



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

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Tweede actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

RIVM-briefrapport 2021-0176
V.C. de Leeuw et al.



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

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Tweede actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

RIVM-briefrapport 2021-0176
V.C. de Leeuw et al.

Colofon

© RIVM 2021

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

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van haar producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0176

V.C. de Leeuw (auteur), RIVM
E.V.S. Hessel (auteur), RIVM
J. Ezendam (auteur), RIVM
A.H. Piersma (auteur), RIVM
S.P. den Braver-Sewradj (auteur), RIVM

Contact:
Shalenie den Braver-Sewradj
Centrum voor Gezondheidsbescherming (GZB)
shalenie.den.braver@rivm.nl

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Defensie, in het kader van het project 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie: POMS-locaties, chroom-6 en CARC'.

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

Publiekssamenvatting

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Tweede actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

Tussen 1984 en 2006 hebben werknemers van Defensie op de zogenoemde POMS-locaties (Prepositioned Organizational Materiel Storage) in Nederland Amerikaans materieel onderhouden. Hierbij kon chroom-6 vrijkomen, dat vooral in de grondverf van het materieel zat. Chroom-6 heeft schadelijke eigenschappen waardoor mensen ziek kunnen worden als ze eraan worden blootgesteld. De kans om ziek te worden is groter naarmate iemand meer, vaker of langer aan chroom-6 is blootgesteld.

In 2018 bracht het RIVM een overzicht uit van de schadelijke gezondheidseffecten en ziekten die kunnen worden veroorzaakt als mensen tijdens hun werk aan chroom-6 blootstaan. Dit overzicht wordt regelmatig geactualiseerd om nieuwe wetenschappelijke kennis mee te nemen. De kwaliteit en inhoud van de relevante nieuwe studies wordt met externe experts geëvalueerd. De eerste actualisatie verscheen in 2020. In deze tweede actualisatie (2021) worden de eerdere conclusies bevestigd. Er zijn geen nieuwe schadelijke gezondheidseffecten of ziekten in relatie tot blootstelling aan chroom-6 aangetoond.

Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 kan de volgende ziekten veroorzaken: longkanker, neus- en neusbijholtekanker, chronische longziekten, chroom-6-gerelateerde allergische astma en rhinitis, allergisch contacteczeem en perforatie van het neustussenschot door chroomzweren. Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 wordt ervan verdacht strottenhoofd- en maagkanker te kunnen veroorzaken (wat betekent: er is beperkt wetenschappelijk bewijs). De actuele lijst met ziekten en schadelijke gezondheidseffecten staat op www.rivm.nl/chroom6/ziektelijst.

Kernwoorden: POMS, chroom-6, gezondheidseffecten, blootstelling, Defensie

Synopsis

Adverse health effects and diseases caused by chromium-6

Second update of the scientific literature

Between 1984 and 2006, Ministry of Defence personnel maintained American equipment at the so-called POMS sites (POMS stands for Prepositioned Organizational Materiel Storage) located in the Netherlands. They may have been exposed at the workplace to chromium-6 which was primarily contained in the primer used to paint the equipment. The risk of developing diseases is greater the more, the more often, and/or the longer a person is exposed.

In 2018, RIVM published an overview of the health effects and diseases which can be caused by chromium-6. This overview is updated regularly to include the latest scientific knowledge. The quality and findings of the relevant new studies are evaluated in consultation with external experts. The first update was published in 2020. The second update performed in 2021 confirms the conclusions that were drawn before. New scientific studies do not provide evidence for additional adverse health effects in relation to chromium-6 exposure.

Exposure to chromium-6 at the workplace may cause the following diseases: lung cancer, nasal and paranasal sinus cancer, chronic lung diseases, chromium-6-related allergic asthma and rhinitis, allergic contact dermatitis and perforation of the nasal septum due to chromium ulcers. Chromium-6 is suspected to cause stomach cancer and laryngeal cancer in humans (which means: there is limited evidence). The current list of diseases and adverse health effects can be found at <https://www.rivm.nl/en/chromium-vi-carc>.

Keywords: POMS, chromium- 6, health effects, exposure, Ministry of Defence

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Achtergrond — 11

2 Materiaal en methoden — 13

- 2.1 Literatuuronderzoek — 13
- 2.1.1 Zoekstrategie — 13
- 2.1.2 Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening — 13
- 2.1.3 Inclusie & exclusie criteria - volledige tekst artikelen — 14
- 2.1.4 Gegevens verzamelen — 15
- 2.2 Duiding van de wetenschappelijke gegevens — 16
- 2.3 Expertconsultaties — 17
- 2.3.1 Expertconsultatie carcinogene effecten - 29 juni 2021 — 17
- 2.3.2 Expertconsultaties immunologische aandoeningen - 25 en 28 mei 2021 — 17
- 2.3.3 Expertconsultatie effecten op de fertiliteit en prenatale ontwikkeling - 3 juni 2021 — 18
- 2.3.4 Expertconsultatie neurodegeneratie - 8 juni 2021 — 18
- 2.4 Inhoudelijke klankbordgroep chroom-6 in arbeidssituaties — 18

3 Resultaten tweede actualisatie nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 — 19

- 3.1 Carcinogene effecten — 19
- 3.1.1 Beschikbare studies bij mensen — 19
- 3.1.1.1 Longkanker — 19
- 3.1.1.2 Neus- en neusbijholtekanker — 19
- 3.1.1.3 Strottenhoofdkanker — 20
- 3.1.1.4 Prostaatkanker — 20
- 3.1.1.5 Maagkanker — 21
- 3.1.1.6 Borstkanker bij mannen — 23
- 3.1.1.7 Borstkanker bij vrouwen — 25
- 3.1.2 Beschikbare dierstudies — 26
- 3.2 Immunologische effecten en aandoeningen — 32
- 3.2.1 Beschikbare studies bij mensen — 32
- 3.2.2 Beschikbare dierstudie — 32
- 3.3 Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling — 38
- 3.3.1 Beschikbare studies bij mensen — 38
- 3.3.2 Beschikbare dierstudies — 39
- 3.4 Effecten op het centrale zenuwstelsel — 41
- 3.4.1 Beschikbare studie bij mensen — 41
- 3.4.2 Beschikbare dierstudies — 42
- 3.5 Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren — 42
- 3.5.1 Beschikbare studie bij mensen — 42
- 3.5.2 Beschikbare dierstudies — 43
- 3.6 Effecten op de lever en nieren — 43
- 3.6.1 Beschikbare studies bij mensen — 43
- 3.6.2 Beschikbare dierstudies — 43

4 Conclusies — 45

5 Referenties – 47

Bijlage 1 Geraadpleegde experts – 51

Bijlage 2 SMR/SIR uit studies gebruikt door Krstev (2019) en Deng (2019) – 53

Samenvatting

Chroom-6-verbindingen vormen een grote groep chemische stoffen met verschillende chemische eigenschappen die voor diverse toepassingen worden gebruikt. Op de Prepositioned Organizational Materiel Storage (POMS-locaties) van de NAVO zijn oud-werknemers tijdens hun werkzaamheden blootgesteld aan chroom-6-verbindingen. Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke nadelige effecten voor de gezondheid zijn voor deze oud-werknemers van de POMS-locaties als gevolg van blootstelling aan chroom-6. Uit eerder onderzoek is geconcludeerd dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties voornamelijk heeft plaatsgevonden via inhalatie. Gezien de aard van het werk, is blootstelling via de dermale en orale route ook mogelijk geweest.

Als onderdeel van het Defensieproject heeft het RIVM in 2018 een rapport gepubliceerd met als titel: 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling' (RIVM-rapport 2018-0166), gevolgd door een actualisatie van de literatuur in 2020 (RIVM-rapport 2020-0019). Op basis van de evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen gepubliceerd vóór juni 2016 en kennis uit de wetenschappelijke literatuur tussen 2016 en 2019, zijn ziekten en nadelige gezondheidseffecten ingedeeld naar de mate van waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6-verbindingen. In de actualisatie in 2020 is het volgende geconcludeerd:

- Chroom-6 **kan** longkanker, neus- en neusbijholtekanker, perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, chronische longziekten (zoals COPD, longfibrose), chroom-6 gerelateerde allergische astma, allergische rhinitis en allergisch contacteczeem **veroorzaken** bij mensen.
- Chroom-6 wordt **ervan verdacht** maagkanker en strottenhoofd­kanker **te kunnen veroorzaken** bij mensen.
- Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij mensen op de werkplek. De Gezondheidsraad heeft in 2016 vastgesteld dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij proefdieren, waarbij aangenomen wordt dat deze effecten relevant kunnen zijn voor mensen.
- Het is **onvoldoende duidelijk** of blootstelling aan chroom-6 immunologische aandoeningen anders dan die hierboven zijn beschreven, dunne darmkanker, mondholtekanker, pancreaskanker, prostaat­kanker en blaaskanker kan veroorzaken bij mensen.
- Er zijn **geen of geen overtuigende aanwijzingen** gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en proefdieren dat blootstelling aan chroom-6 andere dan bovengenoemde typen kanker, nadelige effecten op het gebit, aandoeningen van

het maag-darmkanaal (anders dan maagkanker), nadelige effecten op het bloed, leveraandoeningen, nieraandoeningen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel of hart- en vaatziekten kan veroorzaken. Deze conclusies zijn gebaseerd op het ontbreken van (aanwijzingen in de) wetenschappelijk literatuur, óf op beschikbare wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat er geen relatie is voor het nadelige gezondheidseffect en chroom-6-blootstelling.

In het kader van dit project is in 2021 een tweede actualisatie uitgevoerd. Deze actualisatie is gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur die is gepubliceerd tussen januari 2019 en januari 2021. In deze periode zijn studies gepubliceerd over verschillende soorten kanker (long, neusholte, strottenhoofd, maag, prostaat, borst), fertiliteit en prenatale ontwikkeling, immunologische effecten, neurodegeneratie, neusweefselschade en effecten op de lever en nieren. Deze studies zijn besproken met externe experts in expertconsultaties. De nieuwe studies leiden niet tot gewijzigde inzichten of chroom-6-blootstelling ziekten of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken. Dit betekent dat de conclusies van de vorige actualisatie niet zijn veranderd. Hierdoor hoeft er geen nieuwe risicobeoordeling te worden uitgevoerd bij de reeds uitgevoerde risicobeoordelingen bij de POMS of voor andere relevante locaties waar risicobeoordelingen voor zijn uitgevoerd.

1 Achtergrond

Om militaire voertuigen en materieel te beschermen tegen corrosie, gebruikte de Koninklijke Landmacht materialen die chroom-6-verbindingen bevatten, zoals verf, primerpigmenten en corrosieremmers. Van 1984 tot 2006 gebruikten de werknemers van het ministerie van Defensie deze materialen bij bijvoorbeeld schilderwerk en laswerkzaamheden op de voormalige Prepositioned Organizational Materiel Storage (POMS)-locaties van de NAVO in Nederland. De POMS locaties bevonden zich in Brunssum, Eygelshoven, Vriezenveen, Coevorden en Ter Apel. Uit een recent onderzoek van het RIVM blijkt dat werknemers op locaties door de hele defensieorganisatie heen kunnen zijn blootgesteld aan chroom-6 op een vergelijkbare manier als bij de POMS-locaties (Beerlage et al. 2021).

Deze werknemers kunnen beroepsmatig zijn blootgesteld aan concentraties chroom-6-verbindingen die nadelige gezondheidseffecten kunnen hebben veroorzaakt of nog kunnen veroorzaken. Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor oud-werknemers van de POMS-locaties en andere defensielocaties als gevolg van blootstelling aan chroomhoudende verf.

Het RIVM rapport over de intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6 uit 2018 is in combinatie met de gegevens over de blootstelling op de POMS als basis gebruikt voor de risicobeoordeling bij de POMS-locaties (Palmen et al. 2018). Met deze risicobeoordeling is bepaald of de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties. In 2020 is een actualisatie van het onderzoek naar intrinsieke gevaarseigenschappen van chroom-6 gepubliceerd, met een aanvullende risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker (Hessel et al. 2020).

De resultaten van de actualisatie uit 2020 zijn als volgt:

- Chroom-6 **kan** longkanker, neus- en neusbijholtekanker, perforatie van het neustussenschot door chroomzweren, chronische longziekten (zoals COPD, longfibrose), chroom-6-gerelateerde allergische astma, allergische rhinitis en allergisch contacteczeem **veroorzaken** bij mensen.
- Chroom-6 wordt **ervan verdacht** maagkanker en strottenhoofdkanker **te kunnen veroorzaken** bij mensen.
- Het is nog **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij mensen op de werkplek. De Gezondheidsraad heeft in 2016 vastgesteld dat blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij proefdieren, waarbij aangenomen wordt dat deze effecten relevant kunnen zijn voor mensen. Deze nadelige effecten zijn daarom verder geëvalueerd in de risicobeoordeling uitgevoerd voor de POMS (Palmen et al. 2018).

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

Dit briefrapport geeft een overzicht van de nieuwste wetenschappelijke kennis op basis van studies bij mensen en proefdieren over irreversibele nadelige gezondheidseffecten en ziekten die kunnen worden veroorzaakt door chroom-6-blootstelling. De wetenschappelijke kennis hierover werd vergaard door het raadplegen van literatuur die gepubliceerd is tussen januari 2019 en januari 2021. Afhankelijk van de beschikbare nieuwe studies is beoordeeld of de conclusies uit het eerdere RIVM rapport moeten worden herzien.

2 Materiaal en methoden

2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1

Zoekstrategie

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar recent gepubliceerde wetenschappelijke studies. De zoekstrategie is geactualiseerd in het huidige briefrapport en bestreek de periode januari 2019 tot januari 2021; deze actualisatie is uitgevoerd in EMBASE.com en Scopus. Hiervoor zijn dezelfde zoektermen gebruikt als voor het vorige rapport:

(Chromium Compounds OR Chromium OR chrome\$ OR chromi\$ OR cr) toev.('6' OR VI)) OR ((chrome\$ OR chromi\$ OR cr) toev. hexaval\$) OR (hexaval\$ toev. (chrome\$ OR chromi\$ OR cr))) AND (Occupational Diseases OR Occupational Exposure OR Chronic Disease OR Environmental Health OR Environmental Exposure OR Health OR Maximum Allowable Concentration OR Risk OR Risk Assessment OR Accidents OR Hazardous Substances OR diseases OR Adverse drug reaction OR Drug toxicity)

RIVM voert ook altijd nog een handmatige zoekstrategie uit om te controleren of met de zoekstrategie alle relevante literatuur is gevonden. Bij deze actualisatie werden er in de validatie nog een aantal studies gevonden die niet uit de bovenstaande zoekopdracht kwamen. Daarom is er een bredere zoekopdracht opgesteld, waarbij niet specifiek op chroom-6 maar op chroom is gezocht. In deze search werden de ontbrekende studies wel gevonden.

Tot slot is gekeken of er nieuwe evaluaties zijn uitgevoerd door (inter)nationale instanties met betrekking tot nadelige effecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6.

2.1.2

Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening

De bredere zoekstrategie resulteerde in 2261 artikelen die waren gepubliceerd in de periode januari 2019 – januari 2021. Als eerste stap werden de titel en abstract van alle artikelen gescreend voor mogelijke exclusie op basis van de volgende criteria:

1. Artikelen die geen originele gegevens bevatten (bijvoorbeeld overzichtsartikelen (reviews) en redactionele brieven).
2. Chroom-6 in medische apparatuur/hulpmiddelen.
3. Blootstelling aan chroom-6 niet bestudeerd.
4. Talen anders dan Engels en Nederlands.
5. Ecotoxicologie studies over schadelijkheid van chroom-6 in het milieu.
6. Studies over sanering van verontreinigd water.
7. Studies naar chroom-3-verbindingen.
8. Studies die meegenomen zijn in de vorige actualisatie.

Na exclusie op basis van bovenstaande criteria zijn 26 studies bij mensen en 13 dierstudies geselecteerd.

2.1.3 *Inclusie & exclusie criteria - volledige tekst artikelen*

Er heeft een aanvullende selectie plaatsgevonden op basis van de volledige tekst van de geselecteerde artikelen. Specifieke exclusiecriteria voor de studies bij mensen waren:

1. Er zijn geen nadelige gezondheidseffecten en/of ziekten in relatie tot chroom-6-blootstelling onderzocht in mensen.
2. Studies naar chroom-3 onder andere als voedingssupplement.

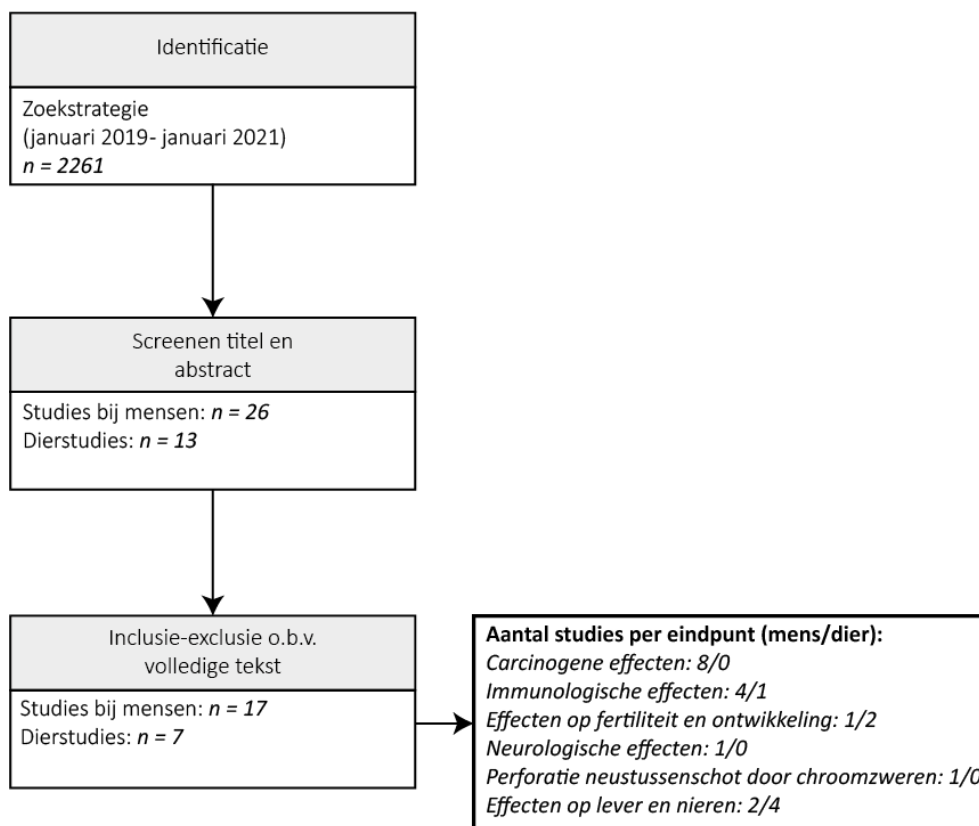
Specifieke exclusiecriteria voor de dierstudies waren:

1. Er is geen (causale) relatie tussen het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten en/of ziekten en chroom-6-blootstelling onderzocht in proefdieren.
2. Er zijn alleen mengsels van stoffen getest en niet chroom-6-blootstelling alleen.
3. De blootstelling heeft intraveneus (IV) of intraperitoneaal (IP) plaatsgevonden. Deze wijze van blootstelling is niet representatief is voor de manier waarop werknemers worden blootgesteld.

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

1. Er is een (causale) relatie tussen het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten en/of ziekten en chroom-6-blootstelling onderzocht in mens of dier;
2. Voor dierstudies: er zijn gezondheidseffecten en ziekten onderzocht na orale, inhalatoire, dermale, subcutane (SC), intranasale, of intratracheale (IT) blootstelling aan chroom-6.
3. Het artikel is geschreven in het Nederlands of Engels.

De op basis van deze criteria uitgevoerde analyse van de volledige teksten leverde uiteindelijk 17 studies bij mensen en 7 dierstudies op. De resultaten van de selectie zijn te vinden in Figuur 1. In de periode van januari 2019 tot januari 2021 zijn er geen nieuwe evaluaties uitgekomen van officiële instanties.



Figuur 1 Literatuurselectie van de zoekstrategie van wetenschappelijke literatuur. In de periode van januari 2019 tot januari 2021 zijn er geen nieuwe evaluaties uitgekomen van officiële instanties.

2.1.4

Gegevens verzamelen

De resultaten en de opzet van de geïncludeerde studies zijn samengevat en beoordeeld in samenspraak met experts op basis van kwaliteitscriteria. De gehanteerde kwaliteitscriteria zijn gebaseerd op internationaal geaccepteerde richtlijnen en zijn als volgt:

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

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

- Studies bij mensen:
 - gemeten nadelige gezondheidseffecten;
 - studieopzet: onderzoekspopulatie inclusief het aantal personen, blootstellingsbeoordeling inclusief

- blootstellingsroute, blootstellingsfrequentie, blootstellingsconcentratie en type chroom-6-verbinding;
 - resultaten: risicogetallen en/of concentratie-responsrelatie, toegepaste statistiek.
- Dierstudies:
 - onderzocht effect, diermodel, diersoort, stam en aantal dieren per groep;
 - onderzochte chroom-6-verbinding;
 - blootstellingsroute, -concentratie/-frequentie/tijdstip van blootstelling;
 - toegepaste statistiek;
 - bevindingen inclusief dosis-responsrelatie (NOAEL/LOAEL).

2.2 Duiding van de wetenschappelijke gegevens

Per ziekte of nadelig gezondheidseffect zijn alle beschikbare gegevens verzameld. Vervolgens werd een 'weight of evidence'-benadering gehanteerd (weging). De eindconclusie is in eerste instantie gebaseerd op studies bij mensen, mits deze betrouwbaar waren, en vervolgens zijn de studies in dieren meegenomen als ondersteunend bewijs, mits de bevindingen relevant waren voor ziekten en nadelige effecten bij de mens (Hessel et al. 2020). Of en hoe studies werden meegenomen in de weging hangt af van de kwaliteit en het type studies. Studies bij mensen werden ook als ondersteunend beschouwd als er beperkingen waren in de kwaliteit wat effect had op de duiding van de resultaten, of als de opzet van de studie alleen maar aanleiding kan geven tot wetenschappelijke aanwijzingen (zoals bijvoorbeeld een case studie) (Tabel 1).

In het voorgaande RIVM rapport is er een indeling gemaakt van waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband van de ziekte of nadelige gezondheidseffecten met blootstelling aan chroom-6 op de werkplek:

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

Het doel van deze actualisatie was om te beoordelen of de nieuw gevonden studies aanleiding geven om de conclusies uit het vorige RIVM rapport over

een ziekte of nadelig gezondheidseffect aan te passen. De nieuwe studies zijn daarvoor beoordeeld op kwaliteit en vervolgens zijn de resultaten geëvalueerd in samenhang met alle voorheen verzamelde informatie, wat de wetenschappelijke duiding wordt genoemd. Dit is in de eerste instantie gedaan door RIVM-deskundigen. Wanneer een studie mogelijk een eerdere conclusie kon veranderen zijn ook externe experts geconsulteerd (zie 2.3).

2.3 Expertconsultaties

Er zijn vier expertconsultaties gehouden: voor immunologische aandoeningen, effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling, neurodegeneratie en carcinogene effecten. De namen van de geconsulteerde experts staan in Bijlage 1.

Elke expertconsultatie had een vergelijkbare opzet. Eerst is de kwaliteit van de studies beoordeeld en daarna is er een duiding gedaan van de beschikbare wetenschappelijke gegevens. Vervolgens is bediscussieerd of de conclusie uit 2020 behouden blijft.

2.3.1 *Expertconsultatie carcinogene effecten – 29 juni 2021*

Er zijn acht nieuwe studies bij mensen gepubliceerd waarin een verband tussen chroom(-6)-blootstelling en carcinogene effecten wordt onderzocht. Vier studies hebben het verband met longkanker (twee studies), strottenhoofdkanker of neusholtekanker onderzocht. Dit verband was al bekend en deze studies geven geen nieuwe inzichten en zijn daarom niet besproken met de deskundigen. De bevindingen van deze studies zijn kort samengevat in dit briefrapport.

Vier studies hebben het verband met prostaatkanker, maagkanker, borstkanker bij mannen en borstkanker bij vrouwen onderzocht. Deze studies zijn besproken met de deskundigen.

De volgende discussiepunten zijn in de consultatie geadresseerd, naast de punten genoemd in 2.1.4.:

- Zijn de studies kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?
- Blijft per kankertype de conclusie uit 2020 staan of moet deze worden gewijzigd?

2.3.2 *Expertconsultaties immunologische aandoeningen – 25 en 28 mei 2021*

Er zijn vier nieuwe studies bij mensen gepubliceerd waarin een verband tussen chroom(-6)-blootstelling en allergisch contacteczeem wordt aangetoond. Dit verband was al bekend en deze studies geven geen nieuwe inzichten en zijn daarom niet besproken met de deskundigen. De bevindingen van deze studies zijn kort samengevat in dit briefrapport.

Er is één nieuwe proefdierstudie gepubliceerd waarin een verband tussen chroom-6-blootstelling en systemische immunologische effecten en/of aandoeningen is onderzocht. Deze studie is besproken met twee externe deskundigen in twee aparte bijeenkomsten aan de hand van de vooraf gestelde vragen. De studie is besproken aan de hand van onderstaande discussiepunten, naast de punten genoemd in 2.1.4.:

- Is de studie kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?

- Zijn de veranderingen van de immunologische parameters uit de proefdierstudie indicatief voor permanente nadelige effecten ('adversity') en/of immunologische aandoeningen bij mensen?
- Blijft de conclusie over systemische immunologische effecten uit 2020 staan of moet die worden gewijzigd?

2.3.3 *Expertconsultatie effecten op de fertiliteit en prenatale ontwikkeling – 3 juni 2021*

Er zijn in deze actualisatie één nieuwe studie bij mensen en twee proefdierstudies gevonden waarin een verband is onderzocht tussen chroom(-6)-blootstelling en effecten op de fertiliteit en prenatale ontwikkeling.

Eén proefdierstudie heeft het effect op vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten onderzocht. Deze studie is niet besproken in de expertconsultatie, omdat deze geen effect aantoonde van chroom-6 op de vrouwelijke geslachtsorganen en daarmee geen nieuwe inzichten geeft. De bevindingen van deze studie zijn kort samengevat in dit briefrapport.

De studie bij mensen betreft een cohortstudie waarin effecten op zwangerschapsduur en geboortegewicht worden onderzocht. De tweede proefdierstudie onderzocht effecten van blootstelling aan chroom-6 op het mannelijke geslachtsorgaan. Deze studies zijn besproken met externe deskundigen.

De volgende discussiepunten zijn in de consultatie geadresseerd, naast de punten genoemd in 2.1.4.:

- Zijn de studies kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?
- Blijft de conclusie over effecten op fertiliteit en prenatale ontwikkeling uit 2020 staan of moet die worden gewijzigd?

2.3.4 *Expertconsultatie neurodegeneratie – 8 juni 2021*

Er is één nieuwe studie bij mensen gepubliceerd waarin een verband is onderzocht tussen chroom-blootstelling en neurodegeneratie.

De volgende discussiepunten zijn in de consultatie geadresseerd, naast de punten genoemd in 2.1.4.:

- Is de studie kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?
- Blijft de conclusie over neurodegeneratie uit 2020 bestaan of moet die worden gewijzigd?

2.4 **Inhoudelijke klankbordgroep chroom-6 in arbeidssituaties**

Voor deze actualisatie is op verschillende momenten de inhoudelijke klankbordgroep geïnformeerd over de inhoud van de nieuwe studies en de wetenschappelijke onderbouwing waarom deze studies niet leiden tot nieuwe inzichten. De bijdragen van leden van de klankbordgroep zijn verwerkt in onderliggend briefrapport.

3 Resultaten tweede actualisatie nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

3.1 Carcinogene effecten

3.1.1 Beschikbare studies bij mensen

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2020) zijn er acht studies bij mensen gepubliceerd waarin het verband tussen blootstelling van mensen aan chroom(-6) en het risico op kanker verder is onderzocht. Deze zijn samengevat in Tabel 1.

In vier van de gevonden studies, over longkanker, neusholtekanker en strottenhoofdkeizer, worden reeds bekende carcinogene effecten van chroom-6 besproken. Deze studies geven geen nieuwe inzichten en zijn daarom niet besproken met de externe deskundigen.

3.1.1.1 Longkanker

Gibb et al. (2020) beschrijven een actualisatie van het Baltimore-cohort waarin het verschil in het relatieve risico tussen leeftijdsgroepen op longkanker is onderzocht. Het relatieve risico op longkanker (alle leeftijdsgroepen) is nagenoeg identiek aan de eerdere studie van (Gibb et al. 2015), welke is beoordeeld in de voorgaande actualisatie (Hessel et al. 2020). Pesch et al. (2019) onderzoeken het risico op longkanker na blootstelling aan o.a. lasrook en chroom-6 op de werkvloer. Blootstelling aan chroom-6 verhoogt het risico op longkanker.

Conclusie longkanker

De nieuwe studies ondersteunen de eerdere RIVM conclusie: er is voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteunend bewijs uit dierexperimentele studies dat inhalatieblootstelling aan chroom-6-verbindingen longkanker kan veroorzaken bij mensen.

3.1.1.2 Neus- en neusbijholtekanker

D'Errico et al. (2020) hebben onderzocht of beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen de kans op neusholtekanker verhoogt. Hierin is onderscheid gemaakt tussen twee soorten neuskanker, adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom. In deze studie zijn zeven patiënten met neuskanker geïdentificeerd die zijn blootgesteld aan chroom-6. Voor plaveiselcelcarcinoom is op basis van vijf patiënten een verhoogd risico gerapporteerd (OR 6,55; 95% CI 1,40-30,5). Voor adenocarcinoom (twee patiënten) en beide soorten neuskanker samen (zeven patiënten) werd geen verhoogd risico gevonden (resp. OR 1,26; 95% CI 0,21-7,52 en OR 2,63; 95% CI 0,73-9,55).

Conclusie neus- en neusbijholtekanker

De nieuwe studie ondersteunt de eerdere RIVM conclusie: er is voldoende bewijs uit studies bij mensen en ondersteunend bewijs uit dierexperimentele studies dat inhalatieblootstelling aan chroom-6 neus- en neusbijholtekanker kan veroorzaken bij mensen.

3.1.1.3 Strottenhoofdkanker

In een studie door Grignoux et al. (2019) wordt bestudeerd wat de mogelijke oorzaak van strottenhoofdkanker is geweest bij 87 gevallen. Er wordt één casus genoemd waarbij beroepsmatige blootstelling aan chroom wordt gelinkt aan strottenhoofdkanker. Deze beoordeling is gedaan door een bedrijfsarts. De auteurs geven geen verdere details over de (aard van de) blootstelling of over de beoordeling. Het is tevens onduidelijk of er voor deze patiënt informatie over confounding factoren, met name roken en het gebruik van alcohol, beschikbaar waren.

Conclusie strottenhoofdkanker

De nieuwe studie ondersteunt de eerdere RIVM conclusie: *er is (beperkt) bewijs uit studies bij mensen dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen strottenhoofdkanker kan veroorzaken bij mensen. Er is geen ondersteunend bewijs uit dierstudies. Chroom-6 wordt ervan verdacht deze ziekte te kunnen veroorzaken bij mensen.*

3.1.1.4 Prostaatkanker

Er is er een nieuwe meta-analyse over prostaatkanker gepubliceerd die in detail met de experts besproken is (Krstev and Knutsson 2019). In deze meta-analyse worden meerdere werk gerelateerde stoffen onderzocht. Voor chroom is de analyse uitgevoerd met gegevens uit acht beschikbare cohortstudies die associaties tussen chroom-blootstelling en prostaatkanker hadden onderzocht. Deze studies samen resulteren in 964 gevallen van prostaatkanker. Er is een significante associatie gevonden tussen het risico op prostaatkanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom (Meta RR 1,19, 95% CI 1,07-1,34).

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria besproken tijdens de expertconsultatie worden hier kort vermeld.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
In deze meta-analyse worden uit de individuele studies alleen resultaten van de controlegroep en de hoogst blootgestelde groep gebruikt. De groepen met lagere blootstelling zijn niet meegenomen in de analyse. Dit kan ertoe leiden dat er geen verhoogd risico is over de totale populatie, maar alleen tussen de twee uiterste groepen (controle en hoogst blootgestelde groep). Deze keuze is begrijpelijk, maar de gevolgen hiervan voor de resultaten zouden goed geëvalueerd moeten worden. Dit komt nu niet in de studie terug.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
Er is een hoge mate van heterogeniteit in de blootstelling, omdat het werknemers uit verschillende sectoren betreft (chromaatindustrie, staalproductie, cementindustrie). Er zijn grote verschillen tussen chroom-6-blootstelling in de verschillende industrieën. Voor de duiding van deze studies in de meta-analyse is het essentieel om te weten of het om chroom-6 gaat, echter wordt er weinig aandacht besteed aan het type chroom waaraan de onderzochte groepen blootgesteld zijn. Het geobserveerde effect lijkt voornamelijk gedreven te zijn door één grote Zweedse studie (Knutsson, Damber, and Järholm 2000)

waarin 769 gevallen zijn beschreven die mogelijk zijn blootgesteld aan chroom via beton en cement. Als deze studie wordt weggelaten, is het de vraag in hoeverre de associatie blijft bestaan. In deze Zweedse studie is bovendien blootstelling bepaald op basis van de werktitel in plaats van specifieke werkzaamheden of blootstelling. Dit zegt niet zo veel over daadwerkelijke chroom-6-blootstelling.

- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Er is vooraf geen protocol opgesteld door de auteurs waarin de selectie van de studies is opgesteld en de kwaliteit van de gebruikte studies is niet beschreven. Daardoor is het onduidelijk waarom deze studies zijn gekozen en aan welke kwaliteitscriteria deze zijn getoetst. Een vooraf opgesteld protocol is een belangrijk kwaliteitscriterium voor een goede meta-analyse.

Op basis van bovenstaande discussiepunten is de kwaliteit van de studie als matig tot gemiddeld beoordeeld.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Met inachtneming van de bovenstaande tekortkomingen zijn de resultaten van deze meta-analyse vergeleken met een eerdere meta-analyse (Deng et al. 2019), waarvan de kwaliteit als matig is beoordeeld bij de expertconsultatie van de vorige actualisatie (zie Hessel et al. (2020) voor een uitgebreide onderbouwing). Er is een overzicht gemaakt van de risicogetallen uit alle gebruikte studies in de meta-analyse van Krstev et al., 2019, de mogelijk gebruikte studies door Deng et al. (zie Tabel B1.21 in Hessel et al. (2020)), en de resultaten voor prostaatkanker uit het Baltimore cohort (Gibb et al. 2015) (Bijlage 2). Ook de blootstellingen zijn voor zover bekend opgezocht. Alle gegevens zijn gezamenlijk bekeken en beoordeeld door de experts. Dit bevestigt het beeld dat de blootstellingen in alle beschikbare studies zeer heterogeen (niet chroom-6 specifiek) zijn geweest en dat deze meta-analyse weinig toevoegt aan de bestaande kennis m.b.t. chroom-6 en prostaatkanker.

Conclusie prostaatkanker

Deze studie leidt niet tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie: *Er zijn enkele wetenschappelijke aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken. Er is echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken bij mensen. Het is nog onvoldoende duidelijk of chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken bij mensen.*

Aangezien de beschikbare meta-analyses niet van voldoende kwaliteit zijn, zou het een logische vervolgstap zijn om een meta-analyse uit te voeren voor prostaatkanker waarbij het protocol van studieselectie en beoordeling van tevoren wordt getoetst door externe experts.

3.1.1.5 Maagkanker

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport is er één studie gepubliceerd over maagkanker (Shah et al. 2020). De studie betreft een samengevoegde (pooled) analyse waarin de relatie tussen werk gerelateerde blootstellingen en maagkanker is onderzocht. De auteurs

includeren ook werk gerelateerde blootstelling aan chroom, zonder specifiek chroom-6 te noemen. Er zijn voor chroom vier case-control studies gebruikt met in totaal 345 gevallen van maagkanker die zijn vergeleken met 843 controles. Er is een significante associatie gevonden voor het risico op maagkanker (OR 1,51, 95%CI 1,30-1,76). Uitgesplitst naar type maagkanker is er een significante associatie gevonden met diffuse type adenocarcinoom (23 patiënten, OR 1,84, 95%CI 1,09-3,11) en gemengde/niet-geclassificeerd adenocarcinoom (283 patiënten, OR 1,55, 95%CI 1,32-1,82), maar niet met intestinale type adenocarcinoom (39 patiënten, OR 1,14, 95%CI 0,76-1,72).

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts.

De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria worden hier kort vermeld, waarbij wordt gestart met de drie kwaliteitscriteria voor studies bij mensen.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
 - Er is gecorrigeerd voor confounding factoren. Opvallend is dat de percentages van roken en alcoholgebruik erg laag zijn (respectievelijk rond 16% en 65%) voor wat men zou verwachten op basis van informatie uit veel andere studies.
 - Van de controlegroep wordt gesteld dat deze bestaat uit personen die niet zijn blootgesteld aan 'die stoffen'. Het is onduidelijk of dit per stof geldt of voor blootstelling aan alle beoordeelde stoffen.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
 - De beroepsgeschiedenis is onvolledig: het lijkt erop dat er alleen is uitgegaan van het beroep dat mensen hadden op het moment dat de diagnose voor maagkanker werd gesteld of op het moment dat zij in de controlepopulatie kwamen.
 - De blootstellingscategorisering heeft plaatsgevonden op basis van het 2-cijferniveau van ISCO¹-86, terwijl het binnen deze classificering mogelijk is naar 5-cijferniveau te gaan. Het 2-cijferniveau is een hele brede categorisering, waardoor alle werknemers, onafhankelijk van waar ze gewerkt hebben in de fabriek, dezelfde blootstelling toegekend hebben gekregen. Daardoor kan misclassificatie zijn ontstaan.
 - De 2-cijfer ISCO-68 codes zijn in deze studie gekoppeld aan een job exposure matrix (CANJEM). Met CANJEM kan chroom-6 weliswaar specifiek worden geschat, maar de vraag is of dit gewenst is op 2-digitsniveau. Dit is ook niet gedaan door de onderzoekers in deze studie, er is geen onderscheid gemaakt tussen chroom-6 en andere soorten chroom.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*

Er is geen informatie te vinden over de heterogeniteit van de bijdragen uit de verschillende landen. De auteurs beperken het effect van heterogeniteit door alleen een analyse uit te voeren voor stoffen waar minstens drie studies voor beschikbaar zijn, maar het is niet duidelijk of het resultaat wordt beïnvloed door resultaten uit bepaalde landen.

¹ International Standard Classification of Occupations

- *Overige kwaliteitspunten*
Twee belangrijke recente meta-analyses over maagkanker, die het RIVM eerder heeft beoordeeld (Suh et al. 2019; Welling et al. 2015), worden niet benoemd.

De kwaliteit van de studie is door experts als matig tot gemiddeld beoordeeld.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Het RIVM heeft in 2019 in samenspraak met externe deskundigen twee recente meta-analyses beoordeeld waarin het risico op maagkanker en blootstelling aan chroom-6 is onderzocht (Hessel et al. 2020). Welling et al. (2015) vinden een significant verhoogd risico op maagkanker. Suh et al. (2019) vinden geen significant verhoogd risico op maagkanker. Beide meta-analyses hebben beperkingen (Suh et al. 2019; Welling et al. 2015). In de expertworkshop van 2019 is er, gelet op al het beschikbare wetenschappelijke bewijs inclusief proefdierstudies, geconcludeerd dat 'Chroom-6 ervan wordt verdacht maagkanker te kunnen veroorzaken bij mensen'.

In de nieuwe studie van Shah et al. is ervoor gekozen om op een gestandaardiseerde manier gegevens van vier case-control studies bij elkaar te brengen en te analyseren. Het is echter moeilijk om op basis van deze studie een specifieke uitspraak over chroom-6 te doen, omdat de studie niet naar chroom-6 maar naar totaal chroom heeft gekeken. Daarbij komt dat er een behoorlijk aantal tekortkomingen zijn in de kwaliteit van deze studie, zoals hierboven beschreven.

Conclusie maagkanker

Concluderend draagt deze studie weinig bij aan de bestaande bewijslast voor maagkanker en leidt de studie niet tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie. De conclusie blijft: *er is beperkt bewijs uit studies bij mensen dat beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 maagkanker kan veroorzaken. Chroom-6 wordt ervan verdacht maagkanker te kunnen veroorzaken bij mensen.*

3.1.1.6 Borstkanker bij mannen

Er is één studie gepubliceerd over borstkanker bij mannen (Talibov et al. 2019). In deze nested-case-control studie is de relatie tussen werkgerelateerde stofblootstellingen en de ontwikkeling van borstkanker onderzocht. Voor het risico op borstkanker en blootstelling aan chroom is er een analyse uitgevoerd met 1469 patiënten (waarvan 245 ooit blootgesteld aan chroom) en een controlegroep van 7345 personen (waarvan 1245 ooit blootgesteld aan chroom). Er is geen significante associatie gevonden tussen borstkanker bij mannen en chroomblootstelling (OR 1,19, 95% CI 0,89-1,60). De sensitiviteitsanalyse van de data toonde een significante associatie aan (OR 1,37, 95% CI 1,02-1,84). Het is onduidelijk waarom er een sensitiviteitsanalyse is uitgevoerd, omdat dit normaal gesproken wordt gedaan om te onderzoeken hoe stabiel een significant resultaat is. Dat maakt dit resultaat lastig te duiden. Ook was er een omgekeerde trend tussen de mate van blootstelling aan chroom en het risico op borstkanker bij mannen: hoe hoger de blootstelling, hoe lager het risico op borstkanker.

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria worden hier kort vermeld, waarbij wordt gestart met de drie kwaliteitscriteria voor studies bij mensen.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
Er is niet gecorrigeerd voor confounding factoren; dit kan namelijk niet met de NOCCA (Nordic Occupational Cancer Cohort) database. Een effect van het niet corrigeren kan soms terug gevonden worden in de univariate versus multivariate analyse. Echter de odds ratio (OR) wordt groter in de multivariate analyse voor een aantal blootstellingen, wat impliceert dat er negatieve confounding factoren tussen zitten.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
Er is geen complete beroepsgeschiedenis bekend van deze populatie. Daarnaast is de blootstelling geschat met NOCCA-JEM. Met deze methode kan alleen totale chroomblootstelling en niet specifiek blootstelling aan chroom-6 worden geschat.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Deze studie heeft een duidelijke beschrijving van de methode en de uitvoering van de statistiek.
- *Overige punten*
Er wordt in deze studie een omgekeerde relatie tussen de mate van blootstelling en het risico op borstkanker bij mannen gevonden (hoge blootstelling leidt tot een lager risico op borstkanker bij mannen).

De kwaliteit van de studie is door experts als gemiddeld beoordeeld.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

In het voorgaande RIVM rapport is geconcludeerd in de expertworkshop (2019) dat er vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen zijn voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en borstkanker (Hessel et al. 2020).

Talibov et al. (2019) gebruiken dezelfde methodiek als andere publicaties die gebruik maken van NOCCA-data. Studies gebaseerd op NOCCA-data kunnen goed gebruikt worden voor de signalering van risico's voor verschillende beroepstypen en kunnen als basis dienen voor vervolgstudies. Op zichzelf levert deze studie echter beperkte bewijskracht. Het is daarnaast moeilijk om op basis van deze studie een specifieke uitspraak over chroom-6 te doen, omdat de studie niet naar chroom-6 maar naar totaal chroom heeft gekeken. Met inachtneming van de methodische tekortkomingen is in de expertconsultatie besloten dat deze studie weinig toegevoegde waarde heeft voor deze actualisatie.

Conclusie borstkanker bij mannen

Deze studie leidt niet tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie. De conclusie 'er zijn geen of geen overtuigende aanwijzingen gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en proefdieren dat blootstelling aan chroom-6 andere dan bovengenoemde typen kanker kan veroorzaken' blijft staan. Borstkanker valt in deze categorie.

3.1.1.7 Borstkanker bij vrouwen

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport is er één studie gepubliceerd over borstkanker bij vrouwen (White et al. 2019). In deze studie is onderzocht of er een relatie is tussen luchtverontreiniging door metalen en het risico op borstkanker bij vrouwen. Er is hier geen significante associatie gevonden tussen blootstelling aan totaal chroom en het risico op borstkanker bij vrouwen. Er zijn ook geen belangrijke verschillen gevonden tussen risico's op pre- en postmenopauzale borstkanker.

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria worden hier kort vermeld, waarbij wordt gestart met de drie kwaliteitscriteria voor studies bij mensen.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
Er is een goed beschreven studiepopulatie gebruikt, gecorrigeerd voor confounding factoren.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
 - De individuele blootstelling wordt geschat door middel van woonadres en gemodelleerde omgevingsconcentraties in de lucht. Hierdoor kan er misclassificatie zijn ontstaan.
 - Metaalblootstelling in de lucht is vrij laag ten opzichte van beroepsmatige blootstelling, en er is in deze studie geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende valenties van chroom.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Deze studie heeft een duidelijke beschrijving van de methode en de uitvoering van de statistiek.

De kwaliteit van de studie is door experts als goed beoordeeld wat betreft methodiek voor een luchtverontreinigingsstudie, maar wat betreft relevantie voor deze beroepsmatige blootstelling is de kwaliteit matig.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

In het voorgaande RIVM rapport is geconcludeerd in de expertworkshop (2019) dat er vanuit de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen zijn voor een mogelijk verband tussen chroom-6-blootstelling en borstkanker (Hessel et al. 2020).

De blootstelling in de studie van White et al. (2019) is niet beroepsmatig, maar via luchtverontreiniging. Dat betekent dat de concentraties waar vrouwen aan zijn blootgesteld veel lager zijn dan in een werkomgeving. Door de aard van de studie zijn de resultaten beperkt bruikbaar. Daarnaast is er niet specifiek een uitspraak gedaan over chroom-6. Dit zou theoretisch wel kunnen met het blootstellingsmodel (National Air Toxics Assessment, NATA, database van de Amerikaanse Environmental Protection Agency), maar daar is niet voor gekozen door de auteurs. Vanuit toxicologisch oogpunt zijn er ook geen aanwijzingen vanuit proefdierstudies dat chroom-6 borstkanker kan veroorzaken.

Conclusie borstkanker bij vrouwen

Deze studie leidt niet tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie. De conclusie *'er zijn geen of geen overtuigende aanwijzingen gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en proefdieren dat blootstelling aan chroom-6 andere dan bovengenoemde typen kanker kan veroorzaken'* blijft staan. Borstkanker valt in deze categorie.

3.1.2

Beschikbare dierstudies

Sinds het verschijnen van het vorige rapport (Hessel et al. 2020) zijn er geen nieuwe relevante dierstudies gevonden die het verband hebben bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en kanker.

Tabel 1 Overzicht van recente studies bij mensen waarin de relatie tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en nadelige gezondheidseffecten is onderzocht. Studies bij mensen worden meegenomen in de evaluatie als deze betrouwbaar zijn. Studies bij mensen werden als ondersteund beschouwd als er beperkingen zijn in de kwaliteit, of als de opzet van de studie alleen aanleiding kan geven tot wetenschappelijke aanwijzingen (zoals bijvoorbeeld een case studie).

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Carcinogene effecten (sectie 3.1)					
Gibb et al. (2020)	Cohortonderzoek	Longkanker	Het risico op longkanker is groter voor jongere werknemers in de chromaatproductie.	<ul style="list-style-type: none"> • Kwaliteit leunt vooral op studieopzet van vorige studies van Gibb et al.; • De blootstelling is geschat op basis van functieomschrijving; • Confounding factoren zijn voor 93% van de cohort meegenomen. 	Ondersteunend
Pesch et al. (2019)	Nested case-control studie	Longkanker	Beroepsmatige chroom-6-blootstelling verhoogt het risico op het krijgen van longkanker.	<ul style="list-style-type: none"> • De analyse is van goede kwaliteit; • De blootstelling is geschat met behulp van een job exposure matrix; • Er is gecorrigeerd voor leeftijd en roken. Onduidelijk is of er nog andere relevante confounding factoren waren; • Voor een van de cohorten was de deelname door patiënten hoger dan de controlegroep, een risico voor selectiebias. 	Ja

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Carcinogene effecten (sectie 3.1)					
D'Errico et al. (2020)	Case-controlstudie	Neusholtekanker	Beroepsmatige blootstelling aan chroomhoudende stoffen kan het risico op plaveiselcelcarcinoom verhogen.	<ul style="list-style-type: none"> • De toewijzing van casussen aan beroepsmatige blootstelling is niet helder gedefinieerd; • De bevindingen zijn gebaseerd op slechts een beperkt aantal casussen (5); • De interviews voor het vaststellen van eventuele blootstelling waren niet geblindeerd; • De methode voor het vaststellen van de blootstelling door een expert is veranderd tijdens de studie. 	Ondersteunend
Grignoux et al. (2019)	Retrospectieve cohortstudie	Strottenhoofd-kanker	Chroom wordt ervan verdacht bij één casus strottenhoofd-kanker te hebben veroorzaakt.	<ul style="list-style-type: none"> • De blootstelling is niet beschreven; • Er is geen controlegroep; • Er is maar één casus. 	Ondersteunend als case studie
Krstev et al. (2019)	Meta-analyse	Prostaat-kanker	Beroepsmatige blootstelling aan chroom(-6) verhoogt het risico op prostaat-kanker.	<ul style="list-style-type: none"> • De blootstelling van de individuele studies is zeer heterogeen; • De selectiecriteria en kwaliteitsbeoordeling van de studies is onduidelijk. 	Ondersteunend
Shah et al. (2020)	Gepoolde analyse	Maagkanker	Beroepsmatige blootstelling aan	<ul style="list-style-type: none"> • De blootstelling aan eventuele andere stoffen 	Ondersteunend

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Carcinogene effecten (sectie 3.1)					
			chromium verhoogt het risico op diffuse type maagkanker.	<p>van de controlegroep is onduidelijk;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er is gecorrigeerd voor confounding factoren, maar de percentages hiervan zijn laag ten opzichte van andere studies; • De blootstelling is geschat en geharmoniseerd met behulp van job exposure matrices, maar door de brede classificering kan misclassificatie ontstaan; • Informatie over heterogeniteit tussen landen ontbreekt; • De methoden zijn niet helder beschreven. 	
Talibov et al. (2019)	Case-control studie	Borstkanker mannen	Er is geen significante associatie tussen beroepsmatige chroomblootstelling en het ontstaan van borstkanker bij mannen.	<ul style="list-style-type: none"> • Er is niet gecorrigeerd voor confounding factoren; • De beroepshistorie is niet volledig; • De blootstelling is geschat met behulp van een job exposure matrix; • Er is een inverse relatie tussen de mate van 	Ondersteunend

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Carcinogene effecten (sectie 3.1)					
White et al. (2019)	Cohortonderzoek	Borstkanker vrouwen	Er is geen associatie gevonden tussen blootstelling aan chroom via de lucht en het ontstaan van borstkanker bij vrouwen.	<ul style="list-style-type: none"> • De analyse is van goede kwaliteit voor een luchtverontreinigingsstudie; • Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen chroom-6 en andere valenties van chroom; • De studiepopulatie is groot. 	Ondersteunend
Schadelijkheid voor de prenatale ontwikkeling (sectie 3.3)					
Willis et al. (2019)	Cross-sectionele studie	Geboortegewicht, vroeggeboorte, geboortegewicht ten opzichte van zwangerschapsduur (= 'small for gestational age').	Er is een associatie gevonden tussen chroom-6-blootstelling en een verlaagd geboortegewicht	<ul style="list-style-type: none"> • Overcorrectie middels confounding factoren; • Extrapolatie blootstelling in de tijd twijfelachtig; • Rol van gecombineerde blootstellingen onduidelijk. 	Ja
Effecten op het centrale zenuwstelsel (sectie 3.4)					
Dickerson et al. (2020)	Case-control studie	Amyotrofische laterale sclerose	In mannen is er een niet-significante associatie gevonden tussen chroom-blootstelling en het ontstaan van ALS.	<ul style="list-style-type: none"> • De studiepopulatie is groot en representatief; • Roken is niet meegenomen als confounding factor; • De blootstelling is geschat met behulp van 	Ja

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Carcinogene effecten (sectie 3.1)					
				<p>een job exposure matrix;</p> <ul style="list-style-type: none"> • De interpretatie van de onderzoekers is voorbarig gegeven de resultaten van de studie; • Registratie van beroepen en diagnoses is in Denemarken goed geregeld, waardoor er een grote groep patiënten en controles beschikbaar is. 	

3.2 Immunologische effecten en aandoeningen

3.2.1 Beschikbare studies bij mensen

Sinds het uitkomen van het voorgaande RIVM-rapport (Hessel et al. 2020) zijn vier studies gepubliceerd waarin een verband tussen chroom-6-blootstelling en allergische contacteczeem wordt beschreven (Brans et al. 2019; Tewari, Khan, and Ostlere 2019; Hedberg, Wei, and Matura 2020; van Delft, Ramakers, and Verstraeten 2019). Deze studies beschrijven een immunologische aandoening waarvan bekend is dat deze kan worden veroorzaakt door blootstelling aan chroom-6 via de huid. Daarnaast is er één rapport gepubliceerd door het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) over werknemers die dermatitis hebben opgelopen in een ruimte waar met chroom-6 werd gewerkt, zie ook paragraaf 3.5 (Ceballos et al. 2019). Deze studies geven geen nieuwe inzichten ten opzichte van de eerdere rapporten en zijn daarom niet besproken met externe deskundigen.

3.2.2 Beschikbare dierstudie

De dierstudie (Karaulov et al. 2019) is besproken met de twee externe experts (Tabel 2).

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De kwaliteit van de studie is als eerste besproken met de experts, omdat er sprake was van een behoorlijk aantal methodologische tekortkomingen. De publicatie bevatte ook slordigheden en fouten. De studie voldeed niet aan de meeste standaard kwaliteitscriteria beschreven in 2.1.4.

De belangrijkste methodologische tekortkomingen worden hier kort vermeld, waarbij wordt gestart met de vier kwaliteitscriteria voor dierstudies.

- *Controlegroep*
Er is alleen een controlegroep meegenomen voor de groep die 135 dagen is blootgesteld aan chroom-6 en niet voor de groepen die 45 en 90 dagen zijn blootgesteld. De effecten van chroom-6-blootstelling op dag 45 en 90 kunnen niet worden vergeleken met de controlegroep op dag 135. Dit betekent dat er voor groepen die 45 en 90 dagen zijn blootgesteld aan chroom-6 geen controlegroep is en deze tijdstippen dus niet kunnen worden meegenomen in de evaluatie en duiding.
- *Aantal geteste doseringen*
In deze studie is maar één blootstelling meegenomen. Hierdoor kan geen inzicht verkregen worden over dosis-afhankelijkheid in de effecten. Het is niet mogelijk om een dosering af te leiden waarbij deze effecten niet optreden (NOAEL²).
- *Rapportage methodes*
Tijdens de expertconsultaties kwam naar voren dat de publicatie lastig te interpreteren is, omdat er onduidelijkheden zijn over de methodiek en er ook informatie ontbreekt. Sommige parameters worden benoemd in de resultatensectie, maar zijn niet in de Materiaal en methoden sectie beschreven. Bijvoorbeeld het

² No Observed Adverse Effect Level

toepassen van Transmissie Electronen Microscopie en de effecten op de lymfeklieren.

De conclusie van de experts was dat de methoden niet volledig adequaat zijn gerapporteerd.

- *Beschrijving resultaten*

Er is een aantal onduidelijkheden en fouten geconstateerd in de beschrijving van de resultaten.

 - In de figuren wordt geen spreiding weergegeven;
 - Figuur 2A en 2B zijn identiek. Dit lijkt een kopieerfout;
 - In Tabel 1 wordt lichaamsgewicht in mediaan weergegeven, terwijl in de tekst gesproken wordt van gemiddelde gewichten;
 - Lichaamsgewicht van de controlegroep is niet op de verschillende tijdstippen gemeten;
 - Histologiefoto's zijn van slechte kwaliteit en hierdoor zijn deze lastig te beoordelen. Figuur 5 geeft bijvoorbeeld volgens de legenda een foto weer van de thymus, maar dat is het niet. Volgens de tekst gaat het in deze figuur om een milt, maar dat is op basis van de foto niet duidelijk.
 - De getallen in de tabellen over de histologie zijn lastig te interpreteren. De B-zone lijkt groter dan de T-zone. Het is niet duidelijk of het om absolute of relatieve getallen gaat. Normaal gesproken is de T-zone groter dan de B-zone bij de gebruikte rattenstam.
 - In de studie wordt gebruik gemaakt van niet-gestandaardiseerde en/of niet-gedefinieerde termen voor waargenomen histopathologische afwijkingen.
- *Overige kwaliteitspunten*
 - In de studie is de blootstelling niet geschat maar benaderd op basis van een andere studie. Het is gebruikelijk om in dit type dierstudies, waarin de te onderzoeken stof via het drinkwater *ad libitum* wordt verstrekt, dagelijkse waterinname te bepalen. Op basis van historische gegevens is uitgegaan van inname van 15-16 ml water per dag, dat 4-6 mg kaliumdichromaat bevatte. Het lichaamsgewicht van de ratten was 250-300 gram, dat komt neer op een dosering van ongeveer 20 mg kaliumdichromaat/kg/dag.
 - Er zijn heel veel dieren gebruikt in deze studie, maar de statistische onderbouwing (powerberekening) hiervoor ontbreekt.
 - Onderbouwing van waarom verschillende (immunologische) parameters zijn gemeten in deze studie ontbreekt

De conclusie was dat deze studie niet voldoet aan de vooraf gestelde kwaliteitscriteria en daarnaast nog andere methodologische tekortkomingen bevat.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Ondanks de tekortkomingen zijn de uitkomsten kort besproken door de deskundigen en vergeleken met eerder uitgevoerde orale immunotoxicologische studies in ratten. Alleen de effecten op dag 135 zijn besproken, omdat alleen voor deze tijdsduur een controlegroep is meegenomen.

De resultaten op dag 135 laten zien dat deze blootstelling leidt tot afname van de gewichten van de milt en thymus. Histologische analyse toont aan dat deze blootstelling apoptose veroorzaakt in de organen. In de milt is er ondanks de gewichtsafname sprake van een toename van de witte pulpa, door toename van de B-cel gebieden (terwijl er geen afname van andere gebieden lijkt te zijn op dag 135). Er wordt wel opgemerkt door de experts dat de histologie gegevens lastig te duiden zijn, omdat de publicatie onduidelijk en slordig is opgeschreven en discrepanties bevat.

Er zijn geen functionele immunologische parameters meegenomen in deze studie.

In vergelijking met eerdere orale studies (Snyder and Valle 1991; Shipkowski et al. 2017) is de blootstelling aan chroom-6 langer. De geschatte blootstelling zit wel aan de hoge kant van wat gebruikelijk is in dierstudies met chroom-6-blootstelling. De blootstelling is omgerekend 312-400 ppm per dag. Deze blootstelling veroorzaakte een afname van lichaamsgewicht wat indicatief is voor algemene toxiciteit. In de studie van Snyder & Valle (1991) werden ratten 3 of 10 weken blootgesteld aan 100 of 200 ppm. Bij de lage dosering was er sprake van een stimulatie van immunologische parameters (proliferatie van miltcellen), terwijl bij de hoge dosering er een suppressie werd gezien. In de NTP³ studie werden de ratten 28 dagen blootgesteld aan verschillende doseringen in de range van 14,3 en 516 ppm (Shipkowski et al. 2017). In deze uitgebreide studie werden veel immunologische parameters gemeten, maar had chroom-6 op slechts enkele parameters een effect. In ratten was er sprake van een toename van NK-cellen en macrofagen in de milt (bij 14,3-250 ppm) en een toename van antigeen-specifieke IgM productie in de milt bij 57,3 ppm. Deze effecten treden dus op bij een kortere blootstelling aan doseringen die lager liggen dan in de nieuwe studie.

De blootstelling in de studie van Kauralov et al. (2019) is hoog en hierdoor mogelijk niet relevant voor de blootstelling op de POMS locaties. In de risicobeoordeling voor de werknemers van de POMS locaties is uitgegaan van een inhalatiestudie, waarin ratten werden blootgesteld aan 200 µg/m³ gedurende 22 uur (Palmen et al. 2018). De geschatte ingeademde dosis is omgerekend 0,2 mg/kg (0,2 ppm) lichaamsgewicht per dag (DECOS 2016). In de dierstudie van Kauralov et al. (2019) ligt de blootstelling 100 keer hoger.

Conclusie systemische immunologische effecten en aandoeningen

Samengevat is de conclusie dat de effecten van chroom-6 op de generieke immunologische parameters in lijn zijn met eerdere bevindingen uit orale rattenstudies. De duiding van de resultaten wordt beperkt door de methodologische beperkingen van de studie. De studie geeft geen aanleiding tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie. De conclusie *'Het is nog onvoldoende duidelijk of blootstelling aan chroom-6 immunologische aandoeningen anders dan die zijn beschreven in categorie 1 kan veroorzaken'* blijft staan.

³ U.S. National Toxicology Program

Tabel 2 Samenvatting van recente proefdierstudies waarin de relatie tussen blootstelling aan chroom-6-verbindingen en nadelige gezondheidseffecten is onderzocht.

Referentie	Studieopzet	Eindpunten	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Immunologische effecten en aandoeningen (sectie 3.2)					
Kauralov et al. (2019)	Orale chronische studie in Wistar ratten. Blootstelling voor 45, 90 en 135 dagen aan kaliumdichromaat via drinkwater. Inname is niet gemeten maar geschat op 20 mg/kg/dag.	Thymus, milt, beenmerg (gewicht en totaal aantal cellen) Immunophenotypering van miltcellen Cytokineproductie miltcellen met en zonder stimulatie door ConA Histologie van de milt en thymus Oxidatieve stress parameters	Dag 135: Significante afname van thymus en milt gewichten Beenmerg: afname myeloïde cellen en neurofielen, toename in lymfoïde en erythroïde cellen Histologie thymus: structurele schade in verschillende gebieden, apoptose Histologie milt: toename follikels, hyperplasie kiemcentra, ophoping van macrofagen,	<ul style="list-style-type: none"> • Alleen controlegroep voor dag 135; • Één dosering getest; • Onduidelijke en onvolledige beschrijving van methoden; • Resultaten onvolledig beschreven; • Bevat veel slordigheden en fouten. 	Niet volledig, alleen effecten op dag 135 zijn geëvalueerd en vergeleken met eerdere studies in de externe expertconsultatie

Referentie	Studieopzet	Eindpunten	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
			<p>toename witte pulpa en B-zone. T-zone niet veranderd</p> <p>Apoptose van thymocyten en lymfocyten in milt</p> <p>Cytokine productie na ConA stimulatie: afname IL-4 en IL-6. Geen effect op IL-10 en IFN-gamma</p> <p>Toename van oxidatieve stress in milt en lever</p>		
Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling (Sectie 3.3)					
Bashandy et al. (2019)	Orale chronische studie in Wistar ratten. Blootstelling voor 56 dagen aan kaliumdichromaat via drinkwater. 10 mg/kg/dag	Mannelijke fertiliteit	Verlaagde gewichtstoename, verlaagd gewicht van mannelijke geslachtsorganen (testis, zaadleider, epididymis, prostaat, zaadblaasje),	• Slechts één dosis getest, maar dit is hier geen beperking	Ja

Referentie	Studieopzet	Eindpunten	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
			toename in oxidatieve stress (aangetoond met acht verschillende parameters), verlaagd testosteron en LH in bloed, toename in FSH concentraties, Het aantal zaadcellen en de beweeglijkheid daarvan waren verminderd en er waren morfologische afwijkingen in het sperma waar te nemen.		

3.3 Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling

3.3.1 Beschikbare studies bij mensen

Sinds het vorige rapport is de studie van Willis et al. (2019) naar voren gekomen (Tabel 1). Het betreft een cohortstudie van n=279.051 geboortes waarin gezondheidseffecten van blootstelling aan verontreiniging van stoffen in de lucht werden onderzocht. Er werden 19 verschillende verontreinigingen onderzocht en de mogelijke effecten op geboortegewicht, vroeggeboorte, en laag geboortegewicht ten opzichte van zwangerschapsduur (= 'small for gestational age'). Na correctie voor confounding factoren was chroom-6-blootstelling geassocieerd met een verlaagd geboortegewicht (-12,70 gram), maar niet met vroeggeboorte of verlaagd geboortegewicht ten opzichte van zwangerschapsduur.

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria worden hier kort vermeld, waarbij wordt gestart met de drie kwaliteitscriteria voor studies bij mensen.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
Er is in deze studie veel en misschien te veel gecorrigeerd voor een aantal determinanten die indicatoren zijn voor de blootstelling, zoals voor de buurt en opleiding, waar al een stuk overcorrectie ontstaan kan zijn, en op een aantal tussentijdse parameters, zoals gewichtstoename tijdens de zwangerschap, diabetes en hoge bloeddruk bij de moeder. Deze intermediates kunnen niet de blootstelling veroorzaakt hebben, omdat deze pas in de loop van de zwangerschap zijn ontstaan. Daarnaast wordt zowel voor ras als etniciteit gecorrigeerd en zowel voor de vader als de moeder. Als er minder was gecorrigeerd, zou het effect van chroom-6 waarschijnlijk groter zijn geweest en zijn uitgekomen tussen het ruwe effect en het gecorrigeerde effect.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
 - Het is niet duidelijk hoe de blootstelling tot stand is gekomen en of de blootstellingsschattingen voldoende sterk zijn of te veel onzekerheden bevatten.
 - De blootstelling is geschat op basis van geografische data van een enkel tijdstip, namelijk 2005, met als mogelijk gevolg een random misclassificatie in de blootstelling.
 - De blootstellingsresultaten uit 2005 zijn geëxtrapoleerd naar alle jaren tussen 2000 en 2014. In de loop der jaren is de blootstelling echter verminderd door genomen sanitaire maatregelen. Daardoor zijn effecten op geboortegewicht in latere jaren mogelijk het gevolg van lagere blootstellingen dan op basis van de extrapolatie is berekend. In dat geval zou chroom schadelijker kunnen zijn voor effecten op geboortegewicht dan op basis van de extrapolatie is berekend.
 - Het is lastig om de specifieke effecten van chroom-6 blootstelling te bepalen, omdat vrijwel altijd blootstelling aan chroom-6 gepaard gaat met blootstelling andere stoffen, waaronder cadmium.

- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Er is verkeerd gebruik gemaakt van de definitie van small for gestational age. Dit moet 10% ten opzichte van de referentiecurve voor de algemene populatie zijn, terwijl men de eigen populatie als referentie heeft genomen.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Doordat er mogelijk overgecorrigeerd is in deze studie wordt ervan uit gegaan dat het verlaagde geboortegewicht tussen 12 (gecorrigeerd) en 40 (ongecorrigeerd) gram ligt. In het meest extreme geval van een verlaagd geboortegewicht van 40 gram hoeft dit voor een individueel geval niet problematisch te zijn, maar dit betekent op populatieniveau wel dat meer kinderen in de categorie laag geboortegewicht komen.

Het is echter lastig om op basis van deze studie te bepalen of specifiek chroom-6 de veroorzaker is van een verlaagd geboortegewicht. Dit kan namelijk ook door andere stoffen komen. Naast chroom-6 zijn er met name grote effecten te zien van cadmium en butadieen, en enkele andere stoffen met grote statistische spreiding (mangaan, nikkel, naftaleen). Uit figuur 1 van de studie blijkt dat er bij de blootstelling over het geografische gebied vrijwel altijd cadmiumblootstelling is waar ook chroom-6-blootstelling is. Dit maakt het lastig om specifiek de effecten van chroom-6 te bepalen. Geconcludeerd wordt dat het niet uit te sluiten valt, maar dat het ook onzeker is of het chroom-6 de effecten veroorzaakte.

Tot slot is de blootstelling niet beroepsmatig maar via luchtverontreiniging geweest. Dat betekent dat de concentraties waar vrouwen aan bloot zijn gesteld veel lager zijn dan in een werksituatie. Door de aard van de studie zijn de resultaten beperkt bruikbaar.

Met deze beperkingen in het achterhoofd is op basis van deze studie niet evident dat chroom-6-blootstelling leidt tot een verlaagd geboortegewicht, maar 'een dergelijk effect is op basis van deze studie ook niet uit te sluiten'.

Conclusie prenatale ontwikkeling

Deze studie leidt niet tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie. De conclusie '*Het is nog onvoldoende duidelijk of blootstelling aan chroom-6-verbindingen nadelige effecten op de voortplanting, de prenatale ontwikkeling en de borstvoeding kan veroorzaken bij mensen op de werkplek*' blijft staan.

3.3.2 *Beschikbare dierstudies*

Er zijn twee nieuwe dierstudies gevonden.

Thompson et al. (2020) stelden vrouwelijke muizen gedurende 90 dagen bloot aan 0,1–150 ppm chroom-6 als kaliumdichromaat via het drinkwater. Er werden geen schadelijke effecten gevonden in deze studie. De kwaliteit van de studie was goed. Deze resultaten voegen geen nieuwe informatie toe aan de bestaande kennis.

De studie van Bashandy et al. (2019) (Tabel 2) is besproken met externe experts. In deze studie werd een groep van zeven volwassen mannelijke Wistar ratten gedurende acht weken blootgesteld aan kaliumdichromaat bij een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit resulteerde in gewichtsvermindering alsmede in een reeks van schadelijke effecten op het mannelijke geslachtsorgaan, waaronder degeneratie van de testis en verminderde spermakwaliteit. Hoewel de consequenties voor de vruchtbaarheid niet werden onderzocht kan niet worden uitgesloten dat deze effecten samenhangen met verminderde vruchtbaarheid.

Discussie over de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria worden hier kort vermeld.

- *Controlegroep*
Er is een adequate controlegroep meegenomen.
- *Aantal geteste doseringen*
Er is slechts één dosering getest, maar aangezien deze duidelijk schadelijke effecten liet zien, is deze studie wel bruikbaar.
- *Rapportage methodes*
De methode is adequaat gerapporteerd.
- *Beschrijving van resultaten*
Beschrijving van alle resultaten is helder en compleet.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

De nieuwe dierstudie van Bashandy et al. bevat weinig nieuwe inzichten, maar is wel een goed uitgevoerde studie met een blootstelling die in hetzelfde dosisgebied valt als die waarbij in de andere studies effecten werden waargenomen.

Dit komt ook overeen met de in het RIVM-rapport beschreven effecten van chroom-6 in dierstudies (Hessel et al. 2020). Deze effecten zijn in een voorgaande expertworkshop besproken (Palmen et al. 2018), waarbij is geconcludeerd dat de proefdiergegevens weliswaar inconsistent zijn, maar dat er uit verschillende dierstudies blijkt dat chroom-6 effecten heeft op het sperma, de voortplanting en de prenatale ontwikkeling na herhaalde hoge orale blootstelling. De humane relevantie van de schadelijke effecten en de gerelateerde doseringen uit dierstudies kan onvoldoende worden bepaald. Er is meer informatie nodig over de relevantie van de effecten voor de mens.

Conclusie voortplanting en prenatale ontwikkeling

Samengevat onderschrijven de externe experts en de RIVM-deskundigen dat de huidige conclusie dat *'het nog onvoldoende duidelijk is uit de beschikbare studies of blootstelling aan chroom 6-verbindingen nadelige effecten kan hebben op de vruchtbaarheid, de voortplanting, de prenatale ontwikkeling en de borstvoeding bij mensen op de werkplek'* blijft staan.

3.4 Effecten op het centrale zenuwstelsel

3.4.1 Beschikbare studies bij mensen

Op basis van de zoekstrategie en de selectiecriteria is één case-control studie van Dickerson et al. (2020) geïnccludeerd (Tabel 1). In deze studie is onderzocht of er een relatie is tussen Amyotrofische laterale sclerose (ALS) en werkgerelateerde blootstelling aan chroom, nikkel of ijzer. Er is een Job Exposure Matrix (JEM) opgesteld aan de hand van de Deense pensioenfondsgegevens. Tussen 1982 en 2013 zijn 1639 ALS patiënten en 168.194 controles geïnccludeerd, waarbij elke ALS patiënt met 100 controles is gekoppeld op basis van geboortjaar en geslacht. In mannen is er een niet-significante associatie gevonden tussen chroom blootstelling en het ontstaan van ALS (OR = 1,24; 95% CI 0,91-1,69; 3^e kwantiel en OR = 1,19; 95% CI: 0,80-1,76; 4^e kwantiel). In vrouwen is geen effect gevonden.

Kwaliteit discussie van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

De belangrijkste methodologische tekortkomingen besproken tijdens de expertconsultatie worden hier kort vermeld.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
 - Roken is niet meegenomen in deze studie als confounding factor, terwijl roken een (belangrijke) risicofactor is voor ALS.
 - De studiepopulatie is breed en de resultaten zijn daardoor toepasbaar op de algemene bevolking.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
 - De blootstelling is bepaald aan de hand van een Job Exposure Matrix (JEM). Een belangrijk nadeel van JEMs is dat voor iedereen met hetzelfde beroep dezelfde blootstelling wordt berekend, terwijl dit binnen een beroep sterk kan verschillen.
 - Er is niet naar chroom-6 maar naar totaal chroom blootstelling gekeken.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Er wordt niet toegelicht waarom het eerste en tweede kwartiel niet worden vermeld.
- *Overige kwaliteitspunten*
De conclusies die worden getrokken door de onderzoekers van de studie lijken wat selectief gekozen te zijn op basis van de resultaten.

De experts zijn het erover eens dat de kwaliteit van de studie goed genoeg is om deze mee te nemen, met de kanttekening dat de blootstelling niet specifiek beoordeeld is.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

ALS is een relatief zeldzame ziekte, en deze studie is in de opzet een goede poging om associaties te onderzoeken tussen blootstelling aan bijvoorbeeld chroom en het ontstaan van de ziekte. In deze studie is echter niet specifiek naar chroom-6 maar naar totaal chroom gekeken, wat een belangrijke beperking van de toepasbaarheid van de studie is. De onderzoekers van de studie zijn selectief geweest in de resultaten die ze gebruiken voor de conclusie, zoals die is beschreven in het artikel zelf. De data lijken te zwak om de conclusies te trekken die ze hebben

getrokken, namelijk dat mannen die beroepsmatig aan chroom zijn blootgesteld een klein verhoogd risico voor het ontwikkelen van ALS hebben. De conclusie zoals beschreven in het abstract vinden de externe experts acceptabel, die luidt namelijk anders: "onze resultaten laten geen associatie zien tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom, nikkel of ijzer en ALS".

3.4.2 *Beschikbare dierstudies*

Sinds het verschijnen van het vorige rapport (Hessel et al. 2020) zijn er binnen de zoekperiode geen nieuwe relevante dierstudies gevonden die het effect hebben bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op het centrale zenuwstelsel.

Een van de externe experts gaf aan dat er in april 2021 een dierstudie is gepubliceerd die effecten van een hoge dosis chroom-6 op gedrag vond (Hegazy et al. 2021). Deze studie is na deze expertconsultatie nog uitgebreider via de mail behandeld en er is met de externe experts geconcludeerd dat de studie niet doorslaggevend was om de oude conclusie te veranderen. Eerder leek deze studie een aanknopingspunt om beter te kijken naar de nadelige neurologische gezondheidseffecten van chroom-6.

In de expertconsultatie werd ook een studie van Salama et al. (2016) besproken die effecten vindt van hoge doseringen chroom-6 op parameters van oxidatieve stress in ratten. Oxidatieve stress kan een mogelijk mechanisme zijn van neurodegeneratieve aandoeningen, maar dient op zichzelf onvoldoende als bewijs voor een causaal verband tussen chroom-6-blootstelling en neurodegeneratieve aandoeningen. De hoge doseringen gebruikt in deze en andere dierstudies missen de relevantie voor beroepsmatige blootstelling. In dierstudies wordt vaak gekeken naar histopathologische effecten als eindpunt en niet gedrag, en dat is een groot nadeel. Gezien de beperkte beschikbaarheid van studies naar neurologische effecten van chroom-6 zou hier meer onderzoek naar moeten komen.

Conclusie effecten op het centrale zenuwstelsel

De studie bij mensen en aangedragen proefdierstudies leiden niet tot het aanpassen van de eerdere RIVM conclusie. De conclusie *'Er zijn geen of geen overtuigende aanwijzingen gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en proefdieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele aandoeningen van het centrale zenuwstelsel kan veroorzaken'* blijft staan. ALS valt onder deze categorie.

3.5 Perforatie van het neustussenschot door chroomzweren

3.5.1 *Beschikbare studies bij mensen*

Het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) heeft een studie uitgevoerd bij werknemers van een commerciële vliegtuigfabriek (Ceballos et al. 2019). In deze fabriek is een verhoogde blootstelling aan chroom-6 vastgesteld en is bij verschillende werknemers onder andere perforatie van het neustussenschot door chroomzweren gezien.

3.5.2 *Beschikbare dierstudies*

Sinds het verschijnen van het vorige rapport (Hessel et al. 2020) zijn er geen nieuwe relevante dierstudies gevonden die het effect hebben bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en neusweefselschade.

Conclusie perforatie van het neustussenschot door chroomzweren

De studie bij mensen bevestigt de conclusies van de eerdere rapporten en is daarom niet besproken met externe deskundigen. De conclusie dat 'blootstelling aan chroom-6-verbindingen via inademing bij de mens perforatie van het neustussenschot door chroomzweren kan veroorzaken' blijft staan.

3.6 **Effecten op de lever en nieren**

3.6.1 *Beschikbare studies bij mensen*

Er is één studie gepubliceerd waarin een casus wordt beschreven over chroom-6 en leverschade (Yu et al. 2020). Een werknemer had een chroom-houdende elektrolytoplossing gedronken waarbij hij leverschade opliep. Daarnaast is één casus beschreven over chroom-6 en effecten op de nieren (Zhu et al. 2020). Een werknemer viel met zijn been in een vat met chroomzuren wat leidde tot een ernstig beschadigde huid en acuut nierfalen.

Deze twee casussen zijn extreme gevallen, met hoge blootstelling, die niet representatief zijn voor de blootstelling op de POMS-locaties. Daarom zijn deze studies niet besproken met externe deskundigen.

3.6.2 *Beschikbare dierstudies*

Sinds de vorige actualisatie zijn er vier studies gepubliceerd waarin effecten op de lever of nieren zijn onderzocht. Deze studies geven geen nieuwe inzichten ten opzichte van de eerdere rapporten en zijn daarom niet besproken met externe deskundigen. Twee studies zijn gepubliceerd waarin ratten oraal zijn blootgesteld aan chroom-6 in de vorm van kaliumdichromaat als middel om oxidatieve stress in de lever en nieren te veroorzaken (Khalaf et al. 2020; Choudhuri et al. 2020). Deze mechanistische studies waren er beide op gericht om het effect van vitamine E, Selenium en rosmarine zuur te testen die schadelijke effecten van chroom-6 zouden kunnen beperken. Blootstelling aan 1 mg/kg/dag chroom-6 gedurende 90 dagen of 10 mg/kg/dag chroom-6 gedurende 60 dagen veroorzaakte schade aan de lever en nieren, al is dit in beide studies maar beperkt bestudeerd.

In een andere studie is leverschade in muizen bestudeerd na een blootstelling van 30 dagen aan 10 mg/kg/dag kaliumdichromaat (Shil and Pal 2019). Daar is ook leverschade aangetoond, al was dit beperkt en voornamelijk gericht op oxidatieve stress.

Eén studie heeft specifiek nierschade bestudeerd in ratten na een enkele subcutane blootstelling aan 17,5 mg/kg kaliumdichromaat (Shebeko, Zupanets, and Zimina 2020). Deze hoge blootstelling leidde naast nierschade ook tot een hoge mortaliteit onder de blootgestelde ratten.

Conclusie effecten op de lever en nieren

Effecten op de lever en nieren in proefdierstudies zijn in de voorgaande RIVM rapporten besproken (Hessel et al. 2020; Palmen et al. 2018). De bevindingen in de nieuwe proefdierstudies zijn in lijn met eerdere

bevindingen uit proefdierstudies. De conclusie dat *'er geen overtuigende aanwijzingen gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele lever- of nieraandoeningen kan veroorzaken bij mensen'* blijft staan.

4 Conclusies

De literatuurstudie die is uitgevoerd heeft geen wetenschappelijke studies bij mensen of proefdieren gevonden die nieuwe inzichten geven over de nadelige effecten of ziekten die kunnen worden veroorzaakt door chroom-6-blootstelling. Deze actualisatie geeft daarom geen aanleiding tot aanpassingen van de conclusies die het RIVM heeft getrokken op basis van haar eerdere onderzoek (Hessel et al. 2020).

5 Referenties

- Bashandy, S. A., O. A. H. Ahmed-Farid, E. A. Omara, S. A. El-Toumy, and J. Y. Salib. 2019. 'Protective effect of Citrus reticulata peel extract against potassium dichromate-induced reproductive toxicity in rats', *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 8: 267-75.
- Beerlage, M.A.M., J.P. Zock, K.J. Rijs, R.P. Bogers, J. Slootweg, and R. van Poll. 2021. 'Onderzoek naar blootstelling aan chroom-6 en arbeidsomstandigheden op Defensielocaties. Periode 1970-2015.', *RIVM Bilthoven*, RIVM rapport 2021-0066.
- Brans, R., C. Schröder-Kraft, C. Skudlik, S. M. John, and J. Geier. 2019. 'Tertiary prevention of occupational skin diseases: Prevalence of allergic contact dermatitis and pattern of patch test results', *Contact Dermatitis*, 80: 35-44.
- Ceballos, D., C. West, M. Methner, and W. Gong. 2019. 'Hexavalent Chromium Exposure and Nasal Tissue Effects at a Commercial Aircraft Refinishing Facility', *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 61: E69-E73.
- Choudhuri, S., J. Saha, S. Das, and D. Choudhuri. 2020. 'MODULATORY ROLE of SELENIUM and Vitamin E against OXIDATIVE STRESS INDUCED HEPATOTOXICITY and NEPHROTOXICITY in RATS EXPOSED SUB-CHRONICALLY to HEXAVALENT CHROMIUM', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 13: 113-18.
- D'Errico, A., J. Zajacova, A. Cacciatore, S. Alfonzo, F. Beatrice, F. Ricceri, and G. Valente. 2020. 'Exposure to occupational hazards and risk of sinonasal epithelial cancer: Results from an extended Italian case-control study', *Occupational and Environmental Medicine*.
- DECOS. 2016. 'Chromium VI compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification', *Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS)*. *Health Council of the Netherlands*, publication no. 2016/04.
- Deng, Y., M. Wang, T. Tian, S. Lin, P. Xu, L. Zhou, C. Dai, Q. Hao, Y. Wu, Z. Zhai, Y. Zhu, G. Zhuang, and Z. Dai. 2019. 'The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: A meta-analysis based on published epidemiological cohort studies', *Frontiers in Oncology*, 9.
- Dickerson, A. S., J. Hansen, O. Gredal, and M. G. Weisskopf. 2020. 'Study of occupational chromium, iron, and nickel exposure and amyotrophic lateral sclerosis in denmark', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17: 1-10.
- Gibb, H., J. Wang, K. O'Leary, C. Chen, T. F. Bateson, and L. Kopylev. 2020. 'The effect of age on the relative risk of lung cancer mortality in a cohort of chromium production workers', *American journal of industrial medicine*, 63: 774-78.
- Gibb, Herman Jones, Peter St. John Lees, Jing Wang, and Keri Grace O'Leary. 2015. 'Extended followup of a cohort of chromium production workers', *American journal of industrial medicine*, 58: 905-13.

- Grignoux, J., Q. Durand-Moreau, N. Vongmany, S. Brunel, and J. D. Dewitte. 2019. 'Work-related laryngeal cancer: Trends in France from 2001 to 2016', *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 136: 7-12.
- Hedberg, Y. S., Z. Wei, and M. Matura. 2020. 'High release of hexavalent chromium into artificial sweat in a case of leather shoe-induced contact dermatitis', *Contact Dermatitis*, 82: 179-81.
- Hegazy, Rehab, Dina Mansour, Abeer Salama, Azza Hassan, and Dalia Saleh. 2021. 'Exposure to intranasal chromium triggers dose and time-dependent behavioral and neurotoxicological defects in rats', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 216: 112220.
- Hessel, E.V.S., S. den Braver, J. Ezendam, Y.C.M. Staal, A.H. Piersma, N. Palmen, V. van de Weijert, and W. ter Burg. 2020. 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6: Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij de POMS-locaties', *RIVM Bilthoven*, RIVM-rapport 2020-0019.
- Karaulov, A. V., E. A. Renieri, A. I. Smolyagin, I. V. Mikhaylova, A. A. Stadnikov, D. N. Begun, K. Tsarouhas, A. Buha Djordjevic, T. Hartung, and A. Tsatsakis. 2019. 'Long-term effects of chromium on morphological and immunological parameters of Wistar rats', *Food and Chemical Toxicology*, 133.
- Khalaf, A. A., E. I. Hassanen, M. A. Ibrahim, A. F. Tohamy, M. A. Aboseada, H. M. Hassan, and A. R. Zaki. 2020. 'Rosmarinic acid attenuates chromium-induced hepatic and renal oxidative damage and DNA damage in rats', *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 34.
- Knutsson, A., L. Damber, and B. Järholm. 2000. 'Cancers in concrete workers: results of a cohort study of 33,668 workers', *Occup Environ Med*, 57: 264-7.
- Krstev, Srmena, and Anders Knutsson. 2019. 'Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis', *Journal of Cancer Prevention*, 24: 91-111.
- Palmen, N.G.M., L. Geraets, W. ten Burg, P.M.J. Bos, E.V.S. Hessel, Y.C.M. Staal, J. Ezendam, and A.H. Piersma. 2018. 'Gezondheidseffecten en risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie', *RIVM Bilthoven*, RIVM rapport 2018-0053.
- Pesch, B., B. Kendzia, H. Pohlabein, W. Ahrens, H. E. Wichmann, J. Siemiatycki, D. Taeger, W. Zschesche, T. Behrens, K. H. Jöckel, and T. Brüning. 2019. 'Exposure to Welding Fumes, Hexavalent Chromium, or Nickel and Risk of Lung Cancer', *American Journal of Epidemiology*, 188: 1984-93.
- Salama, Abeer, Rehab Hegazy, and Azza Hassan. 2016. 'Intranasal Chromium Induces Acute Brain and Lung Injuries in Rats: Assessment of Different Potential Hazardous Effects of Environmental and Occupational Exposure to Chromium and Introduction of a Novel Pharmacological and Toxicological Animal Model', *PLOS ONE*, 11: e0168688.

- Shah, S. C., P. Boffetta, K. C. Johnson, J. Hu, D. Palli, M. Ferraroni, S. Tsugane, G. S. Hamada, A. Hidaka, D. Zaridze, D. Maximovich, J. Vioque, E. M. Navarrete-Munoz, Z. F. Zhang, L. Mu, S. Boccia, R. Pastorino, R. C. Kurtz, M. Rota, R. Bonzi, E. Negri, C. La Vecchia, C. Pelucchi, and D. Hashim. 2020. 'Occupational exposures and odds of gastric cancer: a StoP project consortium pooled analysis', *International journal of epidemiology*, 49: 422-34.
- Shebeko, S., I. Zupanets, and M. Zimina. 2020. 'Dose-dependent efficacy of the n-acetylglucosamine and quercetin combination in rats with renal failure', *Acta Pharmaceutica Scientia*, 58: 154-68.
- Shil, K., and S. Pal. 2019. 'Metabolic and morphological disorientations in the liver and skeletal muscle of mice exposed to hexavalent chromium', *Comparative Clinical Pathology*, 28: 1729-41.
- Shipkowski, K. A., C. M. Sheth, M. J. Smith, M. J. Hooth, K. L. White, Jr., and D. R. Germolec. 2017. 'Assessment of immunotoxicity in female Fischer 344/N and Sprague Dawley rats and female B(6)C(3)F(1) mice exposed to hexavalent chromium via the drinking water', *J Immunotoxicol*, 14: 215-27.
- Snyder, C. A., and C. D. Valle. 1991. 'Immune function assays as indicators of chromate exposure', *Environmental health perspectives*, 92: 83-86.
- Suh, M., D. Wikoff, L. Lipworth, M. Goodman, S. Fitch, L. Mittal, C. Ring, and D. Proctor. 2019. 'Hexavalent chromium and stomach cancer: a systematic review and meta-analysis', *Critical Reviews in Toxicology*, 49: 140-59.
- Talibov, M., J. Hansen, S. Heikkinen, J. I. Martinsen, P. Sparen, L. Tryggvadottir, E. Weiderpass, and E. Pukkala. 2019. 'Occupational exposures and male breast cancer: A nested case-control study in the Nordic countries', *Breast*, 48: 65-72.
- Tewari, A., I. Khan, and L. Ostlere. 2019. 'Steering wheel and gearstick dermatitis caused by chromate', *Contact Dermatitis*, 81: 322-23.
- Thompson, C. M., D. A. Donahue, C. Hobbs, Y. Costecalde, A. Franzen, M. Suh, D. M. Proctor, and M. A. Harris. 2020. 'Exposure to environmentally-relevant concentrations of hexavalent chromium does not induce ovarian toxicity in mice', *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 116.
- van Delft, L. C. J., N. A. M. Ramakers, and V. L. R. M. Verstraeten. 2019. 'Peculiar contact dermatitis in a construction worker', *Contact Dermatitis*, 80: 166-67.
- Welling, R., J. J. Beaumont, S. J. Petersen, G. V. Alexeeff, and C. Steinmaus. 2015. 'Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence', *Occup Environ Med*, 72: 151-9.
- White, A. J., K. M. O'Brien, N. M. Niehoff, R. Carroll, and D. P. Ier. 2019. 'Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study', *Epidemiology*, 30: 20-28.
- Willis, M., and P. Hystad. 2019. 'Hazardous Air Pollutants and Adverse Birth Outcomes in Portland, or', *Environmental Epidemiology*, 3.
- Yu, J. H., J. X. Lu, C. Smollin, H. T. Cheng, C. J. Seak, and H. Y. Chen. 2020. 'N-acetylcysteine and ascorbic acid therapy for acute hepatic injury after hexavalent chromium ingestion', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45: 208-10.

Zhu, Q., B. Wang, B. Ling, J. Walline, and D. Tan. 2020. 'Acute renal failure due to acute chromium poisoning after chromic acid burns', *American Journal of Emergency Medicine*, 38: 834-36.

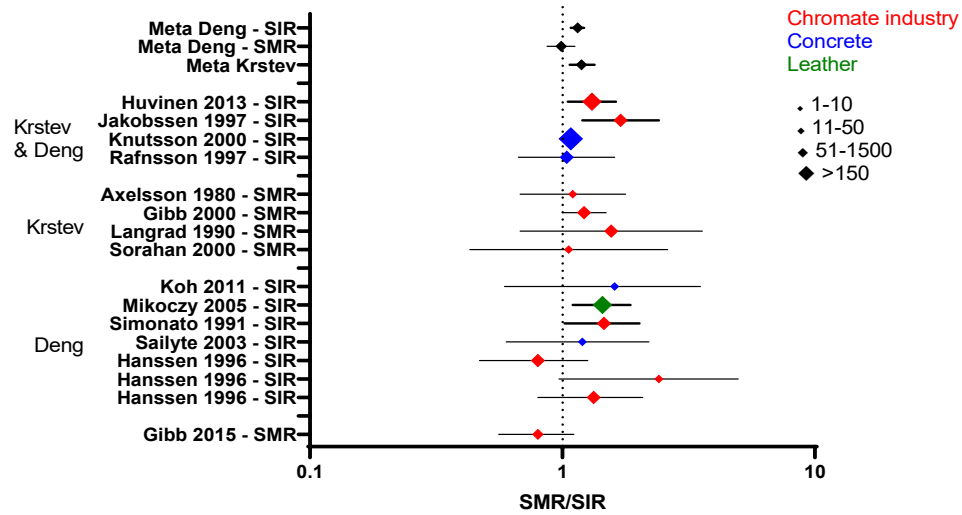
Bijlage 1 Geraadpleegde experts

Experts betrokken bij expertconsultaties tijdens de actualisatie 2021.

Naam	Expertconsultatie	Affiliatie
Dr. F. Kuper	Immunologische aandoeningen (consultatie d.d. 25 en 28 mei 2021)	Consultant toxicologisch patholoog, voormalig TNO
Dr. R. Pieters	Immunologische aandoeningen (consultatie d.d. 25 en 28 mei 2021)	Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) (Universiteit Utrecht) en Hogeschool Utrecht
Dr. N. Roeleveld	Effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 3 juni 2021)	Radboudumc, Nijmegen
Dr. P.J.J.M. Weterings, Consultant	Effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 3 juni 2021)	Weterings Consultancy BV
Prof. dr. A.H. Piersma	Effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 3 juni 2021)	RIVM
Drs. P.M.J. Bos	Effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 3 juni 2021)	RIVM
Dr. R.H.S. Westerink	Neurodegeneratie (consultatie d.d. 8 juni 2021)	IRAS (Universiteit Utrecht)
Dr. S. Peters	Neurodegeneratie (consultatie d.d. 8 juni 2021)	IRAS (Universiteit Utrecht)
Dr. G. Hageman	Neurodegeneratie (consultatie d.d. 8 juni 2021)	Medisch Spectrum Twente
Prof. dr. G.J. Mulder	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	Emeritus hoogleraar Universiteit Leiden

Naam	Expertconsultatie	Affiliatie
Prof. dr. R. Vermeulen	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	IRAS (Universiteit Utrecht)
Prof. dr. ir. F. van Leeuwen	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	Nederlands Kanker Instituut / Vrije Universiteit MC (VUMC)
prof. dr. ir. J. Kromhout	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	IRAS (Universiteit Utrecht)
Prof. dr. M. van den Berg	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	Emeritus hoogleraar Toxicologie, Universiteit Utrecht
Dr. T. Pal	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	Consultant, voormalig NCvB / Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid
Dr. P. Scheepers	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	Radboudumc, Nijmegen
Dr. J. Zock	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	RIVM
Dr. N. Palmen	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 29 juni 2021)	RIVM

Bijlage 2 SMR/SIR uit studies gebruikt door Krstev (2019) en Deng (2019)



Standard mortality ratio (SMR) en standard incidence ratio (SIR) uit onderzoeken bij mensen die met chroomhoudende stoffen hebben gewerkt gebaseerd op verschillende bronnen. De kleur van de ruit toont de industrie waarin mensen gewerkt hebben en de grootte van de ruit toont het aantal kankergevallen.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag