



Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, Chroom-6 en CARC

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Onderzoeksplan WP5 Deelonderzoek I: Brononderzoek naar de schadelijke gezondheidseffec- ten van Chroom-6.

Auteurs:

Hessel, E. (RIVM)
Olthof, E. (RIVM)

Duur van onderzoek WP5:

1 jaar
Beoogde startdatum: 1 juni 2015
Beoogde einddatum: na afronding WP6

Inhoud:

Samenvatting onderzoeksplan.....	3
Publiekssamenvatting onderzoeksplan.....	4
1 Algemene inleiding.....	4
1.1 Organisatie van het onderzoek.....	4
1.2 Onderzoeksvragen.....	5
1.3 Uitvoering van het onderzoek.....	5
2 Doel van WP5 en onderzoeksplan.....	6
3 Onderzoeksvragen van WP5.....	7
3.1 Onderzoeksvragen Effecten.....	7
3.2 Onderzoeksvragen Risico.....	8
4 Methode.....	9
4.1 Deelproject 1.A: inventarisatie gerapporteerde aandoeningen en symptomen door belanghebbenden.....	11
4.2 Deelproject 1.B: Literatuuronderzoek gezondheidseffecten gerelateerd aan blootstelling Chroom-6.....	11
4.2.1 Gezondheidseffecten beschreven in rapporten van internationaal gerenommeerde onderzoekinstellingen (1.B.1).....	12
4.2.2 Gezondheidseffecten beschreven in de literatuur (1.B.2).....	14
4.3 Schrijven review.....	18
4.4 Up to date blijven.....	18
5 Producten.....	19
5.1 Deelproject 1.A.....	19
5.2 Deelproject 1.B.....	19

6	Vorbereidende activiteiten.....	19
6.1	Gerapporteerde aandoeningen / symptomen in kaart gebracht	19
6.2	Literatuursearch.....	20
7	Interactie met andere WP's	20
8	Beschrijving onderzoeksteam WP5	21
9	Begroting en tijdsplanning WP5.....	26
9.1	Tijdsplanning.....	26
9.2	Begroting	27
10	Referenties	29
	BIJLAGE I: Vastgestelde onderzoeksvragen door de Paritaire Commissie	30
	BIJLAGE II: Beschrijving consortium en werkpakketten (WP's)	36
	Bijlage III: gerapporteerde aandoeningen / symptomen door belanghebbenden tijdens de inventarisatiefase.....	38
	Bijlage IV: officiële rapporten van internationale instanties:.....	41
	Bijlage V: zoekstrategie literatuursearch	42
	Bijlage VI: kwaliteitscheck studies.....	44
	Bijlage VII: benodigde gegevens in Excel / Access als input voor WP6	45

Samenvatting onderzoeksplan

In werkpakket 5 (WP5) 'effecten' worden twee deelonderzoeken (I en II) uitwerkt in twee aparte projectplannen. Binnen het onderhavige projectplan wordt deelonderzoek I uitgewerkt. In deelonderzoek I zal met een uitgebreid wetenschappelijke brononderzoek bekeken worden voor welke effecten op de gezondheid er bekend is dat ze gerelateerd kunnen zijn aan blootstelling aan Chroom-6.

Voordat de individuele projectplannen zijn gestart heeft er een inventarisatiefase plaatsgevonden binnen het gehele "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC". De inventarisatiefase had als doel alle vragen te identificeren die bij de belanghebbenden (inclusief de (ex-) medewerkers van defensie) spelen, zo ook de vragen over aandoeningen / symptomen. Om uit te gaan van de vragen die bij de belanghebbenden spelen worden in dit project eerst alle aandoeningen en symptomen samengevat die door de belanghebbenden, inclusief (ex-)medewerkers van Defensie, zijn gerapporteerd tijdens deze inventarisatiefase (deelproject 1.A).

Daarna zal in kaart worden gebracht per gerapporteerde aandoening / symptoom wat er in de wetenschappelijke bronnen bekend is in relatie tot blootstelling aan chroom-6 (deelproject 1.B).

Dit onderzoek zal vanuit twee bronnen worden uitgevoerd.

1.B.1 rapporten van onderzoekinstellingen / commissies: gezondheidseffecten in relatie tot Chroom-6 blootstelling worden samengevat die al eerder zijn gepubliceerd in rapporten van onderzoekinstellingen / commissies. Daarbij wordt zo nodig een literatuur update gedaan vanaf het jaar van publicatie van het rapport.

1.B.2 primaire wetenschappelijke literatuur: een uitgebreide zoekstrategie in de primaire wetenschappelijke literatuur naar de relatie van Chroom-6 blootstelling voor de gezondheidseffecten die niet in de rapporten van de onderzoekinstellingen / commissies zijn beschreven, maar die wel zijn gerapporteerd door de belanghebbenden (deelproject 1A). Deze zoekstrategie zal vanuit een uitgebreide zoekstrategie naar gezondheidseffecten en Chroom 6 worden gedaan (1.B.2). Dat zegt iets over de mogelijke gezondheidseffecten in relatie tot Chroom-6.

Het volledige brononderzoek (deelproject 1.B.1 en 1.B.2) zal resulteren in een samenvattende tabel met de blootstelling-effect gegevens over de klachten (effecten). Dit zal worden aangevuld met andere gegevens uit de literatuur studies, zoals type studie (humaan of dierstudie), type blootstelling, de laagste dosering die een effect veroorzaakt heeft, mogelijke interactie met andere gevaarlijke stoffen, effecten van leefomgeving / genetische achtergrond. Dit zal als input dienen voor WP6 'risico defensie situatie'. WP6 zal met deze gegevens zo mogelijk een risicobeoordeling uitvoeren. De bevindingen van de gezondheidseffecten van deelonderzoek I van WP5 zullen in een review worden samengevat, mits ze voldoende aanvullende informatie opleveren t.o.v. de al eerder verschenen rapporten en literatuur.

Publiekssamenvatting onderzoeksplan

In dit projectplan wordt een van de twee deelprojecten van werkpakket 5 uitgewerkt. Er wordt onderzocht wat er bekend is over de symptomen /aandoeningen, die zijn gerapporteerd door belanghebbenden in de inventarisatiefase, in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de blootstelling aan Chroom-6. De bevindingen worden per type aandoening samengevat. Dit zal als input dienen voor WP6: risico defensie situatie.

1 Algemene inleiding

1.1 Organisatie van het onderzoek

Het ministerie van Defensie heeft aan het RIVM gevraagd om te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-) medewerkers van Defensie na gebruik van chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Chroomhoudende verf en CARC wordt door Defensie gebruikt om militaire voertuigen te behandelen tegen corrosie en chemische stoffen. De (ex-)medewerkers melden verschillende typen gezondheidsklachten, waarbij zij zich afvragen of die het gevolg zijn van de werkzaamheden met chroomhoudende verf en CARC. Vooral op POMS-locaties (Prepositioned Organisational Material Storages) van de NAVO werden deze stoffen gebruikt. De POMS-locaties bevinden zich in Brunssum, Eygelshoven, Vriezenveen, Coevorden en Ter Apel. Maar POMS-medewerkers zijn mogelijk ook aan andere gevaarlijke stoffen blootgesteld. Ook op andere locaties zijn chroomhoudende verf en CARC gebruikt, daarnaast zijn ook hier andere gevaarlijke stoffen gebruikt. Het onderzoek zal zich in eerste instantie richten op de POMS-locaties en op blootstelling aan chroom-6 en CARC. Het RIVM zal bij het onderzoek ook andere organisaties en onderzoekers met relevante kennis betrekken voor zover nodig om het onderzoek zorgvuldig uit te voeren. Het onderzoek wordt gecoördineerd door het RIVM en wordt uitgevoerd door een consortium van onderzoeksinstituten. Communicatie door het consortium over het onderzoek wordt gecoördineerd door en afgestemd met het RIVM. Het consortium krijgt vertrouwelijke informatie tot zijn beschikking. Door het deelnemen aan het consortium verbinden consortiumpartijen zich aan de toepasselijke regels omtrent geheimhouding die ook voor rijksambtenaren gelden. Elke consortiumpartij zal bij de uitvoer van het onderzoek de benodigde maatregelen nemen om de vertrouwelijkheid, beschikbaarheid en integriteit van gegevens te garanderen. De werkwijze van het consortium en de afspraken binnen het consortium worden beschreven in een consortium agreement. Het onderzoek wordt begeleid door een Paritaire Commissie bestaande uit vier vertegenwoordigers van zowel werkgevers- als werknemerszijde, een onafhankelijk voorzitter en een onafhankelijk (wetenschappelijk) expert. Het CAOP (Centrum Arbeidsverhoudingen OverheidsPersoneel) verzorgt het secretariaat van de Paritaire Commissie. Het onderzoek wordt getoetst door een inhoudelijke klankbordgroep. De resultaten zullen breed beschikbaar zijn, ook voor andere dan de consortium partijen.

1.2 Onderzoeksvragen

Alle (ex-)medewerkers van Defensie die zich hebben geregistreerd bij het CAOP of ABP zijn uitgenodigd om hun vragen door te geven voor het onderzoek. Ook andere belanghebbenden, zoals vakbonden, Defensie, register-experts, letselschade-advocaten, Onderzoeksraad voor de Veiligheid en Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, hebben hun vragen doorgegeven. Vragen zijn ook afkomstig uit de 12 informatiebijeenkomsten die in het najaar van 2014 en begin 2015 zijn georganiseerd voor (ex-)medewerkers.

Er zijn meer dan 1.000 vragen doorgegeven om te onderzoeken. Alle doorgegeven vragen zijn geanalyseerd en gebundeld in onderzoeksvragen. Tot nu toe heeft dat geleid tot het opstellen van 34 onderzoeksvragen.

Het RIVM heeft de lijst met onderzoeksvragen voor het "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC" voorgelegd aan de Paritaire Commissie vergadering van donderdag 11 juni 2015. Tijdens de Paritaire Commissie vergaderingen van donderdag 11 juni 2015 en van donderdag 9 juli 2015 is de lijst van onderzoeksvragen besproken.

De volledige lijst met onderzoeksvragen is bijgevoegd in bijlage I. Het vaststellen van onderzoeksvragen door de Paritaire Commissie is een belangrijke stap in het onderzoek omdat onderzoeksvragen de basis vormen voor de onderzoeksplannen en het onderzoek. De vastgestelde onderzoeksvragen geven aan welke vragen prioriteit hebben.

1.3 Uitvoering van het onderzoek

Het RIVM betreft ook andere onderzoeksinstituten met relevante kennis bij het onderzoek voor zover nodig om het onderzoek zorgvuldig uit te voeren. Het onderzoek wordt gecoördineerd door het RIVM en wordt uitgevoerd door een consortium van onderzoeksinstituten. Het consortium is ingericht op basis van de lijst van opgestelde onderzoeksvragen. De onderzoeksinstituten in het consortium hebben de relevante en aantoonbare expertise die nodig is voor het onderzoeken en beantwoorden van de vastgestelde onderzoeksvragen. Daarom vormt en coördineert het RIVM een onderzoeksconsortium. De verantwoordelijkheid bij het inrichten van het consortium ligt bij het RIVM. Het consortium ontwerpt en voert het onderzoek uit.

De consortium partijen zijn:

- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
- Universiteit Utrecht
- TNO (Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek)

Op basis van de lijst van onderzoeksvragen zijn een aantal zogenaamde werk pakketten (WP) ingericht voor het onderzoeken van bij elkaar horende onderzoeksvragen, zie bijlage II. Per WP is er een WP leider die verantwoordelijk is voor uitvoer van het onderzoek binnen het WP, en per WP zijn er een of meerdere trekkers die verantwoordelijk zijn voor de uitvoer van deelonderzoeken binnen het WP.

Onderzoeksvragen die door de Paritaire Commissie zijn vastgesteld worden door het consortium uitgewerkt in verschillende onderzoeksplannen per deelonderzoek (gebaseerd op de verschillende WP's).

2 Doel van WP5 en onderzoeksplan

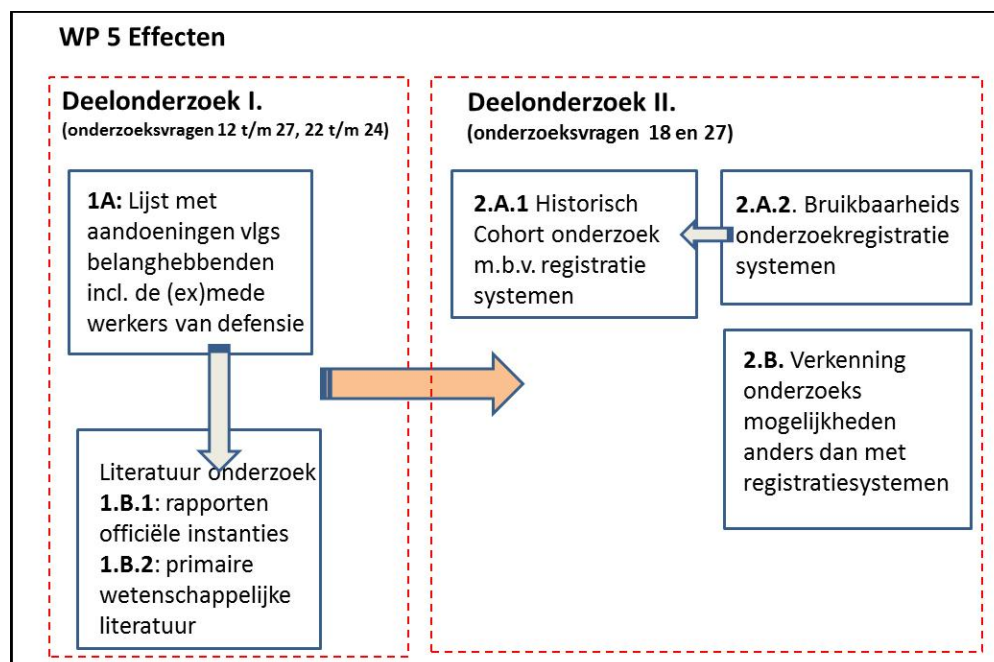
De onderzoeksvraag die in dit onderzoeksplan wordt beschreven valt onder Werkpakket 5 ("Effecten"). In dit werkpakket ligt de focus op de gezondheidseffecten van chroom-6 en/of CARC in algemene zin en Specifiek voor de (ex)-medewerkers van Defensie.

Binnen WP5 zullen er 2 deelonderzoeken worden uitgevoerd:

Deelonderzoek I. Beantwoording van de onderzoeksvragen 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23 en 24.

Deelonderzoek II. Beantwoording van vraag onderzoeksvragen 18 en 27.

De twee deelonderzoeken die elk uit verschillende onderdelen bestaan, zullen in aparte onderzoeksplannen worden uitgewerkt. In figuur 1 wordt een overzicht gegeven van de deelonderzoeken en de verschillende onderdelen en hun onderlinge samenhang. Het resultaat van deelproject 1A vormt input voor de zoekstrategie van het literatuuronderzoek dat wordt uitgevoerd in deelproject 1B. De resultaten van deelonderzoek I vormen een belangrijke input bij het bepalen van welke gezondheidseffecten zullen worden meegenomen in de verschillende onderdelen van deelonderzoek II. Ook moet deelproject I informatie opleveren over de tijd die zit tussen de blootstelling en het optreden van effecten, en informatie leveren over mogelijk verstorende variabelen die van belang is om mee te nemen in deelonderzoek II.



Figuur 1. Overzicht van de verschillende onderdelen van werkpakket 5 en hun onderlinge samenhang

Dit onderhavige onderzoeksplan richt zich op deelonderzoek (I) van WP5. Er zal een wetenschappelijk literatuuronderzoek worden uitgevoerd over welke gezondheidseffecten gerelateerd (kunnen) zijn aan Chroom-6 en/of CARC blootstelling. Dit huidige projectplan richt zich alleen op de effecten na blootstelling aan Chroom-6 en niet aan CARC. Afhankelijk van de resultaten van WP3 'algemene vragen Chroom-6 en / of CARC' waarin wordt onderzocht: 'wat is CARC?' kan in de toekomst een nieuw onderzoeksplan worden geschreven voor componenten van CARC. Dit plan zal dan opnieuw worden voorgelegd aan de inhoudelijke klankbordgroep en de paritaire commissie.

3 Onderzoeksvragen van WP5

De onderzoeksvragen staan hieronder en in bijlage I geformuleerd. Het overkoepelende doel van dit deelonderzoek naar aanleiding van deze vragen is: 1) welke aandoeningen / symptomen zijn door belanghebbenden gerapporteerd in de inventarisatiefase en 2) welke effecten op de gezondheid kunnen gerelateerd zijn aan blootstelling aan Chroom-6 en wat is de blootstellings-effect relatie? Bij het beantwoorden van deze vraag zullen de volgende punten ook aan bod komen: 1) de gezondheidseffecten op het nageslacht, 2) de effecten of interactie met van leefstijlfactoren, genetische achtergrond en leefomgeving, 3) de tijdsduur tussen blootstelling en het openbaren van de ziekte, 4) interactie met andere gevaarlijke stoffen.

3.1 Onderzoeksvragen Effecten

Algemene vragen (deelproject I literatuuronderzoek)

Welke effecten op de gezondheid zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC? En wat is de tijdsduur tussen blootstelling aan chroom-6 en/of CARC en openbaren van de effecten op de gezondheid?

- 12 Welke effecten op de gezondheid zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC? En wat is de tijdsduur tussen blootstelling aan chroom-6 en/of CARC en openbaren van de effecten op de gezondheid?
- 13 In hoeverre zijn er nog onvolledigheden in de kennis en informatie met betrekking tot effecten op de gezondheid en relatie met blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
- 14 Welke effecten op de gezondheid voor familieleden en nageslacht zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
- 15 Welke zeer vroege effecten op de gezondheid zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
- 16 Is er bij een relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC sprake van een interactie met leefomgeving, levensstijl en genetische achtergrond (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?
- 17 Is er bij een relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC sprake van een interactie met andere gevaarlijke stoffen?

Vragen mbt Defensie situatie (deelproject II)

- 18 Welke effecten op de gezondheid worden er gerapporteerd door (ex-) medewerkers van Defensie (gespecificeerd voor locatie, functie, werkzaamheden, werkomstandigheden, blootstellingsduur, tijdsperiode)?

3.2 Onderzoeksvragen Risico

Algemene vragen (deelproject I literatuuronderzoek)

- 22 Hoe ziet de blootstelling-effect relatie eruit voor de effecten op de gezondheid die gerelateerd zijn aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
- 23 Zijn er blootstellingen aan andere gevaarlijke stoffen die mogelijk deze relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC beïnvloeden? Zo ja, hoe ziet de blootstelling-effect relatie eruit voor de effecten op de gezondheid die gerelateerd zijn aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC in combinatie met de blootstelling aan die andere gevaarlijke stoffen?
- 24 Beïnvloedt leefomgeving, levensstijl of genetische achtergrond (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht) deze relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC? Zo ja, hoe ziet de blootstelling-effect relatie eruit voor de effecten op de gezondheid die gerelateerd zijn aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC in combinatie met leefomgeving, levensstijl of genetische achtergrond (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?

Herformulering onderzoeksvragen

Het verschil tussen de vragen over effecten en risico is minimaal (dit geldt voor vraag 16 -24; vraag 12-22 en vraag 17-23). Aanvullend daarop is er eigenlijk één overkoepelende onderzoeksvraag die wordt onderzocht in dit project: welke effecten op de gezondheid kunnen gerelateerd zijn aan blootstelling aan chroom-6 en wat is de blootstellings-effect relatie? (Deze vraag omvat onderzoeksvraag 12, 13, 15 en 22 mits je onder de effecten de zeer vroege en de langere termijn effecten verstaat (vraag 15). En als alle beschikbare informatie wordt samenvat, zoals nu het plan is, dan zul je ook de hiaten in de kennis adresseren (vraag 13)).

De overkoepelende onderzoeksvraag wordt beantwoord in deelonderzoek 1.B.2 aan de hand van de aandoeningen en symptomen die door de belanghebbende zijn benoemd in deelonderzoek 1.B.1. Bij het beantwoorden van de vraag uit deelonderzoek 1.B.2 moet ook rekening worden gehouden met eventueel andere factoren die de effecten op de gezondheid van Chroom-6 kunnen beïnvloeden (denk daarbij o.a. aan leefstijl, andere gevaarlijke stoffen (onderzoeksvraag 14,16,17,23,24). Deze factoren zijn nu weergegeven in subvragen van de hergeformuleerde onderzoeksvraag 2 a-d hieronder)). Dit leidt tot onderstaande onderzoeksvragen:

Onderzoeksvragen:

- 1) welke aandoeningen / symptomen worden door belanghebbenden gerapporteerd in de inventarisatiefase (deelonderzoek 1.B.1)?*
- 2) welke effecten op de gezondheid kunnen zijn gerelateerd aan blootstelling aan Chroom-6 en wat is de blootstellings-effect relatie (deelon-*

derzoek 1.B.2)? Bij het beantwoorden van vraag 2 zullen de volgende aanvullende punten worden meegenomen:

- a) de gezondheidseffecten op het nageslacht en de familieleden,
- b) de effecten of interactie met van leefstijlfactoren, genetische achtergrond en leefomgeving,
- c) de tijdsduur tussen blootstelling en het openbaren van de ziekte,
- d) interactie met andere gevaarlijke stoffen.

4 Methode

Dit onderhavige onderzoeksplan bestaat uit twee deelprojecten. De opzet van het onderzoek is systematisch weergegeven in figuur 2 en gaat uit van de gezondheidseffecten. In dit stappenplan zullen eerst de deelprojecten kort worden besproken en daarna zal in het volgende hoofdstukken meer in detail worden uitgewerkt wat de verder te nemen stappen zijn per deelproject.

Deelproject 1.A: Aandoeningen en symptomen gerapporteerd door belanghebbenden in kaart brengen

In dit deelproject worden alle aandoeningen en symptomen die door de alle belanghebbenden, inclusief (ex-)medewerkers van Defensie, zijn gerapporteerd tijdens het inventariseren van vragen van alle belanghebbenden, in kaart gebracht.

De genoemde gezondheidsproblemen door belanghebbenden tijdens de vraag inventarisatiefase worden samengevat door een lijst te maken van alle gerapporteerde aandoeningen en symptomen. De aandoeningen en symptomen worden geclusterd en gebundeld (m.b.t. type klacht) en door experts (artsen) geanalyseerd (voorbeeld zie bijlage III).

Deelproject 1.B: Literatuuronderzoek naar de gezondheidseffecten gerelateerd aan blootstelling aan Chroom-6.

In dit deelproject zal alle informatie die bekend is in de literatuur over blootstelling aan Chroom-6 en de (mogelijke) gerelateerde gezondheidseffecten worden samengevat inclusief de blootstellings-effect relatie. De gegevens uit de studies zullen op kwaliteit worden beoordeeld en de gegevens per gerapporteerde aandoening/klacht uit deelproject A worden samengevat in een tabel worden. Deze tabel zal als input dienen voor WP6 'risico defensie situatie'.

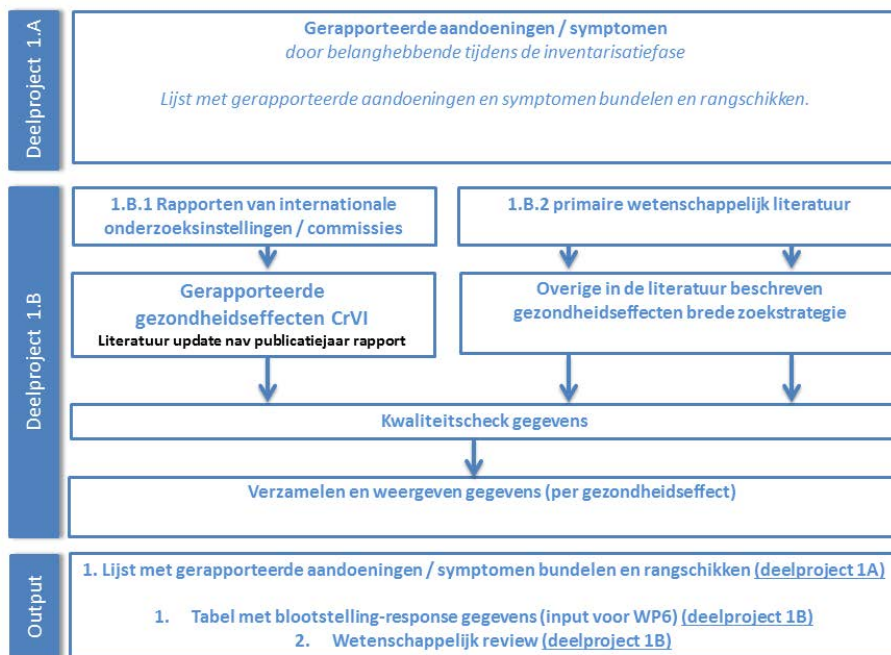
Deelproject 1.B gaat uit van gezondheidsproblemen en zal worden onderverdeeld in 2 stappen. De gerapporteerde aandoeningen / symptomen (gezondheidsproblemen) uit deelproject A zullen als basis dienen.

1.B.1 Alle gezondheidsproblemen weergegeven die beschreven staan in rapporten van internationale onderzoeksinstellingen / commissies die al eerder de effecten van blootstelling aan Chroom-6 hebben geëvalueerd (instanties zijn samengevat in bijlage IV en worden door betrokken experts gedefinieerd en zo nodig aangevuld).

1.B.2 Gezondheidsproblemen (aandoeningen / symptomen) uit deelproject A onderzoeken die niet staan beschreven in de rapporten van de internationaal onderzoeksinstellingen / commissies, maar waarbij aan de

hand van primaire wetenschappelijke literatuuronderzoek een (mogelijke) relatie met Chroom-6 blootstelling kan worden weergegeven. Brede zoekstrategie voor Chroom-6 en gezondheidseffecten waarbij zowel relevante humane studies en dierexperimentele studies worden geïncludeerd. De studies zullen worden onderverdeeld in het type gezondheidseffect dat wordt beschreven. In deze fase kunnen er ook gezondheidseffecten worden gevonden die (mogelijk) gerelateerd zijn aan Chroom-6 blootstelling, maar die niet door belanghebbenden zijn gerapporteerd. Deze effecten zullen ook worden meegenomen in de resultaten.

Deelproject 1.A en deelproject 1.B zullen in de volgende hoofdstukken in meer detail worden uitgewerkt.



Figuur 2: Overzicht WP5 (deelonderzoek I) bestaande uit twee deelprojecten. Deelproject A is het in kaart brengen van de gerapporteerde aandoeningen en symptomen door belanghebbenden tijdens de inventarisatiefase. Deelproject B bestaat uit een bronnen onderzoek om in kaart te brengen wat er bekend is in de literatuur over de aandoeningen (mogelijk) gerelateerd aan Chroom-6 blootstelling. Dit deelproject bestaat uit twee fases en gebruikt de lijst met gerapporteerde aandoeningen uit deelproject A als input: fase 1.B.1 informatie verzamelen over de gezondheidseffecten (blootstelling-effect) in relatie met chroom-6 blootstelling die zijn geëvalueerd en gerapporteerd in de rapporten van internationale onderzoeksinstanties / commissies, fase 1.B.2 met een literatuuronderzoek (zoekstrategie) uitzoeken welke andere gezondheidseffecten gerelateerd kunnen zijn aan blootstelling aan Chroom-6.

4.1 Deelproject 1.A: inventarisatie gerapporteerde aandoeningen en symptomen door belanghebbenden

In dit deelproject wordt de vraag beantwoord welke aandoeningen en symptomen er worden benoemd door de belanghebbenden (inclusief de (ex-) medewerkers van Defensie) in de inventarisatiefase. Deze aandoeningen / symptomen kunnen zijn gerapporteerd tijdens de focusgroepen of in de online survey die zijn gehouden onder de (ex-) medewerkers van defensie, maar ook via andere communicatiebronnen, zoals tijdens interviews, via de mail of via de informatie verstrekking met andere belanghebbenden.

In de online survey is de volgende vraag gesteld: Welke vragen heeft u die het RIVM zou moeten onderzoeken en beantwoorden? Heeft u een vraag over bepaalde ziekten of gezondheidsklachten? Zo ja, welke vragen en welke ziekten en gezondheidsklachten? Vergelijkbare vragen zijn gesteld in de focusgroepen en via de andere communicatiebronnen.

De genoemde aandoeningen / symptomen in deze inventarisatiefase worden samengevat door een lijst te maken van alle gerapporteerde aandoeningen / symptomen. De aandoeningen worden geclusterd en gebundeld (m.b.t type klacht) als dat mogelijk is en door experts (artsen) geanalyseerd.

Door deze benadering wordt er uitgegaan van de vragen die belanghebbenden, inclusief de (ex-) medewerkers van defensie, hebben over de aandoeningen / symptomen. Door de manier van vraagstelling gaat dit alleen over de aandoeningen / symptomen waar de medewerkers vragen over hebben en niet over gezondheidsproblemen die ze ook daadwerkelijk zelf hoeven te hebben. De (ex-) medewerkers hoeven dus niet altijd gediagnostiseerd te zijn voor deze gerapporteerde aandoening door een arts. Gedurende het gehele project zullen de nieuw gerapporteerde en binnengekomen aandoeningen / symptomen worden verwerkt en de lijst met gezondheidsproblemen zal aan de hand daarvan worden ge-update.

4.2 Deelproject 1.B: Literatuuronderzoek gezondheidseffecten gerelateerd aan blootstelling Chroom-6

In deelproject 1.B wordt op basis van wetenschappelijk literatuuronderzoek een overzicht gegeven van gerapporteerde gezondheidseffecten en gezondheidsrisico's van blootstelling aan Chroom-6. Per gerapporteerde ziektebeeld en per literatuurstudie zal, zo mogelijk, een blootstellings-effect relatie worden weergegeven in een tabel. De gegevens die uit de literatuur worden gehaald zijn samengevat in paragraaf 4.2.1 en 4.2.2 en bijlage VII (kopje verzamelen en weergeven van de gegevens). Om alle onderdelen uit de onderzoeksvragen mee te nemen zullen de volgende punten worden geïncludeerd in de tabel, mits ze worden beschreven: 1) de gezondheidseffecten op het nageslacht zullen als aparte aandoening worden beschreven (reproductietoxiciteit studies), 2) de effecten of interactie met leefstijlfactoren, genetische achtergrond en leefomgeving worden gerapporteerd in de tabel, 3) de tijdsduur tussen blootstelling en het openbaren van de ziekte wordt gerapporteerde, 4) interactie met andere

gevaarlijke stoffen. Per studie zal er een kwaliteitscheck plaatsvinden voor ze in de tabel worden geïncludeerd. De tabel zal als input dienen voor WP6 'Risico defensie situatie'.

In dit onderzoeksplan zal gewerkt worden vanuit de aandoeningen / symptomen die zijn gerapporteerd door de belanghebbenden in deelproject 1.A, bijlage III). Als er in de literatuur (deelproject B) nog andere gezondheidseffecten worden gevonden die niet door de medewerkers zijn genoemd, dan zullen die wel worden geïncludeerd in de overzichtstabel die als output dient van WP6. Dit om een zo volledig mogelijk overzicht te geven van alle beschikbare kennis.

4.2.1 *Gezondheidseffecten beschreven in rapporten van internationale onderzoeksinstituten / commissies (1.B.1)*

Verzamelen van de gegevens bestaat uit verschillende fases:

- Rapporten verzamelen.
- Kwaliteitscheck uitvoeren per rapport / artikel en de relevante artikelen doornemen
- Update van de literatuur vanaf het jaartal van de publicatie van het rapport
- Verzamelen en weergeven van de gegevens uit de rapporten en alle gegevens bundelen (dubbele studies verwijderen).

Weight of Evidence / 'Hazard assessment' per gezondheidseffect van alle beschikbare studies.

Rapporten verzamelen van internationale onderzoeksinstituten / commissies.

Van belang is om alle rapporten te includeren die door officiële instanties zijn gepubliceerd die de gezondheidseffecten in relatie tot blootstelling aan Chroom-6 hebben geëvalueerd met een panel van experts. Betrokken experts (toxicologen en epidemiologen) worden gevraagd welke officiële instanties zij kennen die rapporten uitbrengen die mogelijk van belang kunnen zijn voor dit onderzoek (zie bijlage IV voor een overzicht van de huidige instanties).

Kwaliteitscheck uitvoeren

De hierboven genoemde rapporten zijn opgesteld door een expertgroep binnen deze internationale onderzoeksinstantie / commissies en zij hebben al een kwaliteitscheck gedaan voordat de studies werden geïncludeerd in het rapport. Er kan vanuit gegaan worden dat de kwaliteit van de rapporten goed is. Toch zal er nog een kwaliteitscheck plaatsvinden om feeling met de gegevens te krijgen en zeker te zijn dat we de gegevens kunnen gebruiken. Dit houdt in dat voor de relevante studies het originele artikel wordt geraadpleegd om te kijken welke gegevens zijn overgenomen en of er nog gegevens in de artikelen worden besproken die buiten de scope van het rapport zijn, maar binnen de scope van dit project.

Missende literatuur toevoegen

Er zal een literatuur update worden gedaan vanaf het jaartal dat het rapport zijn zoekstrategie heeft uitgevoerd. Dit kan op twee manieren worden gedaan: 1) dezelfde zoektermen gebruiken als voor het rapport is

gedaan en/of 2) de artikelen van het beschreven gezondheidseffect uit het rapport uit deelproject 1.B.2 (paragraaf 4.2.2) gebruiken.

Verzamelen en weergeven van de gegevens

Aan het einde van dit deelproject wordt er een tabel gegenereerd die alle beschreven relevante (kritische) blootstellings-effect relaties weergeeft voor een gezondheidseffect en Chroom-6. De gegevens worden verzameld en systematisch weergegeven in een tabel in Excell of Access.

De dataextractie zal worden gedaan door middel van tevoren opgestelde lijst van benodigde gegevens (zie hieronder en bijlage VII). Dit zal leiden tot het systematisch weergeven van de studiegegevens uit de literatuur in een tabel vorm die gebruikt kan worden voor de analyse of interpretatie van de gegevens in WP6 'risico defensie situatie'. Onderstaande gegevens zullen worden geïncorporeerd in de tabel, mits ze beschikbaar zijn.

Humane data (voorbeeld, zie tabel 1 bijlage VII):

- Gezondheidseffect Achtergrondincidentie en -prevalentie
- Werkingsmechanisme
- Aantal blootgestelden
- Studiepopulatie
- Type blootstelling (blootstellingsroute): oraal, dermaal, inhalatoir
- Vorm van Chroom
- Chroom-6 verbinding
- Concentratie/frequentie/duur blootstelling
- NOAEL, LOAEL (effect level)
- Dosis-respons relatie
- Beschreven interactie met leefstijl, leefomgeving, andere gevaarlijke stoffen, genetische achtergrond
- Publicatiedatum
- Literatuurverwijzing (link)

Dierexperimentele data:

- Gerapporteerde effecten benoemen
- Species (en eventueel geslacht)
- Soort chroom-6 verbinding
- Aantal blootgestelde dieren (eventueel per geslacht en per blootstellingsgroep)
- Alle geteste concentraties/doseringen (aanwezigheid controlegroep),
- Blootstellingsroute
- Frequentie en duur blootstelling
- NOAEL of LOAEL
- Dosis-response relatie voor ieder effect (eventueel per geslacht) Publicatiedatum
- Literatuurverwijzing (link)

Weight of Evidence / Hazard assessment per gezondheidseffect

Dit deel zal worden uitgevoerd door een groep van experts. Deze groep experts bestaat uit artsen, bedrijfsartsen, toxicologen (immuuntoxicoloog, reproductietoxicoloog en een genotoxiciteitstoxicoloog) en epi-

miologen (in het projectteam aangegeven als adviseur). Zij zullen de tabel met de studies uit de rapporten aangevuld met een literatuurupdate en de benodigde gegevens per studie als uitgangspunt gebruiken om te beoordelen of een schadelijk effect gerelateerd kan worden aan blootstelling aan Chroom-6. Daarbij zullen ze de eventuele opmerkingen over de kwaliteit van de studies in overweging nemen. De hazard assessment van de rapporten zal als uitgangspunt dienen. Gegevens van publicaties die zijn verschenen nadat het rapport was uitgekomen, zullen worden gebruikt om de hazard assessment aan te vullen en zo nodig bij te stellen.

De weging vindt plaats aan de hand van de type studies:

1. Epidemiologische studies: is er een associatie gevonden in mensen.
2. Toxicologische studies (in vivo): is er een causaliteit aangetoond in dierstudies en ondersteunt dit de humane studies.
3. Toxicologische studies (in vitro) zegt iets over het mechanisme. Dit kan eventueel aan de hand van een discussie bijdragen aan eventuele biologische plausibiliteit om iets te zeggen over mogelijke schadelijke effecten met een vergelijkbaar mechanisme (maar dat heeft geen prioriteit)

Aan de hand van de beschikbare studies en de beschreven dosis-response relatie inclusief de kwaliteit van de studies zal worden bepaald bij welke dosering er een schadelijke gezondheidseffect zou kunnen optreden. Dit wordt toegevoegd aan de tabel en is de input voor WP6.

4.2.2 Gezondheidseffecten beschreven in de literatuur (1.B.2)

Nadat deelproject 1.B.1 is afgerond zal er met een primaire wetenschappelijk literatuuronderzoek worden onderzocht wat er in de literatuur bekend is over blootstelling aan chroom-6 en de mogelijke relatie met de aandoeningen / symptomen die wel in deelproject A zijn gerapporteerd door belanghebbenden, maar die niet in 1.B.1 zijn beschreven. Hiervoor wordt een uitgebreide literatuursearch gedaan. Uitgaande van de gezondheidseffecten zal worden bepaald of de studies nog verder wordt gelezen en of er nog een blootstellings-effect relatie wordt meegenomen.

Uitgebreide literatuurstudie: humane en dierstudies.

Literatuur studies verzamelen

In deelproject 1.B.2 (zie Figuur 2) is het van belang om alle relevante artikelen boven tafel te krijgen die antwoord kunnen geven op de vraagstelling: welke effecten op de gezondheid kunnen gerelateerd zijn aan blootstelling aan Chroom-6 en wat is de blootstellings-effect relatie? Hiervoor is het belangrijk de zoektermen goed af te stemmen, maar ook om de juiste databanken te definiëren. Binnen het RIVM is er expertise op dit gebied en een informatiespecialist van de bibliotheek heeft deze zoekstrategie uitgevoerd (voorbeeld zoekstrategie in Medline bijlage V). De uiteindelijke zoekstrategie zijn de zoektermen die alle varianten van Chroom-6 dekken gecombineerd voor de termen gelinkt aan gezondheidseffecten, blootstelling en risico. Hieronder worden de belangrijkste termen en de gebruikte databanken samengevat.

In deelproject 1.B.2 zal een uitgebreid literatuuronderzoek worden gedaan naar de gezondheidseffecten van Chroom-6. Mochten er gezondheidseffecten worden beschreven (mogelijk) gerelateerd aan Chroom-6 blootstelling in de wetenschappelijke literatuur, die niet voorkomen in de vragen van de medewerkers, dan zullen die worden opgepikt in dit deel van het onderzoek

Zoektermen

Voorbeeld uitgebreide zoekstrategie zie Bijlage V.

Chroom 6:

Chromium gecombineerd met 6/ VI/ hexavalent/ compounds

Gezondheidseffecten, blootstelling en risico

- Occupational diseases
- Occupational exposure
- Environmental health
- Environmental exposure
- Chronic disease
- Maximum allowable concentration
- Risk
- Risk assessment
- Accidents
- Hazardous substances

Informatiebronnen definiëren:

Databanken

- Ovid MEDLINE (inclusief Pubmed)
- Ovid EMBASE
- Scopus
- Toxicology Literature Online (TOXLINE)

Studies die geïdentificeerd zijn met de zoekstrategie, zoals die hierboven is beschreven, zullen worden gescreend om zo de studies te selecteren die relevant zijn voor het beantwoorden van onderzoeksvragen. Deze selectie en screening zal in twee stappen gebeuren: stap 1 binnen deelproject 1.B.2a het screenen van titels en abstracts, dit zal worden gedaan door middel van inclusie en exclusie criteria (zie hieronder). De studies die worden geïncludeerd in stap 1 binnen deelproject 1.B.2a zullen doorgaan naar stap 2. In stap 2 wordt de volledige tekst van de artikelen gescreend om de kwaliteit en de bruikbaarheid van de studies te bepalen (criteria zie bijlage VI) en daarna worden de data in een Excel / Access tabel gezet.

Stap 1: screenen van titels en abstracts die relevant zijn voor de onderzoeksvragen (door middel van inclusie en exclusie criteria).

In deze fase worden de eerste artikelen geselecteerd, die relevant zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden. Dit wordt gedaan door de abstracts en titels te screenen. Selectie wordt gedaan in Endnote. Voor elk artikel uit de zoekstrategie zal duidelijk worden gemaakt op basis van welke informatie het artikel is geïncludeerd of geëxcludeerd. Zo is te zien hoe een artikel is gescreend. De abstracts en titels zullen worden ge-

screend voor relevantie met de selectiecriteria, zoals hieronder beschreven. De geïncludeerde artikelen zullen uiteindelijk worden onderverdeeld in humane studies en dierstudies en per gezondheidseffect als dat mogelijk is. Zo mogelijk worden ze daarna nog opgesplitst in type blootstelling (inhalatoir, oraal of dermaal).

Inclusie criteria

- Gepubliceerde wetenschappelijke artikelen of wetenschappelijke artikelen die 'in press' zijn vanaf 2011 - heden. Gezien het feit dat er rapporten zijn gepubliceerd tot aan 2012 (zoals ATSDR) die alle gezondheidseffecten in kaart hebben gebracht zal de zoekstrategie zich focussen vanaf 2011.
- Artikel beschrijft belangrijke elementen die relevant zijn voor de onderzoeksvraag: Gezondheidseffecten / risico veroorzaakt door blootstelling aan Chroom VI
 - Humane Epidemiologie
 - Humane toxicologie studies
 - Dier toxicologie studies
 - Overige studies zoals *in vitro* studies over het werkingsmechanisme

Exclusie criteria

- Dubbele publicaties
- Taal: andere taal dan Nederlands, Engels of Duits
- Studies die Chroom-6 blootstelling, risico en/of gezondheidseffecten niet beschrijven
- Studies die de effecten van Chroom supplementen beschrijven
- Studies die de effecten van Medische hulpmiddelen die Chroom bevatten beschrijven.

Onderverdeling studies in gezondheidseffect / adverse effect

De humane studies zullen worden opgesplitst per beschreven gezondheidseffect. De dierstudies zullen worden opgesplitst per adverse effect.

Onderverdeling studies in type blootstelling:

- Inhalatoir
- Oraal
- Dermaal
- Mix van type blootstelling

Stap 2: screenen van volledige tekst van de artikelen inclusief het definiëren van studie karakteristieken.

Kwaliteitscheck per studie

De inclusie en exclusie criteria die niet geëvalueerd konden worden aan de hand van alleen de abstracts en titels zullen eerst worden gescreend met de volledige tekst van de artikelen. Zo nodig worden er nog artikelen geëxcludeerd. Vervolgens zullen de geïncludeerde studies gescreend worden op kwaliteit. Hiervoor worden gegevens verzameld die zijn samengevat in bijlage VI, deze officiële kwaliteit check (PICOS/PECOS benadering) wordt gebruikt normaal gesproken gebruikt voor systematische reviews (Liberati et al., 2009, EFSA et al., 2010, NTP 2015). Aan de hand van die

gegevens wordt bepaald of alle informatie is meegenomen in de studie, wat de betrouwbaarheid van de resultaten weergeeft. In het geval dat niet alle informatie is meegenomen, waardoor er een risico tot bias is van de uitkomsten, dan zal er een opmerking gemaakt worden in de tabel bij de studie worden. De studie wordt dan niet geëxcludeerd, maar dit zal worden meegenomen in de Weight of Evidence (zie hieronder)

Verzamelen en weergeven van de gegevens

Dataextractie zal worden uitgevoerd voor de studies en de gezondheidseffecten die zijn geïncludeerd en gedefinieerd zijn als relevant. De dataextractie zal worden gedaan door middel van tevoren opgestelde lijst van benodigde gegevens en samengevat in Excel of Access (zie hieronder). Dit zal leiden tot het systematisch weergeven van de studiegegevens uit de literatuur in een tabel vorm die gebruikt kan worden voor de analyse of interpretatie van de gegevens in WP6 'risico defensie situatie'.

Humane data (voorbeeld, zie tabel 1 bijlage VII):

- Gezondheidseffect Achtergrondincidentie en -prevalentie
- Werkingsmechanisme
- Aantal blootgestelden
- Studiepopulatie
- Type blootstelling (blootstellingsroute): oraal, dermaal, inhalatoir
- Vorm van Chroom
- Chroom-6 verbinding
- Concentratie/frequentie/duur blootstelling
- NOAEL, LOAEL (effect level)
- Dosis-respons relatie
- Beschreven interactie met leefstijl, leefomgeving, andere gevaarlijke stoffen, genetische achtergrond
- Publicatiedatum
- Literatuurverwijzing (link)

Dierexperimentele data:

- Gerapporteerde effecten benoemen
- Species (en eventueel geslacht)
- Soort chroom-6 verbinding
- Aantal blootgestelde dieren (eventueel per geslacht en per blootstellingsgroep)
- Alle geteste concentraties/doseringen (aanwezigheid controlegroep),
- Blootstellingsroute
- Frequentie en duur blootstelling
- NOAEL of LOAEL
- Dosis-response relatie voor ieder effect (eventueel per geslacht) Publicatiedatum
- Literatuurverwijzing (link)

Weight of Evidence / Hazard assessment per gezondheidseffect

Dit deel zal worden uitgevoerd door een groep van experts. Deze groep experts bestaat uit artsen, bedrijfsartsen, toxicologen (immuuntoxicoloog, reproductietoxicoloog en een genotoxiciteitstoxicoloog) en epidemiologen (in het projectteam aangegeven als adviseur). Zij zullen de ta-

bel met de studies uit de literatuurupdate en de benodigde gegevens per studie als uitgangspunt gebruiken om te beoordelen of een schadelijk effect gerelateerd kan worden aan blootstelling aan Chroom-6. Daarbij zullen ze de eventuele opmerkingen over de kwaliteit van de studies in overweging nemen.

De weging vindt plaats aan de hand van de type studies:

1. Epidemiologische studies: is er een associatie gevonden in mensen.
2. Toxicologische studies (in vivo): is er een causaliteit aangetoond in dierstudies en ondersteunt dit de humane studies.
3. Toxicologische studies (in vitro) zegt iets over het mechanisme. Dit kan eventueel aan de hand van een discussie bijdragen aan eventuele biologische plausibiliteit om iets te zeggen over mogelijke schadelijke effecten met een vergelijkbaar mechanisme (maar dat heeft geen prioriteit).

Aan de hand van de beschikbare studies en de beschreven dosis-response relatie inclusief de kwaliteit van de studies zal worden bepaald bij welke dosering er mogelijk een schadelijk gezondheidseffect zou kunnen optreden. Dit wordt toegevoegd aan de tabel en is de input voor WP6.

4.3 Schrijven review

In deelproject 1.B (zie figuur 2) zal de blootstelling, risico en gezondheidseffecten worden onderzocht van Chroom-6 inclusief een blootstelling-effect relatie die bekend zijn in de wetenschappelijke literatuur en dus onafhankelijk van de situatie bij defensie. De gegevens van de gezondheidseffecten zullen worden samengevat in een review mits ze voldoende aanvullende informatie opleveren t.o.v. de al eerder verschenen rapporten en literatuur. Dit review zal pas worden opgeleverd als de producten van WP6 'risico defensie situatie' zijn afgerond en opgeleverd en worden afgestemd met het projectteam van het onderzoek.

4.4 Up to date blijven

Gedurende de gehele periode van het project: "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, Chroom-6 en Carc" is het van belang om recente literatuur en ontwikkelingen rondom Chroom-6 en gezondheidseffecten te actualiseren. Op deze manier kan het rapport of de tabel aangepast worden volgens de laatste gegevens en de meest recente studies. Dit betekent dat als het rapport en/of de tabel af is, nog gezocht zal worden naar recente rapporten en studies over Chroom-6. Als deze verschijnen, dan zullen ze bij relevantie worden geïncorporeerd.

5 Producten

5.1 Deelproject 1.A

- Lijst met aandoeningen / symptomen gerapporteerd door belanghebbenden onderverdeeld in type aandoeningen / symptomen (input voor deelproject 1B en deelonderzoek 2 WP5).

5.2 Deelproject 1.B

- Tabel met resultaten van literatuur onderzoek naar de gezondheidseffecten en risico's van de blootstelling aan Chroom-6 inclusief een blootstelling-effect relatie. Deze tabel zal als input dienen voor WP6 'Risico Defensie Situatie'.
- Update van de tabel gedurende de hele tijdsperiode van het project: "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, Chroom-6 en Carc" met nieuwe literatuur.
- Afhankelijk van de gevonden gegevens een wetenschappelijk review met een literatuur onderzoek naar de gezondheidseffecten en risico's van de blootstelling aan Chroom-6 inclusief een blootstelling-effect relatie. Dit review zal pas worden opgeleverd als de producten van WP6 'risico defensie situatie' zijn afgerond en opgeleverd en worden afgestemd met het projectteam van het onderzoek.

6 Voorbereidende activiteiten

Ter voorbereiding op het uitwerken van de projectplannen is er al informatie verzameld die relevant kan zijn voor de deelprojecten van WP5.

6.1 Gerapporteerde aandoeningen / symptomen in kaart gebracht

Bij de voorbereidende activiteiten is de vraag beantwoord welke aandoeningen en symptomen er worden benoemd door de belanghebbenden (inclusief de (ex-) medewerkers van Defensie) in de inventarisatiefase. Deze aandoeningen / symptomen kunnen zijn gerapporteerd tijdens de focusgroepen of in de online survey die zijn gehouden onder de (ex-) medewerkers van defensie, maar ook via andere communicatiebronnen, zoals tijdens interviews, via de mail of via de informatie verstrekking met andere belanghebbenden.

In de online survey is de volgende vraag gesteld: Welke vragen heeft u die het RIVM zou moeten onderzoeken en beantwoorden? Heeft u een vraag over bepaalde ziekten of gezondheidsklachten? Zo ja, welke vragen en welke ziekten en gezondheidsklachten? Vergelijkbare vragen zijn gesteld in de focusgroepen en via de andere communicatiebronnen.

De genoemde aandoeningen / symptomen in deze inventarisatiefase worden samengevat door een lange lijst te maken van alle gerapporteerde aandoeningen / symptomen. De aandoeningen zijn geclusterd en gebun-

deld (m.b.t. type klacht) als dat mogelijk is en door experts (artsen) geanalyseerd (bijlage III).

6.2 Literatuursearch

In fase 1.B.2 zal een uitgebreid literatuuronderzoek worden gedaan. Omdat dit literatuuronderzoek eventueel ook input kan leveren voor andere WPs is de zoekstrategie al uitgevoerd (de zoekstrategie is te vinden in bijlage V en heeft geleid tot ca. 3000 artikelen). Er is een eerste screening gedaan om de relevante artikelen voor het gehele onderzoek te identificeren. De artikelen zijn gescreend op inclusie en exclusie criteria die beschreven staan in paragraaf 4.2.2. De artikelen worden opgesplitst zoals beschreven in paragraaf 4.2.2.

7 Interactie met andere WP's

Gegevens van andere WPs als input voor WP5 'literatuuronderzoek'.

De antwoorden op de onderzoeksvragen van WP3 'algemene vragen Chroom-6 en / of CARC' zullen zo nodig worden gebruikt als input voor WP5. Aan de hand van deze resultaten kan de literatuurstudie mogelijk worden uitgebreid.

Gegevens van WP5 'literatuuronderzoek' als input voor andere WPs

Resultaten van dit WP5 'effecten' samen met de resultaten van WP4 'blootstelling en producten Defensie situatie' zullen als input dienen voor WP6 'risico defensie situatie'. De beschikbare (kritische) studies inclusief de benodigde gegevens per studie (bijlage VII) en de dose response relatie worden per gezondheidseffect weergegeven in de tabel. Daarnaast wordt een 'Weight of Evidence' gedaan per gezondheidseffect en de hazard assessment. Dit geeft antwoord op de vraag: is er uit literatuurstudies een bewijs dat het gezondheidseffect veroorzaakt kan worden door blootstelling aan chroom-6 en zo ja bij vanaf welke dosering en /of blootstellingsduur? Dit totaaloverzicht geldt als input voor WP6. WP6 legt deze gegevens naast de blootstellingsberekeningen op de POMS locaties die door WP4 in kaart zijn gebracht. Dit leidt tot een risicobeoordeling voor de defensie situatie. Tussen WP4, 5 en 6 is nauwe samenwerking en afstemming. Tussentijdse resultaten van WP4 kunnen er bijvoorbeeld toe leiden dat wij de focus van de studie aanpassen. Bij de start van het project ligt in eerste instantie de focus op de rapporten van onderzoeksinstellingen, maar mocht blijken uit WP4 dat de blootstelling altijd zeer kort is geweest of dat het altijd gepaard is gegaan met een andere gevaarlijke stof, dan zal (mits dit mogelijk is) het literatuuronderzoek daar op aangepast worden.

WP8 'normen/recht op bescherming' zal de overzichtstabel en de datum van de publicaties van de studies (een van de benodigde gegevens die is toegevoegd aan de tabel) gebruiken om een tijdslijn maken wat er door de jaren heen bekend was in de wetenschappelijke literatuur over de gezondheidseffecten die Chroom-6 kan veroorzaken. Deze tijdslijn over de kennis van de gezondheidseffecten door de jaren heen zal als input dienen voor WP7 'medische testen / onderzoek'. Er kan dan in een tijdslijn wor-

den onderzocht welke medische testen / onderzoek er beschikbaar waren. .

8 Beschrijving onderzoeksteam WP5

Dit projectplan is een breed plan waarin zowel aandoeningen en symptomen worden gebundeld (deelproject 1.A) en waarvoor een uitgebreid literatuuronderzoek wordt gedaan (deelproject 1.B). Dit vergt kennis van verschillende experts.

Het is daarbij van belang om de aandoeningen en symptomen uit deelproject 1.A te bundelen (Hiervoor zijn Mark van Bruggen, MD, Marleen Kraaij, MD en Irma de Vries, MD betrokken als expert (arts) bij het deelonderzoek). Verder is het van belang om zowel epidemiologen te betrekken die de humane studies kunnen beoordelen als toxicologen die de dierstudies in combinatie met de humane studies kunnen beoordelen. Toxicologen met verschillende expertisegebieden zullen worden betrokken. De experts zullen in een gezamenlijke bijeenkomst betrokken zijn bij de uiteindelijke hazard assessment van Chroom-6 aan de hand van de beschikbare studies per gezondheidseffect en de dose-response relaties. Hierbij zal Gert van der Laan ook als adviseur optreden gezien zijn expertise (klinisch arbeidsgeneeskundige) en eerdere ervaringen met de hazard assessment van Chroom-6. De output van dit WP zal dienen als input voor WP6. Het is daarbij ook van belang om de betrokkenen uit WP6 binnen WP5 te consulteren om de output gedurende het project af te stemmen.

Dr. Ellen Hessel: exoertise inhoudelijk deskundige toxicologie, WP5-onderzoeksleider

Ellen Hessel is werkzaam als wetenschappelijk onderzoeker binnen het centrum gezondheidsbescherming van het RIVM. Zij is daar projectleider voor een project over Alternatieven voor Dierproeven. Daarnaast werkt zij inhoudelijk aan projecten over de risicobeoordeling van stoffen en het identificeren van test strategieën. Dit doet zij voornamelijk binnen de expertise van de reproductie toxicologie. Zij zal binnen het Chroom-6 onderzoek projectleider zijn van WP5 'literatuuronderzoek effecten' onder coördinatie van haar afdelingshoofd Jan van Benthem.

In 2010 is zij gepromoveerd aan de Universiteit Utrecht in de neurowetenschappen met als titel: Identification of febrile seizure susceptibility genes. Studies in mouse chromosome substitution strains and temporal lobe epilepsy patients. Binnen haar onderzoek heeft zij ervaring op gedaan naar de gen-omgevings interactie en het translationeel neurowetenschappelijk onderzoek. Zij heeft daarbij in vitro, dierexperimenteel en humaan onderzoek gecombineerd met als belangrijke vraag, wat kunnen dierstudies betekenen voor de ziektes bij de mens. Voordat ze begon bij het RIVM heeft Ellen een postdoc gedaan op dit onderwerp. Daarbij is zij projectleider binnen de epilepsieonderzoeksgroep geweest.

Dr. Evelyn Olthof: (expertise inhoudelijk deskundige toxicologie, lid onderzoeksteam)

Sinds 1 juli 2014 is Evelyn Olthof werkzaam als Wetenschappelijk onderzoeker binnen het centrum Gezondheidsbescherming van het RIVM te

Bilthoven. Hier is zij betrokken bij onder andere het schrijven van een test-strategie voor het identificeren van carcinogenen, bij een project naar drempelwaarden van non-genotoxische carcinogenen. Op 1 april 2010 begon zij onder begeleiding van Dr. Geert Wanten haar promotie-onderzoek getiteld "Complications in home parenteral nutrition patients: from lock solutions to lipids" bij de afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten in het Radboudumc te Nijmegen. Zij heeft haar proefschrift succesvol verdedigd op 21 september 2015.

Evelyn is in 2002 gestart met de studie Biomedische Wetenschappen aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. In maart 2008 studeerde zij af met het hoofdvak Pathobiologie en de bijvakken Geneesmiddelenonderzoek en Epidemiologie.

Dr. Yvonne Staal (expertise inhoudelijk deskundige toxicologie, lid onderzoeksteam)

Yvonne C.M. Staal, Ph.D., is een geregistreerd toxicoloog (ERT) en werkt sinds september 2015 als wetenschapper bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Zij heeft haar promotieonderzoek gedaan in de toxicogenomics bij de Universiteit Maastricht. Daarna heeft zij 8 jaar gewerkt als (inhalatie) toxicoloog bij TNO (Triskelion), waar ze studeleider was voor richtlijn toxicologie studies met inhalatoire blootstellingsroute. Ze was nauw betrokken bij ontwikkelingen in de (inhalatie) toxicologie, waaronder luchtblootstelling van in vitro modellen en de toxiciteit van nanomaterialen. Ze adviseerde klanten over hun toxiciteit teststrategie om te voldoen aan relevante wet- en regelgeving. Deze kennis en ervaring zet ze in bij het RIVM om de methoden voor het testen van de toxiciteit te vernieuwen, hieronder valt het ontwerpen en implementeren van proefdiervrije alternatieve methoden en moleculaire aanpak om op basis van werkingsmechanisme de toxicologie te begrijpen. Yvonne werkt voornamelijk aan mogelijkheden voor luchtblootstelling van in vitro modellen als alternatief voor in vivo inhalatiestudies, aan de schadelijkheid van de rook van diverse tabaksproducten en aan de toxiciteit van mengsels. Ze is lid van de 'Association for Inhalation Toxicologist' (AIT).

Rik Bogers (expertise epidemioloog, lid onderzoeksteam):

Rik Bogers werkt als epidemioloog bij het centrum voor Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid (DMG) van het RIVM. Daar houdt hij zich als projectleider en onderzoeker bezig met verschillende projecten op het gebied van omgeving en gezondheid. Dit betreft o.a. blootstelling aan bestrijdingsmiddelen, gezondheidseffecten van elektromagnetische velden en de kwaliteit van het binnenmilieu. Rik is gepromoveerd aan de Universiteit Maastricht op het ontwikkelen en valideren van voedselvragenlijsten met biomarkers in bloed. Voor het ministerie van Defensie heeft hij bij het RIVM onderzoek gedaan naar gezondheid van Balkanveteranen en het vóórkomen van zelfdoding onder uitgezonden militairen.

Dr. Elise van Kempen (expertise epidemioloog, lid onderzoeksteam):

Elise van Kempen is als onderzoekster werkzaam op het centrum voor Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid (DMG) van het RIVM. Daar heeft ze zich in de loop der jaren vooral bezig gehouden met onderzoek naar de gezondheidseffecten van de blootstelling aan omgevingslawaai. Dit heeft ondermeer geresulteerd in een proefschrift en diverse publicaties in we-

tenschappelijke tijdschriften en (inter)nationale congressen. Momenteel is ze als temporary advisor ook werkzaam voor de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). De laatste tijd is haar onderzoeksfocus meer gericht op de gezondheidseffecten van positieve omgevingskenmerken (stilte, groen). Tevens is ze als Copromotor betrokken bij het AVENUE-project. Als projectleider van projecten als TASTE en WAtsAP heeft ze ervaring met het coördineren van complexe en multidisciplinaire wetenschappelijke onderzoeken. Het in gesprek raken en blijven met burgers staat bij dit laatste project bovendien centraal. Elise is de onderzoeksleider van deelonderzoek II van Werkpakket 5.

Dr. Kelly Rijs: (expertise epidemioloog, lid onderzoeksteam)

Kelly Rijs is epidemioloog en gezondheidswetenschapper en werkt sinds 2014 in het centrum DMG van het RIVM. Zij werkte met name aan Zelfdoding onder veteranen maar heeft daarnaast ook literatuuronderzoek gedaan naar elektromagnetische velden (in arbeidssituaties) en gezondheid. Daarvoor werkte ze aan de Vrije Universiteit van Amsterdam waar ze promoveerde op het onderwerp arbeid en gezondheid onder oudere werknemers. Ook heeft ze daar gewerkt als veldwerkcoördinator, waarbij ze de verzameling van de gemeten medische gegevens bij 55-plussers coördineerde.

Mark van Bruggen (expertise arts medische milieukunde, adviseur):

Mark van Bruggen heeft na zijn artsen opleiding eerst enige jaren curatief gewerkt. Na 8 jaar heeft hij zich gespecialiseerd tot medisch milieukundige, aanvankelijk werkzaam bij de GGD Amsterdam en later bij het RIVM. Sinds hij daar werkt, heeft hij regelmatig te maken met verontruste burgers die zich tot de overheid wenden omdat ze bezorgd zijn over hun gezondheid en dat toeschrijven aan milieuverontreiniging. In het verleden was hij onder meer betrokken bij onderzoeken naar de milieubelasting rondom Corus, Thermphos en Sterigenics. Op dit moment adviseert hij een Klankbordgroep in Harlingen over de opzet van een controversieel luchtkwaliteits-onderzoek in opdracht van de provincie Friesland en de gemeente Harlingen.

In 2013 heeft hij als arts-onderzoeker gedetacheerd bij de Onderzoeksraad voor Veiligheid. Hij heeft daar meegewerkt aan een onderzoek naar de zorg rond het levenseinde in het Ruwaard van Putten Ziekenhuis. Hij heeft daar veel ervaring opgedaan met het interviewen van betrokkenen en deskundigen binnen en buiten het ziekenhuis.

Marleen Kraaij - Dirkzwager (expertise arts Maatschappij en Gezondheid, adviseur)

Marleen Kraaij begon haar loopbaan als arts in Papua Nieuw Guinea en Soedan. Na terugkeer in Nederland werkte zij tussen 2008 en 2011 als beleidsmedewerker bij de afdeling Crisisbeheersing en Infectieziekten van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (betrokken bij de aanpak van de Q-koorts uitbraak, de Mexicaanse griep, antimicrobiële resistentie, de bestrijding van exotische muggen en de discussies over de intensieve veehouderij). En marge behaalde zij haar Master in Public Health aan de London School for Hygiene and Tropical Medicine. Sinds 2011 is zij werkzaam bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), waar zij de specialisatie tot arts Maatschappij en Gezondheid vol-

tooide binnen de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding met een stage binnen het Centrum Milieu en Veiligheid (chrom VI project). Haar (onderzoeks)interesse richt zich op het ontwikkelen van een methodiek voor snelle stakeholderanalyse en – participatie in dynamische situaties, zoals grote infectieziekte-uitbraken of ten tijde van maatschappelijke/ politieke onrust rondom een (ervaren) gezondheidsdreiging.

Irma de Vries (expertise Internist verbonden aan het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC, adviseur)

Gert van der Laan: (expertise klinisch arbeidsgeneeskundige, adviseur)
Gert van der Laan is klinisch arbeidsgeneeskundige. Nestor van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (gepensioneerd). Nu verbonden aan de Universiteit van Milaan als 'visiting professor'. Is sinds 1996 actief op het terrein van arbeid en gezondheid, met name beroepsziekten door toxische stoffen en internationale beroepsziekte-regelingen. Hij is betrokken bij diverse internationale projecten en werkgroepen, waaronder de EU- en ILO-lijst van beroepsziekten en MODERNET (Monitoring Occupational Diseases and Emerging Risks NETWORK).

Nicole Palmen: (expertise arbeidshygiënist, adviseur)

Nicole Palmen (NP) is gecertificeerd arbeidshygiënist (RAH) en toxicoloog (ERT) en is gepromoveerd op een toxicologisch onderwerp. Ze werkt sinds 2011 bij het RIVM en beoordeelt werknemersblootstellingen in het kader van REACH en doet onderzoek naar ARBO-gerelateerde onderwerpen in opdracht van het ministerie van SZW. Eén van haar onderzoekstaken is het identificeren en evalueren van nieuwe risico's ten gevolge van werkersblootstelling aan gevaarlijke stoffen. Voordat ze bij RIVM in dienst trad werkte ze 17 jaar als consultant arbeidshygiëne en toxicologie bij een ARBODienst voor een breed scala aan bedrijven. Nicole is WP-leider van WP6 en de output van WP5 zal met haar worden afgestemd.

Prof. dr. Aldert Piersma: (expertise reproductive toxicologie (adviseur))

Aldert H. Piersma Ph.D. is a professor of reproductive toxicology at the Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) of Utrecht University in the Netherlands since 2007, and is employed as a senior scientist at the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) in the Netherlands since 1988. His work combines fundamental research in reproductive toxicology with advisory work in national and international advisory committees, such as of the Dutch Health Council, EU, OECD and WHO. Main theme is the innovation of hazard and risk assessment methodology in reproductive and developmental toxicology, including the design and implementation of animal-free alternative methods and molecular approaches towards mechanism of action based understanding of toxicity. He is known for his work on alternatives to animal testing in developmental toxicology, using animal-free assays with embryonic stem cell lines, as well as zebrafish and rat embryos. He applies molecular approaches to understand mechanisms of action and to identify adverse outcome pathways, facilitating the understanding and implementation of alternative methods. He also invests in the design of alternative testing strategies, combining assays to enhance the prediction of developmental toxicity and to reduce and replace animal use in chemical and pharm-

ceutical risk assessment. He published over 150 original scientific papers, over 200 abstracts and around 10 book chapters. He is associate editor of Reproductive Toxicology.

Dr. Jan van Benthem: (expertise genotoxiciteit (adviseur))

Dr. Jan van Benthem is a senior scientist and head of the department of Innovative Testing Strategies of the Centre for Health Protection at the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM, The Netherlands).

From 1981 - 1986 he investigated the day - night rhythmicity in the production of specific hormones in the pineal gland of golden hamsters at the University of Utrecht, The Netherlands. This work resulted in his PhD in 1986. From 1986 - 1992 he was a postdoctoral research fellow, funded by the Dutch Cancer Society, in the Netherlands Cancer Institute (NCI) in Amsterdam studying the formation of specific DNA adducts after treatment with nitrosamines using immuno-cytochemical staining methods. In 1992 he joined the laboratory of Prof. Dr. Georges Mohn at the RIVM where his main interest was the development of alternative test systems for mutagenicity. After joining the group of Prof. Dr. Harry van Steeg in 2000 at the same institute, he also got involved in alternative test systems for mutagenicity and carcinogenicity based on sensitive transgenic mice models. In 2009 he became head of the section "Carcinogenesis, Mutagenesis and Reproduction Toxicology" of the "Laboratory for Health Protection Research" which was renamed after a reorganisation into head of the department of "Innovative Testing Strategies" of the "Centre for Health Protection" both at the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM, The Netherlands).

Since his appointment at the RIVM he was project leader of several national and international research projects. He also became an advisor on genetic toxicology and risk assessment and participated as such in various commissions (EU, WHO, ECVAM, EFSA, OECD) dealing with test guidelines, test guidance and strategies, and classification and labelling of chemicals and drugs. Since 2006 he is appointed scientific advisor on genetic toxicology to the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS; before the Scientific Committee on Consumer Products) of the Health & Consumers Directorate-General of the EU. In 2010, he joined Commission 246 of the Dutch Health Council, which is a subcommittee dealing the Classification of Carcinogenic Substances on Occupational Safety. In 2012, he became co-chair of the Genetic Toxicology Technical Committee (GTTC) of ILSI-HESI, Washington, USA as well as co-chair of the GTTC "Models in Germ Cells" Workgroup. He is an editorial board member of Toxicology in Vitro and Environmental and Molecular Mutagenesis. He is treasurer of the Dutch SOT.

9 Begroting en tijdsplanning WP5

9.1 Tijdsplanning

		Work	start-Interne RIVM deadline
Project management		Project Management*	Start project - eind project
Vorbereidende activiteiten		<ul style="list-style-type: none"> Aandoeningen / symptomen in kaart brengen 	Al gestart in Juni 2015 - november 2015
		<ul style="list-style-type: none"> Literatuursearch 	Al gestart in Juni 2015 - november 2015
Deelproject 1.A	1.A	Aandoeningen / symptomen medewerkers in kaart brengen	Start project - eind project
Deelproject 1.B	1.B.1	Rapporten officiële instanties	Oktober 2015 – februari 2016
	1.B.2a	Literatuur: uitgebreide zoekstrategie	Juni 2015 – maart 2016
	1.B.2b	Literatuur: gezondheidseffect observationele studies	Maart 2016 – april 2016
Output			
Deelproject 1.A		Lijst met gerapporteerde aandoeningen / symptomen	Juni 2016
Deelproject 1.B		Tabel aanleveren WP6	mei 2016
		Schrijven van het review	mei 2016 – Afhankelijk output WP6
		afstemming klankbordgroep	Afhankelijk output WP6
		Afronden review	Afhankelijk output WP6**
		Up to date blijven	start project - eind project

*inclusief afstemming gehele onderzoek: "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, Chroom-6 en Carc"

** Dit review zal pas worden opgeleverd als de producten van WP6 'risico defensie situatie' zijn afgerond en opgeleverd.

Dikgedrukt zijn de deadlines weergegeven voor de producten die worden opgeleverd aan de klankbordgroep / paritaire commissie. De andere deadlines zijn interne RIVM deadlines. Voor nu is de deadline van het afronden van het review voor de klankbordgroep en paritaire

commissie op 30 juni 2017 gezet. Deze deadline is afhankelijk van de output van WP6. Mocht het mogelijk zijn nav de output van WP6, dan zal het opleveren van het review worden vervroegd. In onderstaande begroting zijn de uren begroot die gelden vanaf 1 januari 2016 voor dit project. Activiteiten beschreven in de tijdsplanning uit 2015 zijn vanuit eerdere offertes gefinancierd.

9.2 Begroting

In onderstaande tabel zijn de producten van WP5 en de totale geraamde kosten vermeld voor de uitvoering van het huidige onderzoeksplan. Geraamde kosten zijn exclusief BTW. Externe inhuur en andere materiele kosten zullen inclusief BTW gedeclareerd worden.

Work			Totaal
Project management		Project Management	13750
Deelproject 1.A	1.A	Gezondheidseffecten medewerkers in kaart brengen	15870
Deelproject 1.B	1.B.1	Rapporten officiële instanties	80880
	1.B.2a	Literatuur: uitgebreide zoekstrategie	81540
Output		Tabel aanleveren WP6	1100
		Schrijven van het review	33940
		afstemming klanbordgroep	4840
		Afronden review	5500
		Up to date blijven	11000
Totaal budget			248420 (excl BTW) 249816 (incl BTW)

De tijdsplanning en de begroting hebben dezelfde kopjes, zodat ze naast elkaar gelegd kunnen worden. Opmerking: het schatten van het budget is erg lastig, omdat het moeilijk te bepalen is hoeveel tijd het project gaat kosten. Nav het ad-

vies van de klankbordgroep willen we aangeven dat als uitwerken van het project toch veel tijdsintensiever zal zijn dan begroot we opnieuw contact zullen opnemen met de paritaire commissie om het budget te verhogen. In bovenstaande begroting zijn de uren begroot die gelden vanaf 1 januari 2016 voor dit project. Activiteiten beschreven in de tijdsplanning uit 2015 zijn vanuit eerdere offertes gefinancierd.

10 Referenties

European Food Safety Authority (EFSA), GUIDANCE OF EFSA, Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making, EFSA Guidance for those carrying out systematic reviews. EFSA Journal 2010; 8(6):1637

Gert van der Laan, Frank jungbauer, Annet Lenderink. Ziek door zeswaardig Chroom? TBV 23 1 nr 1 /januari 2015.

A. F. Lenderink & G. van der Laan, Gezondheidsschade door blootstelling aan zeswaardig chroom in de werksituatie. Nederlands Centrum voor Beroeepsziekten.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. PLoS Med 6(7): e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100

NTP: National Toxicity Program, Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration. January 9, 2015

BIJLAGE I: Vastgestelde onderzoeksvragen door de Paritaire Commissie

Het RIVM heeft de lijst met onderzoeksvragen voor het “Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC” voorgelegd aan de Paritaire Commissie vergadering van donderdag 11 juni 2015. Tijdens de Paritaire Commissie vergaderingen van donderdag 11 juni 2015 en van donderdag 9 juli 2015 is de lijst van onderzoeksvragen besproken.

De volledige lijst met onderzoeksvragen is hieronder weergegeven. De volgende categorieën en vragen zijn door de Paritaire Commissie op 11 juni 2015 en 9 juli 2015 vastgesteld om uitgewerkt te worden in onderzoeksplannen:

- Categorie: **Chroom-6**, vraag 1-3
- Categorie: **CARC**, vraag 4-6
- Categorie: **Blootstelling**, vraag 7-10
- Categorie: **Kinetiek**, vraag 11
- Categorie: **Effecten**, vraag 12-17 en 18
- Categorie: **Normen/recht op bescherming**, vraag 20-21
- Categorie: **Risico**, vraag 22-27
- Categorie: **Medische testen/onderzoek**, vraag 29-33
- Categorie: **Manier van onderzoek doen**, vraag 34

De vragen 19 (schadelijke effecten op milieu door chroom-6 en/of CARC) en 28 (juridische vragen en vragen over aansprakelijkheid) zijn in deze vergaderingen nog niet vastgesteld om uitgewerkt te worden in onderzoeksplannen door de Paritaire Commissie.

Introductie

De lijst van onderzoeksvragen voor het RIVM-onderzoek “Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC” is gebaseerd op de verzamelde vragen van alle belanghebbenden, waaronder (ex-)medewerkers van Defensie, Ministerie van Defensie, kamerbrieven en kamervragen, vakbonden, register-experts, letselschade advocaten, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten en Onderzoeksraad voor de Veiligheid.

Op dit moment is deze lijst van onderzoeksvragen een **groeidocument** omdat het verzamelen van vragen van belanghebbenden nog door gaat.

Alle vragen die door belanghebbenden zijn gesteld zijn gecategoriseerd. Alle verzamelde vragen van alle belanghebbenden zijn vertaald naar een (kortere) lijst met onderzoeksvragen, waarin al deze verzamelde vragen zijn verwerkt. Ook de onderzoeksvragen zijn op dezelfde wijze gecategoriseerd als de vragen van belanghebbenden, waardoor het transparant is welke vragen zijn gebruikt voor het formuleren van welke onderzoeksvragen.

Als onderzoeksvragen zijn twee typen onderzoeksvragen te onderscheiden:

- a) Onderzoeksvragen die met algemeen (wetenschappelijk) literatuuronderzoek kunnen worden beantwoord. Dit zijn onderzoeksvragen die niet specifiek voor de Defensie situatie hoeven te zijn.
- b) Specifieke onderzoeksvragen met betrekking tot de Defensie situatie.

Beantwoording van deze specifieke onderzoeksvragen met betrekking tot de Defensie situatie kan betekenen dat informatie op basis van onderzoeksvragen (a) en (b) gecombineerd moeten worden. Het signaleren van onvolledigheden in de kennis en informatie maakt ook deel uit van het beantwoorden van onderzoeksvragen, evenals het bepalen van de noodzaak tot verder onderzoek.

Als er in de onderzoeksvragen wordt gesproken over (ex-)medewerkers van Defensie dan betekent dat in de bredere zin ook uitzendkrachten en burgerpersoneel dat niet in dienst was bij Defensie, maar die wel werkzaamheden hebben uitgevoerd voor Defensie.

De vragen zijn opgesteld voor chroom-6 en CARC. Voor andere gevaarlijke stoffen zouden dezelfde onderzoeksvragen opgesteld kunnen worden. Het RIVM coördineert het onderzoek en dit kan betekenen dat specifieke vragen ook door andere partijen/experts buiten het RIVM kunnen worden beantwoord.

Onderzoeksvragen

Hieronder staan de onderzoeksvragen per categorie, en per categorie is het onderscheid gemaakt tussen vragen die met algemeen (wetenschappelijk) literatuur kunnen worden onderzocht (zogenaamde algemene vragen) en specifieke vragen met betrekking tot de Defensie situatie (zogenaamde vragen mbt Defensie situatie).

CHROOM-6

Algemene vragen

1. Wat is chroom(-6)?
 - a. Wat zijn de verschijningsvormen van chroom?
 - b. Heeft chroom een essentiële functie in het lichaam?
 - c. Wat zijn de eigenschappen van chroom-6 (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)?
 - d. Waar wordt chroom-6 toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)?

Vragen mbt Defensie situatie

2. Welke producten waarmee bij Defensie is gewerkt bevatten chroom-6 (per locatie, werkzaamheden, tijdsperiode)?
3. Welke gehalten aan chroom-6 bevatten deze producten (per locatie, werkzaamheden, tijdsperiode)?

CARC (chemical agent resistant coating)

Algemene vragen

4. Wat is CARC?
 - a. Wat is de samenstelling van CARC?
 - b. Wat zijn de eigenschappen van CARC (o.a. fysisch-chemische eigenschappen)?
 - c. Waar wordt CARC toegepast en waarvoor (toepassing, sectoren, materialen)?

Vragen mbt Defensie situatie

5. Welke producten zijn bij Defensie gebruikt als CARC (per locatie, werkzaamheden, tijdsperiode)?
6. Wat was de samenstelling van deze producten (per locatie, werkzaamheden, tijdsperiode)?

BLOOTSTELLING

Algemene vragen

7. Hoe kun je met chroom-6 en/of CARC in contact komen?
 - a. In welke materialen/producten zit chroom-6 en/of CARC, incl. de producten die door de consument worden gebruikt?
 - b. Wat is de blootstelling aan chroom-6 (inhalatoir, dermaal en oraal) via de leefomgeving of levensstijl (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?
 - c. In welke arbeidssituaties, bij welke werkzaamheden en in welke tijdsperiodes (buiten Defensie) is blootstelling aan chroom-6 en/of CARC mogelijk (inhalatoir, dermaal en oraal) en wat is daarbij de blootstelling?

Vragen mbt Defensie situatie

8. Wat was/is de blootstelling (inhalatoir, dermaal en oraal) aan chroom-6 en/of CARC voor (ex-)medewerkers van Defensie?
Gebruikmakend van beschikbare informatie (uit documenten van Ministerie van Defensie en gesprekken met (ex-)werknemers en eventueel vervolgonderzoek) over:
 - locatie
 - functie
 - werkzaamheden
 - werkomstandigheden
 - blootstellingsduur
 - tijdsperiode
 - beschermingsmaatregelen
9. Aan welke andere gevaarlijke stoffen werden (ex-)medewerkers van Defensie blootgesteld?
10. Wat was/is de blootstelling (inhalatoir, dermaal en oraal) aan deze andere gevaarlijke stoffen?

KINETIEK

Algemene vragen

11. Wat doet het lichaam met chroom-6 en/of CARC?
 - a. Opname
 - b. Verdeling
 - c. Omzetting
 - d. Uitscheiding

EFFECTEN

Algemene vragen

12. Welke effecten op de gezondheid zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC? En wat is de tijdsduur tussen blootstelling aan chroom-6 en/of CARC en openbaren van de effecten op de gezondheid?
13. In hoeverre zijn er nog onvolledigheden in de kennis en informatie met betrekking tot effecten op de gezondheid en relatie met blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
14. Welke effecten op de gezondheid voor familieleden en nageslacht zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
15. Welke zeer vroege effecten op de gezondheid zijn gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
16. Is er bij een relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC sprake van een interactie met leefomgeving, levensstijl en genetische achtergrond (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?
17. Is er bij een relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC sprake van een interactie met andere gevaarlijke stoffen?

Vragen mbt Defensie situatie

18. Welke effecten op de gezondheid worden er gerapporteerd door (ex-)medewerkers van Defensie (gespecificeerd voor locatie, functie, werkzaamheden, werkomstandigheden, blootstellingsduur, tijdsperiode)?
19. Worden schadelijke effecten op het milieu door gebruik chroom-6 en/of CARC ook onderzocht? Zo ja, wat zijn deze effecten?

NORMEN/RECHT OP BESCHERMING

Algemene vragen

20. In de tijd:
 - a. Sinds wanneer is er bekend dat chroom-6 en/of CARC schadelijk is voor de gezondheid (op basis van wetenschappelijke literatuur)?
 - b. Wat waren/zijn normen van chroom-6 en/of CARC voor de algemene populatie?
 - c. Wat zijn de gezondheidkundige adviezen geweest voor arbeidsnormering van chroom-6 en/of CARC?
 - d. Wat waren/zijn normen/arboretgeving van chroom-6 en/of CARC voor werknemers die met chroom-6 en/of CARC werken?
 - e. Met welke beschermingsmaatregelen diende/dient een werkgever zijn werknemers tegen blootstelling aan chroom-6 en/of CARC te beschermen (stand van de techniek)?
 - f. In hoeverre waren bovenstaande punten afwijkend voor andere (commerciële) organisaties vergeleken met de situatie bij Defensie?

Vragen mbt Defensie situatie

21. In de tijd:
 - a. Sinds wanneer is er bij (de verschillende lagen bij) Defensie bekend dat chroom-6 en/of CARC schadelijk is voor de gezondheid? Hoe werd dat bekend gemaakt binnen Defensie of hoe werden (ex-)medewerkers van Defensie hierover geïnformeerd?
 - b. Wat waren/zijn normen/arboretgeving van chroom-6 en/of CARC voor (ex-)werknemers van Defensie die met chroom-6 en/of CARC werken? En zijn deze nageleefd?
 - c. Wat waren/zijn de gebruiken binnen Defensie voor (ex-)werknemers van Defensie die met chroom-6 en/of CARC werken? En zijn deze nageleefd?
 - d. Wat was/is het arbogericht beleid binnen Defensie voor (ex-)werknemers van Defensie die met chroom-6 en/of CARC werken? En is deze nageleefd?
 - e. Wat was/is de zorgplicht van Defensie voor (ex-)werknemers van Defensie die met chroom-6 en/of CARC werken? En is deze nageleefd?
 - f. Welke beschermingsmaatregelen werden/worden bij Defensie toegepast om (ex-)medewerkers van Defensie te beschermen tegen blootstelling aan chroom-6 en/of CARC (afhankelijk per locatie, functie, werkzaamheden, werkomstandigheden en tijdsperiode) (stand van de techniek)?
 - g. Welke afwegingen hebben plaatsgevonden over het al dan niet blijven toepassen van chroom-6 en/of CARC, toen de effecten op de gezondheid bekend werden? Wie was daarvoor verantwoordelijk?
 - h. Wat was de rol/verantwoordelijkheid met betrekking tot het naleven van normen/arboretgeving/arbogerichtbeleid/zorgplicht van:
 - Nederlandse Ministerie van Defensie
 - Amerikaanse Ministerie van Defensie
 - Arbeidsinspectie
 - leidinggevenden
 - veiligheidsfunctionarissen
 - bedrijfs/huisartsen bij Defensie

- toezicht op werkvloer
 - medezeggenschapsraad
 - (ex-)werknemer van Defensie
- i. Welk beleid is er voor het blijven toepassen van chroom-6 en/of CARC in de toekomst?

RISICO

Algemene vragen

22. Hoe ziet de blootstelling-effect relatie eruit voor de effecten op de gezondheid die gerelateerd zijn aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?
23. Zijn er blootstellingen aan andere gevaarlijke stoffen die mogelijk deze relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC beïnvloeden? Zo ja, hoe ziet de blootstelling-effect relatie eruit voor de effecten op de gezondheid die gerelateerd zijn aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC in combinatie met de blootstelling aan die andere gevaarlijke stoffen?
24. Beïnvloedt leefomgeving, levensstijl of genetische achtergrond (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht) deze relatie tussen effecten op de gezondheid en blootstelling aan chroom-6 en/of CARC? Zo ja, hoe ziet de blootstelling-effect relatie eruit voor de effecten op de gezondheid die gerelateerd zijn aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC in combinatie met leefomgeving, levensstijl of genetische achtergrond (o.a. voeding, roken, water, buitenlucht)?

Vragen mbt Defensie situatie

25. Wat is het risico op effecten op gezondheid als gevolg van blootstelling aan chroom-6 en/of CARC voor (ex-)medewerkers van Defensie, gegeven locatie, functie, werkzaamheden, werkomstandigheden, blootstellingsduur, tijdsperiode, beschermingsmaatregelen en andere blootstellingen?
(uitgangspunt hierbij is het risico op de gezondheid als gevolg van blootstelling aan chroom-6 en/of CARC)
26. Hoe aannemelijk is het dat een door een (ex-)medewerker van Defensie gerapporteerd effect op de gezondheid het gevolg is van blootstelling aan chroom-6 en/of CARC, gegeven locatie, functie, werkzaamheden, werkomstandigheden, blootstellingsduur, tijdsperiode, beschermingsmaatregelen en andere blootstellingen?
(uitgangspunt hierbij is de aanwezigheid van een effect op de gezondheid en aannemelijkheid door blootstelling aan chroom-6 en/of CARC)
27. Is het mogelijk om een epidemiologisch onderzoek uit te voeren naar blootstelling aan chroom-6 en/of CARC en effecten op de gezondheid? Vereisten hiervoor zijn een duidelijk gedefinieerde studipopulatie, objectieve blootstellingskarakterisering, en objectieve gezondheidskarakterisering.

AANSPRAKELIJKHEID/JURIDISCH

Vragen mbt Defensie situatie

28. Wat is de procedure naar aanleiding van de uitkomsten van het onderzoek?
- Aansprakelijkheid Defensie
 - Erkenning
 - Bewijslast
 - Schadevergoeding
 - Verjaring
 - Nabestaanden
 - Hypotheek
 - Zorgverzekering

MEDISCHE TESTEN/ONDERZOEK

Algemene vragen

29. Kan blootstelling aan chroom-6 en/of CARC in het lichaam worden aange-
toond/gemeten
(zowel tijdens blootstellingsperiode als achteraf)?
30. Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid
gerelateerd is aan de blootstelling aan chroom-6 en/of CARC?

Vragen mbt Defensie situatie

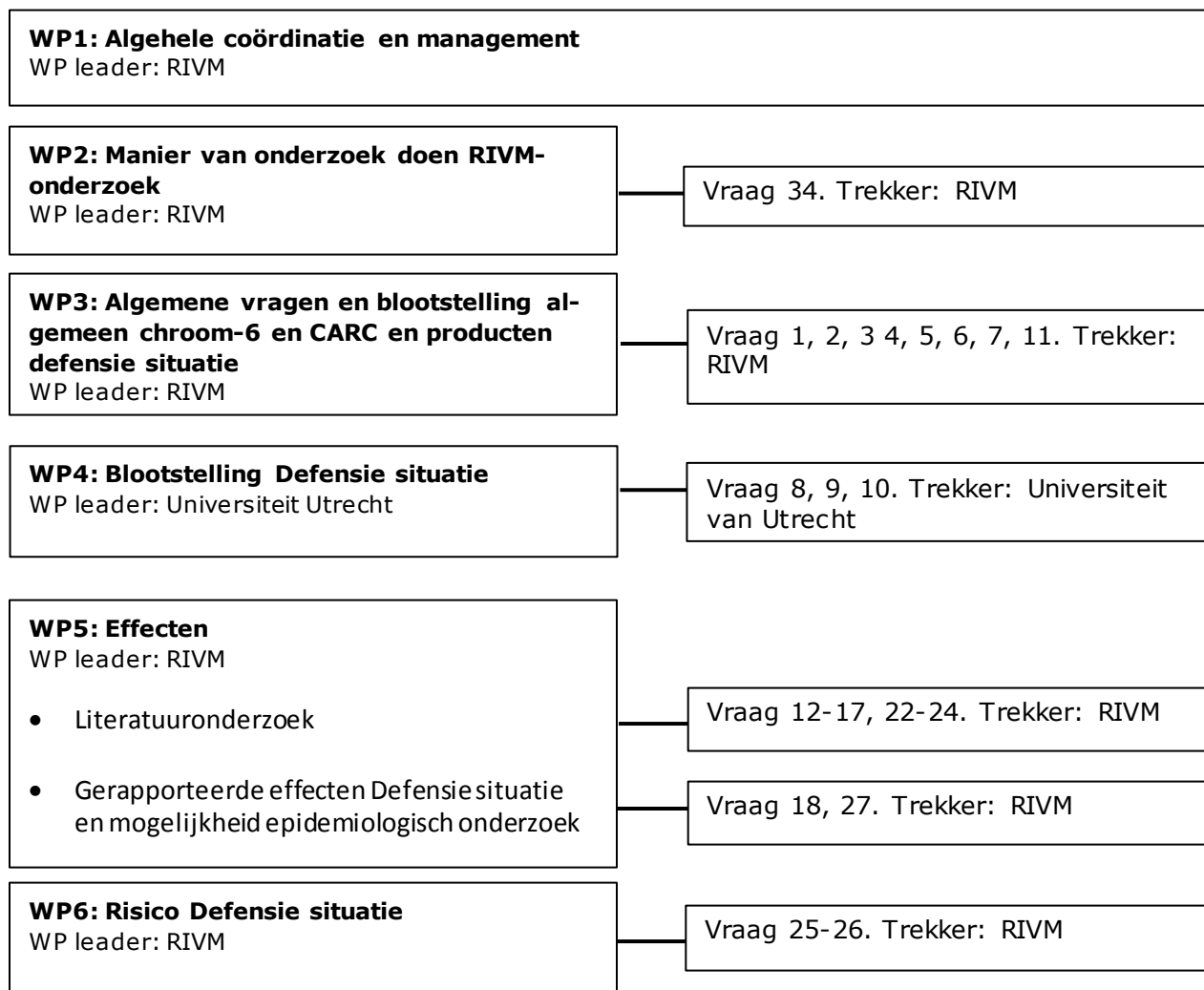
31. Wanneer heeft Defensie welk (lichamelijk) medisch onderzoek voor (ex-)medewerkers
van Defensie aangeboden? Welke afwegingen hebben plaatsgevonden voor de keuze
hiervoor?
32. Wie bepaalt welke (medische) onderzoeken worden uitgevoerd voor (ex-)medewerkers
van Defensie?
- kosten
 - op welke termijn
 - wie voert deze onderzoeken uit
 - communicatie hierover
33. Wat is de procedure voor het consulteren van een arts door (ex-)medewerker van De-
fensie met betrekking tot:
- rol huisarts en bedrijfsarts
 - blootstelling aan chroom-6 en/of CARC

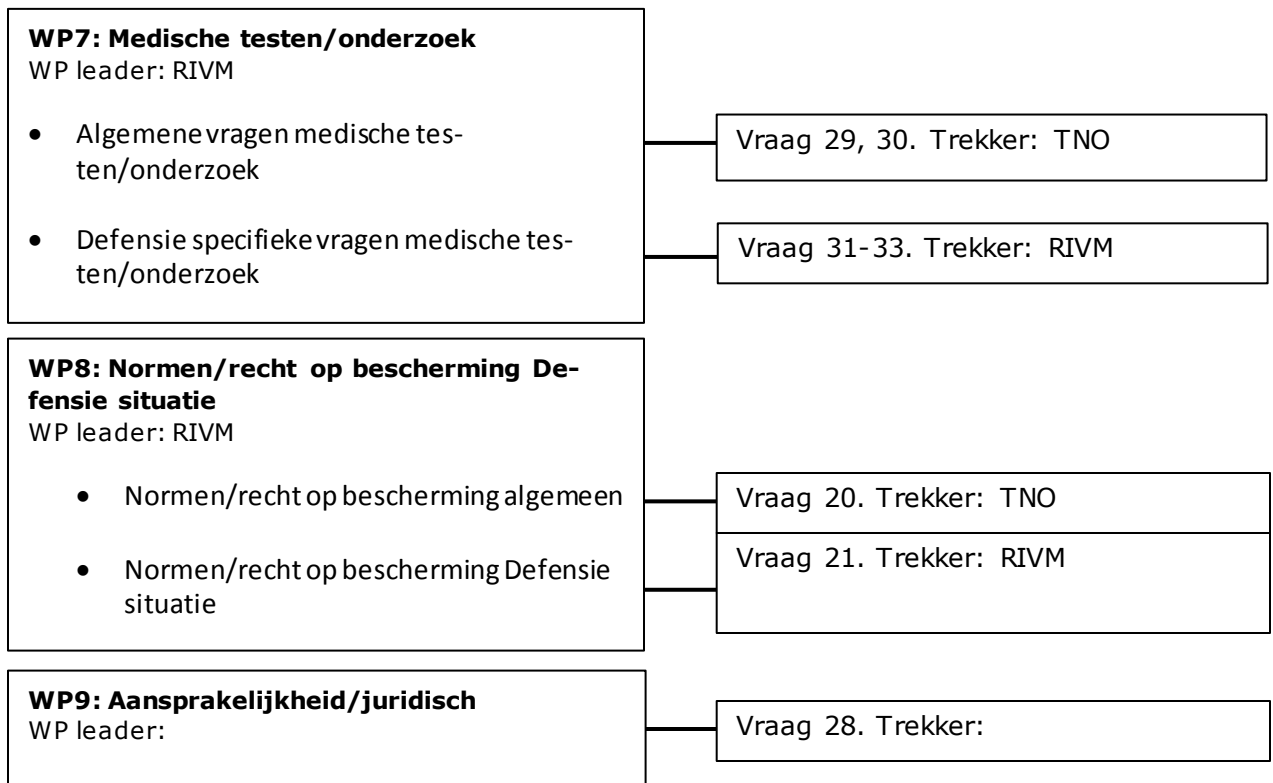
MANIER VAN ONDERZOEK DOEN RIVM-ONDERZOEK

34. Hoe ziet de procedure voor het uitvoeren van het RIVM-onderzoek eruit met betrek-
king tot:
- taken RIVM
 - transparantie RIVM-onderzoek
 - rol paritaire commissie
 - rol Ministerie van Defensie
 - rol GGD onderzoek
 - rol andere (onafhankelijke) wetenschappers / onderzoeken
 - duur onderzoek
 - financiering onderzoek
 - tijdsperiode onderzoek
 - registratie voor het onderzoek
 - opstellen onderzoeksvragen
 - gebruik van informatie van (ex-)medewerkers
 - werving (ex-)medewerkers van Defensie
 - betrokkenheid (ex-)medewerkers van Defensie
 - informatievoorziening naar (ex-)medewerkers van Defensie
 - beantwoorden van vragen

BIJLAGE II: Beschrijving consortium en werkpakketten (WP's)

Per WP is er een WP-leider, die verantwoordelijk is voor uitvoer van het onderzoek binnen het WP. Daarnaast zijn er per WP één of meerdere trekkers die verantwoordelijk zijn voor de uitvoer van deelonderzoeken binnen het WP. De vraagnummers verwijzen naar de vraagnummers in de lijst met geprioriteerde en vastgestelde onderzoeksvragen door de Paritaire Commissie.





NB. WP9 is wel al ingericht. Vraag 28 is echter nog niet vastgesteld door de Paritaire Commissie om uitgewerkt te worden in een onderzoeksplan.

Bijlage III: gerapporteerde aandoeningen / symptomen door belanghebbenden tijdens de inventarisatiefase.

Binnen deelproject 1 worden alle aandoeningen en symptomen die door belanghebbenden tijdens de inventarisatiefase zijn gerapporteerd in kaart gebracht. Deze aandoeningen / symptomen zijn gerapporteerd tijdens de focusgroepen, in de online survey of tijdens andere communicatie met belanghebbenden, Ze zijn gebundeld en geclusterd naar type gezondheidsprobleem. In de tabel staan alle aandoeningen / symptomen die tot nu toe zijn genoemd. Dit zal worden uitgebreid gedurende zolang er nieuwe gegevens van belanghebbenden binnenkomen.

Algemene klachten	Hart- en Vaatziekten
(chronische) vermoeidheid/ futloos, al dan niet na inspanning	hartritmestoornissen/ onregelmatige hartslag
niet meer tegen drukte kunnen	TIA
CVS/M.E.	aortaaneurysma
geestelijke vermoeidheid	hartinfarct
jeuk op lichaam	by-pass [vaatsclerose?]
nachtelijk overmatig transpireren	hypertensie
slechte/ weinig weerstand - relatie chroom VI en werking immuunsysteem	trombosebeen
Specifieke klachten	Luchtweegaandoeningen/ KNO problemen
gebitsklachten/ afbrokkelende tanden/ kaak en tandpijn	chronische luchtwegklachten/ longontstekingen/ bronchiectasien, longproblemen
aangetaste nagels	kortademigheid/ 'last van adem'
merkelcelcarcinoom (uitgezaaide kanker, primaire tumor niet gevonden, waarschijnlijk in hals-hoofd-nek-long)	hoesten
tinnitus (oorsuizen)	herhaalde verkouden ontstoken voorhoofd/bij/kaak -holtes
OPS (Schildersziekte)	veel taai slijm
Chroom-6 en CARC vergiftiging	neusklachten (slijmvlies, tussenschot)
DIS in mijn rug	altijd een loopneus
steenkoude vingertoppen	herhaalde bloedneuzen - bloedend slijmvlies neus
reukverlies/ reukklachten	COPD
bloedblaren in mond/ loslaten wangweefsel	astma
paroxismaal blurrend rechteroog plm 20 min met visuele effecten (lijnen zien) en moeite met focussen	(verergering) asmatische bronchitis
tintelende armen en benen (meestal in bed)	longkanker
meningitis (hersenvliesontsteking)	
in coma gehouden ivm longklachten, darmklachten, nierfalen??? (ernstig relaas zonder diagnose in opmerkingenveld)	Maag, Darm, Lever, Spijvertering
oogontstekingen	darmklachten (niet nader gespecificeerd)
mouches volantes	slokdarm ontsteking

beschadiging hoornvlies	slok darmkanker
duizelig	gastro-intestinale kanker
(onverklaarbare) allergie	darmkanker
	maagklachten (oppassen wat ik eet/ hernia)
Huidklachten	regelmatig maagwandontsteking (gastritis)
huidaandoeningen niet nader gespecificeerd	recidiverende proctitis
huidkanker/ melanoom	Pbc (leverziekte)
eczeem	pancreatitis
plekken op knokkels/ handen	colitis Ulcerosa
haarzakjes ontsteking op benen	ziekte van Crohn
huiduitslag rond de geslachtsdelen, benen en onder armen	endeldarm- en rectumontstekingen leidend tot stoma
onverklaarbare plek op rechterbeen	PDS [Prikkelbaar Darm Syndroom), terugkerende fistels, slijm en pus afscheiding en onverklaarbare buikpijn.
droge jeukende huid/ wondjes bij krabben	
ruwe/ geirriteerde handen/ armen	Tractus urogenitalis
huidirritatie hoofd/ gelaat	onvruchtbaarheid man/ afwijkend semenmonster
hoofdschimmel	verminderde vruchtbaarheid vrouw
kale plekken op hoofd	onvruchtbaarheid - geslacht onduidelijk
lichen sclerosus / planus	prostaatklachten
vitiligo	prostaatkanker
rode stippen op lichaam	blaaskanker
lamellosa Sicca	nierkanker
vetbulten [lipomen]	verminderde nierfunctie/ nierfalen
	onverklaarde plasklachten
	hypermenorroe
Klachten geassocieerd met zenuwstelsel	Spier en bewegingsapparaat
hoofdpijn	(chronische) pijn/ klachten in botten/ spieren/ gewrichten
Afgestorven hersenweefsel. (MRI scan)	lage rugpijn
beschadigde hersenen	spier problemen
depressie	reumatische klachten
stemmingswisselingen/gemoedswisselingen/emotioneel	moeite met lopen en bewegen
angstig	storingen v/h fijne motoriek
concentratieproblemen	slijmbeursontstekingen
vergeetachtigheid/ geheugenverlies	peesontstekingen
slapeloosheid/ slecht slapen	posttraumatische dystrofie
gedragsveranderingen	aanmaken van kraakbeen in schouders en andere gewrichten
evenwichtsproblemen	Chronische bekkenbodempijn (CPPS)
slecht kunnen verwoorden van situaties en benoemen van voorwerpen	deels trillende rechterarm
aangetaste zenuwstelsels	

polyneuropathie	Ziekte van bloed(vormende organen)
	Hodgkin
Endocrien stelsel	Beenmerg kanker
Diabetes	weke delen kanker (polycythaemia vera pv)
Alvleesklier werkt niet meer	Leukemie
Schildklierziekte Hashimoto	Ziekte van Waldenstrom
Ziekten in gezin/familie	Overig/ niet te categoriseren
kind met leukemie	kanker
kind met autisme	(chronische) ontstekingen
slijmbeurs en peesontstekingen/ post traumatische dystrofie: risico voor nageslacht?	slikken
partner met miskraam/ miskramen	voeten en tenen
post-coitale 'ontstekingen aan het onderlijf' bij echtgenote	onverklaarde klachten
longkanker bij partner	complicaties door behandeling kanker
	Luchtwegen en longen
	huidproblemen
	auto-immuunziekten
	chronische klachten
	zenuwbanen
	extreme wijkaanpak [tikfout op iphone?]
	alle chroom6 gerelateerde aandoeningen
	stress gevoelig
	zuurstofsaturatie
	maag en darm
	niet goed functionerend immuumsysteem ... heb antistoffen in mijn bloed.
	Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK)

Bijlage IV: officiële rapporten van internationale instanties:

Officiële instanties van internationale instanties die eerder een rapport hebben uitgebracht over de effecten van Chroom 6. Experts betrokken bij het Chroom-6 onderzoek zullen worden bevestigd welke instanties zij kennen. Hieronder staat de eerste lijst met instanties die zullen worden doorzocht.

- NCvB rapport (A. F. Lenderink & G. van der Laan 2014)
- Atsdr rapport, <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=62&tid=17>
- Bedrijfsartsen rapport (van der Laan et al., 2015)
- Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) <http://www.who.int/en/>
- International Labour Organisatie (ILO) <http://www.ilo.org/global/lang-en/index.htm>
- Europese Commissie <http://ec.europa.eu/index.nl.htm>
- Gezondheidsraad <http://www.gezondheidsraad.nl>
- Scoel
- IARC
- EFSA
- JECFA
- EU
- Sociaal Economische Raad (SER) <https://www.ser.nl/>
- Fonds voor Beroepsziekten
<http://www.fmbz.fRov.be/web/content/ohI~?lang=nl&target=citizen#/home>
- Caisse National d'Assurance des Maladies des
travailleurs salaries
<http://www.cnam.nat.tn/oages/index.fr.html>
- Institut national de recherche et de securite <http://www.inrs.fr/pour-la-prevention-des-accidents-du-travail-et-des-maladies-professionnelles> (INRS)
- Deutsche gesetzliche Unfallversicherung <http://www.dguv.de/de/index.jsp>
- Health and Safety Executive (HSE) <http://www.hse.gov.uk/>
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)
<http://www.cdc.gov/niosh/Health>
- Nordic expert group: Arbete och Hälsa 1979:33 (is in het Zweeds en erg oud!)
- Swedish criteria group: Scientific basis for Swedish occupational standards XXI, S-112 79
- ANSES: calculation of excessive health risk 1:100 workers (exposure duration 40 y) at 0,1 ug/3 www.anses.fr/en/system/files/PRES2010CPA11EN.pdf
- MAK commission: commissie van de DFG (Deutsche Forschungs Gemeinschaft) die MAK waarden afleidt in Duitsland (Maximale Arbeitsplatz Konzentration)
- RAR chroomVI: Risk Assessment Report.

Verder zullen de experts binnen het consortium gevraagd worden of er nog belangrijke rapporten missen.

Bijlage V: zoekstrategie literatuursearch

Databank: MEDLINE 1950 to present

Soortgelijke zoekstrategie met vergelijkbare termen worden uitgevoerd voor EM-BASE en Scopus. Dit resulteert in een totaal van 4000 artikelen. Deze artikelen worden daarna gescreend dmv inclusie en exclusie criteria (paragraaf 2.2A). Na inclusie worden ze opgesplitst per type gezondheidseffect en geraadpleegd in deelproject 2.1 of 2.2A. Voor deelproject 2.2B wordt een nader te bepalen zoekstrategie gebruikt.

-
- 1 exp Chromium Compounds/ (7637)
 - 2 exp Chromium/ (11066)
 - 3 ((chrome\$ or chromi\$ or cr) adj ('6' or VI)).mp. (3646)
 - 4 ((chrome\$ or chromi\$ or cr) adj hexaval\$).mp. (1322)
 - 5 (hexaval\$ adj (chrome\$ or chromi\$ or cr)).mp. (1551)
 - 6 3 or 4 or 5 (4260)
 - 7 (1 or 2) and 6 (3547)

 - 8 exp Occupational Diseases/ (109259)
 - 9 exp Occupational Exposure/ (52467)
 - 10 exp Chronic Disease/ (227516)
 - 11 exp Environmental Health/ (21548)
 - 12 exp Environmental Exposure/ (185883)
 - 13 exp Health/ (277968)
 - 14 exp Maximum Allowable Concentration/ (8523)
 - 15 exp Risk/ (903047)
 - 16 exp Risk Assessment/ (191739)
 - 17 exp Accidents/ (148708)
 - 18 exp Hazardous Substances/ (11958)
 - 19 exp "diseases (non mesh)"/ (12318425)
 - 20 ci.fs. (515105)
 - 21 19 and 20 (510154)

 - 22 exp *Chromium Compounds/ or exp *Chromium/ (10927)
 - 23 limit 22 to "review articles" (360)
 - 24 7 or 23 or (((chrome\$ or chromi\$ or cr) adj ('6' or VI)) or ((chrome\$ or chromi\$ or cr) adj hexaval\$) or (hexaval\$ adj (chrome\$ or chromi\$ or cr))).ti. (3822)
 - 25 24 and (8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 21) (687)
 - 26 1 or 2 or 6 (18514)
 - 27 26 and (8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 21) (3007)
 - 28 27 not 25 (2320)
 - 29 limit 28 to humans (1544)
 - 30 28 not 29 (776)
 - 31 limit 30 to animals (403)
 - 32 29 or 31 (1947)
 - 33 25 or 32 (2634)

- 34 exp Chromium/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity] (2421)
- 35 exp Chromium Compounds/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity] (1671)
- 36 (34 or 35) and 6 (1218)
- 37 limit 36 to humans (525)
- 38 36 not 37 (693)
- 39 limit 38 to animals (464)
- 40 37 or 39 (989)

- 41 exp *Chromium/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity] (1605)
- 42 exp *Chromium Compounds/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity] (1077)
- 43 41 or 42 (2617)
- 44 limit 43 to "review articles" (155)

- 45 33 or 40 or 44 (3290)
- 46 remove duplicates from 45 (3235)
- 47 limit 46 to language Dutch, English, German ()

Bijlage VI: kwaliteitscheck studies

Voor de geïnccludeerde studies zal worden bepaald of Populatie, blootstelling (Exposure of Intervention), controle groep (Comparator), Outcome en Studie design worden gerapporteerd. Deze criteria worden normaal gesproken gebruikt voor het uitvoeren van een systematische review (Liberati et al., 2009, EFSA et al., 2010, NTP 2015). Dit geeft een inzicht in de kwaliteit van de studies en zal worden geïnccludeerd in de tabel die wordt opgeleverd als input voor WP6. Het betekent niet dat deze criteria zullen worden gebruikt voor de exclusie van de studies, zoals bij een systematische review (omdat de gegevens mogelijk wel van belang kunnen zijn voor WP6). WP6 bepaalt of ze de studie zullen meenemen.

Populatie

Epidemiologische studies: in welke populatie of bevolkingsgroep is het effect onderzocht. Specificeer daarbij ook of het gaat over blootstelling in de werksituatie of in de leefomgeving.

Toxicologische studies: in welk diersoort bij *in vivo* dierstudies is het effect onderzocht: zoogdieren zoals rat, konijn, muis of geen zoogdieren zoals de vissen. Benoem naast het diersoort ook de stamnaam. Benoem bij *in vitro* studies het model (zoals een celsysteem), waarin de effecten zijn onderzocht.

Blootstelling (Exposure / Intervention)

- Aan welke risicofactor is de populatie blootgesteld

Comparator

Ten opzichte van welk referentiekader wordt het resultaat (outcome) van de studie vergeleken:

- Controle groep: controle groep zonder ziekteverschijnselen
- Niet blootgestelde controle groep
- Referentie situatie: individuele status die gemeten is voordat de blootstelling heeft plaatsgevonden. In hetzelfde individu vindt er dan ook een meting plaats na de blootstelling. Die worden met elkaar vergeleken.
- Een cumulatief effect (blootstelling-effect relatie) tussen hoogte van de blootstelling en de outcome.

Outcome of endpoint of interest.

- *Wat is het beschreven resultaat eindpunt of (gezondheids)effect van de studie.*

Studie Design

Epidemiologische studie / observationele studies: definieer de type studie

- Case-control
- Cohort studie
- Cross-sectional
- Studies met hybrid design.

Experimentele studies:

- In vitro studies: effecten onderzocht in een laboratorium model, zoals celsysteem
- In vivo studies: effecten onderzocht in een diermodel: zoogdieren of niet zoogdieren.

Bijlage VII: benodigde gegevens in Excel / Access als input voor WP6

In deelproject I van WP5 wordt een tabel gegenereerd die alle in de literatuur beschreven blootstellings-effect relaties weergeeft voor een gezondheidseffect en chroom-6. De gegevens worden verzameld en systematisch weergegeven in een tabel in Excell of Access. Daarnaast wordt informatie over de chroom-6 verbinding, de toxicokinetiek (inclusief PBPK-modellen) en toxicodynamiek zoveel mogelijk in samenhang beschouwd. Op basis van PBPK-modellen (physiologically based pharmacokinetic models) kan een inschatting worden gemaakt van de concentratie in het lichaam als gevolg van de blootstelling op het werk (uitwendige blootstelling).

Voor bijvoorbeeld de carcinogene effecten waarvoor geen drempelwaarde kan worden afgeleid wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van in de literatuur gerapporteerde dosis-effect relaties door internationaal onderzoeksinstituten / commissies. Per type kanker zal, indien mogelijk, per blootstellingsscenario een dosis-effect relatie worden aangeleverd. Verder zal ook de achtergrondincidentie en prevalentie voor elk kankertype worden achterhaald, mits voorhanden.

Voor de gerapporteerde effecten waarvoor een drempelwaarde kan worden afgeleid is idealiter (voor zover beschikbaar) onderstaande informatie nodig (humane en dierexperimentele data), liefst in tabelvorm:

Humane data (voorbeeld, zie tabel 1 bijlage VII):

- Gezondheidseffect Achtergrondincidentie en -prevalentie
- Werkingsmechanisme
- Aantal blootgestelden
- Studiepopulatie
- Type blootstelling (blootstellingsroute): oraal, dermaal, inhalatoir
- Vorm van Chroom
- Chroom-6 verbinding
- Concentratie/frequentie/duur blootstelling
- NOAEL, LOAEL (effect level)
- Dosis-respons relatie
- Beschreven interactie met leefstijl, leefomgeving, andere gevaarlijke stoffen, genetische achtergrond
- Publicatiedatum
- Literatuurverwijzing (link)

Tabel 1: Gerapporteerde humane gezondheidseffecten, anders dan longkanker (voorbeeld uit Zweeds criteriadocument).

Exposure ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		Exposure situation	No. of subjects	Observed effects	Ref
Total Cr	CrO ₃				
	1-1.9	Plating	19	16% w/observed nasal irritation 21% w/atrophy in nasal mucous membranes	65
	2-20	Plating	24	Transient reductions in lung function parameters; 50% w/nasal irritation 33% w/atrophy 21% w/perforated nasal septum	65
4 (0.4-183)		Plating	34	24% w/elevated NAG excretion 15% w/elevated β_2 -microglobulin excr.	69
	4-8	Plating	13	15% w/elevated β_2 -microglobulin	67
	11-20	Plating	5	60% w/elevated β_2 -microglobulin 40% w/perforated nasal septum	67
11 (0.5-40)		Plating	29	48% w/chrome sores in nose 10% w/perforated nasal septum	64
15 (4-74)		Plating	17	59% w/nasal irritation 82% w/skin irritation 65% w/chrome sores (skin)	70
>20		Welding stainless steel	37	35% w/respiratory symptoms	88
>20		Welding railroad tracks	8	50% w/respiratory symptoms	88
28 (0.7-168)		Plating	31	68% w/sores in nose 35% with perforated nasal septum	64
<50 (usually)		Chromate production	43	21% w/elevated excretion of retinol-binding protein	30
64 (7-161)		Welding stainless steel	52	17% w/elevated β_2 -microglobulin	107
75 (7.5-422)	35 (0.6-252)	Welding stainless steel	42	Elevated frequency of chromatid breaks	44
70-80 (estimated)		Welding stainless steel	39	Elevated frequency of DNA-protein cross-linking	82
100 (estimated)		Welding stainless steel	39	Elevated frequencies of DNA strand breaks and sister chromatid exchanges	112

Dierexperimentele data:

- Gerapporteerde effecten benoemen
- Species (en eventueel geslacht)
- Soort chroom-6 verbinding
- Aantal blootgestelde dieren (eventueel per geslacht en per blootstellingsgroep)
- Alle geteste concentraties/doseringen (aanwezigheid controlegroep),
- Blootstellingsroute
- Frequentie en duur blootstelling
- NOAEL of LOAEL
- Dosis-response relatie voor ieder effect (eventueel per geslacht) Publicatiedatum
- Literatuurverwijzing (link)

Indien bovenstaande informatie niet of deels beschikbaar is zal er afstemming tussen WP4, WP5 en WP6 zijn in hoeverre en op welke manier in de vervolgfase van het onderzoek de onderzoeksvragen beantwoord kunnen worden.