

Earth, Life & Social Sciences

Utrechtseweg 48

3704 HE Zeist

Postbus 360

3700 AJ Zeist

www.tno.nl

T +31 88 866 60 00

F +31 88 866 87 28

TNO-rapport**TNO2017 R10148****Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen
of een bepaald effect op de gezondheid
gerelateerd is aan de blootstelling aan
chroom-6**

Datum	6 juli 2017
Auteur(s)	E.D. Kroese W.R. Leeman
Goedgekeurd door	M.A.J. Rennen
Exemplaarnummer	-
Oplage	-
Aantal pagina's	23
Aantal bijlagen	-
Opdrachtgever	RIVM
Projectnaam	Chroom-6 Defensie WP7.1
Projectnummer	060.20047

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor opdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 2017 TNO

Publiekssamenvatting

Dit rapport geeft antwoord op de vraag of medisch onderzoek kan bewijzen of chroom-6 de (enige) oorzaak is van een ziekte.

Voor welke ziekten is dit onderzocht?

Dit is onderzocht voor ziekten die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt of daarvan verdacht worden. Daarnaast zijn ook effecten meegenomen waarvan nog onvoldoende duidelijk is of ze door het werken met chroom-6 kunnen worden veroorzaakt bij mensen.

Chroom-6 kan bij mensen de volgende ziekten veroorzaken (uit de huidige wetenschap komen voldoende aanwijzingen):

- Longkanker
- Neuskanker en neusbijholtekanker
- Chroom-6 gerelateerd allergisch contacteczeem
- Chroom-6 gerelateerd allergisch astma en allergische rhinitis
- Chronische longziekten (COPD, longfibrose, interstitiële longaandoeningen)
- Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren

Chroom-6 wordt ervan verdacht de volgende ziekte bij mensen te kunnen veroorzaken (uit de huidige wetenschap komen beperkte aanwijzingen):

- Maagkanker

Het is nog onvoldoende duidelijk of de volgende effecten door het werken met chroom-6 kunnen worden veroorzaakt bij mensen:

- Effecten op de voortplanting
- Effecten op de (embryonale) ontwikkeling

Kan medisch onderzoek bewijzen of chroom-6 de (enige) oorzaak is van een ziekte?

Medisch onderzoek kan inzicht geven in hoe aannemelijk het is dat blootstelling aan chroom-6 de (enige) oorzaak is van ziekten.

Voor al de hierboven genoemde ziekten kan medisch onderzoek echter niet met zekerheid bewijzen dat blootstelling aan chroom-6 de (enige) oorzaak is.

Bepaalde testen kunnen aantonen of iemand allergisch is voor chroom-6 (huid of longtesten). Dit kan alleen voor allergisch contacteczeem, beroepsastma en rhinitis. Wanneer een persoon een allergische reactie heeft op chroom-6, kan dit een aanwijzing zijn dat blootstelling aan chroom-6 de oorzaak is. Of blootstelling op het werk de (enige) oorzaak is, kan echter niet met zekerheid worden vastgesteld met medisch onderzoek.

Welk aanvullend onderzoek kan gedaan worden?

Deskundigen kunnen onderzoeken hoe aannemelijk het is dat een ziekte is veroorzaakt door het werken met chroom-6. Dit kan gedaan worden door een medisch specialist en een arbeidshygiënist.

Zo'n onderzoek wordt ook wel "diagnostisch protocol" genoemd en bestaat uit de volgende stappen:

1. Diagnose van de ziekte
2. Bepalen van de blootstelling aan chroom-6 op het werk
3. Bepalen van andere mogelijke oorzaken van de ziekte
4. Bepalen hoe aannemelijk het is dat chroom-6 de oorzaak was

Omdat alle in dit rapport genoemde ziekten meerdere oorzaken kunnen hebben, kan nooit met zekerheid gezegd worden wat de daadwerkelijke oorzaak was. Wel kan worden aangegeven hoe aannemelijk het is dat werken met chroom-6 de oorzaak is.

Samenvatting

Deze rapportage betreft de beantwoording van de vraag “*Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan chroom-6?*”. De effecten waar het in dit rapport om gaat komen uit het project “Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC”, waarbinnen daartoe een inventarisatie van de internationale wetenschappelijke literatuur, evaluaties door (inter)nationale instanties en een weging door experts heeft plaatsgevonden. Hieruit kwamen de volgende aandoeningen naar voren waarvoor er voldoende aanwijzingen zijn dat chroom-6 ze kan veroorzaken: longkanker, neuskanker en neusbijholtekanker, chronische longziekten (COPD, longfibrose en interstitiële longaandoeningen), chroom-6 gerelateerde allergisch astma en allergische rhinitis, chroom-6 gerelateerde allergisch contacteczeem en perforatie van het neustussenschot door chroomzweren. Daarnaast zijn er voor maagkanker beperkte aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 verbindingen deze zouden kunnen veroorzaken. Voor effecten op voortplanting en (embryonale) ontwikkeling is nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 blootstelling deze bij mensen kan veroorzaken.

Voor bijna al deze aandoeningen zijn in de literatuur meerdere oorzaken gevonden. Om te kunnen vaststellen of blootstelling aan chroom-6 als oorzaak van een waargenomen aandoening kan worden gezien, zouden die andere oorzaken moeten kunnen worden uitgesloten of zou de aandoening aantoonbare kenmerken van chroom-6 blootstelling als oorzaak moeten vertonen. In dit rapport wordt ingegaan op dit tweede aspect, namelijk op de vraag of het middels lichamelijk (medisch) onderzoek mogelijk is deze aandoeningen specifiek te relateren aan chroom-6 blootstelling als (enige) veroorzaker. Daarnaast worden voorbeelden van die andere oorzaken van genoemde aandoeningen benoemd en wordt een opmerking gemaakt over de mogelijkheid om blootstelling aan chroom-6 als oorzaak van een effect aan te wijzen. Aangezien deze aspecten onderdeel vormen van de procedure voor vaststelling van het beroeps-gerelateerd zijn van aandoeningen, wordt deze procedure ook kort beschreven.

Voor tumoren die veroorzaakt kunnen zijn door chroom-6 verbindingen, te weten long- en neus- neusbijholtetumoren, zijn in de literatuur geen chroom-specifieke kenmerken naar voren gekomen die kunnen aantonen dat de tumor daadwerkelijk door chroom-6 is veroorzaakt. Voor deze tumoren zijn bovendien ook andere (niet werk gerelateerde) oorzaken gerapporteerd. Andere oorzaken kunnen derhalve niet bij voorbaat worden uitgesloten. Hier zal een analyse van de historische mate en aard van blootstelling aan chroom-6 verbindingen, tumorkenmerken als tumortype en latentietijd, alsmede de aan- of afwezigheid van andere oorzaken qua blootstelling of erfelijke aanleg moeten worden gemaakt.

Neuseptum perforaties of chronische longziekten blijken niet specifiek gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 verbindingen. Ook andere (niet werk gerelateerde) oorzaken kunnen aan deze aandoeningen ten grondslag liggen. Het is voor deze effecten niet mogelijk om op individueel niveau retrospectief een causale relatie met blootstelling aan chroom-6 verbindingen te leggen. Wel kan de aannemelijkheid van een eventuele relatie nader beoordeeld worden via een analyse van de historische blootstelling en door beoordeling van andere mogelijke oorzaken.

Voor chroom-6 gerelateerde allergisch contacteczeem, beroepsastma en rhinitis kan met respectievelijk de skin-patch-testen/skin-prick-testen of provocatie testen worden bepaald of personen allergisch zijn voor chroom. In het geval een persoon een allergische reactie op chroom-6 laat zien, kan dit een aanwijzing zijn voor chroom-6 als oorzaak. De allergie kan in dit geval echter ook veroorzaakt zijn door chroom-3. Daarnaast sluit een negatieve provocatie test een beroepsastma door

chromium niet geheel uit. Beschikbare testen zijn nuttig, ook al zullen ze op individueel niveau dus geen definitief bewijs voor een eenduidig causale relatie met blootstelling aan chromium-6 verbindingen opleveren, ze kunnen zo'n relatie wel plausibel maken.

Voor maagtumoren, een aandoening waarbij de verdenking bestaat dat de blootstelling aan chromium-6-verbindingen een rol kan spelen, zijn in de literatuur geen chromium-specifieke kenmerken naar voren gekomen die aantonen dat de tumor daadwerkelijk door chromium-6 is veroorzaakt. Wél zijn er andere (ook niet werk gerelateerde) oorzaken voor maagtumoren gerapporteerd.

Voor effecten op de voortplanting en op de (embryonale) ontwikkeling zijn aanwijzingen gevonden in dierproeven met orale blootstelling aan chromium-6 verbindingen. Het is nog onvoldoende duidelijk in hoeverre de in dit rapport relevant geachte inhalatoire en dermale chromium-6 blootstelling, deze effecten ook in de mens kunnen veroorzaken. Er zijn in de literatuur geen specifieke chromium kenmerken voor deze effecten naar voren gekomen. Wel zijn er andere (werk en niet werk gerelateerde) mogelijke oorzaken voor deze effecten gevonden.

Voor de diagnose van al deze aandoeningen als zijnde beroeps-gerelateerd, dat wil in dit geval zeggen, gerelateerd aan de beroepsmatige blootstelling aan chromium-6 verbindingen, is onderzoek door medisch specialisten en arbeidshygiënisten vereist. Daarbij is per aandoening een zogenaamd 'diagnostisch protocol' nodig, waarbij de medisch specialist de aandoening karakteriseert en de arbeidshygiënist per individueel geval de kenmerken van de beroepsblootstelling aan chromium-6 verbindingen in kaart brengt. Daarbij is naast de duur, frequentie, route en hoogte van de blootstelling ook de aard van de blootstelling zelf van belang: de matrix waarin chromium-6 heeft gezeten en de wateroplosbaarheid van de chromium-6 verbinding(en). Daarnaast zal ook een inschatting worden gemaakt van de rol van andere factoren binnen en buiten de beroeps-sfeer die dezelfde aandoening kunnen hebben veroorzaakt.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	7
2	Onderzoeksmethode	9
3	Diagnostiek blootstelling-gerelateerde aandoeningen.....	10
4	Gezondheidseffecten en hun relatie met chroom-6 verbindingen	12
4.1	Aandoeningen die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt	12
4.2	Aandoening waarbij de verdenking bestaat dat de blootstelling aan chroom-6-verbindingen een oorzaak kan zijn	16
4.3	Effecten waarbij nog onvoldoende duidelijk is of deze door blootstelling aan chroom-6-verbindingen bij mensen kunnen worden veroorzaakt	17
5	Conclusies.....	18
6	Literatuur	20
7	Ondertekening	23

1 Inleiding

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 chroom-6 en Chemical Agent Resistant Coating (CARC):

“Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC”.

Alle belanghebbenden, zoals (ex-)medewerkers van Defensie, vakbonden, ministerie van Defensie, register-experts, letselschade-advocaten, Onderzoeksraad voor de Veiligheid en Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, zijn uitgenodigd om hun vragen voor het onderzoek door te geven.

Deze vragen vormen de basis van het onderzoek en zijn gebundeld in een kortere lijst van onderzoeksvragen.

Het RIVM coördineert het onderzoek en betreft op basis van de onderzoeksvragen bij het onderzoek ook andere organisaties en externe onderzoekers met relevante kennis betrekken voor zover nodig om het onderzoek zorgvuldig uit te voeren. De betrokken organisaties zijn:

- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
- Universiteit Utrecht
- TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek)
- Universiteit Maastricht

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. De Paritaire Commissie stelt ook vast welke onderzoeksvragen onderzocht en beantwoord moeten worden. Het onderzoek wordt getoetst door een inhoudelijke klankbordgroep.

Deze rapportage betreft de beantwoording van de vraag “*Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan chroom-6?*”.

Uit een inventarisatie van de internationale wetenschappelijke literatuur, evaluaties door (inter)nationale instanties en weging door experts is binnen het “Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC” voor de volgende aandoeningen vastgesteld dat die door blootstelling aan chroom-6 verbindingen kunnen worden veroorzaakt (voldoende aanwijzingen):

- Longkanker
- Neuskanker en neusbijholtekanker
- Chroom-6 gerelateerd allergisch contacteczeem
- Chroom-6 gerelateerd allergisch astma en allergische rhinitis
- Chronische longziekten (COPD, longfibrose, interstitiële longaandoeningen)
- Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren

Daarnaast is een aandoening vastgesteld waarbij de verdenking bestaat dat de blootstelling aan chroom-6-verbindingen die kan veroorzaken (beperkte aanwijzingen):

- Maagkanker

En tenslotte is het nog onvoldoende duidelijk of de volgende effecten door het werken met chroom-6 kunnen worden veroorzaakt bij mensen:

- Effecten op de voortplanting
- Effecten op de (embryonale) ontwikkeling

Voor bijna al deze aandoeningen zijn in de literatuur meerdere oorzaken gevonden. Om te kunnen vaststellen of blootstelling aan chroom-6 als oorzaak van een waargenomen aandoening kan worden gezien, zouden die andere oorzaken moeten kunnen worden uitgesloten of zou de aandoening aantoonbare kenmerken van chroom-6 blootstelling als oorzaak moeten vertonen. In dit rapport wordt ingegaan op dit tweede aspect, namelijk op de vraag of het middels lichamenlijk (medisch) onderzoek mogelijk is deze aandoeningen specifiek te relateren aan chroom-6 blootstelling als (enige) veroorzaker. Daarnaast worden voorbeelden van die andere oorzaken van genoemde aandoeningen benoemd en wordt een opmerking gemaakt over de mogelijkheid om blootstelling aan chroom-6 als oorzaak van een effect aan te wijzen. Aangezien deze aspecten onderdeel vormen van de procedure voor vaststelling van het beroeps-gerelateerd zijn van aandoeningen, wordt deze procedure ook kort beschreven.

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Defensie, in het kader van het "Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, Chroom-6 en CARC".

2 Onderzoeksmethode

Voor de in de inleiding beschreven aandoeningen is in de literatuur gekeken naar mogelijke veroorzakers. Tevens is onderzocht of het mogelijk is de oorzaak van bepaalde waargenomen aandoeningen te achterhalen en of middels lichamelijk (medisch) onderzoek blootstelling aan chroom-6 verbindingen als (enige) veroorzaker is aan te wijzen. Hiervoor is in de publieke literatuur gezocht met de zoekmachines Pubmed en Scopus, door de aandoening(en) in combinatie met chromium als zoektermen te gebruiken. Waar veel informatie in openbare literatuur bleek te zijn is in eerste instantie gebruik gemaakt van review artikelen. Tevens zijn evaluaties van gerenommeerde instituten en overheden, meegenomen in de beoordeling, waaronder evaluaties gepubliceerd door het RIVM, ECB, IARC, ATSDR, SCOEL, gezondheidsraad en de WGD¹. Uit al deze bronnen is de relevante informatie gebruikt voor dit rapport.

Conceptversies van dit rapport zijn beoordeeld door een panel van externe deskundigen op het gebied van humane chroom-toxiciteit en -monitoring, te weten:

- Prof. Gert van der Laan (Klinisch arbeidsgeneeskundige , voorheen Nederlands Centrum voor Beroepsziekten,; Universiteit van Milaan)
- Dr. Jos Rooijackers (Longarts; Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen)
- Prof.dr. Thomas Rustemeyer (Huidarts; Vrije Universiteit Medisch Centrum)
- Dr.ir. Paul Scheepers (Arbeidstoxicoloog/arbeidshygiënist/biomonitoring; Radboudumc)
- Drs. Irma de Vries (Internist, toxicoloog; Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum/Universitair Medisch Centrum Utrecht)

In totaal heeft dit panel vier conceptversies van dit rapport becommentarieerd. Voor de eerste drie versies zijn commentaren en adviezen van individuele deskundigen plenair besproken alvorens door te voeren.

Overleg met het deskundigen-panel heeft plaatsgevonden op 3 oktober 2016, 14 november 2016, 7 december 2016 en middels een schriftelijke ronde in week 6 van 2017.

Tot slot heeft dit panel in maart 2017 het reactie document op de adviezen van de Klankbordgroep en de hierop gemaakte aanpassingen in dit rapport becommentarieerd.

¹ RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; ECB: Europees Chemisch Bureau; IARC: International Agency for Research on Cancer; ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; SCOEL: Scientific Committee for Occupational Exposure Levels; WGD: Werkgroep van Deskundigen.

3 Diagnostiek blootstelling-gerelateerde aandoeningen

De beoordeling van mogelijke (individuele) gevallen van een chroom-gerelateerde aandoening dient op een systematische wijze te worden uitgevoerd, conform de werkwijze die in het algemeen wordt gevolgd bij een vermoeden van een beroepsziekte, waarbij aan de volgende aspecten aandacht wordt besteed (Boschman et al., 2014).

- **Medische diagnostiek.**
Beschrijving en objectivering van de aandoening door eigen onderzoek en door het opvragen van alle beschikbare en relevant geachte gegevens, door een medisch-specialist. Bij vroegdiagnostiek/ preventief medisch onderzoek hebben huisartsen en bedrijfsartsen in de eerste lijn een belangrijke signalerende rol. Specifiek voor onderzoek naar chroom-gerelateerde aandoeningen bij mensen die in het verleden mogelijk werk-gerelateerd zijn blootgesteld aan chroom-6 verbindingen gelden een aantal beperkingen: omdat de blootstelling is beëindigd en de werknemers niet meer werkzaam zijn, vervalt de mogelijkheid tot gericht medisch onderzoek tijdens werkzaamheden met potentiële blootstelling aan chroom-6 of van preventief medisch onderzoek met als doel de ontwikkeling van een chroom-6-gerelateerde aandoening in een vroeg stadium te signaleren. Het onderzoek zal daarom voornamelijk retrospectief zijn en zich richten op gezondheidseffecten en aandoeningen die zich in het verleden al kunnen hebben gemanifesteerd. Daarvoor worden de medische historie en beschikbare medische gegevens geëvalueerd. Klachten, gezondheidseffecten en aandoeningen worden beoordeeld op relevantie en met speciale aandacht voor het beloop in de tijd. Voorts zal de kwaliteit van de diagnostiek en de onderbouwing van de diagnose worden nagegaan. Voor werknemers die in de toekomst een chroom-gerelateerde aandoening zouden kunnen ontwikkelen zou op basis van de geschatte blootstelling en beschrijving van de risicopopulatie in combinatie met specifieke risicofactoren voor geselecteerde aandoeningen een diagnostische regel kunnen worden gemaakt. Als individuele risicoanalyse kan dit instrument worden toegepast door huisartsen en medisch specialisten voor het selecteren van werknemers voor verder onderzoek naar een causaal verband tussen een vastgestelde aandoening en beroepsmatige blootstelling aan chroom. Bedrijfsartsen zullen in de regel niet meer actief betrokken zijn bij de medische zorg voor deze doelgroep.
- **Vaststellen van de blootstelling.**
Door een systematische arbeidsanamnese, afgenomen door een arbeidshygiënist met kennis van de arbeidsomstandigheden in het betreffende beroep, nu en in het verleden, kan een semi-kwantitatieve inschatting van de aard en hoogte van de blootstelling worden verkregen. Belangrijk is om expliciet aan te geven wat de aannames en onzekerheden van de blootstellingsinschatting zijn.
- **Andere verklaringen voor de klachten/aandoening overwegen.**
De vraag of er andere verklaringen mogelijk zijn, moet gesteld worden, zowel ten aanzien van de gestelde medische diagnose als ten aanzien van de aard en hoogte van de blootstelling. Het opstellen van een differentieeldiagnose is noodzakelijk, evenals de beoordeling van andere oorzaken dan werk-gerelateerde blootstelling.

- Conclusies trekken en rapporteren.
Wegens de multicausaliteit van beroepsziekten wordt de conclusie geformuleerd in termen van mate van waarschijnlijkheid (of al dan niet passend bij de criteria die in een te ontwikkelen criteriumdocument worden opgesteld).

Onderstaande tabel geeft voor de verschillende aandoeningen een overzicht van de benodigde expertise in dit traject.

Tabel 1. Benodigde expertise voor de verschillende aandoeningen. De aandoeningen zijn naar mate van bewijslast, te weten 'Voldoende aanwijzingen', 'Beperkte aanwijzingen' en 'Nog onvoldoende duidelijk voor de mens', ingedeeld.

Aandoeningen & bewijslast	Medische expertise	Blootstellings-karakterisering
<i>Voldoende aanwijzingen</i>		
Longkanker	Longarts	Arbeidshygiënist
Neuskanker en neusbijholtekanker	KNO ² -arts	Arbeidshygiënist
Chroom-6 gerelateerde allergisch contacteczeem	Dermatoloog	Arbeidshygiënist
Chroom-6 gerelateerde allergisch astma en allergische rhinitis	Longarts / KNO-arts	Arbeidshygiënist
Chronische longziekten	Longarts	Arbeidshygiënist
Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren	KNO-arts	Arbeidshygiënist
<i>Beperkte aanwijzingen</i>		
Maagkanker	Internist / MDL ³ -arts	Arbeidshygiënist
<i>Nog onvoldoende duidelijk voor de mens</i>		
Effecten op de voortplanting en op de (embryonale) ontwikkeling	Gynaecoloog / Uroloog	Arbeidshygiënist

In het volgende hoofdstuk wordt de centrale onderzoeksvraag van deze rapportage "Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan chroom-6?" per aandoening besproken.

² KNO: Keel, Neus en Oor.

³ MDL: Maag, Darm en Lever.

4 Gezondheidseffecten en hun relatie met chroom-6 verbindingen

In deze sectie zullen de in Tabel 1 van het vorige hoofdstuk vermelde aandoeningen worden besproken. Daarbij wordt, voor zover beschikbaar, een beschrijving van het effect, het onderliggende mechanisme, andere mogelijke oorzaken en de aantoonbaarheid van causaliteit in kaart gebracht. Allereerst zullen de aandoeningen besproken worden waarvan binnen het “Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie; POMS, chroom-6 en CARC” is besloten dat chroom-6 die kan veroorzaken, daarna volgen de aandoeningen waarvan chroom-6 blootstelling verdacht wordt deze te kunnen induceren, danwel beschikbare gegevens nog onvoldoende duidelijk zijn of blootstelling aan chroom-6 verbindingen deze effecten bij mensen kan veroorzaken.

Bij de hier beschreven aandoeningen wordt de specifieke aard van de chroom-blootstelling (zoals type chroom-6 verbindingen, matrix, duur, route en hoogte) niet nader gespecificeerd, omdat die gegevens in de epidemiologische studies veelal geheel ontbreken.

4.1 Aandoeningen die door chroom-6 kunnen worden veroorzaakt

Het betreft hier lokale gezondheidseffecten, die goed verklaarbaar zijn vanuit de voornamelijk inhalatoire en dermale blootstelling van werkers aan chroom-6 verbindingen.

Longkanker

Longtumoren zijn waargenomen bij beroepsmatige blootstelling in de (bi)chromaat producerende industrie, chromaat-pigment productie, verchrom industrie en chroom-legering werkers (IARC, 1973, 1980, 1987, 1990, 2012). In de evaluaties wordt aangegeven dat beroepsgelateerde longtumoren, voor zover beschreven, met name bestaan uit niet-kleincellige carcinomen (Kavcova et al., 2006; Halasova et al., 2010). Beaver et al. (2009) laat in dierstudies zien dat longeffecten door chroom-6 verbindingen geassocieerd worden met fibrose, fibrosarcomen en niet-kleincellige longcarcinomen zoals adenocarcinomen en squameus cel (plaveiselcel) carcinomen. Daarnaast veroorzaken chroom-6 verbindingen schade en ontstekingsreacties leidend tot alveolaire en interstitiële pneumonitis, waarbij chronische ontstekingsreacties geassocieerd worden met een verhoogd risico op kanker.

Deze longtumoren zijn niet specifiek voor chroom-6 verbindingen en kunnen o.a. ook veroorzaakt worden door roken, (diesel) uitlaatgassen, polycyclische aromatische koolwaterstoffen, arseen, nikkel en cadmium (IARC, 2016; NCvB, 2011, 2016a).

Het is bekend dat blootstelling aan chroom-6 verbindingen intracellulair via reductiestappen naar chroom-5, chroom-4 en chroom-3 verbindingen, oxidatieve stress veroorzaken onder vorming van reactieve zuurstof species (ROS), die oxidatieve schade aan DNA, eiwitten en membranen kunnen veroorzaken. Aangezien ROS gerelateerde effecten op het DNA door veel andere stoffen, waaronder diverse metalen, wordt geïnduceerd zijn deze effecten eveneens niet specifiek voor chroom-6 blootstelling (ATSDR, 2012; Abreu et al., 2014).

Daarnaast veroorzaken chroom-6 verbindingen, na intracellulaire omzetting van chroom-6 naar chroom-3, DNA-eiwit, DNA-DNA tussenstreng crosslinks en DNA

breuken (zie bron literatuur in IARC, 2012; en in ATSDR, 2012; Arakawa *et al.*, 2012). Deze veranderingen aan het DNA molecuul worden als potentieel pre-mutageen gezien (Zhitkovich, 2005; Arakawa *et al.*, 2012).

Ten aanzien van het kunnen aantonen van een causale relatie tussen een gevonden tumor en blootstelling aan chroom-6 verbindingen kan het volgende gemeld worden: informatie met betrekking tot de detectie van chroom verbindingen aan DNA en macromoleculen in de tijd, en het vóórkomen van dit soort verbindingen bij (voormalige) chromaat werkers, is niet gevonden in de beoordeelde literatuur. Het is aannemelijk dat chroom gerelateerde bindingen met DNA, eiwitten en/of celorganellen zullen afnemen in de tijd nadat de blootstelling aan chroom-6 verbindingen is gestopt. Zeker gezien de lange latentietijd van tumorfoming, van 20 jaar (Luippold *et al.*, 2003). Daarnaast zijn ook de gevonden veranderingen in tumorweefsel eveneens niet heel specifiek voor chroom-6: zo zijn mutaties in het P53 gen gevonden in longtumoren van chromaat werkers (Arakawa, 2012; Abreu, 2014), tevens gevonden in meer dan 50% van longtumoren gerelateerd aan het roken van sigaretten (Arakawa, 2012). Ook lijken chroom-geïnduceerde longtumoren vaker een verlaagde DNA repair activiteit te hebben dan longtumoren die niet door chroom zijn geïnduceerd (Takahashi *et al.*, 2005), maar is dit niet voldoende uniek met blootstelling aan chroom-6 verbindingen geassocieerd. Ook de gevonden epigenetische veranderingen in chroom-geïnduceerde tumoren blijken niet heel specifiek (Kondo *et al.*, 2006).

Op basis van de beschikbare informatie lijkt het niet mogelijk om een absoluut bewijs voor een causale relatie tussen longtumoren en blootstelling aan chroom-6 verbindingen te leggen, gegeven de huidige wetenschappelijke en technische mogelijkheden. Mogelijk kan in individuele gevallen de kans op een causaal verband worden ingeschat op basis van de historische mate en aard van blootstelling aan chroom-6 verbindingen, tumorkenmerken als tumortype en latentietijd, alsmede de beoordeling van andere mogelijke oorzaken.

Neus- en neusbijholten kanker

Tumoren van de neus en neusbijholte komen heel sporadisch voor, ca. 1/100^{ste} zo vaak als longtumoren (Parkin *et al.*, 1997). Er is niet aangegeven welk type tumoren specifiek worden gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 verbindingen en binnen het epidemiologisch onderzoek worden alleen gegevens op basis van mortaliteit of tumorincidentie gerapporteerd (IARC, 2012). Studies naar onderliggende mechanismen zoals conformatie- en structuurwijzigingen in DNA en eiwitten en mogelijk chroom-specifieke kenmerken (zoals mutaties) zijn in de literatuur niet aangetroffen. Maar voor de hand liggend is dat dit dezelfde studies zullen zijn als hierboven beschreven voor longtumoren.

Neustumoren zijn niet specifiek voor chroom-6 verbindingen en kunnen o.a. ook veroorzaakt worden door roken, houtstof, nikkel en formaldehyde (IARC, 2016; NCvB, 2016a).

Gelet op de beschikbare informatie in de openbare literatuur over blootstelling aan chroom-6 verbindingen en kanker van de neus en neusbijholten is het niet mogelijk om op individueel niveau een uitspraak te doen over de relatie met blootstelling aan chroom-6 verbindingen. Gezien de zeldzaamheid van neustumoren en het hoge percentage dat toegerekend wordt aan werkomstandigheden (Van der Laan *et al.*, 2010), lijkt bij een aantoonbaar substantiële blootstelling een oorzakelijk verband plausibel.

Chroom-6 gerelateerde allergisch astma en allergische rhinitis

Blootstelling aan chroom-6 verbindingen kan leiden tot sensibilisatie en ontwikkeling van een allergische rhinitis en een allergische astma. De diagnose rhinitis als gevolg berust op de arbeidshistorie, werkgerelateerde allergische neusklachten en klinische verschijnselen van (chronische) rhinitis in combinatie met sensibilisatie voor chroom-6 verbindingen (zie verder onder allergisch contacteczeem) (ARIA Guidelines, 2007).

Allergisch beroepsastma als gevolg van blootstelling aan chroom-6 verbindingen kan vastgesteld worden via een specifieke chroom broncho-provocatie test. Opgemerkt wordt dat het bekend is dat personen die allergisch zijn voor chroom-3 ook kunnen reageren in een dergelijke provocatie test (SCOEL, 2004). In het geval van een positieve bronchoprovocatie test kan dit testresultaat derhalve ook gerelateerd zijn aan een allergische reactie op chroom-3-verbindingen. Een positieve test vormt daarom een sterke aanwijzing voor chroom blootstelling waarbij een causaal verband zeer waarschijnlijk is (Baur *et al.*, 2012). Bij een negatieve uitslag is de waarschijnlijkheid laag dat eventuele astmatische effecten te relateren zijn aan een chroom-3 en/of chroom-6 allergeniciteit. In het algemeen sluit een negatieve 'specific inhalation challenge' een beroepsastma overigens niet uit. Het is onduidelijk in hoeverre de sensitiviteit van deze test verandert naarmate de blootstelling langer geleden is beëindigd.

Het gebruik van de broncho-provocatie test levert dus geen eenduidig bewijs voor een causale rol van blootstelling aan chroom-6 op individueel niveau, maar biedt wel nuttige informatie over de mogelijkheid dat blootstelling aan chroom-6 (mede) een rol heeft gespeeld.

Chroom-6 gerelateerde allergisch contacteczeem

Blootstelling aan chroom-6 verbindingen kan leiden tot sensibilisatie en ontwikkeling van een allergisch contacteczeem in blootgestelde individuen. Blootstelling aan chromaten via consumentenproducten kan resulteren in sensibilisatie voor chroom. Hierdoor kunnen contact-allergische eczemen ontstaan. Dermale blootstellingsniveaus van naar schatting 4 tot 25 mg chroom/kg product worden verwacht te kunnen leiden tot sensibilisatie voor chroom (ATSDR, 2012). Een schatting van de prevalentie van chroom gesensibiliseerde personen in de Verenigde Staten van Amerika ligt tussen de 0,08 en 7%, afhankelijk van de populatie die beoordeeld is (ATSDR, 2012). Voor de Europese situatie kan op basis van een recente Deense studie van een prevalentie van boven de 3% uitgegaan worden (Thyssen *et al.*, 2009).

De inductie van sensibilisatie en allergeniciteit bij contact-allergisch eczeem verloopt via een vertraagd cel gemedieerd immuun mechanisme (type IV volgens Gell en Coombs, 1963). Dit is anders dan bij bijvoorbeeld allergisch astma waarbij een IgE gemedieerd mechanisme een essentiële rol speelt (type I allergie volgens Gell en Coombs, 1963).

Sensibilisatie als gevolg van chroom-6 verbindingen kan vastgesteld worden via een skin-patch-test of een skin-prick-test (ATSDR, 2012; SCOEL, 2004). Opgemerkt wordt dat bekend is dat personen die allergisch zijn voor chroom-3 verbindingen ook kunnen reageren op een dergelijke test. Wél hebben chroom-3 verbindingen als gevolg van een lagere huidpenetratie een lagere potentie tot huid sensibilisatie dan chroom-6 verbindingen (SCOEL, 2004).

In geval van een positieve skin-patch-test of skin-prick-test kan dit testresultaat derhalve ook verband houden met een allergische reactie op chroom-3

verbindingen. Bij een negatieve test is de waarschijnlijkheid laag dat waargenomen huideffecten te relateren zijn aan een allergie voor chroom-3 en/of chroom-6.

Het gebruik van een skin-patch-test of skin-prick-test levert dus geen hard bewijs voor een eenduidig causale rol voor blootstelling aan chroom-6 verbindingen op individueel niveau, maar wel een sterke aanwijzing vormen voor de mogelijkheid dat blootstelling en sensibilisatie door chroom-6 verbindingen (mede) een rol heeft gespeeld.

Chronische longziekten

Een gezondheidseffect op de long van blootstelling aan chroom-6 is, buiten carcinogeniteit, een verminderde longfunctie (ATSDR, 2012; WGD 1985). Inhaleren van irriterende stoffen, waaronder chroom-6-verbindingen, worden in verband gebracht met het ontwikkelen van niet-immunologisch beroepsastma (irritant-induced occupational asthma), (Vandenplas et al., 2014).

Ook andere inflammatoire effecten in de lagere luchtwegen (bronchioli en alveoli) en verminderde longfunctie zijn beschreven, zoals die bijvoorbeeld ook voorkomen bij ziektes waaronder Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Dierstudies laten eveneens zien dat schade door chroom-6 verbindingen en ontstekingsreacties leidend tot alveolaire en interstitiële pneumonitis en fibrose in longen kan veroorzaken (Beaver et al., 2009).

Naast chronische bronchitis en longemfyseem kunnen deze effecten ook veroorzaakt wordt door onder meer roken, fijnstof, houtstof, lijm of verfdampen⁴.

Onderliggend aan al deze effecten zal de intracellulaire reductie van chroom-6 naar uiteindelijk chroom-3, onder vorming van reactieve zuurstof species (ROS), oxidatieve schade aan DNA, eiwitten en membranen zijn.

Indien ten tijde van blootstelling aan deeltjes met chroom-6 verbindingen in de alveoli terecht zijn gekomen zouden deze deeltjes mogelijk verzameld kunnen worden door middel van een (lokale) longspoeling. Opgemerkt wordt dat deeltjes van goed oplosbare chroom-6 verbindingen in de alveoli relatief snel door het lichaam worden opgenomen waarbij deze deeltjes op korte termijn niet meer in een longspoeling zijn aan te treffen. In een studie met schapen is een alveolaire clearance van slecht oplosbaar chroom-3 oxide en chroom-3 sulfaat binnen 80 dagen gevonden, afhankelijk van de aard en morfologie van de deeltjes (ATSDR, 2012). Voor deeltjes van in water onoplosbare chroom-6 verbindingen zoals lood chromaat en voor chroom-6 (verbindingen) in een relatief inerte matrix (bv. verf deeltjes) zal opname door het lichaam vertraagd plaatsvinden. Een verhoogde fagocytose activiteit van macrofagen en accumulatie van macrofagen is aangetoond in diverse studies na inhalatoire blootstelling (ATSDR, 2012). In een studie bij ratten van Antonini (2011) is met een longspoeling aangetoond dat blootstelling aan mist van roestvast staal elektrodes, tot gevolg heeft dat metaal partikels in de alveoli door macrofagen worden opgenomen. De hierbij gevonden halfwaardetijd van chroom in longweefsel van de rat bedroeg 30 dagen. Slecht oplosbare chroom-6 verbindingen hebben een retentie van honderden dagen.

Gelet op het bovenstaande mag worden aangenomen dat oplosbare chroom-6 verbindingen via migratie en onoplosbare chroom-6 verbindingen, al dan niet in een relatief inerte matrix, binnen enkele maanden tot jaren via fagocytose door macrofagen uit de long worden verwijderd.

De beschikbare informatie maakt het niet mogelijk om voor interstitiële longaandoeningen, longfibrose en verminderde longfunctie bij personen met een

⁴ <https://www.longfonds.nl/copd/alles-over-copd/oorzaken-copd>

historie van een potentiële blootstelling aan chroom-6 verbindingen op individueel niveau een eenduidige causale relatie met die chroom-6 blootstelling te leggen, tenzij chirurgisch verkregen weefsel kan worden onderzocht op de aanwezigheid van slecht wateroplosbare chroom-6 verbindingen..

Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren

Herhaalde inhalatoire blootstelling aan bepaalde chroom-6 verbindingen kan neuszweren en neusseptumperforatie (perforatie van het neustussenschot) induceren (SCOEL, 2004; ATSDR, 2012). In de beoordeelde evaluaties is geen specifieke informatie aanwezig betreffende een mogelijk herstel van chroom-6 geïnduceerde zweren en neusseptumperforaties, hoewel in de publicaties van de WGD (1985) en Castano (2007) wordt aangegeven dat spontane genezing niet optreedt of dat het effect irreversibel is. Onduidelijk is of het irreversibele effect optreedt in een situatie van voortdurende blootstelling aan chroom-6 verbindingen of dat dit ook nog het geval is nadat de blootstelling al gestopt is. Aangezien bij een neusseptum perforatie ook degeneratie van het kraakbeen tussen de beide neushelften optreedt, lijkt het waarschijnlijk dat ook na het stoppen van blootstelling aan chroom-6 verbindingen er zonder medisch ingrijpen, cq. reconstructie geen genezing van de perforatie optreedt.

Het meest uitgebreide overzicht van werk en niet werk gerelateerde voorbeelden van neusseptum perforaties is gepubliceerd door Castano (2007). Deze auteur meldt dat personen met neusseptum perforaties als gevolg van werk gerelateerde blootstelling, tevens histopathologische kenmerken van rhinitis hebben (ontstekingen van de mucosa).

Neusseptum perforaties komen ook voor in combinatie met werk gerelateerde blootstelling aan kwik fulminaat, arseen, cement en ruthenium en platina zouten (Williams, 2000). Neusseptum perforaties worden ook gerelateerd aan niet-werk gerelateerde oorzaken zoals Granulomatosis with polyangiitis, gebruik van bijvoorbeeld cocaïne via de neus (Castano, 2007; Shusterman, 2014; Williams, 2000) en bij intranasaal steroïde therapie (Williams, 2000).

Op basis van de beschikbare informatie blijkt neusseptum perforatie op zich op individueel niveau niet specifiek te relateren aan blootstelling aan chroom-6 verbindingen, maar wel erg aannemelijk. Een analyse van de historische blootstelling, waaronder beoordeling van andere mogelijke persoonsgebonden oorzaken, moet hier helderheid kunnen geven.

4.2 Aandoening waarbij de verdenking bestaat dat de blootstelling aan chroom-6-verbindingen een oorzaak kan zijn

Maagkanker

Inhalatoire blootstelling aan chroom-6 verbindingen en maagkanker bij de mens kan worden verklaard door partikels met chroom-6 verbindingen die in de hogere luchtwegen worden weggevangen, ingeslikt en in rechtstreeks contact komen met de mucosa van de maag en/of via rechtstreekse opname door de long en via systemische blootstelling. Er is niet aangegeven welk type tumoren in de maag worden gerelateerd aan blootstelling aan chroom-6 verbindingen en binnen het epidemiologisch onderzoek worden alleen gegevens op basis van mortaliteit of tumorincidentie gerapporteerd (Gatto, 2010; Koh, 2011). Studies naar onderliggende mechanismen zoals DNA schade en mogelijk chroom-specifieke mutaties zijn niet aangetroffen. Voor de hand liggend is dat dezelfde mechanismen zullen optreden als eerder beschreven voor longtumoren.

Maagtumoren zijn niet specifiek voor chroom-6 verbindingen en kunnen o.a. ook veroorzaakt worden door blootstelling aan tabaksrook, houtstof, nikkel en formaldehyde (IARC, 2016; NCvB, 2016a).

Gelet op de beschikbare informatie in de openbare literatuur over blootstelling aan chroom-6 verbindingen en kanker van de maag is er geen mogelijkheid om op individueel niveau retrospectief een causale relatie met blootstelling aan chroom-6 verbindingen te leggen. Mogelijk kan in individuele gevallen de kans op een causaal verband worden ingeschat op basis van de historische mate en aard van blootstelling aan chroom-6 verbindingen, de tumor latentietijd, en door beoordeling van andere mogelijke oorzaken.

4.3 Effecten waarbij nog onvoldoende duidelijk is of deze door blootstelling aan chroom-6-verbindingen bij mensen kunnen worden veroorzaakt

Effecten op de voortplanting en

Effecten op de (embryonale) ontwikkeling

De enige aanwijzingen voor effecten op de voortplanting en (embryonale) ontwikkeling door blootstelling aan chroom-6 verbindingen komen uit orale dierstudies. Deze effecten zijn vooralsnog niet waargenomen in mensen blootgesteld aan chroom-6 (Gezondheidsraad, 2016). Studies naar onderliggende mechanismen, alsmede specifieke chroom-6 kenmerken, zijn hierbij niet aangetroffen (Gezondheidsraad, 2016). Het ligt voor de hand dat deze mechanismen dezelfde zullen zijn als hierboven beschreven voor longtumoren: intracellulaire reductie van chroom-6 naar chroom-3 met vorming van reactieve intermediairen die vervolgens schade kunnen aanrichten aan DNA, eiwitten en membranen. Effecten op de voortplanting en (embryonale) ontwikkeling kunnen o.a. veroorzaakt worden door roken, alcohol consumptie, sommige oplosmiddelen en infecties (NCvB, 2016b).

Gelet op de beschikbare informatie in de openbare literatuur over blootstelling aan chroom-6 verbindingen en effecten op de voortplanting en (embryonale) ontwikkeling is het niet mogelijk om op individueel niveau retrospectief een eenduidige causale relatie met blootstelling aan chroom-6 verbindingen te leggen.

5 Conclusies

Voor tumoren die veroorzaakt kunnen zijn door chroom-6 verbindingen, te weten long-, neus- en neusbijholtetumoren, zijn in de literatuur geen chroom-specifieke kenmerken naar voren gekomen die kunnen aantonen dat de tumor daadwerkelijk door chroom-6 is veroorzaakt. Voor deze tumoren zijn bovendien ook andere (niet werk gerelateerde) oorzaken gerapporteerd. Andere oorzaken kunnen derhalve niet bij voorbaat worden uitgesloten. Hier zal een analyse van de historische mate en aard van blootstelling aan chroom-6 verbindingen, tumorkenmerken als tumortype en latentietijd, alsmede de aan- of afwezigheid van andere oorzaken qua blootstelling of erfelijke aanleg moeten worden gemaakt.

Neusseptum perforaties (chroomzweren) of longaandoeningen veroorzaakt door blootstelling aan chroom-6 verbindingen zijn middels kenmerken niet specifiek te relateren aan deze chroom blootstelling. Ook andere (niet werk gerelateerde) oorzaken kunnen aan deze aandoeningen ten grondslag liggen. Het is voor deze effecten niet mogelijk om op individueel niveau retrospectief een causale relatie met blootstelling aan chroom-6 verbindingen te leggen. Wel kan de aannemelijkheid van een eventuele relatie nader beoordeeld worden via een analyse van de historische blootstelling en door beoordeling van andere mogelijke oorzaken.

Voor allergisch contacteczeem en beroepsastma kan middels respectievelijk skin-patch-testen/skin-prick-testen of provocatie testen bepaald worden of personen allergisch zijn voor metallisch chroom of chroom-zouten. In het geval een persoon een allergische reactie op een chroom-6-verbinding laat zien, kan dit een aanwijzing zijn voor chroom-6 verbindingen als oorzaak. De allergie kan in dit geval ook veroorzaakt zijn door een chroom-3-verbinding. Daarnaast sluit een negatieve provocatie test een beroepsastma door chroom niet geheel uit. Beschikbare testen zijn nuttig en ook al zullen ze op individueel niveau dus geen definitief bewijs voor een eenduidig causale relatie met blootstelling aan chroom-6 opleveren, ze kunnen zo'n relatie wel plausibel maken.

Voor maagtumoren, een aandoening waarbij de verdenking bestaat dat de blootstelling aan chroom-6-verbindingen een rol kan spelen, zijn in de literatuur geen chroom-specifieke kenmerken naar voren gekomen die aantonen dat de tumor daadwerkelijk door chroom-6 is veroorzaakt. Wél zijn er andere (ook niet werk gerelateerde) oorzaken voor maagtumoren gerapporteerd.

Voor effecten op de voortplanting en op de (embryonale) ontwikkeling zijn aanwijzingen gevonden in dierproeven met orale blootstelling aan chroom-6 verbindingen. Het is niet duidelijk in hoeverre de in dit rapport relevant geachte inhalatoire en dermale chroom-6 blootstelling, deze effecten ook in de mens kunnen veroorzaken. Er zijn in de literatuur geen specifieke chroom kenmerken voor deze effecten naar voren gekomen. Ook andere (werk en niet werk gerelateerde) blootstellingen zijn in staat deze aandoeningen te veroorzaken.

Voor de diagnose van al deze aandoeningen als zijnde beroeps-gerelateerd, dat wil in dit geval zeggen, gerelateerd aan de beroepsmatige blootstelling aan chroom-6, is onderzoek door medisch specialisten en arbeidshygiënisten vereist. Daarbij is per aandoening een zogenaamd 'diagnostisch protocol' nodig, waarbij de medisch specialist de aandoening karakteriseert en de arbeidshygiënist per individueel geval de kenmerken van de beroepsblootstelling aan chroom-6 verbindingen in kaart brengt. Daarbij is naast de duur, frequentie, route en hoogte van de blootstelling ook de aard van de blootstelling zelf van belang: de matrix waarin chroom-6 heeft gezeten en de wateroplosbaarheid van de chroom-6 verbinding(en).

Daarnaast zal ook een inschatting worden gemaakt van de rol van andere factoren binnen en buiten de beroeps-sfeer die dezelfde aandoening kunnen hebben veroorzaakt.

6 Literatuur

Abreu PL, Ferreira LMR, Alpoim MC, and Urbano AM (2014) Impact of hexavalent chromium on mammalian cell bioenergetics: phenotypic changes, molecular basis and potential relevance to chromate-induced lung cancer. *Biometals*, 27: 409–443

Arakawa H, Wenig M, Chen W, and Tang M (2012) Chromium (VI) induces both bulky DNA adducts and oxidative DNA damage at adenines and guanines in the p53 gene of human lung cells. *Carcinogenesis*. Volume 33(10): 1993-2000.

ARIA (2017) ARIA guidelines: allergic rhinitis and its impact on asthma: <http://www.whiar.org/Documents&Resources.php>

Antonini JM, Roberts JR, Stone S, Chen BT, Schwegler-Berry D, Chapman R, Zeidler-Erdely PC, Andrews RN, and Frazer DG (2011) Persistence of deposited metals in the lungs after stainless steel and mild steel welding fume inhalation in rats. *Arch Toxicol*. Volume 85: 487–498

ATSDR, 2000. Toxicological profile for chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, September 2012.

ATSDR, 2012. Toxicological profile for chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, TP7, September 2012. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7.pdf>

Baur X, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, Rooyackers J, Schlünssen V, Vandenplas O, Wilken D (2012) Guidelines for the management of work-related asthma. ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. *Eur Respir J*. 39: 529-45.

Boschman JS, Brand T, Frings-Dresen MHW, van der Molen HF (2014) Signaleren, diagnosticeren, melden en preventie van beroepsziekten: het zes-stappenplan voor bedrijfsartsen. Gezamenlijke publicatie van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Coronel Instituut en het Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amsterdam. Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, Rapportnummer 14-07.

ECB, 2005. European Union risk Assessment Report chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate en potassium dichromate. European Chemicals Bureau. Volume 53; EUR21508EN.

Gatto NM, Kelsh MA, Mai DH, Suh M, Proctor DM (2010) Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol*. Volume 34(4):388-99.

Gell PGH, Coombs RRA (1963) Eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Section IV, Chapter 1. First edition. Oxford, England, Blackwell.

Gezondheidsraad (2016) Chromium VI compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands; publication no. 2016/04. ISBN 978-94-6281-075-4.

Halasova E, Adamkov M, Matakova T, Kavcova E, Poliacek I, and Singliar A (2010) Lung cancer incidence and survival in chromium exposed individuals with respect

to expression of anti-apoptotic protein surviving and tumor suppressor P53 protein. Eur.J.Med.Res.,15: 55-59.

IARC, 1973. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some inorganic and organometallic compounds. Volume 2.

IARC, 1980. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some metals and metallic compounds. Volume 23.

IARC, 1987. IARC Monographs Supplement 7.

IARC, 1990. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, Nickel and Welding. Volume 49

IARC, 2012. IARC Monographs. Volume 100C, Chromium (VI) compounds.

IARC (2016). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>

Kavcova E, Rozborilova E, and Baska T (2006) Lung cancer in the current clinical practice, In: Zatloukal P, and Petruzelka L, 10th Central European Lung Cancer Conference, International Proceedings, Prague, Medimond, p.41-44.

Koh D, Kim T, Jang SH and Ryu H (2011) Cancer mortality and incidence in cement industry workers in Korea. Safe Health Work. Volume 2(3):243-249.

Luippold RS, Mundt KA, Austin RP et al. 2003. Lung cancer mortality among chromate production workers Occup Environ Med., 60: 451–457.

NCvB (2011): https://www.beroepsziekten.nl/datafiles/achtergronddocuments/achtergronddocument_R200.pdf

NCvB (2016a): <http://www.beroepsziekten.nl/beroepsziekten/kanker-beroepskanker>

NCvB (2016b): <http://www.beroepsziekten.nl/beroepenindex>

Parkin D, Whelan S, Ferlay J et al. Editors (1997) Cancer incidence in five continents, volume VII, Lyon, IARC Press.

Rustemeyer Th, Elsner P, John SM, Maibach HI (Eds.) (2012) Kanerva's Occupational Dermatology: Comprehensive overview of clinical pictures, epidemiology, diagnostic approaches, contact materials, patient care, and prevention. ISBN. 978-3-642-02034-6, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

SCOEL, 2004. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for Hexavalent Chromium. SCOEL/SUM/86, December 2004.

Shusterman D (2014). Occupational irritant and allergic rhinitis. Curr. Allergy Asthma Rep. 14: 425-432.

Thyssen JP, Jensen P, Carlsen BC, Engkilde K, Menne T and Johansen JD (2009) The prevalence of chromium allergy in Denmark is currently increasing as a result of leather exposure. BJD British Journal of Dermatology 161: 1288–1293.

Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, Nemery B, Pala G, Quirce S, Sastre J, Schlünssen V, Sigsgaard T, Siracusa

A, Tarlo SM, van Kampen V, Zock JP, Walusiak-Skorupa J (2014) European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy*; 69: 1141-53.

Van der Laan G, Pal T, Zweerman G, Nieuwenhuizen K, Brand T en Stinis H (2010) Sterfete door werk in Nederland. Verkennend onderzoek in het kader van Workers Memorial Day. NCVB; https://www.fnv.nl/site/dossiers/veilig_en_gezond_werken/311130/311153/sterfte_door_werk.pdf

Van Vleet TR, Schnellmann RG (2003) Toxic nephropathy: Environmental chemicals 23: 500-508.

Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, Alexeeff GV, and Steinmaus C (2015) Chromium VI and stomach cancer: A meta-analysis of the current epidemiological evidence. *Occupational and Environmental Medicine*, Volume 72(2): 151-159.

WGD (1985). Rapport inzake grenswaarde chroom en chroomverbindingen. Werkgroep van deskundigen van de Nationale MAC-Commissie. December 1985, Ra 6/85.

Williams N (2000). What are the causes of a perforated nasal septum. *Occup. Med.*, 50: 135-136.

Zhitkovitch (2005) Importance of chromium-DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium(VI). *Chem.Res.Toxicol.*, 18, 3-11.

7 Ondertekening

Zeist, 6 juli 2017



M.A.J. Rennen
Research Manager

TNO



E.D. Kroese
Auteur