	Fosfor	79
A.19	Lood	80
A.20	Antimoon	82
A.21	Seleen (selenium)	84
A.22	Silicium	85
A.23	Strontium	85
A.24	Vanadium	86
A.25	Zink	88

## Samenvatting

Bedrijven stoten in veel gevallen meerdere stoffen uit naar het milieu, waaronder Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS). Op die manier worden omwonenden van deze bedrijven gelijktijdig blootgesteld aan complexe mengsels van stoffen en niet zozeer aan een enkele stof. Dat wordt cumulatieve blootstelling genoemd. De vergunningverlening speelt een belangrijke rol bij het beheersen van de uitstoot van gevaarlijke stoffen door bedrijven, maar cumulatie-aspecten blijven daarbij grotendeels buiten beeld.

In 2021 rees vanuit de politiek de vraag om te onderzoeken of, en zo ja, hoe cumulatie van stoffen kan worden meegenomen bij de risicobeoordeling in de vergunningverlening. Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) vroeg vervolgens aan het RIVM om zich te buigen over dit vraagstuk. Het RIVM constateerde in 2022 dat cumulatie van ZZS inderdaad niet of nauwelijks wordt meegenomen in de huidige vergunningverlening. Eén van de aanbevelingen van het RIVM die hieruit volgde richtte zich op metalen. Metalen, waarvan een deel aan de ZZS-criteria voldoet, worden vaak gezamenlijk aangetroffen in de lucht en de bodem en vooral rondom bepaalde industrieën, zoals de staalindustrie. Metalen worden vaak als groep genoemd, maar dit is puur een indeling op basis van fysisch-chemische eigenschappen en deze groepsindeling heeft niets te maken met de toxische werking van deze stoffen.

Ten aanzien van onderzoek naar mengseltoxiciteit van metalen werd door het RIVM aanbevolen:

1. specifiekere te kijken naar de effecten voor de mens (gebruikmakend van dezelfde selectie metalen als in het IJmond depositieonderzoek) en te verkennen wat er op dit moment mogelijk is ten aanzien van de beoordeling van cumulatie-effecten bij gelijktijdige blootstelling aan meerdere metalen, en
2. te bepalen welke stappen nodig zijn voor een pragmatische, wetenschappelijke aanpak daarvoor.

Dit laatste punt is reeds geadresseerd in een ander RIVM-briefrapport, ter beantwoording van een kennisvraag daarover. Ten behoeve daarvan heeft het RIVM verkend welke methoden er reeds in gebruik zijn in de algemene risicobeoordelingspraktijk om cumulatie-effecten te beoordelen. Vervolgens heeft het RIVM een methodiek voorgesteld waarmee cumulatie van stoffen meegenomen zou kunnen worden in de immissietoets in het vergunningverleningsproces voor uitstoten naar lucht en water.

Het huidige briefrapport richt zich op het eerste punt. Op basis van een inventarisatie van de meest kritische effecten van de verschillende metalen voor de mens is gekeken of cumulatie ook een aandachtspunt is voor metalen. Vervolgens is verkend of de hierboven genoemde methodiek voor het meenemen van cumulatie-effecten bij de vergunningverlening op dit moment ook al toepasbaar is voor metalen.

De inventarisatie laat zien dat de ontwikkeling en het voortplantingssysteem, het bloed en bloedvormende weefsels, de

nieren, het zenuwstelsel en het maagdarmkanaal de meest gerapporteerde doelorganen zijn na orale blootstelling aan metalen. Na inhalatieblootstelling grijpt een groot aantal metalen aan op het ademhalingsapparaat, het immuunsysteem en/of veroorzaakt carcinogeniteit.

Deze inventarisatie biedt geen uitputtend overzicht, onder andere omdat er voor sommige metalen slechts beperkte toxicologische informatie beschikbaar is. Wel laat de inventarisatie zien dat verschillende metalen, dezelfde doelorganen van toxiciteit kunnen hebben. Dit komt zowel voor bij inhalatie als bij orale blootstelling. Soms ook met eenzelfde type effect binnen dat doelorgaan. Dit betekent dat bij gelijktijdige blootstelling aan meerdere metalen cumulatie van effecten aan de orde kan zijn. De meeste metalen laten zogenaamde route-specifieke toxiciteit zien, dat wil zeggen dat ze na inhalatieblootstelling op andere doelorganen aangrijpen dan na orale blootstelling. Echter, er zijn er ook een aantal metalen die bij beide routes van blootstelling aangrijpen op dezelfde doelorganen. Bij deze metalen is cumulatie over de routes heen dus ook een aandachtspunt.

Dit onderzoek is nadrukkelijk geen risicobeoordeling. De inventarisatie richt zich op de intrinsieke gevaarseigenschappen van het metaal (oftewel de hazard). De mogelijke gezondheidsrisico's als gevolg van gecombineerde blootstelling aan meerdere metalen in specifieke situaties is hier niet beoordeeld.

De resultaten van deze inventarisatie onderstrepen het belang om bij de vergunningverlening voor metalen rekening te houden met cumulatie-effecten. Dit geldt niet alleen voor mengsels met enkel metalen, maar ook voor mengsels waarin naast metalen ook andere stoffen aanwezig zijn. De groep van metalen die is bekeken omvat zowel ZZS als niet-ZZS. Ook niet-ZZS kunnen nadelige gezondheidseffecten veroorzaken en zo een bijdrage leveren aan de risico's van een mengsel. Deze niet-ZZS zouden om die reden niet buiten beeld moeten raken bij de vergunningverlening.

Volgens de huidige verkenning is het meenemen van cumulatie-effecten in de vergunningverlening voor de groep van metalen in principe mogelijk met de eerder door het RIVM voorgestelde methodiek. Deze methodiek is gericht op het meenemen van mengseltoxiciteit in de immissietoets in het vergunningverleningsproces voor emissies naar lucht. Momenteel wordt in het vergunningsverleningsproces echter alleen de inhalatieroute meegenomen, en dekt deze niet de orale route af via bijvoorbeeld hand-mond contact van gedeponeerd stof. Deze route kan voor ZZS en andere stoffen juist wel relevant zijn, met name voor persistente stoffen waaronder dus nadrukkelijk ook metalen. Dit zou ondervangen kunnen worden door de voorgestelde methodiek voor lucht ook op deze orale depositie-route toe te passen. Voor het meenemen van genoemde cumulatie-effecten in de immissietoets is de beschikbaarheid van MTR's ( $MTR_{\text{lucht}}$  en  $MTR_{\text{oraal}}$ ) voor beide blootstellingsroutes dus essentieel, maar deze zijn momenteel voor metalen slechts beperkt beschikbaar. Dit maakt het op dit moment moeilijk om de methodiek voor cumulatie-effecten (gebaseerd op de mens) in volle omvang toe te passen op metalen en mee te nemen in de vergunningverlening. Mogelijk bieden bestaande gezondheidskundige

grenswaarden vanuit (inter)nationale organisaties een startpunt voor zowel lucht als orale MTR's. Welke metalen hierbij als eerste opgepakt dienen te worden, zou gedreven moeten zijn door actuele casussen. Dus bijvoorbeeld vanuit vergunningverlenings-perspectief.

De resultaten van dit onderzoek lijken weliswaar op dit moment nog niet of slechts beperkt toepasbaar in het huidige vergunningverleningsproces. Maar ze bieden mogelijk nu al wel nuttige handvatten voor risicobeoordelingen, ook buiten de vergunningverlening. De hier gepresenteerde resultaten kunnen gebruikt worden om vast te stellen naar welke metalen(clusters) de meeste aandacht uit moet gaan, dan wel, op welke eindpunten/doelorganen de risicobeoordeling van het mengsel zich moet richten. Door GGD-en of omgevingsdiensten kunnen deze onderzoeksresultaten (zoals welke doelorganen kritisch zijn voor bepaalde metalen) reeds gebruikt worden voor lokale adviezen om 'indicatief' verbanden te leggen tussen de uitstoot of aanwezigheid van metalen in de leefomgeving en het vóórkomen van bepaalde specifieke gezondheidseffecten bij mensen.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding en vraagstelling

Bedrijven stoten in veel gevallen meerdere stoffen uit naar het milieu, waaronder Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS). Op die manier worden omwonenden van deze bedrijven gelijktijdig blootgesteld aan complexe mengsels van stoffen en niet zozeer aan een enkele stof. Dat wordt cumulatieve blootstelling genoemd. Dit roept maatschappelijke en bestuurlijke vragen en onzekerheden op, zoals ook opgemerkt in de recente rapporten van de Onderzoeksraad voor Veiligheid en de Raad voor de Leefomgeving en Infrastructuur (RLI, 2020; OVV, 2023). De vergunningverlening speelt een belangrijke rol bij het beheersen van de uitstoot van gevaarlijke stoffen door bedrijven, maar cumulatie-aspecten blijven daarbij grotendeels buiten beeld.

### **Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS)**

ZZS zijn stoffen die gevaarlijk zijn voor mens en milieu, omdat ze bijvoorbeeld de voortplanting belemmeren, kankerverwekkend zijn of zich in de voedselketen ophopen. Mensen en ecosystemen kunnen in contact komen met Zeer Zorgwekkende Stoffen via het milieu (lucht, water of bodem), voedsel, de werkplek, of via producten zoals huishoudchemicaliën.

De identificatie van ZZS volgt uit criteria die zijn vastgelegd in artikel 57 van de REACH Verordening (EG) 1907/2006. Stoffen met één of meer van de volgende eigenschappen voldoen aan deze criteria:

kankerverwekkend (C), mutageen (M), giftig voor de voortplanting (R), persistent, bioaccumulerend én giftig (PBT), zeer persistent én zeer bioaccumulerend (vPvB), of van soortgelijke zorg (zoals hormoonverstoring).

ZZS zijn in ieder geval te identificeren op basis van de volgende Europese wetgeving en verdragen:

- stoffen in de CLP Verordening (EG) 1272/2008 geclassificeerd als C, M, of R categorie 1A of 1B;
- stoffen op de kandidaatlijst voor REACH Bijlage XIV, de Substances of Very High Concern (SVHC) (bijvoorbeeld PBT/vPvB);
- gelijkwaardige zorgstoffen in de POP (persistente organische verontreinigende stoffen) Verordening (EU) 2019/1021;
- prioritair gevaarlijke stoffen in de Kaderrichtlijn Water 2000/60/EG;
- stoffen op de OSPAR lijst voor prioritaire actie.

(RIVM, 2024a)

In 2021 is in de Tweede Kamer een motie van kamerlid Grinwis aangenomen die luidde: *"constaterende dat cumulatie bij de emissie van zeer zorgwekkende stoffen tot op heden niet wordt meegenomen bij vergunningverlening; overwegende dat hierdoor de gezondheidsrisico's van omwonenden niet goed kunnen worden ingeschat; verzoekt de regering te onderzoeken of en hoe cumulatie bij de emissie van zeer zorgwekkende stoffen voortaan kan worden meegewogen in de risico-*

*inventarisatie bij vergunningverlening en de Kamer te informeren over de resultaten." (Grinwis, 2021).*

Het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) heeft naar aanleiding van deze motie het RIVM in 2022 gevraagd om zich te buigen over dit vraagstuk. Het RIVM heeft vervolgens een verkennend onderzoek uitgevoerd met als belangrijkste conclusie dat cumulatie van ZZS inderdaad niet of nauwelijks wordt meegenomen in de huidige vergunningverlening (Bodar et al., 2022). Eén van de aanbevelingen uit dat RIVM-rapport richtte zich op metalen. Metalen, waarvan een deel aan de ZZS-criteria voldoet, worden vaak gezamenlijk aangetroffen in de lucht en de bodem en vooral rondom bepaalde industrieën, zoals de staalindustrie. Metalen worden doorgaans als groep genoemd, maar dit is puur een indeling op basis van fysisch-chemische eigenschappen en heeft niets te maken met de toxische werking van deze stoffen. In de risicobeoordeling die het RIVM in 2021 heeft uitgevoerd ten behoeve van het depositieonderzoek in de regio IJmond (Mennen et al., 2021) is het gezondheidsrisico per individueel metaal bepaald voor de orale blootstelling aan gedeponeerde stof via hand-mondcontact. Naar eventuele cumulatie-effecten als gevolg van de aanwezigheid van meerdere metalen in het gedeponeerde stof is niet gekeken. In Bodar et al. (2022) werd ten aanzien van onderzoek naar mengseltoxiciteit van de metalen aanbevolen:

1. specifiekere te kijken naar de effecten voor de mens (gebruikmakend van dezelfde selectie metalen als in het IJmond depositieonderzoek) en te verkennen wat er op dit moment mogelijk is ten aanzien van de beoordeling van cumulatie-effecten bij gelijktijdige blootstelling aan meerdere metalen, en
2. te bepalen welke stappen nodig zijn voor een pragmatische, wetenschappelijke aanpak daarvoor.

Dit laatste punt is reeds geadresseerd in het rapport van Bodar et al. (2023), ter beantwoording van een kennisvraag daarover. Ten behoeve daarvan heeft het RIVM verkend welke methoden er reeds in gebruik zijn in de algemene risicobeoordelingspraktijk om cumulatie-effecten te beoordelen. Vervolgens heeft het RIVM een methodiek voorgesteld waarmee cumulatie van stoffen meegenomen zou kunnen worden in de immisietoets in het vergunningverleningsproces voor uitstoten naar lucht en water.

Het huidige briefrapport richt zich op het eerste punt. Op basis van een inventarisatie van de meest kritische effecten van de verschillende metalen voor de mens zal worden gekeken of cumulatie van effecten ook een aandachtspunt is voor blootstelling aan metalen. Zo ja, dan volgt een verkenning of het hierboven genoemde voorstel voor een methodiek voor het meenemen van cumulatie-effecten bij de vergunningverlening (Bodar et al., 2023) op dit moment ook al toepasbaar is voor metalen.

## 1.2 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt de gekozen aanpak toegelicht. Vervolgens wordt in hoofdstuk 3 geïnventariseerd wat voor de geselecteerde metalen de meest kritische effecten voor de mens zijn, en vervolgens of daar overeenkomsten in te ontdekken zijn tussen de metalen. Tevens wordt

voor metalen de toepasbaarheid verkend van de eerder door het RIVM voorgestelde methodiek voor het meenemen van cumulatie in de vergunningverlening. Tot slot worden in hoofdstuk 4 de discussie en conclusie gepresenteerd.



## 2 Aanpak en afbakening

De risicobeoordeling van de 'groep' van metalen is complex. Vanuit toxicologisch oogpunt is het mogelijk om stoffen te groeperen die eenzelfde soort werking hebben of eenzelfde doelorgaan, orgaan of functie treffen (Bodar et al., 2022). De indeling van metalen als groep heeft echter niets te maken met de toxische werking. De effecten van mengseltoxiciteit door blootstelling aan metalen is onvoldoende in kaart gebracht. Voor veel individuele metalen is het toxicologisch profiel al niet volledig, laat staan dat bekend is of metalen dezelfde werkingsmechanismen vertonen of op dezelfde organen inwerken. Dit is nodig om in te schatten of er sprake kan zijn van mengseltoxiciteit (cumulatie).

Om de cumulatie van metalen te kunnen onderzoeken, is het nodig om specifieker te kijken naar de mogelijk schadelijke effecten die de verschillende metalen kunnen hebben voor de mens. En vervolgens of daar gemeenschappelijke doelorganen of werkingsmechanismen in te identificeren zijn, al dan niet route-specifiek. Het is namelijk mogelijk dat route-specifieke toxiciteit ertoe leidt dat er andere werkingsmechanismen optreden, met andere effecten als gevolg.

In dit briefrapport zijn allereerst de meest kritische effecten van de verschillende metalen voor de mens geïnventariseerd. Dit is gebaseerd op studies in proefdieren en de mens. Voor de inventarisatie is een aantal keuzes gemaakt. Deze worden in de paragrafen 2.1-2.6 verder toegelicht.

Na de inventarisatie is gekeken of cumulatie ook een aandachtspunt is voor metalen. Indien dat het geval was, is vervolgens verkend of de door het RIVM voorgestelde methodiek voor het meenemen van cumulatie-effecten bij de vergunningverlening (Bodar et al., 2023) op dit moment ook al toepasbaar is voor metalen, of dat daarvoor nog bepaalde kennishiaten of datagaps te identificeren zijn. We richten ons daarbij vooral op de voorgestelde methodiek voor lucht, omdat de focus daarbij ook op effecten voor de mens ligt<sup>1</sup>.

### 2.1 Metalen

Een metaal is één van 62 scheikundige elementen uit één van de volgende reeksen in het periodiek systeem der elementen: alkalimetalen, aardalkalimetalen, overgangsmetalen (oftewel transitimetalen) en hoofdgroepmetalen. Metalen kunnen als puur metaal, metaalzout, metaaloxide of in een metaalverbinding aanwezig zijn, zowel in anorganische als organische vorm. De vorm heeft onder andere invloed op hoe gemakkelijk het metaal wordt opgenomen in het lichaam, maar ook op de effecten die het metaal kan veroorzaken.

<sup>1</sup> Dit houdt verband met het feit dat de MTR's voor lucht bijna altijd zijn gebaseerd op inhalatoire gezondheidseffecten, terwijl de Milieukwaliteitsnormen (MKN) voor water zowel voor de mens als het ecosysteem kunnen gelden. De MTR- en MKN-waarden zijn een essentieel onderdeel van de emissietoetsen voor, respectievelijk, lucht en water.

Conform de aanbeveling uit Bodar et al. (2022) richten we ons in dit briefrapport op dezelfde selectie van metalen als meegenomen in de risicobeoordeling van het depositieonderzoek in de regio IJmond. Zie tabel 2.1.1 voor een overzicht<sup>2</sup>. Een deel van de metalen in de tabel staat op de lijst ZZS; deze metalen zijn als ZZS ingedeeld op basis van hun humane gevaarseigenschappen.

Tabel 2.1.1 Overzicht van geselecteerde metalen voor de huidige inventarisatie.

Mol. formule	Metaal	Type metaal	Zeer zorgwekkende stof <sup>a</sup>
Al	Aluminium	Hoofdgroepmetaal	
As	Arseen	Semi-metaal <sup>b</sup>	Lijst ZZS
Ba	Barium	Aardalkalimetaal	
Be	Beryllium	Aardalkalimetaal	Lijst ZZS
Ca	Calcium <sup>e</sup>	Aardalkalimetaal	
Cd	Cadmium	Overgangsmetaal	Lijst ZZS
Co	Kobalt	Overgangsmetaal	Lijst ZZS
Cr	Chroom <sup>e</sup>	Overgangsmetaal	Lijst ZZS <sup>c</sup>
Cu	Koper <sup>e</sup>	Overgangsmetaal	
Fe	IJzer <sup>e</sup>	Overgangsmetaal	
K	Kalium <sup>e</sup>	Alkalimetaal	
Li	Lithium	Alkalimetaal	
Mg	Magnesium <sup>e</sup>	Aardalkalimetaal	
Mn	Mangaan <sup>e</sup>	Overgangsmetaal	
Mo	Molybdeen <sup>e</sup>	Overgangsmetaal	
Na	Natrium <sup>e</sup>	Alkalimetaal	
Ni	Nikkel	Overgangsmetaal	Lijst ZZS
P	Fosfor <sup>e</sup>	Niet-metaal <sup>d</sup>	
Pb	Lood	Hoofdgroepmetaal	Lijst ZZS
Sb	Antimoon	Semi-metaal	
Se	Seleen <sup>e</sup>	Niet-metaal <sup>d</sup>	
Si	Silicium	Semi-metaal	
Sr	Strontium	Aardalkalimetaal	
V	Vanadium	Overgangsmetaal	
Zn	Zink <sup>e</sup>	Overgangsmetaal	

<sup>a</sup> Gebaseerd op RIVM ZZS-lijst (2024b).

<sup>b</sup> Semi-metalen (of metalloïden) vormen een groep elementen die qua eigenschappen tussen de metalen en niet-metalen in zitten.

<sup>c</sup> Betreft chroom-VI verbindingen.

<sup>d</sup> Betreft een element dat strikt genomen niet tot de metalen wordt gerekend.

<sup>e</sup> Betreft mineralen of spoorelementen die je lichaam nodig heeft, maar niet zelf kan aanmaken. Dit worden ook wel essentiële mineralen of spoorelementen genoemd.

Hiervoor bepaalt de Gezondheidsraad een aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (Voedingscentrum, 2024).

## 2.2 Blootstellingsroutes

Voor de inventarisatie van gezondheidseffecten van metalen is in dit briefrapport alleen gekeken naar de inhalatieroute en de orale route.

<sup>2</sup> Hierbij zitten ook een aantal andere elementen die strikt genomen niet tot de metalen worden gerekend, zoals bijvoorbeeld fosfor. Met het oog op de leesbaarheid wordt in dit rapport verder gesproken over metalen, ook waar andere elementen worden bedoeld.

De inhalatieroute is een relevante blootstellingsroute voor de beoordeling van gezondheidsrisico's van emissies<sup>3</sup> van industrie. In de vergunningverlening voor lucht wordt de inhalatieroute meegenomen via toetsing aan het Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau van een stof ( $MTR_{lucht}$ )<sup>4</sup>. Het  $MTR_{lucht}$  is op dit moment het enige toetsingsinstrument om de mogelijke gezondheidsrisico's voor de mens als gevolg van immissie<sup>5</sup> te beoordelen (IPLO, 2024).

Ook de orale route kan een relevante blootstellingsroute zijn als gevolg van een industriële emissie naar lucht. ZZS en andere stoffen kunnen vanuit luchtmissies via depositie in de leefomgeving en op en in de bodem en het oppervlaktewater terechtkomen. Deze depositie-route wordt op dit moment niet meegenomen in de vergunningverlening voor lucht. Uit het eerder genoemde depositieonderzoek in de regio IJmond (Mennen et al., 2021) blijkt dat de orale blootstelling via hand-mond contact aan gedeponeerd stof in de leefomgeving een relevante factor kan zijn om het gezondheidsrisico te bepalen.

Net als in bovengenoemd depositieonderzoek is hier voor metalen de dermale route buiten beschouwing gelaten, vanwege aangenomen verwaarloosbare absorptie via deze route voor de groep van metalen.

### 2.3 Blootstellingsduur

Industriële emissies worden in het algemeen als een langdurig continu proces gekenmerkt. Daarom is in de huidige inventarisatie herhaalde, levenslange blootstelling als meest relevante blootstellingsduur beschouwd. Kortdurende blootstelling als gevolg van incidenten is buiten beschouwing gelaten.

### 2.4 Gebruikte informatiebronnen

Het valt buiten de scope van de huidige inventarisatie om aan de hand van uitgebreid literatuuronderzoek een volledig toxicologisch profiel op te stellen van alle metalen. Voor toxicologische informatie is daarom gezocht naar en gebruik gemaakt van relevante bestaande evaluatierapporten ('reviews') van internationaal erkende organisaties (search uitgevoerd d.d. augustus-november 2023). Dit betrof primair ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Indien voor een metaal geen evaluatierapport van ATSDR beschikbaar was, is aanvullend gezocht naar evaluaties van achtereenvolgens US EPA (United States Environmental Protection Agency), WHO (World Health Organization), EFSA (European Food Safety Authority) of JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). De evaluaties ('toxicological profiles') van ATSDR zijn over het algemeen het meest uitgebreid en omvatten zowel de inhalatie als de orale blootstellingsroute. Ook US EPA en WHO nemen beide

<sup>3</sup> Emissie is de hoeveelheid verontreinigende stoffen die uit een bron komt (bv. bedrijven, maar ook het verkeer en de scheepvaart).

<sup>4</sup> Voor drempelstoffen is het  $MTR_{lucht}$  de concentratie van een stof in de lucht waar beneden bij levenslange blootstelling geen negatieve effecten op de gezondheid zijn te verwachten. Voor niet-drempelstoffen is het  $MTR_{lucht}$  de concentratie in de lucht die bij levenslange blootstelling gelinkt is aan een risiconiveau van 1 extra kankergeval per 10.000 blootgestelden ( $1 \times 10^{-4}$ ). Over het algemeen betreft het  $MTR_{lucht}$  een jaargemiddelde concentratie.

<sup>5</sup> Immissie betreft de belasting op de woon- en leefomgeving wanneer verontreinigende stoffen zich verspreiden via de lucht na emissie uit een bron.

blootstellingsroutes mee in hun beoordelingen. EFSA en JECFA richten zich alleen op de orale blootstellingsroute.

Het verzamelen en inventariseren van de relevante informatie uit de evaluatierapporten beperkte zich hoofdzakelijk tot die delen van het rapport waarin een gezondheidkundige grenswaarde voor levenslange blootstelling werd geëvalueerd (en afgeleid), en eventueel de samenvatting.

Voor het merendeel van de geselecteerde metalen waren evaluaties van ATSDR beschikbaar, aangevuld met evaluaties van EFSA voor de resterende metalen. In geval van ATSDR als primaire bron, wordt het volgende opgemerkt:

- ATSDR leidt naast een gezondheidkundige grenswaarde voor levenslange blootstelling, d.w.z. 'chronic-duration' Minimal Risk Level (MRL; blootstelling van  $\geq 365$  dagen), ook een 'intermediate-duration' MRL (blootstelling tussen 15 – 364 dagen) en 'acute-duration' MRL (blootstelling van 1 – 14 dagen) af. Voor het identificeren van relevante effecten is primair gekeken naar de evaluatie en afleiding van de chronic-duration MRL (zie ook paragraaf 2.3).
- Echter, ATSDR neemt de data met betrekking tot effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling niet mee bij de afleiding van de chronic-duration MRL, maar juist bij de afleiding van de intermediate-duration MRL of acute-duration MRL. Daarom is voor het identificeren van die effecten gekeken naar de evaluatie en afleiding van de intermediate-duration MRL of acute-duration MRL.
- Carcinogeniteit wordt door ATSDR niet meegenomen in de afleiding van de MRL's. Informatie over carcinogeniteit wordt doorgaans wel gepresenteerd door ATSDR in de samenvatting ('Summary of health effects'), waarbij niet in detail onderscheid wordt gemaakt tussen drempel en niet-drempel werkingsmechanismen. Voor de huidige inventarisatie is daarom informatie over carcinogeniteit verkregen uit deze samenvatting (en dus beperkt).
- In sommige gevallen leidt ATSDR geen 'chronic-duration' MRL af, ondanks beschikbare informatie uit langdurende studies. Dit gebeurt bijvoorbeeld wanneer de data kwantitatief onvoldoende zijn om een advieswaarde op af te leiden, maar kwalitatief gezien wel informatie geven over de gezondheidseffecten. In dat geval zijn de effecten meegenomen in deze inventarisatie.
- Indien ATSDR geen 'chronic-duration' MRL heeft afgeleid, en tevens geen kwalitatieve informatie over de gezondheidseffecten verkregen kan worden uit langdurende studies, is gekeken of ATSDR een 'intermediate-duration' MRL heeft afgeleid. Zo ja, dan zijn de geïdentificeerde gezondheidseffecten behorende bij dit niveau meegenomen in de inventarisatie. Dit is dan apart aangegeven, en betreft een case-by-case beoordeling.

In sommige gevallen is in de evaluatierapporten onderscheid gemaakt tussen verschillende metaalvormen, waarbij aanvullend voor specifieke metaalvormen aparte gezondheidkundige grenswaarden afgeleid

kunnen zijn. Wanneer dit van toepassing was op de selectie metalen voor de inventarisatie (zie tabel 2.1.1), is dit onderscheid overgenomen. Voor een aantal metalen is ook een tweede informatiebron gebruikt. Dit betreft bijvoorbeeld de onderliggende MTR<sub>lucht</sub>-documentatie van RIVM in geval van ZZS (inhalatieroute). Indien van toepassing is dit per stof toegelicht.

## 2.5 Doelorganen

Voor de inventarisatie zijn de geïdentificeerde effecten van de individuele metalen ingedeeld per doelorgaan<sup>6</sup>. Hierbij is zo veel mogelijk aangesloten bij het type effecten die ATSDR normaliter evalueert (zie tabel 2.5.1).

Er wordt voor de verschillende doelorganen géén onderscheid gemaakt tussen verschillende typen effecten *binnen* dat doelorgaan.

Tabel 2.5.1 Overzicht van type effecten zoals door ATSDR geëvalueerd, met daaraan gekoppelde doelorganen.

Type effect	Doelorgaan
Respiratoir	Ademhalingsapparaat
Cardiovasculair	Hart- en vaatstelsel
Gastro-intestinaal <sup>a</sup>	Maagdarmkanaal
Hematologisch	Bloed en bloedvormende weefsels
Musculoskeletaal	Bewegingsapparaat
Hepatisch	Lever
Renaal <sup>b</sup>	Nier
Dermaal	Huid
Oculair	Ogen
Endocrien <sup>c</sup>	Endocriene systeem
Immunologisch	Immuunsysteem
Neurologisch	Zenuwstelsel
Op vruchtbaarheid	Voortplantingssysteem
Op ontwikkeling	Ontwikkeling
Carcinogeen	Carcinogeniteit <sup>d</sup>
Sterfte	-
Op lichaamsgewicht	-

<sup>a</sup> Hieronder vallen ook effecten op de alvleesklier en speekselklier.

<sup>b</sup> Omvat ook effecten op de blaas.

<sup>c</sup> Hieronder vallen effecten op bijvoorbeeld de schildklier, bijniere en hypofyse.

<sup>d</sup> In het geval dat een metaal carcinogeen is, is ervoor gekozen dit separaat te melden, en is het metaal voor wat betreft deze eigenschap dus niet ingedeeld bij het doelorgaan waarin de tumoren worden gezien.

## 2.6 Kritische en subkritische effecten

Kritische en subkritische effecten zijn voor de mens relevante effecten. Het kritische effect is het effect dat vanaf een lagere dosis/concentratie optreedt dan de andere effecten van een stof, en dat gebruikt wordt voor de afleiding van de gezondheidkundige grenswaarde. Subkritische effecten zijn effecten die optreden vanaf een iets hogere dosis/concentratie dan het kritische effect. In de inventarisatie zijn

<sup>6</sup> Niet alle effecten zijn strikt genomen op organen. Dit kunnen bijvoorbeeld ook systemen of weefsels zijn, of sterfte of effecten op lichaamsgewicht. Met het oog op de leesbaarheid wordt in dit rapport gesproken over doelorganen, ook waar het systemen etc. betreft.

zowel kritische als subkritische effecten meegenomen. Het kan immers zijn dat metalen een gemeenschappelijk effect hebben, waarbij dat voor het ene metaal tevens ook het meest kritische effect is, maar niet voor het andere metaal.

Er is hoofdzakelijk naar relevante effecten gezocht in die delen van de beschikbare evaluatierapporten waarin gezondheidkundige grenswaarde(n) zijn geëvalueerd en afgeleid (zie paragraaf 2.4). Deze delen beperken zich over het algemeen tot de kritische en subkritische effecten. Effecten die vanaf nog hogere doses/concentraties optreden, worden meestal niet besproken. Omdat deze laatste effecten in principe als niet-kritisch en niet-subkritisch gezien kunnen worden, is daar in de evaluatierapporten niet verder naar gezocht. De keuze voor het wel beschouwen van kritisch én subkritische effecten en daarmee het niet beschouwen van effecten die bij nog hogere doses/concentraties optreden, is ook gemaakt door de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek VITO (De Brouwere et al 2014; VITO, 2020), de Technische Universiteit Denemarken (DTU; Boberg et al., 2021), de Canadese en Franse onderzoeksinstituten IRSST (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail), de Universiteit van Montreal en INRS (Institut national de recherche et de sécurité) (La Rocca en Sarazin, 2022) en ATSDR (2024) bij het ontwikkelen van een methodiek voor gecombineerde blootstelling aan stoffen<sup>7</sup>.

De mate van detail waarin de subkritische effecten zijn beschreven, hangt af van het type reviewdocument, maar ook van de betreffende auteur en het jaar waarin de review uitgevoerd is. Zo zijn de gebruikte ATSDR-reviews afkomstig uit de periode 1997-2023. In de loop van deze ruim 25 jaar is de aanpak en manier van presenteren van informatie veranderd.

<sup>7</sup> VITO en ATSDR beschouwen in hun mengselbeoordelingen ook metalen (in combinatie met andere stoffen). Alhoewel de aanpak in grote lijnen overeenkomt, kunnen verschillen in bijvoorbeeld de keuze voor de te gebruiken reviewdocument(en) leiden tot verschillen in het identificeren van gemeenschappelijke doelorganen, gebaseerd op kritische en subkritische effecten.

## 3 Resultaten

### 3.1 Overzicht van kritische en subkritische effecten van de metalen voor de mens

Volgens de in hoofdstuk 2 beschreven aanpak zijn de kritische en subkritische effecten van de geselecteerde metalen voor de mens geïnventariseerd. De resultaten van deze inventarisatie zijn in bijlage A beschreven, waar per metaal in kaart is gebracht wat op basis van effecten in proefdieren en de mens de kritische en subkritische effecten zijn, zowel voor de orale als de inhalatieroute. Waar mogelijk is het kritische effect vetgedrukt gepresenteerd in de resultaat tabellen.

De resultaten van de individuele metalen zoals beschreven in bijlage A zijn samengevat in tabel 3.1.1. Voor dit samenvattend overzicht:

- is onderscheid gemaakt tussen effecten na orale blootstelling ('O') versus inhalatieblootstelling ('I').
- is onderscheid gemaakt tussen een kritisch (vetgedrukt) en subkritisch effect.
- is geen onderscheid gemaakt tussen effecten gebaseerd op dier- versus humane data.
- is vertraagde seksuele rijping ('sexual maturation') conform ECHA CLP guidance (ECHA, 2024) geschaard onder effecten op de vruchtbaarheid.
- zijn neurologische ontwikkelingsstoornissen conform ECHA (2024) geschaard onder effecten op de ontwikkeling en niet onder effecten op het zenuwstelsel.
- zijn effecten op de neurologische ontwikkeling die bij de rat als gevolg van postnatale blootstelling ontstaan, conform ECHA (2022) als relevant beschouwd voor de beoordeling van prenatale blootstelling bij de mens<sup>8</sup>. Deze effecten worden geschaard onder effecten op de ontwikkeling en niet onder effecten op het zenuwstelsel.
- is ten aanzien van carcinogeniteit geen onderscheid gemaakt tussen drempel versus niet-drempel werkingsmechanismen.
- is carcinogeniteit apart benoemd. Indien er in een bepaald orgaan tumoren zijn gezien, wordt dit dus enkel als een carcinogeen effect beschouwd en niet daarnaast ook nog als een effect op het desbetreffende orgaan.
- is een aantal effecten zoals genoemd in bijlage A niet meegenomen in onderstaande samenvattende tabel (zie ook paragraaf 2.5). Bijvoorbeeld omdat het effect zich niet goed vertaalt naar een specifiek doelorgaan (zoals effecten op overleving of lichaamsgewicht).

<sup>8</sup> Dit omdat de ontwikkeling van het zenuwstelsel een complexe wisselwerking tussen diverse processen omvat die zowel prenataal als postnataal plaatsvinden en die zowel in tijd als in regio van het zenuwstelsel gereguleerd zijn. Daarnaast loopt de ontwikkeling van een pasgeboren ratten-pup niet parallel met die van een pasgeboren baby (ECHA, 2022).

Tabel 3.1.1 Samenvatting van de inventarisatie gericht op het identificeren van gemeenschappelijke doelorganen voor metalen.

I = inhalatieroute, O = orale route. Vetgedrukt = kritisch effect.\*

Metaal	Subverbinding (indien van toepassing)	Ademhalings- apparaat	Hart- en vaatstelsel	Maagdarmkanaal	Bloed en bloed- vormende weefsels	Bewegingsapparaat	Lever	Nier	Huid	Ogen	Endocriene systeem	Immuunsysteem	Zenuwstelsel	Voortplantings- systeem	Ontwikkeling	Carcinogeniteit	Paragraaf
Aluminium		I				O							O/I	O	O		A.1
Arseen	Anorganisch	I	O	O			O		O/I			I	O			O/I	A.2.1
	MMA (monomethyl- arsonic acid)			O				O						O	O		A.2.2
	DMA (dimethyl- arsinic acid)			O				O						O	O	O	A.2.2
	Roxarsone							O					O				A.2.2
Barium								O									A.3
Beryllium		I			O							I				I	A.4
Calcium																	A.5
Cadmium		I				O		O/I						I	O/I	I	A.6
Kobalt		I	O	O	O		O	O			O/I			O/I		I	A.7
Chroom	Chroom-III (geen onderscheid)																A.8.1
	Oplosbaar chroom- III	I										I					A.8.1



Metaal	Subverbinding (indien van toepassing)	Ademhalings- apparaat	Hart- en vaatstelsel	Maagdarmkanaal	Bloed en bloed- vormende weefsels	Bewegingsapparaat	Lever	Nier	Huid	Ogen	Endocriene systeem	Immuunsysteem	Zenuwstelsel	Voortplantings- systeem	Ontwikkeling	Carcinogeniteit	Paragraaf
	Onoplosbaar chrom-III	I										I					A.8.1
	Chroom-VI (geen onderscheid)			O	O		O					O		O	O	O	A.8.2
	Oplosbaar chrom- VI	I		I				I								I	A.8.2
	Onoplosbaar chrom-VI deeltjes	I														I	A.8.2
Koper		I			O/I		O							O			A.9
IJzer																	A.10
Kalium				O													A.11
Lithium			O	O	O			O			O		O		O		A.12
Magnesium				O													A.13
Mangaan	Anorganisch												O/I	O	O		A.14.1
	Organisch																A.14.2
Molybdeen	Molybdeentrioxide (inhalatie)	I						O								I	A.15
Natrium			O														A.16

Metaal	Subverbinding (indien van toepassing)	Ademhalings- apparaat	Hart- en vaatstelsel	Maagdarmkanaal	Bloed en bloed- vormende weefsels	Bewegingsapparaat	Lever	Nier	Huid	Ogen	Endocriene systeem	Immuunsysteem	Zenuwstelsel	Voortplantings- systeem	Ontwikkeling	Carcinogeniteit	Paragraaf
Nikkel		O/I			O/I			O/I				I		O	O	I	A.17
Fosfor						O	O						O	O			A.18
Lood			O/I		O/I			O/I				O/I	O/I	O/I	O/I	O	A.19
Antimoon		I				I				I	O	I			O		A.20
Seleen (selenium)		I							O				O			O	A.21
Silicium																	A.22
Strontium	Stabiel strontium					O											A.23
Vanadium	Vanadiumpentoxide (inhalatie)	I			O								O		O	I	A.24
Zink					O												A.25

\* Dit is geen uitputtend overzicht, onder andere omdat er voor sommige metalen slechts beperkte toxicologische informatie beschikbaar is (zie hoofdstuk 4).

Deze samenvattende tabel laat, op basis van de beschikbare data en met de gekozen aanpak, in één oogopslag zien welke metalen aangrijpen op hetzelfde doelorgaan.

Voor de orale route zijn de ontwikkeling (10 metalen) en het voortplantingssysteem (9 metalen), het bloed en bloedvormende weefsels (9 metalen), de nieren (8 metalen), het zenuwstelsel (8 metalen) en het maagdarmkanaal (6 metalen) de meest gerapporteerde doelorganen. Na inhalatieblootstelling grijpt een groot aantal metalen aan op het ademhalingsapparaat (12 metalen), het immuunsysteem (6 metalen) en/of veroorzaakt carcinogeniteit (8 metalen). Dit is weergegeven in tabel 3.1.2.

Minder vaak of niet gerapporteerde doelorganen na orale blootstelling en inhalatieblootstelling aan één van de 25 metalen (of subverbindingen daarvan) zijn weergegeven in tabel 3.1.3.

*Tabel 3.1.2 De meest gerapporteerde doelorganen na orale blootstelling en inhalatieblootstelling aan één van de 25 metalen (of subverbindingen daarvan).*

Route	Doelorgaan	Metalen
Oraal	Ontwikkeling	Aluminium, arseen (MMA en DMA), cadmium, chroom (chroom-VI), lithium, mangaan (anorganisch), nikkel, lood, antimoon en vanadium.
	Voortplantingssysteem	Aluminium, arseen (MMA en DMA), kobalt, chroom (chroom-VI), koper, mangaan (anorganisch), nikkel, fosfor en lood.
	Bloed en bloedvormende weefsels	Beryllium, kobalt, chroom (chroom-VI), koper, lithium, nikkel, lood, vanadium en zink.
	Nier	Arseen (MMA, DMA en roxarsone), barium, cadmium, kobalt, lithium, molybdeen, nikkel en lood.
	Zenuwstelsel	Aluminium, arseen (anorganisch, roxarsone), lithium, mangaan (anorganisch), fosfor, lood, seleen en vanadium.
	Maagdarmkanaal	Arseen (anorganisch, MMA en DMA), kobalt, chroom (chroom-VI), kalium, lithium en magnesium.
Inhalatie	Ademhalingsapparaat	Aluminium, arseen (anorganisch), beryllium, cadmium, kobalt, chroom (oplosbaar en onoplosbaar chroom-III en chroom-VI), koper, molybdeen (molybdeentrioxide), nikkel, antimoon, seleen en vanadium (vanadiumpentoxide).
	Carcinogeniteit	Arseen (anorganisch), beryllium, cadmium, kobalt, chroom (oplosbaar en onoplosbaar chroom-VI), molybdeen (molybdeentrioxide), nikkel en vanadium (vanadiumpentoxide).

Route	Doelorgaan	Metalen
	Immuunsysteem	Arseen (anorganisch), beryllium, chroom (oplosbaar en onoplosbaar chroom-III), nikkel, lood en antimoon.

Tabel 3.1.3 Minder vaak of niet gerapporteerde doelorganen na orale blootstelling of inhalatieblootstelling aan één van de 25 metalen (of subverbindingen daarvan).

Route	Doelorgaan	Metalen
Oraal	Hart- en vaatstelsel	Arseen (anorganisch), kobalt, lithium, natrium en lood.
	Lever	Arseen (anorganisch), kobalt, chroom (chroom-VI), koper en fosfor.
	Carcinogeniteit	Arseen (anorganisch, DMA), chroom (chroom-VI), lood en seleen.
	Bewegingsapparaat	Aluminium, cadmium, fosfor en strontium.
	Endocriene systeem	Kobalt, lithium en antimoon.
	Huid	Arseen (anorganisch) en seleen.
	Immuunsysteem	Chroom (chroom-VI) en lood.
	Ademhalingsapparaat	Nikkel.
Ogen	-	
Inhalatie	Nier	Cadmium, chroom (oplosbaar chroom-VI), nikkel en lood.
	Voorplantingssysteem	Cadmium, kobalt en lood.
	Zenuwstelsel	Aluminium, mangaan (anorganisch) en lood.
	Bloed en bloedvormende weefsels	Koper, nikkel en lood.
	Ontwikkeling	Cadmium en lood.
	Huid	Arseen (anorganisch).
	Ogen	Antimoon.
	Endocriene systeem	Kobalt.
	Bewegingsapparaat	Antimoon.
	Maagdarmkanaal	Chroom (oplosbaar chroom-VI).
	Hart- en vaatstelsel	Lood.
Lever	-	

Voor acht metalen (aluminium, arseen (anorganisch), cadmium, kobalt, koper, mangaan (anorganisch), nikkel en lood) geldt dat voor beide blootstellingsroutes eenzelfde doelorgaan geïdentificeerd kan worden. Met andere woorden, de meeste metalen laten route-specifieke toxiciteit zien, maar een aantal dus ook niet.

De resultaten zoals gepresenteerd in de bijlage A laten ook zien dat er tussen bepaalde metalen onderlinge interacties kunnen optreden. Zo treedt er bij orale blootstelling aan zink een kopertekort op, vindt er in nakomelingen van ratten na orale blootstelling aan cadmium een toegenomen urinaire excretie van fosfor, magnesium, kalium, natrium en calcium plaats, en zijn de door strontium veroorzaakte effecten deels gerelateerd aan de chemische gelijkheid met calcium. Dit laatste punt is

ook geadresseerd door ATSDR waarbij ze stellen dat er aanwijzingen uit dierstudies zijn dat een teveel aan calcium beschermend is tegen strontium-geïnduceerde nadelige effecten op het skelet, en dat een teveel aan strontium de botvorming bij dieren en mensen met osteoporose kan stimuleren (ATSDR, 2023a).

Op dit moment is de inhalatieroute de enige blootstellingsroute binnen de vergunningverlening voor emissies naar lucht waarvoor de gezondheidsrisico's voor de mens als gevolg van immissie beoordeeld worden. Voor deze route zijn de meest belangrijke doelorganen op basis van de huidige inventarisatie nader uitgelicht in tabellen 3.1.4 (voor het ademhalingsapparaat), 3.1.5 (voor het immuunsysteem) en 3.1.6 (voor carcinogeniteit). De informatie laat zien dat de effecten op het ademhalingsapparaat divers lijken te zijn. De effecten op het immuunsysteem hebben vooral betrekking op het lymfesysteem van de luchtwegen. Carcinogeniteit na inhalatieblootstelling betreft vooral tumoren in de longen en luchtwegen. Ondanks dat er in een doelorgaan vergelijkbare effecten kunnen worden waargenomen, betekent dit niet dat de onderliggende werkingsmechanismen hetzelfde zijn.

*Tabel 3.1.4 Metalen met een effect op het ademhalingsapparaat na inhalatieblootstelling en het type respiratoir effect.*

<b>Metaal</b>	<b>Type effect</b>
Aluminium	<i>Dier:</i> toename in alveolaire macrofagen, granulomateuze laesies, toename longgewicht. <i>Mens:</i> verstoorde longfunctie, beroepsastma, longfibrose bij werkers.
Arseen – anorganisch	<i>Dier:</i> o.a. rhonchi, moeizame ademhaling. <i>Mens:</i> o.a. irritatie van de luchtwegen.
Beryllium	<i>Dier:</i> vorming van granuloma's. <i>Mens:</i> chronische berylliumziekte bij werkers.
Cadmium	<i>Mens:</i> o.a. veranderingen in longfunctie.
Kobalt	<i>Dier:</i> o.a. inflammatie, emfyseem, laesies in long, neus, strottenhoofd in ratten en muizen. <i>Mens:</i> o.a. verminderde longfunctie (spirometrie parameters), hoesten, piepende ademhaling, irritatie bovenste luchtwegen, beroepsastma, interstitiële longziekten in werkers.
Chroom-III (oplosbaar)	<i>Dier:</i> o.a. histopathologische veranderingen in verschillende delen van de luchtwegen en toename relatief longgewicht in rat.
Chroom-III (onoplosbaar)	<i>Dier:</i> o.a. hyperplasie van de septale cellen en chronische interstitiële inflammatie in rat.
Chroom-VI (oplosbaar)	<i>Mens:</i> o.a. bloedend neustussenschot, atrofie van het neusmucosa, ulcervorming en perforatie van het neustussenschot, bloedneus, rinorroe (loopneus), verminderde longfunctie in de werker.
Chroom-VI (onoplosbaar)	<i>Dier:</i> o.a. obstructieve dyspneu, toename longgewicht, hyperplasie van de longen, focale ontsteking bovenste luchtwegen, en veranderingen in

Metaal	Type effect
	BAL <sup>9</sup> vloeistofconcentraties van LDH <sup>10</sup> , eiwitten en albumine, in de rat.
Koper	<i>Mens</i> : o.a. irritatie, hoesten, niezen, loopneus in werkers.
Molybdeen	<i>Dier</i> : histopathologische veranderingen waaronder een verhoogde incidentie van squameuze metaplasie van de epiglottis (strotklepje) in ratten.
Nikkel	<i>Dier</i> : o.a. chronische ontsteking, alveolaire proteïnose, fibrose, en congestie, toename longgewicht, atrofie van olfactorische neusepitheel in ratten. <i>Mens</i> : o.a. verminderde vitale capaciteit, effecten op ademhalingsstelsel, chronische bronchitis, pulmonaire fibrose, en astma. Neustussenschotperforatie, neusobstructie, bloedneus.
Antimoon	<i>Dier</i> : o.a. inflammatie van de longen, fibrosis, hyperplasie van longen en neus, inflammatie van neus.
Seleen	<i>Mens</i> : respiratoire effecten.
Vanadium-pentoxide	<i>Dier</i> : effecten op de longen (toename in incidentie van hyperplasie van alveolair en bronchiaal epitheel), strottenhoofd (chronische inflammatie van de larynx, hyperplasie en degeneratie van het epiglottis (strotklepje) epitheel) en neus (hyperplasie van slijmbekercel ('goblet cell')) in ratten en muizen.

Tabel 3.1.5 Metalen met een effect op het immuunsysteem na inhalatieblootstelling en het type immunologisch effect.

Metaal	Type effect
Arseen – anorganisch	<i>Dier</i> : verminderde bactericide werking in longen.
Beryllium	<i>Dier</i> : vorming van granuloma's, inflammatie en lymfocyten proliferatie. <i>Mens</i> : Beryllium (luchtweg)sensibilisatie.
Chroom-III (oplosbaar)	<i>Dier</i> : histopathologische veranderingen van het lymfeweefsel van de luchtwegen in rat.
Chroom-III (onoplosbaar)	<i>Dier</i> : o.a. hyperplasie van de mediastinale lymfeklieren in rat.
Nikkel	<i>Dier</i> : schade aan bronchiale lymfeknopen in ratten.
Lood	<i>Dier</i> : o.a. inflammatie.
Antimoon	<i>Dier</i> : hyperplasie van bronchiale of mediastinale lymfeknopen.

<sup>9</sup> Broncho-alveolaire lavage

<sup>10</sup> Lactaatdehydrogenase

Tabel 3.1.6 Metalen met een effect op carcinogeniteit na inhalatieblootstelling en het type carcinogeen effect.

Metaal	Type effect
Arseen – anorganisch	<i>Mens:</i> met name tumoren in de luchtwegen, maar ook in lever, huid en maagdarmkanaal.
Beryllium	<i>Dier:</i> tumoren in longen. <i>Mens:</i> tumoren in longen.
Cadmium	<i>Dier:</i> tumoren in longen. <i>Mens:</i> tumoren in longen en prostaat (alhoewel de resultaten voor prostaatkanker tegenstrijdig lijken te zijn).
Kobalt	<i>Dier:</i> tumoren in longen en bijniermerg en bloedkanker.
Chroom-VI (oplosbaar)	<i>Dier:</i> tumoren in longen. <i>Mens:</i> tumoren in luchtwegen.
Chroom-VI (onoplosbaar)	<i>Dier:</i> tumoren in longen. <i>Mens:</i> tumoren in luchtwegen.
Molybdeen-trioxide	<i>Dier:</i> tumoren in longen (verhoogde incidentie in alveolaire/bronchiolaire adenomen en carcinomen in muizen).
Nikkel	<i>Dier:</i> tumoren in longen en bijnieren. <i>Mens:</i> tumoren in de luchtwegen, waaronder neus en longen.
Vanadium-pentoxide	<i>Dier:</i> Tumoren in longen in ratten en muizen.

Samenvattend, de inventarisatie laat zien dat metalen zowel na inhalatie als na orale blootstelling dezelfde doelorganen van toxiciteit kunnen hebben, met daarbinnen soms ook eenzelfde type effect. Dit betekent dat bij gelijktijdige blootstelling aan meerdere metalen cumulatie van effecten ook voor metalen een aandachtspunt is. Waar de meeste metalen route-specifieke toxiciteit laten zien, dat wil zeggen dat ze na inhalatieblootstelling op andere doelorganen aangrijpen dan na orale blootstelling, zijn er ook een aantal metalen die bij beide routes van blootstelling dezelfde doelorganen van toxiciteit hebben. Daarvoor is dus ook cumulatie over de routes heen een aandachtspunt.

### 3.2 Verkenning toepasbaarheid voorgestelde methodiek voor meenemen cumulatie in vergunningverlening

Zoals eerder aangegeven, speelt de vergunningverlening een belangrijke rol bij het beheersen van de uitstoot van gevaarlijke stoffen door bedrijven naar lucht en water, maar blijven cumulatie-aspecten daarbij grotendeels buiten beeld (Bodar et al., 2022). Het RIVM heeft derhalve een methodiek voor zowel lucht als water voorgesteld om cumulatie van stoffen toch mee te kunnen nemen bij de vergunningverlening (Bodar et al., 2023). Nu de inventarisatie heeft laten zien dat cumulatie van effecten ook een aandachtspunt is voor blootstelling aan metalen, verkennen we in deze paragraaf of deze voorgestelde methodiek ook toepasbaar kan zijn voor metalen.

In deze verkenning richten we ons op de voorgestelde methodiek voor lucht, omdat de focus daarbij ook op effecten voor de mens ligt (in tegenstelling tot die voor water, waar de focus vooral ligt op effecten op

het ecosysteem (waterorganismen)). Kort samengevat (voor meer details verwijzen we naar het rapport van Bodar et al., 2023) is de methodiek gebaseerd op concentratie-/dosisadditie<sup>11</sup>, bestaat uit een getrapte aanpak, tier 0 en tier 1, en gaat uit van de 'hazard index' (HI) benadering. Allereerst wordt hierin voor iedere stof in het mengsel de 'hazard quotiënt' (HQ) bepaald. De HQ is de ratio tussen de blootstelling en de gezondheidkundige grenswaarde; in geval van vergunningverlening voor lucht betreft dit respectievelijk de immissieconcentratie en het  $MTR_{lucht}$ . De gesommeerde HQ's van alle stoffen in het mengsel vormen de HI. In tier 0 wordt onderzocht of de som van de individuele risico's van de aanwezige stoffen in het mengsel (oftewel de HI) de afkapgrens van 1 overschrijdt. Tier 0 geldt als een conservatieve stap, omdat daarin alle stoffen geacht worden bij te dragen aan het risico, ongeacht hun effect en doelorga(a)n(en) van toxiciteit en ongeacht hun werkingsmechanisme. Wordt de afkapgrens niet overschreden, dan is het niet te verwachten dat het uitgestoten mengsel tot gezondheidseffecten leidt. Wordt de afkapgrens wel overschreden, dan worden in tier 1 de stoffen gegroepeerd naar doelorgaan van toxiciteit en volgt een meer specifieke risicobeoordeling op doelorgaan-niveau, bijvoorbeeld nier of long. Een verdere verfijning van de risicobeoordeling, dus na tier 1, lijkt praktisch gezien geen optie (Bodar et al., 2023).

Om deze voorgestelde methodiek op mengsels van metalen te kunnen toepassen, is naast informatie over de blootstelling (immissieconcentraties) ook informatie nodig over de intrinsieke gevaarseigenschappen (oftewel de hazard). Dit laatste betreft:

1. kennis over de doelorga(a)n(en) van de metalen;
  2. de beschikbaarheid van een  $MTR_{lucht}$  voor de metalen in het mengsel.
- Ten aanzien van het eerste punt heeft de huidige inventarisatie zoals gepresenteerd in 3.1 daar meer inzicht in gegeven. Meerdere metalen grijpen, zowel onafhankelijk als afhankelijk van de blootstellingsroute, aan op eenzelfde doelorgaan. De inventarisatie maakt ook duidelijk dat er een kennishiaat is. De beschikbaarheid van de toxicologische informatie ('datarijkheden') verschilt namelijk behoorlijk tussen de metalen. Hoe minder datarijk, hoe minder, of minder gedetailleerde, toxicologische informatie er beschikbaar is over bijvoorbeeld de kritische en subkritische effecten of over het precieze werkingsmechanisme. Zo zijn er voor bijvoorbeeld calcium, ijzer, kalium, magnesium, natrium en silicium alleen reviews van EFSA beschikbaar en ontbreekt daardoor informatie over inhalatieblootstelling. Voor de ZZS-metalen (zie tabel 2.1.1) zijn er minder kennishiaten.

Desalniettemin zou met de resultaten van de inventarisatie zowel een tier 0 beoordeling (meenemen van alle geïdentificeerde metalen in een mengsel, ongeacht hun doelorga(a)n(en)) als een tier 1 beoordeling (groeperen van metalen naar hetzelfde doelorgaan van toxiciteit) mogelijk moeten zijn.

Ten aanzien van het tweede punt hebben we ook te maken met een hiaat. Op dit moment is maar voor een klein deel van de onderzochte metalen, namelijk 7 van de 25, een  $MTR_{lucht}$  beschikbaar. Dit betreft

<sup>11</sup> Dit model gaat ervan uit dat de stoffen in een mengsel een gelijk werkingsmechanisme hebben en alleen verschillen in de concentratie of dosis die nodig is om een effect te bereiken. Als een bestanddeel wordt vervangen door een toxicologisch equivalente concentratie of dosis van een andere stof, verandert de toxiciteit van het totale mengsel niet.



arsen, beryllium, cadmium, kobalt, chroom-VI, nikkel en lood, welke ook allen op de ZZS-lijst staan (RIVM, 2024c). Dit maakt dat voor inhalatieblootstelling aan mengsels van metalen de voorgestelde methodiek op dit moment slechts deels toepasbaar is.

Metalen kunnen vanuit luchtmissies ook via depositie in de leefomgeving terecht komen. Hierdoor is ook orale blootstelling aan metalen mogelijk, bijvoorbeeld via hand-mond contact aan gedeponeerd stof, het eten van vervuilde gewassen of het drinken van vervuild drinkwater als gevolg van depositie. Alhoewel deze route momenteel niet meegenomen wordt in de vergunningverlening voor emissies naar lucht, zou de bovenbeschreven getrapte benadering in principe ook op de orale route toegepast kunnen worden. De huidige inventarisatie heeft laten zien dat ook na orale blootstelling meerdere metalen aangrijpen op eenzelfde doelorgaan. Voor de metalen in een mengsel zijn voor uitvoering van de voorgestelde methodiek naast depositiedata (blootstelling) ook orale MTR's nodig. Deze zijn echter, net als voor lucht MTR's, maar zeer beperkt beschikbaar voor metalen.

De HI-benadering wordt ook al toegepast in risicobeoordelingen voor metalenmengsels via de orale route, maar vaak met andere gezondheidskundige grenswaarden dan MTR's. Het RIVM heeft dat bijvoorbeeld gedaan in twee recente, tier 1-achtige, risicobeoordelingen van cumulatieve blootstelling aan metalen via de voeding. De ene beoordeling betrof cumulatie van de niertoxische metalen arsen, cadmium, lood en kwik (Sprong et al., 2023a), de andere cumulatie van een groep van stoffen waaronder een aantal metalen (anorganisch arsen, lood en methylkwik) die neurologische ontwikkelingsstoornissen veroorzaken (Sprong et al., 2023b). Ook ATSDR heeft voor bepaalde metalen, soms in combinatie met andere stoffen, in kaart gebracht wat overeenkomstige doelorganen zijn<sup>12</sup> na orale blootstelling. Vervolgens werd de HI-methode aanbevolen ter beoordeling van de mogelijke risico's van cumulatieve blootstelling aan deze mengsels in het kader van bijvoorbeeld verontreinigd drinkwater en bodem rondom rakettestfaciliteiten, olie- en gaswinningslocaties of gevaarlijke afvallocaties (ATSDR, 2004a, b, c, d, 2006, 2023a).

<sup>12</sup> Het overzicht met gemeenschappelijke doelorganen gebaseerd op zowel kritische als subkritische effecten dat ATSDR in haar Interaction profiles presenteert, is gebaseerd op informatie uit ATSDR's stof-specifieke Toxicological profiles in combinatie met reviewdocumenten van andere instanties (bv US EPA of de NAS (National Academy of Sciences)). Door verschillen in gekozen informatiebronnen, kunnen kleine verschillen ontstaan in vergelijking met de in de huidige rapportage gepresenteerde resultaten van de inventarisatie. Zie ook voetnoot 7.



## 4 Discussie en conclusies

### 4.1 Discussie

Metalen worden vaak gezamenlijk aangetroffen in de bodem en lucht. Combinaties van metalen worden ook rondom bepaalde industrieën gevonden, zoals de staalindustrie. Via verschillende routes kunnen omwonenden van deze bedrijven gelijktijdig blootgesteld worden aan mengsels van metalen en niet zozeer aan individuele metalen. Dit kan resulteren in een cumulatie van gezondheidsrisico's. Bij de vergunningverlening van stoffen blijven cumulatie-aspecten echter grotendeels buiten beeld. Om cumulatie van stoffen toch mee te kunnen nemen bij de vergunningverlening heeft het RIVM (Bodar et al., 2023) een methodiek ontwikkeld voor zowel lucht als water. In het huidige briefrapport is eerst verkend of cumulatie ook voor metalen een aandachtspunt is, en vervolgens of de ontwikkelde methodiek op dit moment ook toepasbaar is voor metalen en of en welke kennislücken daar eventueel nog voor zijn.

Metalen worden doorgaans als groep genoemd, maar dat zijn ze toxicologisch gezien niet. De risicobeoordeling van de 'groep' van metalen is dan ook complex, temeer daar voor veel individuele metalen het toxicologisch profiel niet volledig is en veelal onbekend is of metalen dezelfde werkingsmechanismen vertonen of op dezelfde organen inwerken. Daarom is in het huidige onderzoek specifiek gekeken naar de effecten die de verschillende metalen kunnen hebben voor de mens. Met deze inventarisatie is voor 25 metalen meer zicht gekregen op wat op basis van effecten in proefdieren en de mens de kritische en subkritische effecten zijn na zowel inhalatie als orale blootstelling aan deze metalen. Tevens laat de inventarisatie zien dat diverse metalen gemeenschappelijke doelorganen van toxiciteit kennen, die grotendeels route-specifiek zijn. Voor de orale route zijn de ontwikkeling en het voortplantingssysteem, de nieren, het bloed en bloedvormende weefsels, het zenuwstelsel en het maagdarmkanaal de meest gerapporteerde doelorganen. Na inhalatieblootstelling grijpt een groot aantal metalen aan op het ademhalingsapparaat, het immuunsysteem en/of veroorzaakt carcinogeniteit. Individuele metalen laten ook voornamelijk route-specifieke doelorgaantoxiciteit zien, maar voor een aantal metalen geldt dat beide blootstellingsroutes in dezelfde doelorgaantoxiciteit resulteren. Dit alles onderstreept het belang om ook bij metalen rekening te houden met cumulatie-effecten.

De huidige inventarisatie kent echter ook een aantal kanttekeningen. Deze worden hieronder toegelicht.

- Dit onderzoek is nadrukkelijk geen risicobeoordeling. De inventarisatie richt zich op de intrinsieke gevaarseigenschappen van het metaal (oftewel de hazard). De mogelijke gezondheidsrisico's als gevolg van gecombineerde blootstelling aan meerdere metalen in specifieke situaties is hier niet beoordeeld.
- In de inventarisatie zijn zowel het kritische effect als de subkritische effecten van de betreffende metalen meegenomen,

omdat het gemeenschappelijke doelorgaan niet gekoppeld hoeft te zijn aan het meest kritische effect van de metalen. Niet meegenomen zijn effecten die vanaf nog hogere doses/concentraties optreden dan het niveau waarop de kritische en subkritische effecten gezien zijn. Echter, deze zijn voor de risicobeoordeling minder relevant, en worden ook niet meegenomen door andere organisaties die methodieken voor mengselrisicobeoordeling hebben ontwikkeld (zie paragraaf 2.6).

- De inventarisatie betreft niet alle metalen, maar is conform de aanbeveling uit Bodar et al. (2022) gericht op dezelfde selectie van metalen als meegenomen in de risicobeoordeling van het depositieonderzoek in de regio IJmond. Toxicologisch gezien omvat deze selectie echter wel de meest belangrijke metalen, alhoewel metalen als kwik en tin in de lijst missen.
- De inventarisatie is uitgevoerd met een pragmatische benadering, waarbij gebruik is gemaakt van evaluatierapporten van internationaal erkende organisaties (in de praktijk betrof dit vooral ATSDR). Dat wil zeggen dat er geen eigen gedetailleerde beoordeling van de toxicologie van de individuele metalen is uitgevoerd, maar dat we ons beperkt hebben tot de samenvattende informatie en conclusies in die delen van de evaluatierapporten waarin de gezondheidkundige grenswaarden voor de metalen werden geëvalueerd en afgeleid. Een aanvullende beperking hierbij is dat de mate van detail waarin de subkritische effecten beschreven zijn niet voor elk type reviewdocument even groot is, en ook in de loop der jaren (de gebruikte ATSDR-reviews omvatten bijvoorbeeld zo'n 25 jaar) veranderd is. Hierdoor is er voor sommige metalen in de inventarisatie meer gedetailleerde informatie bekend dan voor andere metalen.
- Dat laatste heeft ook deels te maken met de beschikbaarheid van toxicologische informatie ('datarijkheden') voor een metaal. De inventarisatie heeft laten zien dat die sterk kan verschillen tussen de metalen. Hoe minder datarijk, hoe minder, of minder gedetailleerde, toxicologische informatie er beschikbaar is over bijvoorbeeld de kritische en subkritische effecten of het precieze werkingsmechanisme.
- Bepaalde effecten, zoals op overleving en lichaamsgewicht, zijn niet meegenomen naar de samenvattende tabel 3.1.1, omdat het effect zich niet goed vertaalt naar een specifiek doelorgaan. Deze effecten werden echter maar voor een beperkt aantal metalen gerapporteerd (kobalt, nikkel, antimoon en mangaan).
- Bovenstaande betekent dat het samenvattende overzicht in tabel 3.1.1 geen uitputtend overzicht is, en niet absoluut geïnterpreteerd kan/moet worden voor wat betreft de daadwerkelijke bijdrage van de verschillende metalen aan de toxicologische effecten van een mengsel. Dit betekent ook dat:
  - er mogelijk bepaalde doelorganen in het overzicht ontbreken. Eventuele doelorganen waarbij nu een "I" of "O" ontbreekt in tabel 3.1.1, moeten dus niet worden uitgesloten.
  - het type effect en de werking ('mode of action', 'mechanism of action') van de individuele metalen op dat doelorgaan niet hetzelfde of vergelijkbaar hoeft te zijn, ondanks overeenkomende doelorganen tussen verschillende metalen.

De informatie gepresenteerd in tabellen 3.1.4 t/m 3.1.6 laat zien dat er voor sommige doelorganen vergelijkbare effecten lijken te zijn, terwijl dat voor andere doelorganen niet of minder het geval is. Het blijft in alle gevallen onduidelijk of het onderliggend werkingsmechanisme gelijk is.

- er meerdere metalen kunnen aangrijpen op één en hetzelfde doelorgaan, en een specifiek metaal effecten kan veroorzaken op verschillende doelorganen. Het is goed te beseffen dat de bijbehorende effectniveaus kunnen verschillen, waardoor cumulatie-effecten niet per definitie zullen optreden.

Ondanks bovenstaande kanttekeningen geeft de huidige inventarisatie een redelijk goed beeld van de gemeenschappelijke doelorganen van een grote groep van metalen. Voor de vergunningverlening betekent dit dat bij de immissietoets voor emissies naar lucht niet alleen een tier 0 beoordeling maar ook een tier 1 beoordeling conform de eerder door het RIVM voorgestelde methodiek mogelijk zou moeten zijn voor de metalen in het uitgestoten mengsel. En daarmee zou het ook mogelijk moeten zijn voor uitgestoten mengsels waarin naast metalen ook andere stoffen (wel of niet immissietoets-stoffen) aanwezig zijn. Wel zijn daarbij de in Bodar et al. (2023) geadresseerde onzekerheden en beperkingen in de voorgestelde methodiek ook hier van toepassing. Dat geldt onder andere voor de beschikbaarheid van MTR's, die momenteel voor het merendeel van de metalen ontbreken. Het  $MTR_{lucht}$  is op dit moment het enige toetsingsinstrument om de mogelijke gezondheidsrisico's voor de mens als gevolg van immissie te beoordelen (IPLO, 2024). Om de toepasbaarheid van de voorgestelde methodiek voor metalen te vergroten zal voor meer metalen een  $MTR_{lucht}$  afgeleid moeten gaan worden. Voor een aantal metalen waarvoor nog geen  $MTR_{lucht}$  beschikbaar is, blijkt uit bijlage A dat ATSDR voor de inhalatieroute chronic-duration MRL's (molybdeen, antimoon, vanadium), of intermediate-duration MRL's indien een chronic-duration MRL afwezig is (chromium-III), heeft afgeleid. Ook zijn voor enkele van deze metalen vanuit de Gezondheidsraad grenswaarden voor de werkplek beschikbaar (SER, 2024). Dit biedt mogelijk een startpunt voor een  $MTR_{lucht}$ . Welke metalen hierbij als eerste opgepakt dienen te worden, zou gedreven moeten zijn door actuele casussen. Dus bijvoorbeeld vanuit vergunningverlenings-perspectief.

Wat nu niet wordt meegenomen in de vergunningverlening voor emissies naar lucht is de blootstelling aan metalen die via depositie in de leefomgeving komen (bijvoorbeeld orale blootstelling via hand-mond contact aan gedeponeerde stof, het eten van vervuilde gewassen of het drinken van vervuild drinkwater als gevolg van depositie). De huidige inventarisatie laat zien dat ook na orale blootstelling meerdere metalen aangrijpen op hetzelfde doelorgaan en dat cumulatie dus ook voor de orale blootstellingsroute relevant is. Het persistente karakter van metalen onderstreept deze conclusie.

Daarnaast hebben we bij de beoordeling van immissie als gevolg van emissie naar lucht ook te maken met 'achtergrondblootstelling', wat ook een combinatie van blootstelling via verschillende routes (orale, dermale en inhalatie) kan zijn. Achtergrondblootstelling betreft in het kader van de vergunningverlening de blootstelling afkomstig vanuit een andere bron, bijvoorbeeld vanuit andere nabijgelegen bedrijven of vanuit niet-

industriële bronnen zoals autoverkeer, voeding en consumentenproducten. Stoffen kunnen in het algemeen via meerdere blootstellingsroutes aangrijpen op hetzelfde doelorgaan. Ook op die manier kunnen cumulatieve-effecten ontstaan. Uit de inventarisatie blijkt dat meerdere metalen via zowel de orale als de inhalatieroute op hetzelfde doelorgaan aangrijpen.

Het gezamenlijk meenemen van meerdere blootstellingsroutes is echter complex en dit gebeurt momenteel niet in de vergunningverlening. Het RIVM kijkt op dit moment binnen het Impulsprogramma Chemische Stoffen naar mogelijke aanknopingspunten voor een dergelijke koppeling van verschillende verspreidings- en blootstellingsroutes. Dit betreft onder meer onderzoek naar de depositie van (persistente) stoffen vanuit luchtemissies. Een andere, meer pragmatische benadering zou de introductie van een zogenoemde 'allocatiefactor' bij de  $MTR_{\text{lucht}}$ -afleiding kunnen zijn. Zo'n generieke allocatiefactor houdt dan rekening met het feit dat omwonenden niet alleen vanuit een industriële puntbron aan een stof kunnen worden blootgesteld, maar ook vanuit andere bronnen en routes.

Separaat de orale route meenemen zou wel kunnen, waarbij dan voor de risicobeoordeling dezelfde voorgestelde methodiek als voor lucht toegepast zou kunnen worden. Daarvoor zijn dan naast concentraties in de leefomgeving, bijvoorbeeld depositiedata van grof stof (blootstelling), orale MTR's nodig. Helaas zijn ook deze MTR's voor de metalen beperkt beschikbaar en zouden voor meer metalen orale MTR's moeten worden afgeleid. Opgemerkt wordt dat in het eerder genoemde depositieonderzoek in de regio IJmond (Mennen et al., 2021) voor de orale route voor metalen andere gezondheidskundige grenswaarden dan MTR's zijn gebruikt, zoals de Tolerable Daily Intake (TDI; tolereerbare dagelijkse inname)<sup>13</sup>. Dat was voor dat doel, namelijk risicobeoordeling, ook acceptabel. Er zou onderzocht kunnen worden in hoeverre deze misschien als een startpunt voor orale MTR's voor de vergunningverlening kunnen dienen.

In werkelijkheid zal een groot deel van de metalen bij een uitstoot gebonden zijn aan deeltjes, waaronder ook fijnstof. De biologische beschikbaarheid van metalen kan hierdoor worden beïnvloed (zie ook Bodar et al., 2023). Het RIVM onderzoekt momenteel of, en zo ja, hoe een mogelijke koppeling tussen niet-vluchtige stoffen, dus nadrukkelijk ook metalen, en fijnstof kan worden meegenomen in de risicobeoordeling bij de vergunningverlening. De resultaten hiervan worden begin 2025 verwacht.

In de huidige inventarisatie zijn voor de (sub-)kritische effecten niet de bijbehorende NOAEL/LOAEL/BMD of NOAEC/LOAEC/BMC<sup>14</sup> voor respectievelijk orale en inhalatieblootstelling meegenomen. Deze informatie is niet altijd even consistent in de evaluerende of

<sup>13</sup> Een schatting van de hoeveelheid van een stof die men dagelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven, zonder merkbaar effect op de gezondheid.

<sup>14</sup> NOAEC/NOAEL: *No-Observed Adverse Effect Concentration/ No-Observed Adverse Effect Level*. De hoogst geteste concentratie/dosering in een studie waarbij geen nadelig effect waargenomen is. LOAEC/LOAEL: *Lowest-Observed Adverse Effect Concentration/ Lowest-Observed Adverse Effect Level*. De laagst geteste concentratie/dosering in een studie waarbij een nadelig effect waargenomen is. BMC/BMD: *Benchmark Concentration/Benchmark Dose*. Een concentratie/dosering die een vooraf bepaalde verandering teweegbrengt in de mate van respons van een nadelig effect.

samenvattende paragrafen van de reviewdocumenten gepresenteerd. De huidige inventarisatie is niet uitgevoerd ten behoeve van een risicobeoordeling of normafleiding. Voor het afleiden van MTR's voor specifieke metalen, inhalatoir dan wel oraal, dient voor dat doel de toxicologische informatie opnieuw geëvalueerd te worden.

## 4.2 Conclusies en aanbevelingen

In het huidige rapport is gekeken naar de humane toxiciteit van een groep van 25 metalen. Hierbij is geïnventariseerd wat voor de onderzochte metalen de (sub)kritische effecten voor de mens zijn na orale en inhalatieblootstelling. Voor de orale route zijn de ontwikkeling en het voortplantingssysteem, het bloed en bloedvormende weefsels, de nieren, het zenuwstelsel en het maagdarmkanaal de meest gerapporteerde doelorganen. Na inhalatieblootstelling grijpt een groot aantal metalen aan op het ademhalingsapparaat, het immuunsysteem en/of veroorzaakt carcinogeniteit. Deze inventarisatie biedt geen uitputtend overzicht, onder andere omdat er voor sommige metalen slechts beperkte toxicologische informatie beschikbaar is. Wel laat de inventarisatie zien dat verschillende metalen, dezelfde doelorganen van toxiciteit kunnen hebben. Dit komt zowel voor bij inhalatie als bij orale blootstelling. Soms ook met eenzelfde type effect binnen dat doelorgaan. Dit betekent dat bij gelijktijdige blootstelling aan meerdere metalen cumulatie van effecten aan de orde kan zijn. De meeste metalen laten zogenaamde route-specifieke toxiciteit zien, dat wil zeggen dat ze na inhalatieblootstelling op andere doelorganen aangrijpen dan na orale blootstelling. Echter, er zijn er ook een aantal metalen die bij beide routes van blootstelling aangrijpen op dezelfde doelorganen. Bij deze metalen is cumulatie over de routes heen dus ook een aandachtspunt.

De resultaten van deze inventarisatie onderstrepen het belang om bij de vergunningverlening voor metalen rekening te houden met cumulatie-effecten. Dit geldt niet alleen voor mengsels met enkel metalen, maar ook voor mengsels waarin naast metalen ook andere stoffen aanwezig zijn. De groep van metalen die is bekeken omvat zowel ZZS als niet-ZZS. Ook niet-ZZS kunnen nadelige gezondheidseffecten veroorzaken en zo een bijdrage leveren aan de risico's van een mengsel. Deze niet-ZZS zouden om die reden niet buiten beeld moeten raken bij de vergunningverlening.

Het meenemen van cumulatie-effecten in de vergunningverlening voor metalen is in principe mogelijk met de eerder door het RIVM voorgestelde methodiek (Bodar et al., 2023). Deze methodiek is gericht op het meenemen van mengseltoxiciteit in de immissietoets in het vergunningverleningsproces voor emissies naar lucht. Momenteel wordt in het vergunningsverleningsproces echter alleen de inhalatieroute meegenomen, en dekt deze niet de orale route af via bijvoorbeeld handmond contact met gedeponiseerd stof. Deze route kan voor ZZS en andere stoffen juist wel relevant zijn, met name voor persistente stoffen, waaronder dus nadrukkelijk ook metalen. Dit zou ondervangen kunnen worden door de voorgestelde methodiek voor lucht ook op deze orale depositie-route toe te passen. Voor het meenemen van genoemde cumulatie-effecten in de immissietoets is de beschikbaarheid van MTR's

(MTR<sub>lucht</sub> en MTR<sub>oraal</sub>) voor beide blootstellingsroutes dus essentieel, maar deze zijn momenteel voor metalen slechts beperkt beschikbaar. Dit maakt het op dit moment moeilijk om de methodiek voor cumulatie-effecten (gebaseerd op de mens) in volle omvang toe te passen op metalen en mee te nemen in de vergunningverlening. Mogelijk bieden bestaande gezondheidskundige grenswaarden vanuit (inter)nationale organisaties een startpunt voor zowel lucht als orale MTR's. Welke metalen hierbij als eerste opgepakt dienen te worden, zou gedreven moeten zijn door actuele casussen. Dus bijvoorbeeld vanuit vergunningverlenings-perspectief.

De resultaten van dit onderzoek lijken weliswaar op dit moment nog niet of slechts beperkt toepasbaar in het huidige vergunningverleningsproces. Maar ze bieden mogelijk nu al wel nuttige handvatten voor risicobeoordelingen, ook buiten de vergunningverlening. De hier gepresenteerde resultaten kunnen gebruikt worden om vast te stellen naar welke metalen(clusters) de meeste aandacht uit moet gaan, dan wel, op welke eindpunten/doelorganen de risicobeoordeling van het mengsel zich moet richten. Door GGD-en of omgevingsdiensten kunnen deze onderzoeksresultaten (zoals welke doelorganen kritisch zijn voor bepaalde metalen) reeds gebruikt worden voor lokale adviezen om 'indicatief' verbanden te leggen tussen de uitstoot of aanwezigheid van metalen in de leefomgeving en het vóórkomen van bepaalde specifieke gezondheidseffecten bij mensen.



## Dankwoord

De auteurs danken Katleen De Brouwere (VITO, België) en RIVM-collega's Gerlienke Schuur, Marja Pronk, Nanette Vrijenhoek, Charles Bodar en Nicole Janssen voor het kritisch meelesen en de waardevolle input voor dit rapport.



## Referenties

Affourtit F., Bakker M.I., Pronk M.E.J. (2020). Human health risk assessment of aluminium. RIVM-report 2020-001. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). DOI 10.21945/RIVM-2020-0001. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0001.pdf>

ATSDR (1997). Toxicological profile for white phosphorous. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp103.pdf>.

ATSDR (2003). Toxicological profile for selenium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp92.pdf>.

ATSDR (2004a). Interaction profile for: arsenic, hydrazines, jet fuels, strontium-90, and trichloroethylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-08/ip08.pdf>.

ATSDR (2004b). Interaction profile for: cesium, cobalt, strontium, polychlorinated biphenyls, and trichloroethylene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-07/ip07.pdf>.

ATSDR (2004c). Interaction profile for: lead, manganese, zinc, and copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-metals2/ip06.pdf>.

ATSDR (2004d). Interaction profile for: arsenic, cadmium, chromium, and lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-metals1/ip04.pdf>.

ATSDR (2004e). Toxicological profile for strontium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp159.pdf>.

ATSDR (2005). Toxicological profile for zinc. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp60.pdf>.

ATSDR (2006). Interaction profile for: chlorpyrifos, lead, mercury, and methylmercury. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-11/ip11.pdf>.

ATSDR (2007a). Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>.

ATSDR (2007b). Toxicological profile for barium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf>.

ATSDR (2008). Toxicological profile for aluminium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>.

ATSDR (2012a). Toxicological profile for cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>.

ATSDR (2012b). Toxicological profile for chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>.

ATSDR (2012c). Toxicological profile for manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>.

ATSDR (2012d). Toxicological profile for vanadium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp58.pdf>.

ATSDR (2016). Addendum to the toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via [https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Arsenic\\_addendum.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Arsenic_addendum.pdf).

ATSDR (2019). Toxicological profile for antimony and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.pdf>.

ATSDR (2020a). Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>.

ATSDR (2020b). Toxicological profile for molybdenum. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp212.pdf>.

ATSDR (2022). Toxicological profile for copper. Draft for public comment April 2022. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp132.pdf>.

ATSDR (2023a). Interaction profile for selected metallic ions identified in waste water from unconventional oil and gas extraction activities: barium, calcium, iron, magnesium, manganese, sodium, and strontium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/ip-16/ip16.pdf>

ATSDR (2023b). Toxicological profile for beryllium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp4.pdf>.

ATSDR (2023c). Toxicological profile for cobalt. Draft for public comment January 2023. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp33.pdf>

ATSDR (2023d). Toxicological profile for nickel. Draft for public comment August 2023. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>.

ATSDR (2024). Interaction profiles for toxic substances. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Geraadpleegd op maart 2024. <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/index.html>.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., Apeldoorn M.E. van, Meijerink M.C.M., Verdam L., Zeilmaker M.J. (2001). Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM-report 711701025. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

Boberg, J., Bredsdorff, L., Petersen, A., Löbl, N., Hamborg Jensen, B., Vinggaard, A.M., Nielsen, E. (2021). Chemical Mixture Calculator - A novel tool for mixture risk assessment. Food Chem. Toxicol. 152, 112167. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112167>.

Bodar C.W.M., de Boer L., ter Burg W., Janssen N., Smit E. (2022). Cumulatie en vergunningverlening ZZS. RIVM-briefrapport 2022-0061. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). DOI 10.21945/RIVM-2022-0061. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2022-0061.pdf>

Bodar C.W.M., ter Burg W., Faber M., van Herwijnen R., Hof M., van Leeuwen L., Naus M., Pronk M. (2023). Cumulatie ZZS en vergunningverlening (tweede fase onderzoek 2023). RIVM-briefrapport 2023-0411. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). DOI 10.21945/RIVM-2023-0411. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2023-0411.pdf>

De Brouwere K., Buekers J., Geerts L. (2014). Ontwikkelen van een tool om het effect van gecombineerde blootstelling in milieu-gezondheidskundige situaties (semi-)kwantitatief in te schatten. Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (VITO). 2014/MRG/R/148. Augustus 2014.

EC (2001). Ambient air pollution by As, Cd and Ni compounds. Position Paper. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. ISBN 92-894-2054-5.

ECHA (2011). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on lead and lead compounds in jewellery. ECHA/RAC/ RES-O-0000001304-85-03/F.

ECHA (2021). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Appendix R7-1 for Nanomaterials Applicable to Chapter R7a and R7c Endpoint Specific Guidance. Draft Version 3.0 April 2021.

[https://www.echa.europa.eu/documents/10162/23047722/appendix\\_r7\\_a\\_r7c\\_hh\\_v3\\_msc\\_en.pdf/6c3a1586-8e97-2522-189d-92b61f35dbf3](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/23047722/appendix_r7_a_r7c_hh_v3_msc_en.pdf/6c3a1586-8e97-2522-189d-92b61f35dbf3)

ECHA (2022). RAC Guidance note: addressing developmental neurotoxicity and neurotoxicity under the current CLP hazard classes. 62nd meeting of the committee for risk assessment, 12-15 September 2022. RAC/62/2022/05.

[https://echa.europa.eu/documents/10162/17090/rac\\_clh\\_guidance\\_note\\_neurotoxicity\\_en.pdf/96717ed9-55d3-10e0-785b-093d07e267f3?t=1665034511575](https://echa.europa.eu/documents/10162/17090/rac_clh_guidance_note_neurotoxicity_en.pdf/96717ed9-55d3-10e0-785b-093d07e267f3?t=1665034511575)

ECHA (2024). Guidance on the Application of the CLP Criteria Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Version 6.0, January 2024.

EFSA (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. European Food Safety Authority. ISBN: 92-9199-014-0.

EFSA (2010). EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Journal 2010; 8(4):1570. DOI: 10.2903/j.efsa.2010.1570.

EFSA (2012). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. EFSA Journal 2012; 10(7):2814. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2814.

Grinwis (2021). 32813 Kabinetsaankpak klimaatbeleid. Nr. 833 Motie van het lid Grinwis C.S. 16 september 2021.

<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-32813-833.html>

IPLO (2024). <https://iplo.nl/regelgeving/regels-voor-activiteiten/immissietoets-zzs-lucht/>, geraadpleegd op 12-04-2024.

JECFA (2012). Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series; no. 966. ISBN 9789241209663.

La Rocca B. en Sarazin P. (2022). MiXie, an Online Tool for Better Health Assessment of Workers Exposed to Multiple Chemicals. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 951.

<https://doi.org/10.3390/ijerph19020951>

Mennen M.G., Geraets L., ter Burg W., Elberse J.E., van Putten E.M., Boshuis-Hilverdink M.E., van Veen N.W. (2021). Depositieonderzoek IJmond 2020. Monsternamen, analyse en risicobeoordeling van PAK en metalen in neergedaald stof binnen- en buitenshuis in de IJmondregio. RIVM-briefrapport 2021-0110. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). DOI 10.21945/RIVM-2021-0110.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2021-0110.pdf>

OVV (2023). Industrie en omwonenden. Onderzoeksraad voor Veiligheid, Den Haag, april 2023.

[https://onderzoeksraad.nl/wp-content/uploads/2023/11/industrie\\_en\\_omwonenden-564630708.pdf](https://onderzoeksraad.nl/wp-content/uploads/2023/11/industrie_en_omwonenden-564630708.pdf)

RIVM (2024a). <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen/Identificatie-Zeer-Zorgwekkende-Stoffen>, geraadpleegd op 08-03-2024

RIVM (2024b). <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/ZZSlijst/>, versie 29-01-2024.

RIVM (2024c). <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/Stoffen>, geraadpleegd op 08-03-2024.

RIVM (2024d). <https://www.rivm.nl/chroom6/ziektelijst>, geraadpleegd op 05-01-2024.

RLI (2020). Greep op gevaarlijke stoffen. Den Haag, Nederland. Raad voor de Leefomgeving en Infrastructuur. Beschikbaar via

[https://www.rli.nl/sites/default/files/rli-advies\\_greep\\_op\\_gevaarlijke\\_stoffen\\_def.pdf](https://www.rli.nl/sites/default/files/rli-advies_greep_op_gevaarlijke_stoffen_def.pdf)

SER (2024).

<https://www.ser.nl/nl/thema/arbeidsomstandigheden/Grenswaarden-gevaarlijke-stoffen/Grenswaarden>, geraadpleegd op 24-04-2024.

Smit C.E. en Janssen M.P.M. (2014). Luchtnormen voor Zeer Zorgwekkende Stoffen. Herziening van milieukwaliteitsnormen. RIVM-briefrapport 2014-0039. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2014-0039.pdf>

Sprong C., van den Brand A.D., van Donkersgoed G., Blaznik U., Christodoulou D., Crépet A., da Graça Dias M., Hamborg Jensen B., Morretto A., Rauscher-Gabernig E., Ruprich J., Sokolić D., van Klaveren J.D., Luijten M., Mengelers M.J.B. (2023a). Combined chronic dietary exposure to four nephrotoxic metals exceeds tolerable intake levels in the adult population of 10 European countries. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. Nov 3: 1-21.

<https://doi.org/10.1080/19440049.2023.2272716>.

Sprong C., Te Biesebeek J.D., Chatterjee M., Wolterink G., van den Brand A., Blaznik U., Christodoulou D., Crépet A., Hamborg Jensen B., Sokolić D., Rauscher-Gabernig E., Ruprich J., Kortenkamp A., van Klaveren J. (2023b). A case study of neurodevelopmental risks from combined exposures to lead, methyl-mercury, inorganic arsenic, polychlorinated biphenyls, polybrominated diphenyl ethers and fluoride. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* Volume 251, June 2023, 114167. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114167>

US EPA (1998). Beryllium and compounds; CASRN 7440-41-7. Integrated Risk Information System, Chemical Assessment Summary. U.S. Environmental Protection Agency. Beschikbaar via [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0012\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0012_summary.pdf).

US EPA (2008). Provisional peer reviewed toxicity values for lithium (CASRN 7439-93-2). EPA/690/R-08/016F, 6-12-2008 Final. <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Lithium.pdf>

VITO (2020). Handleiding Excel tool gecombineerde blootstelling. Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek. December 2020.

Voedingscentrum (2024). <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/mineralen>, geraadpleegd op 21-03-2024.

WHO (2000). Air quality guidelines for Europe; second edition. WHO Regional Publications. European Series; No. 91. ISBN 92-890-1358-3.



## Lijst met afkortingen en begrippen

Achtergrond- blootstelling	Achtergrondblootstelling betreft in het kader van de vergunningverlening de blootstelling afkomstig vanuit een andere bron, bijvoorbeeld vanuit andere nabijgelegen bedrijven of vanuit niet-industriële bronnen zoals autoverkeer, voeding en consumentenproducten.
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAL	Broncho-alveolaire lavage
BMC	Benchmark Concentration Een concentratie die een vooraf bepaalde verandering teweegbrengt in de mate van respons van een nadelig effect.
BMD	Benchmark Dose Een dosering die een vooraf bepaalde verandering teweegbrengt in de mate van respons van een nadelig effect.
BMDL <sub>01</sub>	Benchmark Dose Lower Confidence Limit De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de BMD die gerelateerd is aan een effectverandering van 1%.
Concentratie- /dosis additie	Dit model gaat ervan uit dat de stoffen in een mengsel een gelijk werkingsmechanisme hebben en alleen verschillen in de concentratie of dosis die nodig is om een effect te bereiken. Als een bestanddeel wordt vervangen door een toxicologisch equivalente concentratie of dosis van een andere stof, verandert de toxiciteit van het totale mengsel niet.
DMA	Dimethylarsinic acid
EC	Europese Commissie
Emissie	De hoeveelheid verontreinigende stoffen die uit een bron komt (bv. bedrijven, maar ook het verkeer en de scheepvaart).
EFSA	European Food Safety Authority
ESOD	Erythrocyt superoxide dismutase
EU	Europese Unie
GFR	Glomerular Filtration Rate
Hb	Hemoglobine
Ht	Hematocriet
HI	Hazard index De som van de HQ's van alle stoffen in het mengsel.
HQ	Hazard quotiënt De ratio tussen de blootstelling en de gezondheidkundige grenswaarde; in geval van vergunningverlening voor lucht betreft dit respectievelijk de immissieconcentratie en het MTR <sub>lucht</sub>
IenW	Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
Immissie	De belasting op de woon- en leefomgeving wanneer verontreinigende stoffen zich verspreiden via de lucht na emissie uit een bron.
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

LDH	Lactaatdehydrogenase
LOAEC	Lowest-Observed Adverse Effect Concentration De laagst geteste concentratie in een studie waarbij een nadelig effect waargenomen is.
LOAEL	Lowest-Observed Adverse Effect Level De laagst geteste dosering in een studie waarbij een nadelig effect waargenomen is.
MKN	Milieukwaliteitsnormen
MMA	Monomethylarsonic acid
MMT	Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl
MRL	Minimal Risk Level
MTR <sub>lucht</sub>	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau Voor drempelstoffen is het MTR <sub>lucht</sub> de concentratie van een stof in de lucht waar beneden bij levenslange blootstelling geen negatieve effecten op de gezondheid zijn te verwachten. Voor niet-drempelstoffen is het MTR <sub>lucht</sub> de concentratie in de lucht die bij levenslange blootstelling gelinkt is aan een risiconiveau van 1 extra kanker geval per 10.000 blootgestelden ( $1 \times 10^{-4}$ ). Over het algemeen betreft het MTR <sub>lucht</sub> een jaargemiddelde concentratie.
NAS	National Academy of Sciences
NOAEC	No-Observed Adverse Effect Concentration De hoogst geteste concentratie in een studie waarbij geen nadelig effect is waargenomen.
NOAEL	No-Observed Adverse Effect Level De hoogst geteste dosering in een studie waarbij geen nadelig effect is waargenomen.
OVV	Onderzoeksraad voor Veiligheid
POP	Persistente organische verontreinigende stof
RfC	Inhalation reference concentration
RfD	Oral reference dose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RLI	Raad voor de Leefomgeving en Infrastructuur
SCF	Scientific Committee on Food
(Sub-) Kritische effecten	(Sub-)Kritische effecten zijn voor de mens relevante effecten, waarbij het kritische effect het effect is dat vanaf een lagere dosis/concentratie optreedt dan de andere effecten van een stof, en dat gebruikt wordt voor de afleiding van de gezondheidskundige grenswaarde. Subkritische effecten zijn effecten die optreden vanaf een iets hogere dosis/concentratie dan het kritische effect.
TCA	Tolerable Concentration in Air Een schatting van de hoeveelheid van een stof in de lucht die men dagelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven, zonder merkbaar effect op de gezondheid.

TDI	Tolerable Daily Intake Een schatting van de hoeveelheid van een stof die men dagelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven, zonder merkbaar effect op de gezondheid.
TWI	Tolerable Weekly Intake Een schatting van de hoeveelheid van een stof die men wekelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven, zonder merkbaar effect op de gezondheid.
UL	Tolerable Upper Intake Level Een schatting van de maximale hoeveelheid van een voedingsstof van verschillende bronnen die mensen langdurig kunnen innemen, zonder merkbaar effect op de gezondheid.
US EPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stoffen



## Bijlage A Inventarisatie van (sub)kritische effecten van de metalen voor de mens

In de volgende paragrafen zijn per metaal de (sub)kritische effecten beschreven na orale blootstelling en inhalatieblootstelling. Indien er in de geraadpleegde reviewdocumenten gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid, is dit aan het begin van elke paragraaf door middel van kruisjes weergegeven in desbetreffende tabellen. De informatie is veelal gebaseerd op toxicologische evaluatierapporten van ATSDR.

Metalen kunnen als puur metaal, metaalzout, metaaloxide of in een metaalverbinding aanwezig zijn, zowel in anorganische als organische vorm. De vorm heeft onder andere invloed op hoe gemakkelijk het metaal wordt opgenomen in het lichaam, maar ook op de effecten die het metaal kan veroorzaken. Daar waar in de gebruikte informatiebron qua effecten onderscheid is gemaakt tussen verschillende metaalvormen, is dat in deze inventarisatie overgenomen. Het valt buiten de scope van de huidige inventarisatie om aan de hand van uitgebreid literatuuronderzoek een volledig toxicologisch profiel van alle metalen op te stellen.

Zie hoofdstuk 2 voor meer informatie over de aanpak.

### A.1 Aluminium

In tabel A.1.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor aluminium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.1.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor aluminium.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
ATSDR (2008)	Chronic-duration MRL	x	Chronic-duration MRL	-
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-
JECFA (2012)	Voorlopige TWI	x		

In tabel A.1.2 zijn voor aluminium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route. Dit is primair gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2008). ATSDR (2008) heeft voor aluminium een chronic-duration MRL (alook intermediate-duration) afgeleid voor de orale route. De chronic-duration MRL is gebaseerd op neurologische effecten (verminderde grijpkracht in voor- en achterpoten, en een afname in gevoeligheid voor temperatuur) in een 2-jaar studie met muizen. Naast neurologische effecten zijn er bij ratten en muizen ook effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling beschreven, en bij de mens musculoskeletale effecten.

Aanvullend is ook JECFA (2012) als bron gebruikt voor het identificeren van (sub)kritische effecten. RIVM is namelijk in een eerdere risicobeoordeling gericht op de geaggregeerde blootstelling aan aluminium (Affourtit et al., 2020) uitgegaan van de voor aluminium door

JECFA afgeleide 'provisional' (voorlopige) TWI<sup>15</sup> als gezondheidkundige grenswaarde. Deze TWI is gebaseerd op neurologische ontwikkelingsstoornissen en effecten op de nieren in pups in een 12-maanden ontwikkelings- en chronische neurotoxiciteitstudie in ratten.

Tabel A.1.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor aluminium voor de orale route.

<b>Aluminium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<b>Neurologische effecten</b> , in muis en rat (motorisch, cognitief).
	Effecten op de vruchtbaarheid	Vertraging in seksuele rijping in rat, waaronder vertraagde opening vagina, indaling testikels.*
	Effecten op de ontwikkeling	Neurologische effecten (motorisch) in rattenpups.  Renale effecten (hydronefrose, urethra dilatatie, obstructie en/of aanwezigheid van calculi) in rattenpups.  Afname in lichaamsgewicht(toename) in ratten- en muizenpups.**
<b>Mens</b>		Musculoskeletale effecten (osteomalacie).***

\* Significante verandering in duur van de dracht in muis is gerapporteerd in een enkele studie. Dit betreft zowel een verlengde als verkorte duur van de dracht, zonder duidelijke dosis-response. Tevens is dit effect niet gezien in andere (recentere) studies. Voor de huidige inventarisatie wordt dit effect niet meegenomen.

\*\* ATSDR stelt dat de afname in lichaamsgewicht/toename bij de pups in veel gevallen geassocieerd is met een afname in lichaamsgewicht van het moederdier gedurende de lactatie-fase. Echter, afname in lichaamsgewicht van pups was ook gezien in een 'cross-fostering' studie wanneer *in utero* blootgestelde pups gevoed werden door controle moederdieren. Aangenomen wordt dat ATSDR dit effect als relevant beschouwd.

\*\*\* Er zijn een aantal casusbeschrijvingen van veranderingen van het skelet in gezonde volwassenen en kinderen met een normale nierfunctie, door langdurig gebruik van antacida (maagzuurremmer). Deze effecten op het skelet zijn toe te schrijven aan een interactie tussen aluminium en fosfaat in de darmen (aluminium bindt daar aan fosfaat, wat resulteert in een verminderde fosfaatopname en hypofosfatemie).

In tabel A.1.3 zijn voor aluminium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2008). Voor blootstelling via inhalatie heeft ATSDR géén MRL's (acute-, intermediate- of chronic-duration) afgeleid. Bij de discussie over de chronic-duration MRL worden wel een aantal effecten beschreven. Dit betreft respiratoire en neurologische effecten, en deze zijn in de huidige inventarisatie meegenomen. Aangezien ATSDR geen MRL's afgeleid heeft, kon een kritisch effect niet geïdentificeerd worden.

<sup>15</sup> *Tolerable weekly intake*: Een schatting van de hoeveelheid van een stof die men wekelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven, zonder merkbaar effect op de gezondheid.

Tabel A.1.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor aluminium voor de inhalatieroute.

Aluminium: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute		
Dier	(Sub)chronisch	Respiratoire effecten (waaronder toename in alveolaire macrofagen, granulomateuze laesies, en toename longgewicht).*
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
Mens		Respiratoire effecten (verstoorde longfunctie, beroepsastma, longfibrose) bij werkers.*  Neurologische effecten (verminderde prestaties op neurogedragstesten, toename in rapportage van subjectieve neurologische symptomen) bij werkers.**

\* Zowel dierstudies (subacuut, (sub)chronisch) als humane studies laten effecten op de luchtwegen zien. ATSDR stelt dat het onduidelijk is of deze effecten op de luchtwegen gerelateerd zijn aan directe aluminiumtoxiciteit of het gevolg zijn van stofblootstelling resulterend in verstoorde pulmonale klaringmechanismen ('overload'). ATSDR heeft daarom geen inhalatie MRL's gebaseerd op effecten op de luchtwegen afgeleid. In lijn met het ECHA richtsnoer voor nanomaterialen (2021) dat stelt dat '*Lung effects observed in animals exposed to PSP [poorly soluble particles] by inhalation should be considered relevant for humans unless it can be clearly substantiated otherwise*', worden deze effecten op de luchtwegen wel meegenomen in de huidige inventarisatie.

\*\* ATSDR stelt dat het identificeren van neurotoxiciteit als een gevoelig eindpunt bij werkers die blootgesteld zijn aan aluminiumstof en -dampen sterk ondersteund wordt door een groot aantal dierstudies waarin na orale blootstelling neurologische gedragsveranderingen gerapporteerd zijn. Echter, de beperkte blootstellingskarakterisatie bemoeilijkt het gebruik van de werkersstudies bij het afleiden van inhalatie MRL's. Aangenomen wordt dat ATSDR dit wel als een relevant effect voor de inhalatieroute beschouwd. Dit effect is daarom in de huidige inventarisatie meegenomen.

## A.2 Arseen

### A.2.1 Anorganisch

In tabel A.2.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor anorganisch arseen voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.2.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor anorganisch arseen.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2007a, 2016)	Chronic-duration MRL	x	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	x	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform EC (2001) en WHO (2000)			MTR <sub>lucht</sub>	x

In tabel A.2.2 zijn voor anorganisch arseen de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2007a, met addendum uit 2016). ATSDR heeft een chronic-

duration MRL afgeleid gebaseerd op dermale effecten bij de mens. Daarnaast zijn er in de mens ook gastro-intestinale effecten, cardiovasculaire, en hepatische en neurologische effecten beschreven, net als carcinogene effecten.

Tabel A.2.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor anorganisch arseen voor de orale route.

<b>Anorganisch arseen: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<p><b>Dermale effecten (hyperkeratose, hyperpigmentatie).</b></p> <p>Gastro-intestinale effecten.</p> <p>Cardiovasculaire effecten.</p> <p>Hepatische effecten.</p> <p>Neurologische effecten.</p> <p>Carcinogene effecten (met name huidtumoren, maar ook tumoren in blaas en longen, en in mindere mate lever, nier en prostaat).</p>

In tabel A.2.3 zijn voor anorganisch arseen de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute. Dit is primair gebaseerd op ATSDR (2007a, 2016). ATSDR heeft voor de inhalatieroute geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid voor anorganisch arseen. Er worden wel een aantal effecten beschreven, zoals respiratoire effecten (dier en mens), immunologische (dier), dermale effecten en carcinogene effecten (mens).

Aanvullend is ook bekeken waar de huidige  $MTR_{lucht}$  op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) hebben destijds de EU-richtwaarde (EC, 2001) overgenomen, die in lijn met de Air Quality Guideline van WHO (2000) afgeleid is op basis van longkanker bij werkers. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

Tabel A.2.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor anorganisch arseen voor de inhalatieroute.

<b>Anorganisch arseen: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<p>Respiratoire effecten (rhonchi, moeizame ademhaling).</p> <p>Immunologische effecten (verminderde bactericide werking in longen).</p>
	Effecten op de vruchtbaarheid	



<b>Anorganisch arseen: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>	
	Effecten op de ontwikkeling
<b>Mens</b>	<p>Respiratoire effecten (waaronder irritatie van de luchtwegen).</p> <p>Dermale effecten (pigmentatie, hyperkeratinisatie, dermatitis).</p> <p>Carcinogene effecten, met name tumoren in de luchtwegen, maar ook in lever, huid en maagdarmkanaal.</p>

## A.2.2

*Organisch*

ATSDR (2007, 2016a) heeft ook organisch arseen meegenomen in haar evaluatie, specifiek de organische arseenverbindingen monomethylarsonic acid (MMA), dimethylarsinic acid (DMA) en roxarsone.

In tabel A.2.4 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor organisch arseen voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.2.4 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor organisch arseen.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2007a, 2016)	Chronic-duration MRL (MMA en DMA)	x	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL (MMA)	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

In tabel A.2.5 zijn voor de organische arseenverbinding monomethylarsonic acid (MMA) de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route. ATSDR heeft een chronic-duration MRL afgeleid gebaseerd op effecten op de nieren in een 2-jaarstudie in muizen. Daarnaast zijn ook gastro-intestinale effecten, en effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling beschreven voor MMA.

Tabel A.2.5 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor monomethylarsonic acid (MMA) voor de orale route.

<b>Monomethylarsonic acid (MMA): (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<b>Renale effecten (progressieve glomerulonefropathie)</b> in muis.  Gastro-intestinale effecten, waaronder diarree en necrose, ulceratie en perforatie.
	Effecten op de vruchtbaarheid	Afname van aantal drachtige dieren en afname in fertiliteitsindex (mannetjes) in ratten.
	Effecten op de ontwikkeling	Afname in overleving rattenpups.*
<b>Mens</b>		

\* Een aantal andere effecten op de ontwikkeling (verstoorde groei foetussen (verlaagd foetaal gewicht en vertraagde verbening) en minimale skeletafwijkingen in rat en konijn) zijn gezien in aanwezigheid van maternale toxiciteit waarbij ATSDR stelt dat deze effecten secundair aan maternale stress zijn in plaats van een direct effect op het ontwikkelende organisme.

In tabel A.2.6 zijn voor de organische arseenverbinding dimethylarsinic acid (DMA) de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route. ATSDR heeft een chronic-duration MRL afgeleid gebaseerd op effecten op de blaas in een 2-jaarstudie in muizen. Daarnaast zijn ook gastro-intestinale effecten, effecten op de ontwikkeling en carcinogene effecten beschreven voor DMA.

Tabel A.2.6 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor dimethylarsinic acid (DMA) voor de orale route.

<b>Dimethylarsinic acid (DMA): (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Gastro-intestinale effecten (diarree en overgeven) in hond.  <b>Renale effecten (vacuolisatie van het urotheel (slijmvlieslaag) van de urineblaas en progressieve glomerulonefropathie)</b> in muis.  Carcinogene effecten, waaronder in de urineblaas in rat en in longen in muis.
	Effecten op de vruchtbaarheid	Abortussen in konijnen.
	Effecten op de ontwikkeling	Verlaagd foetaal gewicht, vertraagde verbening, en toename gespleten gehemelte in muis.  Foetale sterfte, verminderde groei en malformaties in muis.
<b>Mens</b>		

In tabel A.2.7 zijn voor de organische arseenverbinding roxarsone de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route. ATSDR heeft voor roxarsone voor de orale route geen chronic-duration MRL afgeleid. Varken wordt beschouwd als het meest gevoelige diersoort voor de effecten van roxarsone. Chronische studies in rat, muis en hond laten

geen nadelige effecten zien. Omdat er geen chronische studies in varken geïdentificeerd zijn en het afleiden van een MRL op basis van een minder gevoelig species onvoldoende beschermend zal zijn, werd een MRL voor chronische blootstelling niet aanbevolen. ATSDR leidt ook geen intermediate-duration MRL af. Wel worden voor dat niveau neurologische effecten als relevante effecten geïdentificeerd. Deze worden daarom meegenomen in de huidige inventarisatie.

Tabel A.2.7 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor roxarsone voor de orale route.

<b>Roxarsone: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Neurologische effecten, waaronder tremoren en convulsies in varkens; en trillen, ataxie en prikkelbaarheid in ratten.  Renale effecten, waaronder tubulus degeneratie en focale regeneratieve hyperplasie in ratten.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

Voor de inhalatieroute worden voor deze drie organische arseenverbindingen geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid. ATSDR stelt dat de beperkte dier- en humane studies met betrekking tot de inhalatietoxiciteit van organisch arseen onvoldoende zijn om kritische effecten te kunnen identificeren. Op basis hiervan worden voor de huidige inventarisatie geen (sub)kritische effecten voor de inhalatieroute geïdentificeerd voor monomethylarsonic acid (MMA), dimethylarsinic acid (DMA) en roxarsone.

### A.3 Barium

In tabel A.3.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor barium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.3.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor barium.

<b>Referentie</b>	<b>Oraal</b>		<b>Inhalatie</b>	
ATSDR (2007b)	Chronic-duration MRL	x	Chronic-duration MRL	-
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

In tabel A.3.2 zijn voor barium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2007b). ATSDR heeft voor barium een chronic-duration MRL afgeleid voor de orale route, gebaseerd op renale effecten in een 2-jaarstudie in muizen.

Tabel A.3.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor barium voor de orale route.

<b>Barium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<b>Renale effecten (nefropathie) in muizen.</b> *
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	**
<b>Mens</b>		*

\* In zowel humane als dierstudies worden cardiovasculaire effecten gezien, waaronder verhoogde bloeddruk en verhoogde sterftcijfers voor hart- en vaatziekten (waaronder atherosclerose). ATSDR stelt dat de interpretatie van deze resultaten lastig is, gezien ook de beperkingen van de betreffende studies. Deze effecten zijn daarom hier niet meegenomen.

\*\* In een tweetal studies zijn minimale effecten op de ontwikkeling gezien (waaronder afname in geboortegewicht van pups van ratten, maar niet bij muizen). Hiervan was onduidelijk of de effecten secundair waren door maternale toxiciteit. ATSDR stelt dat de beschikbare data onvoldoende zijn om te concluderen of barium effecten op de ontwikkeling veroorzaakt.

Voor blootstelling via inhalatie heeft ATSDR (2007b) geen MRL's (acute-, intermediate- of chronic-duration) afgeleid. Er zijn slechts een beperkt aantal humane en dierstudies beschikbaar met inhalatieblootstelling. ATSDR (2007b) stelt dat de interpretatie van de humane studies beperkt is door het kleine aantal personen, afwezigheid van een controlegroep, en/of de afwezigheid van kwantitatieve blootstellingsinformatie. De beschikbare dierstudies laten of geen nadelige effecten zien, of zijn niet bruikbaar door het gebrekkige studiedesign. Op basis hiervan zijn voor de inhalatieroute géén relevante effecten geïdentificeerd.

#### A.4 Beryllium

In tabel A.4.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor beryllium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.4.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor beryllium.

<b>Referentie</b>	<b>Oraal</b>		<b>Inhalatie</b>	
	ATSDR (2023b)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform US EPA (1998)			MTR <sub>lucht</sub>	x

In tabel A.4.2 zijn voor beryllium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2023b). Voor blootstelling via de orale route heeft ATSDR geen MRL's (acute-, intermediate- of chronic-duration) afgeleid. Bij de discussie over de chronic-duration MRL wordt echter wel een hondenstudie besproken. Oorspronkelijk was dit een studie met een chronische blootstellingsduur, maar de studieduur is wegens sterfte bij de hoogste dosering ingekort. In deze studie werden hematologische

effecten gezien. Aangenomen wordt dat ATSDR (2023b) dit als een relevant effect beschouwt, ondanks dat vergelijkbare effecten niet werden gezien in ratten en muizen. Daarom wordt dit in huidige inventarisatie meegenomen.

Tabel A.4.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor beryllium voor de orale route.

<b>Beryllium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Hematologische effecten (hypoplasie van het beenmerg) in hond.*
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

\* In de betreffende hondenstudie worden tevens rachitis en laesies in het maagdarmsstelsel gezien. ATSDR beschouwt deze effecten niet als directe effecten van berylliumblootstelling en als niet onderbouwd. Deze effecten zijn dan ook niet meegenomen in huidige inventarisatie.

In tabel A.4.3 zijn voor beryllium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute. Dit is primair gebaseerd op ATSDR (2023b). ATSDR heeft voor beryllium een chronic-duration MRL afgeleid voor de inhalatieroute, die gebaseerd is op het optreden van beryllium sensibilisatie. Daarnaast veroorzaakt beryllium ook chronische berylliumziekte (berylliose) en carcinogene effecten.

Aanvullend is ook bekeken waar de huidige  $MTR_{\text{lucht}}$  op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) zijn destijds aangesloten bij een evaluatie van US EPA (1998), waarbij zowel de carcinogene effecten (longkanker) als niet-carcinogene effecten (berylliumsensibilisatie en progressie naar chronische berylliumziekte) beschouwd zijn bij de afleiding van de gezondheidskundige advieswaarden. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

Tabel A.4.3. Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor beryllium voor de inhalatieroute.

<b>Beryllium: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Carcinogene effecten (longen).  Respiratoire en immunologische effecten (vorming van granuloma's, inflammatie en lymfocyten proliferatie).  Afname lichaamsgewicht in vrouwtjes ratten.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<b>Immunologische effecten (beryllium (luchtweg)sensibilisatie).</b> *  Respiratoire effecten (chronische berylliumziekte).**

<b>Beryllium: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>	
	Carcinogene effecten (longtumoren) bij werkers.

\* Beryllium sensibilisatie is een chronische granulomateuze ziekte veroorzaakt door een immuunreactie. Beryllium sensitisatie wordt beschouwd als een voorspeller voor chronische berylliumziekte.

\*\* Berylliumziekte is een ontsteking van het longweefsel door inhalatie van stof of dampen met beryllium.

## A.5 Calcium

In tabel A.5.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor calcium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.5.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor calcium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
EFSA (2012)	UL	x

Voor de orale route heeft EFSA (2012) beoordeeld of de in 2003 door het Scientific Committee on Food (SCF) afgeleide 'tolerable upper intake level' (UL) aangepast diende te worden op basis van nieuwe gegevens. Deze UL is gebaseerd op diverse langdurige interventiestudies bij mensen waarin een totale dagelijkse inname van 2500 mg (via voeding en supplementen) zonder gezondheidsnadelige effecten getolereerd werd. Alhoewel EFSA (2012) in haar evaluatie meerdere gezondheidsnadelige effecten (hart- en vaatziekten, chronische hypercalciurie, verstoorde nierfunctie, nierstenen, calcium-alkali syndroom en prostaatkanker) beschrijft, stelt zij dat er geen relatie is vastgesteld met langdurige calciuminname. Deze effecten worden daarom niet meegenomen in de huidige inventarisatie.

Een evaluatie van de inhalatieroute is voor calcium niet beschikbaar.

## A.6 Cadmium

In tabel A.6.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor cadmium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.6.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor cadmium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
ATSDR (2012a)	Chronic-duration MRL	x
	Intermediate-duration MRL	x
	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform EC (2001) en WHO (2000)		MTR <sub>lucht</sub>

In tabel A.6.2 zijn voor cadmium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2012a). ATSDR (2012a) heeft voor cadmium een chronic-duration MRL afgeleid voor de orale route, die gebaseerd is op renale

effecten in mensen. Daarnaast zijn er effecten op het skelet (mens) gerapporteerd, en zijn er effecten op de ontwikkeling beschreven in proefdieren.

Tabel A.6.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor cadmium voor de orale route.

<b>Cadmium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	Renale effecten (afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid, toegenomen urinaire excretie van fosfor, magnesium, kalium, natrium en calcium) in nakomelingen van ratten; neurologische ontwikkelingsstoornissen; afname in foetaal-, pup- en geboortegewicht; veranderingen in hematocriet-gehaltenes en anemie in nakomelingen; vertraagde verbening. Afname aantal levende foetussen, toename aantal resorpties, malformaties.
<b>Mens</b>		<b>Renale effecten, waaronder nierdysfunctie.</b>  Musculoskeletale effecten (osteoporosis, toename in botfracturen, afname botdichtheid).  *

\* Er lijkt ook een effect op hormoongehaltenes te zijn. Echter, ATSDR stelt dat de betreffende studies beperkingen hebben waardoor de interpretatie van deze resultaten lastig is. Dit effect wordt daarom niet meegenomen in deze inventarisatie.

In tabel A.6.3 zijn voor cadmium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute. Dit is primair gebaseerd op ATSDR (2012a). ATSDR (2012a) heeft voor cadmium een chronic-duration MRL afgeleid voor de inhalatieroute, die gebaseerd is op renale effecten in mensen. Daarnaast zijn er ook effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling beschreven (dieren), respiratoire effecten (mens) en carcinogene effecten (mens en dieren).

Aanvullend is ook bekeken waar de huidige  $MTR_{lucht}$  op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) hebben destijds de EU-richtwaarde (EC, 2001) overgenomen, die in lijn met de Air Quality Guideline van WHO (2000) afgeleid is op basis van nierfunctieveranderingen of longkanker bij werkers. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

Tabel A.6.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor cadmium voor de inhalatieroute.

<b>Cadmium: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Carcinogene effecten (longtumoren).
	Effecten op de vruchtbaarheid	Toename duur oestrus, afname aantal spermatiden in rat.
	Effecten op de ontwikkeling	Neurologische gedragseffecten in nageslacht van de rat.

<b>Cadmium: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>	
	Afname foetaal lichaamsgewicht in rat en muis.
<b>Mens</b>	<p><b>Renale effecten</b>, waaronder proteïnurie, toename glomerulaire permeabiliteit, afname glomerulaire filtratiesnelheid in de werker.</p> <p>Respiratoire effecten, waaronder veranderingen in longfunctie.</p> <p>Carcinogene effecten (long en prostaat; alhoewel de resultaten voor prostaatkanker tegenstrijdig lijken te zijn).</p>

## A.7 Kobalt

In tabel A.7.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor kobalt voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.7.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor kobalt.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
ATSDR (2023c, draft)	Chronic-duration MRL	-	Voorlopige chronic-duration MRL	x
	Voorlopige intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Voorlopige acute-duration MRL	x	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform Baars et al. (2001)			Indicatieve MTR <sub>lucht</sub>	x

In tabel A.7.2 zijn voor kobalt de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2023c). Voor blootstelling via de orale route heeft ATSDR (2023c) geen chronic-duration MRL afgeleid, omdat er geen beschikbare studies zijn. ATSDR leidt wel een voorlopige intermediate-duration MRL af, gebaseerd op hematologische effecten (polycythemie) in de mens. Daarnaast worden diverse andere effecten als relevant geacht door ATSDR. Deze zijn hieronder in de tabel beschreven.



Tabel A.7.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor kobalt voor de orale route.

<b>Kobalt: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<p>Hematologische effecten, waaronder toename hemoglobine- (Hb) en hematocriet (Ht)-gehalte, toename aantal erythrocyten.</p> <p>Afname lichaamsgewicht.</p> <p>Hepatische effecten (leukocyt infiltratie, toename aantal Kupffer cellen, afname levergewicht) in muizen.</p> <p>Renale effecten (afname relatief niergewicht, toename urea en creatinine) en afname glutathion in ratten.</p> <p>Cardiovasculaire effecten (verstoorde ventrikelfunctie, verminderde cardiale output) in ratten.</p>
	Effecten op de vruchtbaarheid	Afname testikelgewicht, verandering in spermaparameters, verminderde vruchtbaarheid in muizen. Testis degeneratie/atrofie, afname spermavoorraad en effecten op vas deferens in ratten.
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<p><b>Hematologische effecten</b>, waaronder polycythemie en verhoogd Hb-gehalte.</p> <p>Gastro-intestinale effecten, waaronder constipatie en maagklachten.</p> <p>Endocriene effecten (verminderde jodiumopname).</p>

In tabel A.7.3 zijn voor kobalt de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute. Dit is primair gebaseerd op ATSDR (2023c). ATSDR heeft voor kobalt een voorlopige chronic-duration MRL afgeleid voor de inhalatieroute, die gebaseerd is op respiratoire effecten (verlaagde spirometrie-parameter waarden, hoesten, piepende ademhaling, irritatie bovenste luchtwegen) in werkers. Daarnaast veroorzaakt kobalt ook effecten op de vruchtbaarheid en tumoren.

Aanvullend is ook bekeken waar de huidige  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) hebben destijds de eerdere, in het kader van bodemregelgeving, afgeleide TCA<sup>16</sup> overgenomen, die gebaseerd is op effecten op de luchtwegen (d.w.z. interstitiële longziekten) in werkers (Baars et al., 2001). Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

<sup>16</sup> *Tolerable concentration in air*. Een schatting van de hoeveelheid van een stof in de lucht die men dagelijks kan binnenkrijgen gedurende het leven, zonder merkbaar effect op de gezondheid.

Tabel A.7.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor kobalt voor de inhalatieroute.

<b>Kobalt: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Respiratoire effecten in rat en muis, waaronder inflammatie, emfyseem, laesies in long, neus, strottenhoofd.  Carcinogene effecten (longtumoren, bijniermerg tumoren en bloedkanker).  Endocriene effecten in rat (hyperplasie in bijniermerg).  Afname overleving en afname lichaamsgewicht.
	Effecten op de vruchtbaarheid	Afname in spermamotiliteit en toename relatief testisgewicht, testisinfarct.
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<b>Respiratoire effecten, waaronder verminderde longfunctie (spirometrie parameters), hoesten, piepende ademhaling, irritatie bovenste luchtwegen, beroepsastma, interstitiële longziekten in werkers.</b>

## A.8 Chroom

De meest voorkomende vormen van chroom zijn chroom-0 (metallisch chroom), chroom-III en chroom-VI. Deze laatste twee worden door ATSDR beschouwd in haar reviewdocument.

### A.8.1 Chroom-III

In tabel A.8.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor chroom-III voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.8.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor oplosbare en onoplosbare chroom-III deeltjes.

<b>Referentie</b>	<b>Oraal</b>		<b>Inhalatie</b>	
ATSDR (2012b)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL	-
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL (oplosbare en onoplosbare chroom-III deeltjes)	x
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

ATSDR (2012b) heeft voor chroom-III geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid voor de orale route. De beschikbare studies lieten geen nadelige effecten zien, of waren inadequaat om de blootstellingsconcentratie behorende bij de nadelige effecten af te leiden.

ATSDR rapporteert een aantal studies waarin effecten op de vruchtbaarheid gezien zijn, waaronder afname aantal zwangerschappen, veranderingen in seksueel gedrag en afname spermatogenese. Echter, ATSDR stelt dat een aantal van deze bevindingen met voorzichtigheid

geïnterpreteerd dienen te worden, wegens zorgen met betrekking tot studieopzet en tegenstrijdige resultaten. Onduidelijk is of de verschillen in resultaten gerelateerd zijn aan experimentele methodes (zoals de wijze van toediening, drinkwater versus voeder) of verschillen in toxische potentie van de specifieke chroom-III verbindingen die getest zijn. Daarom worden deze effecten niet meegenomen in huidige inventarisatie.

Voor chroom-III kunnen dan ook geen (sub)kritische effecten geïdentificeerd worden voor de orale route.

In tabellen A.8.2 en A.8.3 zijn voor respectievelijk oplosbare en onoplosbare chroom-III deeltjes de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2012b). ATSDR leidt voor oplosbare en onoplosbare chroom-III verbindingen geen chronic-duration MRL af. De blootstelling in de beschikbare chronische studies betrof niet alleen chroom-III, maar een combinatie van chroom-III en chroom-VI, waardoor deze niet geschikt zijn om te gebruiken voor een advieswaarde specifiek voor chroom-III. ATSDR leidt wel een intermediate-duration MRL af voor enerzijds oplosbare chroom-III deeltjes en anderzijds onoplosbare chroom-III deeltjes, beiden gebaseerd op respiratoire effecten. Deze effecten worden in huidige inventarisatie meegenomen.

*Tabel A.8.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor oplosbare chroom-III deeltjes voor de inhalatieroute.*

<b>Oplosbare chroom-III deeltjes: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<b>Respiratoire effecten</b> , waaronder histopathologische veranderingen in verschillende delen van de luchtwegen en toename relatief longgewicht in rat.  Immunologische effecten (histopathologische veranderingen van het lymfweefsel van de luchtwegen) in rat.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

Tabel A.8.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor onoplosbare chroom-III deeltjes voor de inhalatieroute.

Onoplosbare chroom-III deeltjes: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute		
Dier	(Sub)chronisch	<b>Respiratoire effecten</b> , waaronder hyperplasie van de septale cellen en chronische interstitiële inflammatie in rat.  Immunologische effecten, waaronder hyperplasie van de mediastinale lymfeklieren in rat.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

#### A.8.2

##### Chroom-VI

In tabel A.8.4 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor chroom-VI voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.8.4 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor chroom-VI.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2012b)	Chronic-duration MRL	x	Chronic-duration MRL (oplosbare chroom-VI deeltjes)
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL (oplosbare en onoplosbare chroom-VI deeltjes)	x
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform Baars et al. (2001)			MTR <sub>lucht</sub>	x

In tabel A.8.5 zijn voor chroom-VI de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op ATSDR (2012b). ATSDR (2012b) heeft voor chroom-VI een chronic-duration MRL afgeleid voor de orale route, gebaseerd op gastro-intestinale effecten in 2-jaarstudie in muis. Daarnaast zijn effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling beschreven, en tevens carcinogene effecten. Zie verder de tabel hieronder.

Tabel A.8.5 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor chroom-VI voor de orale route.

<b>Chroom-VI: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<p><b>Gastro-intestinale effecten</b>, waaronder <b>histopathologische (niet-neoplastisch) veranderingen in duodenum (epitheel hyperplasie)</b>, alvleesklier en speekselklier in muis.</p> <p>Hepatische effecten (histopathologische, niet-neoplastische veranderingen in lever) in muis.</p> <p>Immunologische effecten (laesies in mesenterische lymfeknoop) in muis.</p> <p>Hematologische effecten (microcytaire, hypochrome anemie) in muis.</p>
	Effecten op de vruchtbaarheid	Effecten op het mannelijke voortplantingsorgaan, waaronder afname spermatelling, toename percentage abnormaal sperma, en morfologische veranderingen seminifere tubuli. <u>Vertraagde ontwikkeling ('sexual maturation')</u> .
	Effecten op de ontwikkeling	Toename implantatieverlies, afname aantal levende foetussen/nest, afname gewicht foetus, interne en skelet-malformaties, in nakomelingen in rat en muis.
<b>Mens</b>		<p>Gastro-intestinale effecten, waaronder zweren, diarree, buikpijn, overgeven.*</p> <p>Carcinogene effecten (maagtumoren).</p>

\* ATSDR geeft aan dat de blootstellingsniveaus die zijn geassocieerd met deze effecten, niet goed waren gekarakteriseerd.

ATSDR stelt dat de beschikbare inhalatiedata (mens en dier) voor chroom-VI aangeeft dat oplosbare chroom-VI verbindingen en onoplosbare chroom-VI deeltjes een verschillende toxische potentie hebben t.a.v. het veroorzaken van effecten op de luchtwegen. Deze zijn daarom ook in de huidige inventarisatie apart beschouwd.

In tabel A.8.6 zijn voor oplosbare chroom-VI deeltjes de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2012b). ATSDR (2012b) heeft voor oplosbare chroom-VI deeltjes een chronic-duration MRL afgeleid voor de inhalatieroute, gebaseerd op respiratoire effecten in werkers. Daarnaast zijn renale, gastro-intestinale en carcinogene effecten beschreven (mens).

Tabel A.8.6 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor oplosbare chroom-VI deeltjes voor de inhalatieroute.

<b>Oplosbare chroom-VI deeltjes: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Carcinogene effecten (long).*
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<p><b>Respiratoire effecten</b>, waaronder bloedend neustussenschot, atrofie van het neusmucosa, bloedneus, ulcervorming en perforatie van het neustussenschot, rinorroe (loopneus), verminderde longfunctie in de werker.</p> <p>Renale effecten (beschouwd als indicatief voor niertoxiciteit), waaronder toename retinol-bindend eiwit en tubulus antigeen, en toename beta-2-microglobuline in de urine in werkers.</p> <p>Gastro-intestinale effecten, waaronder maagpijn, -krampen, zweren in werkers.</p> <p>Carcinogene effecten (luchtwegen).*</p>

\* ATSDR maakt t.a.v. de carcinogeniteit geen duidelijk onderscheid in oplosbaar en onoplosbaar chroom-VI.

In tabel A.8.7 zijn voor onoplosbare chroom-VI deeltjes de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2012b). ATSDR leidt voor onoplosbare chroom-VI deeltjes geen chronic-duration MRL af. ATSDR stelt dat het beperkte aantal studies niet geschikt is voor een MRL-afleiding, omdat onder andere niet duidelijk is welke chemische vorm van chroom-VI getest is, er geen nadelige effecten gezien zijn, of onvoldoende details t.a.v. de studie-uitvoer beschreven zijn. ATSDR leidt wel een intermediate-duration MRL af, gebaseerd op respiratoire effecten in een 90-dagen studie in rat. Daarnaast worden ook carcinogene effecten (dier en mens) beschreven. Deze effecten worden in de huidige inventarisatie meegenomen.

Tabel A.8.7 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor onoplosbare chroom-VI deeltjes voor de inhalatieroute.

Onoplosbare chroom-VI deeltjes: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute		
Dier	(Sub)chronisch	<b>Respiratoire effecten</b> , waaronder obstructieve dyspneu, toename longgewicht, hyperplasie van de longen, focale ontsteking bovenste luchtwegen, en veranderingen in BAL <sup>17</sup> vloeistof concentraties van LDH <sup>18</sup> , eiwitten en albumine), in de rat.*  Carcinogene effecten (long).**
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Carcinogene effecten (luchtwegen).**

\* In deze studie zijn aanvullend ook andere effecten gezien waaronder verhoogd percentage lymfocyten in BAL-vloeistof, verhoogd serumgehalte van fosfolipiden en triglyceriden, toename aantal witte bloedcellen, afname lichaamsgewichttoename. ATSDR stelt echter dat de toxicologische relevantie van deze bevindingen onzeker is. Deze effecten worden niet meegenomen in de huidige inventarisatie.

\*\* ATSDR maakt t.a.v. de carcinogeniteit geen duidelijk onderscheid in oplosbaar en onoplosbaar chroom-VI.

Aanvullend is ook bekeken waar de huidige  $MTR_{lucht}$  voor de chroom-VI verbindingen op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) hebben destijds de eerdere door Baars et al. (2001) afgeleide gedegen MTR overgenomen, die gebaseerd is op een additioneel kankerrisico van 1 op de 10.000 voor chroom-VI. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

In aanvulling, het RIVM heeft een overzicht gemaakt van ziekten die door chroom-VI kunnen worden veroorzaakt (RIVM, 2024d). Rekening houdend met die ziekten die gerelateerd zijn aan orale en inhalatieblootstelling resulteert dit niet in de identificatie van aanvullende effecten.

## A.9 Koper

In tabel A.9.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor koper voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.9.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor koper.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2022, draft)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
Voorlopige intermediate-duration MRL		x*	Intermediate-duration MRL	-
Voorlopige acute-duration MRL		x	Acute-duration MRL	-

\* ATSDR heeft de voorlopige acute-duration MRL overgenomen als voorlopige intermediate-duration MRL.

<sup>17</sup> Broncho-alveolaire lavage

<sup>18</sup> Lactaatdehydrogenase

In tabel A.9.2 zijn voor koper de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2022). Voor blootstelling via de orale route heeft ATSDR (2022) geen chronic-duration MRL afgeleid, omdat er geen humane data zijn en de beschikbare dierdata beperkt zijn. Wel worden een aantal effecten beschreven na langdurige blootstelling. Deze zijn in de tabel hieronder opgenomen.

Tabel A.9.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor koper voor de orale route.

<b>Koper: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Hepatische effecten (proliferatie van leverweefsel) in apen.  Hematologische effecten (afname in hemoglobinegehalte).
	Effecten op de vruchtbaarheid	Afname vruchtbaarheid in mannelijke knaagdieren, verandering in sperma-parameters, afname testisgewicht, afname hormoonactiviteit, depletie van seminifere epitheel en tubuli.  Afname in aantal follikels en celschade in ovaria in muizen.
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

In tabel A.9.3 zijn voor koper de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2022). Voor blootstelling via de inhalatieroute heeft ATSDR (2022) geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid. Ten aanzien van de chronic-duration MRL wordt gesteld dat de beschikbare gegevens beperkt zijn omdat het precieze blootstellingsniveau behorende bij de gezondheidsnadelige effecten niet nauwkeurig berekend kon worden. Wel worden een aantal effecten beschreven in werkers (respiratoire effecten en hematologische effecten). Deze zijn in de huidige inventarisatie meegenomen.

Tabel A.9.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor koper voor de inhalatieroute.

<b>Koper: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Respiratoire effecten, waaronder irritatie, hoesten, niezen, loopneus in werkers.  Hematologische effecten; afname hemoglobine en erytrocytgehaltenes in werkers.



## A.10 IJzer

In tabel A.10.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor ijzer voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.10.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor ijzer.

Referentie	Oraal	Inhalatie
EFSA (2006)	UL	-

In tabel A.10.2 zijn voor ijzer de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van EFSA (2006). EFSA stelt dat de beschikbare data kwalitatief onvoldoende zijn om een 'tolerable upper intake level' (UL) af te leiden. Wel wordt ijzer 'overload' als relevant effect na chronische blootstelling beschreven.

Tabel A.10.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor ijzer voor de orale route.

IJzer: (sub)kritische effecten voor orale route	
Dier	(Sub)chronisch
	Effecten op de vruchtbaarheid
	Effecten op de ontwikkeling
Mens	IJzer 'overload', kan in sommige gevallen gepaard gaan met klinische symptomen als levercirrose. * / **

\* IJzer 'overload' wordt biochemisch gedefinieerd als serum ferritine >300 µg/L voor mannen en >200 µg/L voor vrouwen.

\*\* EFSA stelt dat het risico op ijzer 'overload' mét klinische symptomen laag is voor de algemene bevolking, inclusief individuen heterozygoot voor erfelijke hemochromatose.

Een evaluatie van de inhalatieroute is voor ijzer niet beschikbaar.

## A.11 Kalium

In tabel A.11.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor kalium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.11.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor kalium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
EFSA (2006)	UL	-

In tabel A.11.2 zijn voor kalium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van EFSA (2006). EFSA stelt dat de beschikbare data onvoldoende zijn om een 'tolerable upper intake level' (UL) af te leiden. Wel worden maagdarmklachten als een effect na herhaalde kaliumblootstelling beschreven.

Tabel A.11.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor kalium voor de orale route.

<b>Kalium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Gastro-intestinale effecten (buikpijn, misselijkheid, overgeven en diarree; laesies en ulcervorming)*.

\* Effecten op hartfunctie treden soms op na langdurige blootstelling aan hoge doseringen kalium (als supplement). EFSA stelt echter dat dit vooral te zien is bij personen met onderliggende aandoeningen en medicatie. Er is één casus van een gezond jong individu met hyperkaliëmie en verstoorde hartfunctie, welke geassocieerd was met hoge inname van kaliumzout. Andere casusbeschrijvingen met langdurige supplementtoediening (>2 jaar) laten echter geen hyperkaliëmie zien in mannen van middelbare leeftijd met een hoge bloeddruk. Dit effect is daarom niet meegenomen in deze inventarisatie.

Een evaluatie van de inhalatieroute is voor kalium niet beschikbaar.

## A.12 Lithium

In tabel A.12.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor lithium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.12.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor lithium.

<b>Referentie</b>	<b>Oraal</b>		<b>Inhalatie</b>	
US EPA (2008)	Voorlopige chronische RfD	x	RfC	-
	Voorlopige subchronische RfD*	x		

\* Gelijk aan de chronische RfD.

In tabel A.12.2 zijn voor lithium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van US EPA (2008). US EPA heeft voor lithium een voorlopige Reference Dose (RfD) afgeleid voor de orale route. Dit is gebaseerd op diverse effecten, waaronder renale, neurologische, cardiovasculaire, endocriene, gastro-intestinale en hematologische effecten, en effecten op de ontwikkeling bij de mens. Eén enkel kritisch effect kon niet worden geïdentificeerd door gebrek aan voldoende dosis-respons data.

Tabel A.12.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor lithium voor de orale route.

<b>Lithium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	

<b>Lithium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>	
<b>Mens</b>	<p>Renale effecten (verminderd vermogen om urine te concentreren; productie van onverdunde urine).</p> <p>Neurologische effecten (lethargie, zwakte, vermoeidheid, tremor, cognitieve stoornis).</p> <p>Endocriene effecten (effecten op (bij)schildklier, waaronder hypothyreoïdie).</p> <p>Cardiovasculaire effecten (ECG-veranderingen).</p> <p>Gastro-intestinale effecten (misselijkheid, overgeven, diarree, buikkrampen).</p> <p>Hematologische effecten (goedaardige leukocytose).</p> <p>Effecten op de ontwikkeling (hart).</p>

Voor de inhalatieroute wordt geen Reference Concentration (RfC) afgeleid. US EPA stelt dat de beschikbare dierstudies geen uitgebreide histopathologische, biochemische en klinische eindpunten onderzochten. Humane data zijn niet beschikbaar voor lithium voor de acute, subchronische of chronische inhalatieroute.

### A.13 Magnesium

In tabel A.13.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor magnesium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.13.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor magnesium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
EFSA (2006)	UL	x

In tabel A.13.2 zijn voor magnesium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van EFSA (2006). EFSA heeft een 'tolerable upper intake level' (UL) afgeleid gebaseerd op gastro-intestinale effecten bij de mens.

Tabel A.13.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor magnesium voor de orale route.

<b>Magnesium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>	
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch
	Effecten op de vruchtbaarheid
	Effecten op de ontwikkeling
<b>Mens</b>	<b>Gastro-intestinale effecten (milde diarree)*</b>

\* Dit betreft vooral magnesiumzouten. Magnesium uit voeding is veelal gebonden in matrices, waardoor het niet gemakkelijk vrijkomt.

Een evaluatie van de inhalatieroute is voor magnesium niet beschikbaar.

## A.14 Mangaan

### A.14.1 Anorganisch

In tabel A.14.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor anorganisch mangaan voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.14.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor anorganisch mangaan.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
ATSDR (2012c)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL	x
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

In tabel A.14.2 zijn voor anorganisch mangaan de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2012c). Voor blootstelling via de orale route heeft ATSDR (2012c) geen MRL's (acute-, intermediate- of chronic-duration) afgeleid. Inconsistenties in dosis-respons relatie tussen de verschillende studies, en het ontbreken van informatie over de totale mangaanblootstelling (d.w.z., inname via het voer plus de toegediende dosering) bemoeilijken de afleiding ervan. Echter, de beperkte humane data en uitgebreide dierstudies laten volgens ATSDR duidelijk neurologische gedragsveranderingen bij nakomelingen als meest gevoelig eindpunt zien. Daarnaast zijn er effecten op de vruchtbaarheid gerapporteerd.

Tabel A.14.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor anorganisch mangaan voor de orale route.

Mangaan (anorganisch): (sub)kritische effecten voor orale route		
Dier	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	Verlaagd aantal zwangerschappen in ratten; degeneratie van de testikels in ratten; vertraagde groei van testikels en accessoire geslachtsklieren in muizen, effecten op sperma, verminderde vruchtbaarheid in muizen.*
	Effecten op de ontwikkeling	Subtiële <b>neurologische gedragsveranderingen</b> bij blootstelling van neonatale ratten.**
Mens		Neurologische effecten, waaronder afname in intelligentie en toename in hyperactiviteit bij kinderen; neuromotorische problemen bij kinderen; hypermanganisme.  Toename in kindersterfte.

\* Deze effecten treden op bij hogere doseringen dan de doseringen waarbij de neurologische gedragsveranderingen optreden in volwassenen of neonatale ratten.

\*\* Associatie van deze effecten met histologische veranderingen in de hersenen zijn niet consistent.

In tabel A.14.3 zijn voor anorganisch mangaan de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR

(2012c). ATSDR leidt een chronic-duration MRL af gebaseerd op neurologische effecten bij werkers.

Tabel A. 14.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor anorganisch mangaan voor de inhalatieroute.

<b>Mangaan (anorganisch): (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<b>Neurologische effecten</b> (waaronder verminderde reactietijd, <b>oog-handcoördinatie</b> en handvastheid) in werkers.

#### A. 14.2 *Organisch*

In tabel A.14.4 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor organisch mangaan voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A. 14.4 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor organisch mangaan.

<b>Referentie</b>	<b>Oraal</b>		<b>Inhalatie</b>	
ATSDR (2012c)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL	-
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

ATSDR (2012c) heeft ook organisch mangaan meegenomen in haar evaluatie, specifiek de organische mangaanverbindingen MMT (methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl) en mangafodipir<sup>19</sup>. ATSDR leidt geen MRL's (acute-, intermediate- of chronic-duration) af voor MMT, wegens onvoldoende data over systemische toxiciteit en carcinogeniteit, en vanwege gebrek aan betrouwbare data met geschikte dosis-respons informatie. Over mangafodipir zegt ATSDR dat MRL's niet nodig zijn, gezien dat deze stof alleen klinisch wordt toegepast, via intraveneuze toediening bij een beperkte populatie. Relevante doelorganen worden niet besproken door ATSDR. Op basis hiervan zijn voor organisch mangaan géén doelorganen geïdentificeerd.

<sup>19</sup> Chelaat van Mn(II) en een organisch ligand, dipyridoxyl difosfaat (MnDPDP; Mn(II) N,N'-dipyridoxylethylenediamine-N,N'-diacetate 5,5'bis(phosphate)).

## A.15 Molybdeen

In tabel A.15.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor molybdeen voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.15.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor molybdeen.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2020b)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

In tabel A.15.2 zijn voor molybdeen de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2020b). Voor blootstelling via de orale route heeft ATSDR (2020b) geen chronic-duration MRL afgeleid. Dierdata zijn niet beschikbaar voor dit niveau, en de beschikbare humane data zijn van onvoldoende kwaliteit. ATSDR (2020b) heeft wel een intermediate-duration MRL afgeleid voor molybdeen, gebaseerd op effecten op de nieren.

Tabel A.15.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor molybdeen voor de orale route.

Molybdeen: (sub)kritische effecten voor orale route		
Dier	(Sub)chronisch	<b>Renale effecten</b> , waaronder <b>hyperplasie van de proximale tubuli</b> in rat.*
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

\* Naast effecten op nieren, zijn er nog een aantal effecten op de vruchtbaarheid en ontwikkeling en hematologische effecten (anemie) beschreven na blootstelling van intermediate-duration. Ondanks dat sommige effecten optraden bij lagere doseringen dan de effecten op de nieren, heeft ATSDR deze studies niet meegenomen in hun beoordeling. ATSDR stelt dat deze studies van mindere kwaliteit waren en de effecten werden niet gerapporteerd in andere studies van betere kwaliteit. Deze effecten worden daarom niet meegenomen in de huidige inventarisatie.

In tabel A.15.3 zijn voor molybdeen (specifiek molybdeentrioxide) de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2020b). Voor blootstelling via de inhalatieroute heeft ATSDR (2020b) een chronic-duration MRL afgeleid, gebaseerd op respiratoire effecten in een 2-jaarstudie in ratten. Daarnaast werden ook carcinogene effecten (long) waargenomen.

Tabel A.15.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor molybdeen voor de inhalatieroute.

Molybdeen (molybdeentrioxide): (sub)kritische effecten voor inhalatieroute		
Dier	(Sub)chronisch	<b>Respiratoire effecten</b> , histopathologische veranderingen waaronder <b>een verhoogde incidentie van squameuze metaplasie van de epiglottis</b> (strotklepje) in ratten.

<b>Molybdeen (molybdeentrioxide): (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
		Carcinogene effecten (long): verhoogde incidentie in alveolaire/bronchiolaire adenomen en carcinomen in muizen.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		*

\* Werkersstudies laten effecten zien als een toename in serum urinezuurgehalten, effecten op de luchtwegen (dyspneu en hoesten), radiografische afwijkingen, verstoorde longfunctie bij molybdeentrioxide. Echter, voor deze studies zijn geen monitoringsdata beschikbaar en/of ATSDR stelt dat het vertrouwen in de studies zeer laag is.

## A.16 Natrium

In tabel A.16.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor natrium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.16.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor natrium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
EFSA (2006)	UL	-

In tabel A.16.2 zijn voor natrium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van EFSA (2006). EFSA stelt dat de beschikbare data onvoldoende zijn om een 'tolerable upper intake level' (UL) af te leiden. Wel stelt EFSA dat de huidige natrium-inname bijdraagt aan een verhoging van de bloeddruk.

Tabel A.16.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor natrium voor de orale route.

<b>Natrium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Cardiovasculaire effecten (verhoging bloeddruk). *

\* EFSA stelt dat een hoge bloeddruk een risicofactor is voor o.a. ischaemische hartziekte, hartaanval, en nierziekte. EFSA stelt tevens dat het bewijs voor een direct effect van een hoge natriuminname op de hartfunctie, onafhankelijk van enige secundaire effecten door veranderingen in bloeddruk, niet overtuigend is.

Het effect van natrium op de bloeddruk is mogelijk gelinkt aan dat van chloride. EFSA stelt dat er sterk bewijs is dat de huidige niveaus van natriumconsumptie in Europese landen bijdraagt aan verhoogde bloeddruk in de populatie, wat op zijn beurt is gerelateerd aan de ontwikkeling van cardiovasculaire ziekten en nierziekte.

Een evaluatie van de inhalatieroute is voor natrium niet beschikbaar.

## A.17 Nikkel

In tabel A.17.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor nikkel voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.17.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor nikkel.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
ATSDR (2023d - draft)	Chronic-duration MRL	-	Voorlopige chronic-duration MRL	x
	Intermediate-duration MRL	-	Voorlopige intermediate-duration MRL	x
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform EC (2001)			MTR <sub>lucht</sub>	x

In tabel A.17.2 zijn voor nikkel de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2023d). ATSDR heeft geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid voor de orale route. Een beperkt aantal chronische dierstudies is beschikbaar. ATSDR gebruikt deze studies echter niet voor het afleiden van een MRL, omdat reeds bij de laagst geteste doseringen ernstige effecten geobserveerd werden. Deze effecten worden wel als relevant beschouwd voor chronische orale blootstelling en zijn daarom meegenomen in deze inventarisatie.

Tabel A.17.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor nikkel voor de orale route.

Nikkel: (sub)kritische effecten voor orale route		
Dier	(Sub)chronisch	Toename sterfte en afname lichaamsgewicht in ratten.  Hematologische effecten in honden.  Respiratoire effecten, waaronder cholesterol granuloma's, emfyseem, bronchiectasis in honden.  Renale effecten, waaronder polyuria, toegenomen niergewicht in honden.
	Effecten op de vruchtbaarheid	Sperma-afwijkingen, veranderingen in spermamotiliteit, -concentratie en aantal, en histologische veranderingen in muizen.
	Effecten op de ontwikkeling	Toename aantal doodgeboren pups, post-implantatieverlies in muizen en ratten, verminderde overleving van rattenpups.
<b>Mens</b>		

In tabel A.17.3 zijn voor nikkel de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, primair gebaseerd op ATSDR (2023d). ATSDR heeft een voorlopige chronic-duration MRL afgeleid voor nikkel, gebaseerd op respiratoire effecten in ratten. Ook bij werkers werden respiratoire effecten beschreven. Daarnaast werden er carcinogene



effecten (proefdier en mens) beschreven, en renale en hematologische effecten.

Aanvullend is ook bekeken waar de huidige  $MTR_{\text{lucht}}$  voor nikkel op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) hebben destijds de EU-richtwaarde (EC, 2001) overgenomen gebaseerd op respiratoire effecten in ratten. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

Tabel A.17.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor nikkel voor de inhalatieroute.

<b>Nikkel: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Respiratoire effecten, waaronder <b>chronische ontsteking, alveolaire proteinose, fibrose</b> , en congestie, toename longgewicht, atrofie van olfactorische neusepitheel in ratten.  Renale effecten (histologische verandering van de nieren) in ratten.  Hematologische effecten in ratten.  Immunologische effecten (schade aan bronchiale lymfeknopen) in ratten.  Afname lichaamsgewichttoename (vermoedelijk geassocieerd met verstoorde longfunctie); afname in overleving in ratten.  Carcinogene effecten (tumoren in longen en bijniere).
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Respiratoire effecten in werkers, waaronder verminderde vitale capaciteit, effecten op ademhalingsstelsel, chronische bronchitis, pulmonaire fibrose, en astma. Bloedneus, neustussenschotperforatie, neusobstructie.  Carcinogene effecten (tumoren in de luchtwegen, waaronder neus en longen).

## A.18 Fosfor

Fosfor kan in verschillende vormen voorkomen, bijvoorbeeld in de vorm van witte fosfor ( $F_4$ ), rode fosfor of gele fosfor. Witte fosfor vermengd met een weinig rode fosfor wordt gele fosfor genoemd. Daarnaast kan fosfor voorkomen in de vorm van fosfaat ( $PO_4^{3-}$ ). Onderstaande informatie geldt voor witte fosfor.

In tabel A.18.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor witte fosfor voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.18.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor fosfor.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (1997)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	x

In tabel A.18.2 zijn voor fosfor de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (1997). ATSDR heeft voor de orale route geen chronic-duration MRL afgeleid. Echter, ATSDR heeft wel een intermediate-duration MRL afgeleid.

Tabel A.18.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor fosfor voor de orale route.

Fosfor: (sub)kritische effecten voor orale route		
Dier	(Sub)chronisch	Hepatische effecten (necrose) in ratten. Neurologische effecten (tremor) in ratten. Musculoskeletale effecten in ratten.
	Effecten op de vruchtbaarheid	Verhoogde sterfte moederdieren (ratten) tijdens de bevalling.
	Effecten op de ontwikkeling	*
<b>Mens</b>		Musculoskeletale effecten ('phossy jaw') **

\* In een reproductietoxiciteitstudie in ratten is een afname gezien in het aantal levende pups en een toename in het aantal doodgeboren pups. Echter, ATSDR geeft aan dat dit niet-significante effecten betreft welke tevens niet zijn gezien in een tweede rattenstudie met vergelijkbare opzet. Dit effect wordt daarom niet meegenomen in de huidige inventarisatie.

\*\* Een progressieve necrotische ziekte van het kaakbeen.

ATSDR heeft voor de inhalatie route geen chronic-duration MRL afgeleid. Ook is er geen intermediate-duration MRL afgeleid.

## A.19 Lood

In tabel A.19.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor lood voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.19.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor lood.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2020a)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-
Smit en Janssen (2014); conform WHO (2000)			MTR <sub>lucht</sub>	x
EFSA (2010); ECHA (2011)	BMDL <sub>01</sub> -waarden*	x		

\* Betreft geen gezondheidskundige grenswaarde. Een  $BMDL_{01}$  (de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van de BMD die gerelateerd is aan een effectverandering van 1%) kan gebruikt worden als startpunt voor de risicobeoordeling of normafleiding.

In tabel A.19.2 zijn voor lood de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale en inhalatieroute. Dit is primair gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2020a).

ATSDR stelt dat de primaire systemisch toxische effecten van lood hetzelfde zijn ongeacht de blootstellingsroute. ATSDR maakt ook geen onderscheid in type loodverbinding. Om de blootstelling aan lood te kwantificeren wordt in epidemiologische studies naar effecten van lood gebruik gemaakt van interne blootstellingsmaten (voornamelijk bloedlood-gehalten) in plaats van externe blootstellingsmaten (zoals de concentratie lood in lucht of de ingenomen hoeveelheid). Dit bemoeilijkt het inschatten van de bijdrage van de blootstellingsroute (oraal, inhalatie) aan de geobserveerde effecten.

Voor blootstelling via de orale én inhalatieroute heeft ATSDR (2020a) geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid. ATSDR stelt dat voor de eindpunten die het meest onderzocht zijn (neurologisch, renaal, cardiovasculair, hematologisch, immunologisch, vruchtbaarheid, ontwikkeling), de effecten al worden gezien bij de laagst gerapporteerde bloedlood-gehalten ( $\leq 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ ). Dit wordt geassocieerd met een afname van de cognitieve functie in kinderen. ATSDR beschouwt dit als een ernstig nadelig effect en leidt daarom geen MRL's voor lood af.

Voor de orale route is aanvullend ook EFSA (2010; en in lijn daarmee ECHA (2011)) als bron gebruikt voor het identificeren van (sub)kritische effecten.

EFSA heeft voor drie effecten  $BMDL_{01}$ -waarden afgeleid op basis van bloedlood-gehalten: voor neurologische ontwikkelingsstoornissen, voor cardiovasculaire effecten (effecten op systolische bloeddruk) en voor niertoxiciteit. Voor deze drie effecten zijn de  $BMDL_{01}$ -waarden (in bloedloodgehalte) omgerekend naar inname via de voeding. De neurologische ontwikkelingsstoornissen (in dit geval effecten op het IQ) worden beschouwd als het kritisch effect van lood. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten voor de orale route.

Voor de inhalatieroute is aanvullend ook bekeken waar de huidige  $MTR_{\text{lucht}}$  op gebaseerd is. Smit en Janssen (2014) hebben destijds de EU-streefwaarde overgenomen die is afgeleid in lijn met de Air Quality Guideline van WHO (2000). WHO (2000) stelt dat voor het afleiden van advieswaarde voor lood in de lucht rekening gehouden moet worden met een verhoging van vrije erythrocyt protoporphyrine als kritisch effect voor volwassenen, en neurologische ontwikkelingsstoornissen, gehoorverlies en verstoorde vitamine D-stofwisseling als kritische effecten voor kinderen. Dit resulteert voor de huidige inventarisatie niet in de identificatie van aanvullende effecten.

Tabel A.19.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor lood voor de orale en inhalatieroute.

Lood: (sub)kritische effecten voor orale route en inhalatieroute		
Dier	(Sub)chronisch	Tumoren in verschillende orgaansystemen na blootstelling aan hoge <i>orale</i> dosering.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		<p>Neurologische effecten, waaronder gedragsveranderingen.</p> <p>Renale effecten, waaronder afname GFR (glomerular filtration rate).</p> <p>Cardiovasculaire effecten, waaronder toename bloeddruk.</p> <p>Hematologische effecten, waaronder anemie.</p> <p>Immunologische effecten, waaronder inflammatie.</p> <p>Effecten op de vruchtbaarheid, waaronder afname vruchtbaarheid.</p> <p>Effecten op de ontwikkeling, waaronder <b>neurologische ontwikkelingsstoornissen</b>.</p>

## A.20 Antimoon

In tabel A.20.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor antimoon voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.20.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor antimoon.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2019)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
Intermediate-duration MRL		x	Intermediate-duration MRL	x*
Acute-duration MRL		x	Acute-duration MRL	x

\* ATSDR heeft de acute-duration MRL overgenomen als intermediate-duration MRL.

In tabel A.20.2 zijn voor antimoon de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2019). ATSDR leidt voor de orale route geen chronic-duration MRL af. De beschikbare data zijn beperkt. Wel worden een aantal effecten na chronische blootstelling beschreven. Deze zijn in de tabel hieronder beschreven.

Tabel A.20.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor antimoon voor de orale route.

<b>Antimoon: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Verminderde overleving van ratten.  Endocriene effecten (verlaagde glucose onder 'nonfasting' condities) in ratten.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	Afname lichaamsgewicht rattenpups.  Veranderde vasomotor respons in rattenpups.
<b>Mens</b>		

In tabel A.20.3 zijn voor antimoon de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2019). ATSDR leidt een chronic-duration MRL af gebaseerd op effecten op de luchtwegen (specifiek: inflammatie van de longen) in de rat. Daarnaast worden ook musculoskeletale, immunologische en oculaire effecten als relevant beschouwd.

Tabel A.20.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor antimoon voor de inhalatieroute.

<b>Antimoon: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Respiratoire effecten, waaronder <b>inflammatie van de longen</b> , fibrosis, hyperplasie van longen en neus, inflammatie van neus.  Musculoskeletale effecten (hyperplasie van het beenmerg).  Immunologische effecten (hyperplasie van bronchiale of mediastinale lymfeknopen).  Oculaire effecten (lenticulaire degeneratie).
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		*

\* Meerdere blootstellingsstudies met werknemers rapporteerden respiratoire effecten (pneumoconiosis, chronische bronchitis, en irritatie van de bovenste luchtwegen, waaronder bloedneus, rhinitis, inflammatie en laryngitis). Eén studie rapporteerde ook effecten op vruchtbaarheid (verstoorde) en ontwikkeling (afname groei) in vrouwelijke werknemers. ATSDR stelt dat de kwaliteit van de data echter ongeschikt is en onvoldoende door gebrek aan controlegroepen en door co-blootstelling aan andere stoffen (waaronder arseen).

## A.21 Seleen (selenium)

In tabel A.21.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor seleen voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.21.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor seleen.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2003)	Chronic-duration MRL	x	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	-	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

In tabel A.21.2 zijn voor seleen de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2003). ATSDR baseert haar chronic-duration MRL op selenose bij de mens, wat zich vooral uit in dermale en neurologische effecten.

Tabel A.21.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor seleen voor de orale route.

Seleen: (sub)kritische effecten voor orale route		
Dier	(Sub)chronisch	Carcinogene effecten (betreft seleniumsulfide en daarnaast is er beperkt bewijs voor selenium diethyldithiocarbamaat).
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
Mens		<p><b>Selenose</b> na chronische orale blootstelling aan organische seleniumverbindingen in voedsel (waar <b>dermale en neurologische effecten</b> het belangrijkste zijn, waaronder verlies of vervorming van nagels, haarverlies, verkleuring en excessief bederf van tanden, alsook gevoelloosheid en verlamming).</p> <p>*</p>

\* Milde effecten op sperma zijn ook gerapporteerd in humane studies. Echter, ATSDR acht het onwaarschijnlijk dat deze milde effecten nadelig zijn, en zijn daarbij volgens ATSDR niet gerelateerd aan seleniumblootstelling omdat het effect niet consistent wordt waargenomen.

In tabel A.21.3 zijn voor seleen de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2003). ATSDR heeft geen MRL (acute-, intermediate-, chronic-duration-) afgeleid voor inhalatie vanwege onvoldoende kwantitatieve humane en proefdierdata. Ondanks gebrek aan kwantitatieve informatie over blootstellingsniveaus van selenium of co-blootstelling, blijkt uit beschikbare werkersstudies dat de luchtwegen het meest gevoelige orgaan is van geïnhaled seleen (stof). Dit effect wordt daarom wel meegenomen in deze inventarisatie.

Tabel A.21.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor seleen voor de inhalatieroute.

Seleen: (sub)kritische effecten voor inhalatieroute		
Diel	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Respiratoire effecten.

## A.22 Silicium

Silicium komt onder andere voor in de vorm van silicium dioxide (silica), (natrium, aluminium, magnesium) silicaten of als zuur. Deze vormen worden door EFSA (2006) beschouwd in haar reviewdocument.

In tabel A.22.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor silicium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.22.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor silicium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
EFSA (2006)	UL	-

Voor de orale route zijn er géén doelorganen geïdentificeerd. Voor het beoordelen van de orale route is gebruik gemaakt van EFSA (2006). EFSA stelt dat er geen geschikte data zijn om een 'tolerable upper intake level' (UL) af te leiden. Alhoewel langdurende dierstudies duidelijke effecten op de groei in ratten en muizen laten zien, beschouwt EFSA dit niet als een toxicologisch effect, maar als gevolg van een verstoorde voedingsbalans ('nutritional imbalance').

Er zijn sporadische rapportages van nierstenen, die met name geassocieerd zijn met een langdurig gebruik van silicium-bevattende maagzuurremmers. EFSA stelt dat er weinig bewijs is dat oraal ingenomen silicium nadelige effecten heeft.

Een evaluatie van de inhalatieroute is voor silicium niet beschikbaar.

## A.23 Strontium

In tabel A.23.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor strontium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.23.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor strontium.

Referentie	Oraal	Inhalatie
ATSDR (2004e)	Chronic-duration MRL	-
	Intermediate-duration MRL	x
	Acute-duration MRL	-

Er is naast stabiel strontium ook radioactief strontium (isotopen <sup>90</sup>Sr en <sup>89</sup>Sr), waarvan er oplosbare en onoplosbare varianten zijn. In de huidige inventarisatie richten we ons alleen op stabiel strontium.

In tabel A.23.2 zijn voor strontium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2004e). ATSDR leidt voor de orale route geen chronic-duration MRL af, omdat er beperkte humane data en geen chronische dierstudies beschikbaar zijn. ATSDR leidt wel een intermediate-duration MRL af gebaseerd op effecten op het skelet in ratten. Ook op basis van humane data worden effecten op het skelet als relevant effect geïdentificeerd.

Tabel A.23.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor strontium voor de orale route.

<b>Strontium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<b>Musculoskeletale effecten</b> (waaronder een abnormale verwijding van de 'cartilaginous epiphyseal plates of the long bones', gebrek aan botverkalking en abnormale afzetting van niet-gemineraleerde botmatrix of osteoïde)* in ratten.
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Musculoskeletale effecten als rachitis (verminderde kraakbeencalcificatie) en osteomalacie (verminderde botmineralisatie), vooral in kinderen.

\* Effecten zijn gerelateerd aan chemische gelijkheid van strontium met calcium en de remming van vitamine D metabolisme en calciumabsorptie in de darmen. Effecten zijn ernstiger in jonge ratten dan in volwassen ratten, omdat de incorporatie van strontium hoger is in jonge dieren.

Voor de inhalatieroute zijn géén doelorganen geïdentificeerd. ATSDR (2004e) stelt de inhalatietoxiciteit van puur stabiel strontium niet geschikt zijn voor een afleiding.

## A.24 Vanadium

In tabel A.24.1 is weergegeven of er gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid voor vanadium voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.24.1 Afgeleide gezondheidkundige grenswaarde(n) voor vanadium.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2012d)	Chronic-duration MRL	-	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	x

In tabel A.24.2 zijn voor vanadium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2012d). ATSDR leidt voor de orale route geen chronic-duration MRL af. Humane data waren niet beschikbaar en in de beschikbare dierstudies werden geen nadelige effecten waargenomen. Wel heeft ATSDR een intermediate-duration MRL voor de orale route afgeleid. De effecten die ATSDR daarvoor relevant acht zijn in de tabel hieronder opgenomen. Een kritisch effect kon niet worden geïdentificeerd.



Tabel A.24.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor vanadium voor de orale route.

<b>Vanadium: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	Hematologische effecten (afname in aantal erythrocyten).  Neurologische effecten (gedragsverandering).  *
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	Afname in lichaamsgewicht en -lengte pups. Hogere doseringen resulteerde in afname in overleving van de pups en malformaties en variaties (skelet en visceraal).  Afname groei van de foetus, toename resorpties, malformaties en variaties (skelet en visceraal).
<b>Mens</b>		**/****

\* Er zijn dierstudies waarin een verhoogde bloeddruk werd waargenomen. ATSDR stelt echter dat deze bevindingen niet consistent zijn, en een verhoogde bloeddruk werd ook niet waargenomen bij gezonde volwassenen. Dit effect is daarom hier niet meegenomen.

\*\* Er zijn studies die maagdarmklachten rapporteerden in niet-insuline afhankelijke diabetespatiënten, maar ATSDR stelt dat de maagdarmklachten waarschijnlijk veroorzaakt werden door bolus toediening van grote hoeveelheden. Deze effecten worden daarom niet meegenomen in de huidige inventarisatie.

\*\*\* ATSDR heeft voor de afleiding van de intermediate-duration orale MRL een humane studie als uitgangspunt genomen, met een NOAEL van 0,12 mg vanadium/kg/dag. Dit betreft de enige geteste dosering. In deze studie zijn hematologie en bloeddruk onderzocht; effecten op deze parameters werden echter niet waargenomen. Ondanks dat er geen effecten werden waargenomen, vond ATSDR de humane studie betrouwbaarder dan de dierstudies voor het afleiden van een MRL. Voor de huidige inventarisatie zijn op basis van de humane data effecten op de bloeddruk en hematologische veranderingen niet als (kritisch) effect beschouwd.

In tabel A.24.3 zijn voor vanadium de (sub)kritische effecten weergegeven voor de inhalatieroute, gebaseerd op ATSDR (2012d). ATSDR heeft haar chronic-duration MRL voor inhalatie van vanadium (specifiek vanadiumpentoxide) gebaseerd op respiratoire effecten in een 2-jaarstudie in ratten en muizen. Daarnaast zijn ook carcinogene effecten beschreven.

Tabel A.24.3 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor vanadium voor de inhalatieroute.

<b>Vanadium (vanadiumpentoxide): (sub)kritische effecten voor inhalatieroute</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	<b>Effecten op de luchtwegen</b> waaronder longen (toename in incidentie van hyperplasie van alveolair en bronchiaal epitheel), strottenhoofd (chronische inflammatie van de larynx, hyperplasie en <b>degeneratie van het epiglottis (strotklepje) epitheel</b> ) en neus (hyperplasie van slijmbekercel ('goblet cell')) in ratten en muizen.  Carcinogene effecten (longtumoren in ratten en muizen).
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		

## A.25 Zink

In tabel A.25.1 is weergegeven of er gezondheidskundige grenswaarden zijn afgeleid voor zink voor de orale en inhalatoire blootstellingsroute.

Tabel A.25.1 Afgeleide gezondheidskundige grenswaarde(n) voor zink.

Referentie	Oraal		Inhalatie	
	ATSDR (2005)	Chronic-duration MRL	x*	Chronic-duration MRL
	Intermediate-duration MRL	x	Intermediate-duration MRL	-
	Acute-duration MRL	-	Acute-duration MRL	-

\* ATSDR heeft de intermediate-duration MRL overgenomen als chronic-duration MRL.

In tabel A.25.2 zijn voor zink de (sub)kritische effecten weergegeven voor de orale route, gebaseerd op een evaluatie van ATSDR (2005). ATSDR heeft een intermediate-duration MRL afgeleid, gebaseerd op kopertekort, en deze geaccepteerd als de chronic-duration MRL.

Tabel A.25.2 Geïdentificeerde (sub)kritische effecten voor zink voor de orale route.

<b>Zink: (sub)kritische effecten voor orale route</b>		
<b>Dier</b>	(Sub)chronisch	
	Effecten op de vruchtbaarheid	
	Effecten op de ontwikkeling	
<b>Mens</b>		Hematologische effecten (anemie; als gevolg van kopertekort) bij langdurende hogere blootstelling.  <b>Kopertekort</b> resulterend in subklinische veranderingen in koper-gevoelige enzymen (waaronder afname activiteit erythrocyt superoxide dismutase (ESOD)) bij kortdurende lage blootstelling. *

\* ATSDR stelt dat het algehele effect van een verlaagde ESOD-activiteit op het vermogen van het lichaam om superoxide radicalen te ontgiften onduidelijk is. Ook andere enzymen (waaronder catalase en andere vormen van SOD) kunnen superoxide radicalen ontgiften. Er zijn ook subklinische veranderingen in ijzeropslag beschreven (wat blijkt uit afname in serum ferritine niveaus bij premenopauzale vrouwen), maar deze ziet ATSDR als niet-nadelig.

Voor de inhalatieroute zijn géén (sub)kritische effecten of doelorganen geïdentificeerd. ATSDR (2005) heeft geen MRL's (acute-, intermediate-, chronic-duration) afgeleid voor de inhalatieroute. De beschikbare data zijn beperkt. Er is één chronische inhalatiestudie met mensen, maar hier zijn blootstellingsniveaus niet gerapporteerd, wat de studie onbruikbaar maakt voor het afleiden van een MRL.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

juli 2024

De zorg voor morgen  
begint vandaag