

Gezondheidsraad

Chroom VI-verbindingen

Beoordeling van de carcinogeniteit



Gezondheidsraad

Chroom VI-verbindingen

Beoordeling van de carcinogeniteit



Aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Onderwerp : aanbieding advies *Chroom VI-verbindingen*

Uw kenmerk : DGV/BMO/U-932542

Ons kenmerk : U-1016193/BvdV/jh/459-I73

Bijlagen : 1

Datum : 30 september 2016

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij aan het advies over de gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan chroom VI-verbindingen.

Dit advies maakt deel uit van een uitgebreide reeks, waarin concentratieniveaus in lucht worden afgeleid die samenhangen met een extra kans op (overlijden aan) kanker van vier per 1.000 en vier per 100.000 door beroepsmatige blootstelling. De conclusies van het genoemde advies zijn opgesteld door de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad en beoordeeld door de Beraadsgroep Volksgezondheid.

In dit advies concludeert de commissie dat alle chroom VI-verbindingen carcinogene stoffen zijn en dat hieraan onder meer een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme ten grondslag ligt. Gebaseerd op humane gegevens schat de commissie de extra kans op kanker voor chroom VI-verbindingen op:

- 4×10^{-5} bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- en 4×10^{-3} bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $1\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Ik onderschrijf de aanbevelingen van de commissie.

Ik heb dit advies vandaag ter kennisname toegezonden aan de minister van VWS en aan de staatssecretaris van IenM.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J.L. Severens,
vicevoorzitter

Chroom VI-verbindingen

Beoordeling van de carcinogeniteit

Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS),
een commissie van de Gezondheidsraad

aan:

de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Nr. 2016/13, Den Haag, 30 september 2016

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Chroom VI-verbindingen. Beoordeling van de carcinogeniteit.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2016; publicatienr. 2016/13.

auteursrecht voorbehouden

ISBN: 978-94-6281-084-6

Inhoud

Samenvatting *9*

1 Doel *11*

1.1 Achtergrond *11*

1.2 Commissie, werkwijze en gegevens *12*

2 Carcinogene classificatie en werkingsmechanisme *13*

3 Vorig advies Gezondheidsraad en huidige Nederlandse grenswaarde *15*

3.1 Commissie WGD, 1998 *15*

3.2 Huidige Nederlandse grenswaarde *16*

4 Adviezen van andere internationale organisaties *17*

4.1 SCOEL (2004) *17*

4.2 RAC-ECHA (2013) *18*

4.3 AGS (2014) *19*

4.4 NIOSH (2013) *20*

5 Actualisatie van het advies van de Gezondheidsraad *21*

5.1 Risicobeoordeling *21*

5.2 Groepen met een verhoogd risico *26*

5.3 Conclusies en aanbeveling *26*

Literatuur 29

Bijlagen 35

- A De adviesaanvraag 37
- B De commissie 39
- C Commentaren op het openbaar conceptrapport 41
- D Wateroplosbaarheid van chroom VI-verbindingen 43
- E Carcinogene classificatie van stoffen door de commissie 45
- F Health-based occupational risk calculations 47
- G Kritische gegevens voor de berekening van het kankerrisico van chroom VI-verbindingen 51

Samenvatting

Op verzoek van de minister van Sociale zaken en Werkgelegenheid, leidt de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad, de concentraties van een stof in de lucht af die samenhangen met een vooraf vastgesteld extra risico op kanker (4 per 1.000 en 4 per 100.000) door beroepsmatige blootstelling gedurende het arbeidzame leven. Het gaat om kankerverwekkende stoffen die door de Gezondheidsraad of de Europese Unie geclassificeerd zijn in categorie 1A of 1B en die kankerverwekkend zijn via een stochastisch genotoxisch mechanisme. Voor de schatting maakt de commissie gebruik van de *Leidraad Berekening Risicogetallen voor kankerverwekkende stoffen* van de Gezondheidsraad.¹ In dit advies onderzoekt de commissie de mogelijkheid om zo'n schatting te maken voor chroom VI-verbindingen. Chroom VI-verbindingen vinden een toepassing als roestwerende middelen, in de fabricage van kleurpigmenten, bij het afwerken en verchromen van metalen delen, in de productie en bij het lassen van roestvrij staal, bij het looien van leer en bij het conserveren van hout.

De commissie concludeert dat alle chroom VI-verbindingen carcinogene stoffen zijn en dat hieraan onder meer een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme ten grondslag ligt. Gebaseerd op humane gegevens schat de commissie de extra kans op kanker voor chroom VI-verbindingen op:

- 4×10^{-5} bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 - en 4×10^{-3} bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
-

Deze waarden komen overeen met de risico's die door de European Chemicals Agency (ECHA) en de Duitse Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) zijn berekend.^{2,3}

Doel

1.1 Achtergrond

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (bijlage A) leidt de Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad (bijlage B) gezondheidkundige advieswaarden of risicogetallen af voor stoffen waaraan mensen beroepsmatig blootgesteld kunnen worden. Deze aanbevelingen vormen de basis voor wettelijke grenswaarden, vast te stellen door de minister, waarmee de gezondheid van werknemers beschermd kan worden. De minister vraagt de Gezondheidsraad om bij de beoordeling van stoffen de evaluaties van andere – bij voorkeur Europese – organisaties mee te wegen of hierbij aan te sluiten.

In dit advies evalueert de commissie het risico op (long)kanker van beroepsmatige blootstelling aan chroom VI-verbindingen. De belangrijkste chroom VI-verbindingen waar werknemers aan worden blootgesteld zijn chroom(VI)oxide (CrO_3), de chromaten (CrO_4^{2-}) en de dichromaten ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$). Chroom VI-verbindingen vinden een toepassing als roestwerende middelen, in de fabricage van kleurpigmenten, bij het afwerken en verchromen van metalen delen, in de productie en bij het lassen van roestvrij staal, bij het looien van leer en het conserveren van hout. De chroom VI-verbindingen verschillen onderling in hun wateroplosbaarheid en variëren van zeer slecht oplosbaar tot zeer goed oplosbaar (zie bijlage D, tabel 2).

Een voorganger van de Commissie GBBS, de Werkgroep van Deskundigen (WGD) heeft in 1985 voor het eerst een advies uitgebracht over chroom VI-verbindingen.⁵ In 1998 is dit rapport herzien door de Commissie WGD.⁶ In 2004 heeft het Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) van de Europese Unie het gezondheidsrisico van beroepsmatige blootstelling aan chroom-VI verbindingen geëvalueerd.⁷ Kort geleden hebben het Europese Committee for Risk Assessment (RAC) van de European Chemicals Agency (ECHA) (in 2013) en de Duitse Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) van de Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) (in 2014), de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan chroom-VI verbindingen gekwantificeerd.^{2,3} Van recente datum zijn ook de kwantitatieve beoordelingen van het kankerrisico gepubliceerd door het Amerikaanse NIOSH (2013) resp. door Seidler e.a. (2013).^{8,9}

1.2 Commissie, werkwijze en gegevens

De Commissie GBBS heeft haar eerdere advies over chroom VI-verbindingen (1998) herzien in het licht van de nadien verschenen literatuur over toxiciteit en carcinogeniteit (tot augustus 2016) en hierbij bovengenoemde evaluaties betrokken. In dit advies worden de bevindingen van de commissie beschreven.

De leden van de commissie worden genoemd in bijlage B. In december 2015 is door de GBBS het advies uitgebracht als openbaar conceptrapport. De personen en organisaties die commentaar op het concept hebben geleverd worden genoemd in bijlage C. De GBBS heeft met deze commentaren rekening gehouden bij het opstellen van de definitieve versie van het advies. In bijlage G wordt aangegeven op welke kritische literatuurgegevens de beschouwing van de GBBS is gebaseerd.

Carcinogene classificatie en werkingsmechanisme

De basis voor de carcinogene classificatie van chroom VI-verbindingen is gelegd door het International Agency for Research on Cancer (IARC) in 1990.¹⁰ IARC concludeert dan dat er ‘voldoende bewijs’ is dat Chroom VI carcinogeen is bij de mens en bij proefdieren, en dat classificatie in IARC categorie 1 gerechtvaardigd is (Cr VI is ‘carcinogeen voor de mens’).¹⁰ Deze IARC-classificatie wordt wederom bevestigd in 2009 (Straif e.a.) en 2012 (IARC 100C).^{11,12}

Chroom VI-verbindingen worden door de Europese Unie geclassificeerd voor carcinogeniteit in categorie 1B (“de stof moet worden beschouwd als kankerverwekkend voor de mens”).¹³ Met name genoemde uitzonderingen hierop zijn het chroomtrioxide, zinkchromaat en zinkkaliumchromaat die in categorie 1A worden geclassificeerd (‘de stof is kankerverwekkend voor de mens’).¹³

De Commissie GBBS heeft in eerste instantie onderzocht of zij kan aansluiten bij de carcinogene classificatie van chroom VI-verbindingen door de EU. De commissie heeft hiertoe zowel de relevante proefdierstudies als de humane studies (tot november 2015) in haar vergaderingen besproken.¹⁴⁻²⁸ De commissie signaleert dat er na het verschijnen van het eerdere advies van de Gezondheidsraad (GBBS, 1998) slechts een gering aantal dierexperimentele en een aanzienlijk aantal humane studies is gepubliceerd (en samengevat door IARC (2012), NIOSH (2013), NTP 2014).^{6,8,11,29} Na beoordeling van deze studies concludeert de Commissie GBBS dat de evidentie dat chroom VI-verbindingen carcinogeen zijn in proefdieren en in de mens zeer groot is en onderschrijft zij de bovengenoemde classificaties van de EU (zie ook bijlage E).

Bovendien heeft de commissie de in vitro en in vivo studies over het mechanisme van genotoxiciteit geëvalueerd.^{11,30,31} De commissie merkt op dat chroom VI-verbindingen op meerdere manieren schade kunnen toebrengen aan het DNA en concludeert dat de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit voornamelijk non-stochastisch zijn, maar echter ook stochastisch kunnen zijn. In het geval van stochastisch genotoxische mechanismen wordt aangenomen dat er kanker kan optreden bij elk blootstellingsniveau, terwijl in geval van non-stochastische mechanismen veilige blootstellingsdrempels kunnen bestaan. Voorzichtigheids-halve, zoals aangegeven in haar leidraad, kiest de commissie bij haar risicoberekening voor het 'worst case'-scenario en neemt het stochastisch genotoxisch mechanisme als uitgangspunt.¹ Dit impliceert dat lineaire extrapolatie wordt toegepast voor de berekening van risicogetallen: de concentraties in de lucht die samenhangen met een extra kans op kanker van 4 per 1.000 en 4 per 100.000 door beroepsmatige blootstelling aan stoffen. Deze risicogetallen vormen vervolgens de wetenschappelijke basis voor de door de minister vast te stellen grenswaarde.

Vorig advies Gezondheidsraad en huidige Nederlandse grenswaarde

3.1 Commissie WGD, 1998

In haar vorige advies (1998)⁶ heeft de Commissie WGD haar evaluatie van carcinogeniteit van chroom (VI-verbindingen) gebaseerd op de overzichten van IARC (1990), WHO (1988), EPA (1984), Wibowo (1993), Langård (1993))^{10,32-35} en op aanvullende literatuur over de periode 1986 tot 1998. De WGD heeft destijds beschreven dat blootstelling aan chroom VI-verbindingen onder meer kan leiden tot longkanker, niertoxiciteit, overgevoeligheid, corrosie van huid, en irritatie van de ademhalingswegen en het maagdarmkanaal. De WGD koos destijds als kritisch effect voor de risicobeoordeling de longcarcinogeniteit van chroom VI-verbindingen.

De Commissie WGD beschouwde alle chroom VI-verbindingen als carcinogeen en was van oordeel dat voor de risicobeoordeling een 'worst case'-benadering noodzakelijk is.

De Commissie WGD koos er uiteindelijk voor om gebruik te maken van gegevens uit de epidemiologische studie van Mancuso (1975), zoals later bewerkt door de EPA (1984), als basis voor humane risicoschatting.^{24,32} Mancuso bestudeerde 332 blanke mannelijke personen werkzaam in een chromaat producerende industrie in de VS (Painesville, Ohio) tussen 1931 en 1937 en vervolgd tot 1975. Gebruikmakend van een lineair extrapolatie model wordt voor de arbeidssituatie berekend dat blootstelling aan 8 µg/m³ chroom VI zou leiden

tot een extra risico op sterfte aan kanker van $1,4 \times 10^{-2}$. Naar schatting van de WGD was dan de extra kans op kanker voor chroom VI-verbindingen:

- 4 per 100.000 (4×10^{-5}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- en 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

[Zie overigens het Gezondheidsraad advies (1998) en het EPA advies (1984) voor de randvoorwaarden van het rekenmodel en de details van de berekening).^{6,32]}

3.2 Huidige Nederlandse grenswaarde

De toenmalige bewindspersoon heeft in 2007 de wettelijke grenswaarde voor oplosbare chroom VI-verbindingen inclusief het chroomtrioxide (in 2007) vastgesteld op $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ inhaleerbare fractie als tijdgewogen gemiddelde over 8 hr (TGG-8 hr) en op $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ inhaleerbare fractie als TGG-15 min. (Zie hiervoor <https://www.ser.nl>, geraadpleegd op 8 september 2016).

Bovendien werd in 2007 voor het weinig oplosbare calcium-, strontium- en zinkchromaat een TGG-15 min gemeld van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en voor het heel weinig oplosbare barium- en loodchromaat een TGG-15 min van $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze laatstgenoemde waarden grijpen terug op het nog eerdere Gezondheidsraadadvies van 1985.⁵

In 2013 heeft de SER aan de minister geadviseerd, mede op basis van het hieronder besproken SCOEL-advies (2004), om de grenswaarde voor oplosbare chroom VI-verbindingen verder te verlagen en vast te stellen op $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (TGG-8 hr) en op $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (TGG-15 min) en voor slecht oplosbare chroom VI-verbindingen een grenswaarde in te voeren en vast te stellen op $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (TGG-8 hr) (zie <https://www.ser.nl/>, geraadpleegd op 8 september 2016).³⁶ Dit SER-advies is inmiddels in 2015 opgevolgd.

Adviezen van andere internationale organisaties

4.1 SCOEL (2004)

In 2004, heeft de SCOEL een evaluatie uitgebracht van de bestaande toxicologische literatuur over chroom VI-verbindingen.⁷ De SCOEL heeft hierbij gebruik gemaakt van een aantal overzichten (IARC, 1990; Cross e.a., 1997; ATSDR, 2000; EPA, 1998)^{10,37-39} en van aanvullende literatuur tot in 2004. Ook de SCOEL beschreef, evenals de WGD, dat blootstelling aan chroom VI-verbindingen onder meer kan leiden tot longkanker, niertoxiciteit, overgevoeligheid, etsing van huid, irritatie van de ademhalingswegen en het maagdarmkanaal. Ook de SCOEL koos als kritisch effect de carcinogeniteit van chroom VI-verbindingen. De SCOEL (2004) onderschreef destijds de classificatie van chroom VI-verbindingen door de EU.

De SCOEL verkoos uiteindelijk om haar risicoschatting te baseren op de samengevoegde epidemiologische bevindingen van een tiental gepubliceerde cohortstudies (van vnl. aan chromaat blootgestelde werknemers) die eerder door Steenland e.a. in 1996⁴⁰ voor een meta-analyse waren geselecteerd vanwege hun grootte (Enterline, 1974; Hayes e.a., 1979; Alderson e.a., 1981; Satoh e.a., 1981; Korallus e.a., 1982; Frentzel-Beyme, 1983; Davies, 1984a en b; Sorahan e.a., 1987; Hayes e.a., 1989; Takahashi e.a., 1990).⁴¹⁻⁵¹ In aanvulling op de analyse van Steenland heeft de SCOEL haar risicoberekeningen uitgewerkt voor een drietal verschillende scenario's voor blootstelling (500, 1.000 en 2.000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor 15 jr; cumulatief 7.500, 15.000 en 30.000 $\mu\text{g} \times \text{m}^{-3} \times \text{jaar}$) In haar uiteinde-

lijke aanbeveling koos de SCOEL voor het eerste scenario en schat dat ongeveer 5-28 extra sterfgevallen aan longkanker zullen optreden in een cohort van 1.000 mannelijke werknemers, vervolgd van 20 tot 85 jaar en beroepsmatig blootgesteld aan 50 µg/m³ hexavalent chroom tot aan hun pensioen op 65 jarige leeftijd.

- Voor een blootstellingsniveau van 25 µg/m³ werd dit geschat op 2-14 extra gevallen
- voor een blootstelling aan 10 µg/m³ op 1-6
- voor een blootstelling aan 5 µg/m³ op 0,5-3
- en voor blootstelling aan 1 µg/m³ op 0,1-0,6.

De SCOEL geeft aan dat de dierexperimenten doen vermoeden dat slecht oplosbare chroom VI-verbindingen minder carcinogeen lijken te zijn dan de beter oplosbare verbindingen, ook al is dit niet goed kwantificeerbaar. De SCOEL stelt daarom voor om praktisch onderscheid te maken tussen grenswaarden voor slecht oplosbare (TGG-8 hr van 50 µg/m³) en goed oplosbare verbindingen (een TGG-8 hr van 10 µg/m³ en TGG-15 min van 25 µg/m³). [Zie het SCOEL advies en de studie van Steenland e.a. voor de details van de berekening.^{7,40} Overigens is deze uitkomst van de SCOEL meegewogen in de totstandkoming van het hierboven genoemde SER advies (2013).^{36]}

4.2 RAC-ECHA (2013)

Kort geleden (2013) stemde het Europese Committee for Risk Assessment (RAC) in met een voorstel dat was voorbereid door het ECHA secretariaat.² In dit voorstel werden dosis-response relaties afgeleid voor long en intestinale carcinogeniteit van chroom VI-verbindingen.

Eerst werd voor een veertiental hexavalente chroomverbindingen een evaluatie verricht van de relatie tussen dosis en carcinogeniteit. De dosis-respons relaties werden vervolgens afgeleid met behulp van lineaire extrapolatie. De RAC geeft hierbij aan dat extrapoleren buiten de range onvermijdelijk tot onzekerheden leidt. Omdat het mechanistisch bewijsmateriaal suggereert dat de dosis-effect relatie niet volledig lineair is, geeft de RAC ook aan dat de berekende extra risico's mogelijk overschat worden.

Vervolgens werden risicoschattingen nader uitgewerkt voor werknemers. Hierbij werd gebruik gemaakt van de meta-analyse van Seidler e.a. (die gebaseerd was op de Baltimore cohort (Park e.a., 2004) en de Painesville cohort (Crump e.a., 2003; Luippold e.a., 2003) en zie ook paragraaf 5.1)),^{2,9,22,52,53} Hierbij werd uitgegaan van een cumulatief achtergrondrisico op longkanker van 48 per 1000 voor de mannelijke EU-populatie en een levensverwachting van 89 jaar.

De lineaire functie voor het extra risico werd afgeleid voor een relatief risico (RR) van ca. 2 bij een cumulatieve blootstelling van 0.5 mg Cr VI/m^3 . Dit komt overeen met een RR van 2 voor blootstelling aan $12.5 \text{ } \mu\text{g Cr VI/m}^3$ gedurende 40 jaar.

Het extra risico (ELR) bij deze cumulatieve blootstelling bij een RR van 2 werd vastgesteld door het extra RR (RR-1) te vermenigvuldigen met het achtergrond risico op longkanker in de EU populatie (P_o) volgens de vergelijking $ELR(x) = P_o (RR-1)$, waar $P_o = 0.05$. Dit resulteerde in een extra risico van 50×10^{-3} bij $12.5 \text{ } \mu\text{g Cr VI/m}^3$ gedurende 40 jaar. Dit komt overeen met

- een extra risico van 4×10^{-3} bij een blootstelling van $1 \text{ } \mu\text{g Cr VI/m}^3$ gedurende 40 jaar
- en een extra risico van 4×10^{-5} bij een blootstelling van $0.01 \text{ } \mu\text{g Cr VI/m}^3$ gedurende 40 jaar.

4.3 AGS (2014)

In 2014 is door de AGS een advies over chroom VI-verbindingen uitgebracht op grond van een evaluatie van de bestaande humane en dierexperimentele toxicologische literatuur.³ De AGS (2014) onderschreef de classificatie van chroom VI-verbindingen door de EU. Volgens de AGS liggen aan de carcinogene werking van alle chroom VI-verbindingen zowel ‘direct genotoxische’ mechanismen ten grondslag als mechanismen die ‘de tumorinitiatie en de tumorpromotie kunnen beïnvloeden’.

De AGS heeft voor haar risicoanalyse de studie van Birk e.a. (2006) geselecteerd waarin over het Duitse deel van de ‘multi-plant’studie van Mundt e.a. (2002) wordt gerapporteerd.^{16,26} Hierbij ging het om een totaal van 739 werknemers in de chromaatproductie in Leverkusen en Uerdingen. In deze studie werd een verhoging van sterfte aan longkanker gezien (22 gevallen). De blootstelling in deze studie werd, in tegenstelling tot het merendeel van de andere epidemiologische studies, vastgesteld door biomonitoring van chroomconcentraties in de urine welke later worden omgerekend naar luchtconcentraties. Uiteindelijk heeft de AGS geconcludeerd dat bij een blootstelling van $12,5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ op de werkplek een verdubbeling van de kans op longkanker te verwachten is (5/100). Hieruit leidt de AGS een kankerrisico af van

- 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$.

De AGS wilde niet verder extrapoleren naar lagere concentraties vanwege twijfel over de vorm van de dosis-werkingsrelatie en de onzekerheid in de uitkomsten.

[Zie overigens het AGS advies en de studie van Birk e.a. voor de details van de berekening. ^{3,16}]

4.4 NIOSH (2013)

Het Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) heeft in 2013 een kwantitatieve risicobeoordeling gepubliceerd voor hexavalente chroomverbindingen.⁸ Het NIOSH vat in haar rapport alle bestaande humane en dierexperimentele studies samen.

Voor de kwantitatieve risicobeoordeling werd door het NIOSH uitgegaan van humane gegevens. Het NIOSH keek met name naar gegevens uit een tweetal Amerikaanse cohorten van werknemers in de chromaatindustrie (in Baltimore, Maryland resp. in Painesville, Ohio). Hierbij werd uiteindelijk gekozen voor de epidemiologische studie van Park e.a. (2004), gebaseerd op de eerdere studie van Gibb e.a. (2000) (Baltimore cohort).^{19,53} Dit betreft een cohort van 2.357 werknemers in de chromaatproductie industrie met 122 sterfgevallen aan longkanker. Het NIOSH heeft de voorkeur gegeven aan deze studie vanwege de kwaliteit van de blootstellingsgegevens, het grote aantal werknemersgegevens, mate van blootstelling, aantal jaren van follow up, in het bijzonder grotere aantal sterfgevallen aan longkanker, betere gegevens over roken en een beter retrospectief blootstellingsarchief.

Het NIOSH berekende een extra kans op sterfte aan longkanker, gebruikmakend van een lineair extrapolatie model, van

- 255 per 1.000 werknemers na blootstelling gedurende een arbeidsleven aan $52 \mu\text{g Cr VI}/\text{m}^3$
- 6 per 1000 werknemers bij $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- en ca 1 per 1000 bij $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (=Recommended Exposure Limit (REL)).

[Zie overigens het NIOSH advies en de studie van Park e.a. (2004) voor de details van de berekening].^{8,53}

Actualisatie van het advies van de Gezondheidsraad

5.1 Risicobeoordeling

Voor het berekenen van de risico's op kanker als gevolg van beroepsmatige blootstelling heeft de Commissie GBBS een leidraad opgesteld.⁴ De commissie baseert haar berekeningen bij voorkeur op epidemiologische gegevens, aangezien zo onzekerheden worden voorkomen die geassocieerd zijn met biologische verschillen tussen mens en dier. Bovendien zijn de blootstellingscondities van epidemiologisch onderzoek, in tegenstelling tot die in proefdierstudies, in het algemeen een goede afspiegeling van de blootstellingsomstandigheden op de werkplek. Pas als er geen (betrouwbare) epidemiologische gegevens beschikbaar zijn, worden diergegevens overwogen als uitgangspunt.

In de periode na het verschijnen van het GBBS advies in 1998 zijn er nauwelijks nieuwe dierexperimentele gegevens over chroom VI-verbindingen gepubliceerd. Er is echter wel een veelheid aan nieuwe en opnieuw bewerkte humane gegevens en risicoberekeningen verschenen (IARC (2012), NIOSH (2014), NTP (2014)).^{8,11,29} De Commissie GBBS wijst in dit verband op een vergelijkend overzicht van de gepubliceerde risicoschattingen van chroom VI in het AGS (2014) rapport (zie tabel 1).³ Voor een goede onderlinge vergelijking wordt het extra longkankerrisico per 1.000 werknemers voor al deze schattingen teruggerekend naar een blootstelling van 1 µg/m³ gedurende 40 jaar. Bovendien wordt aangegeven welke historische gegevens zijn gebruikt voor de berekeningen. Het valt de Commissie GBBS op dat de berekende kankerrisico's, ongeacht de voor-

en nadelen van de gebruikte database en rekenmethoden, toch veelal van dezelfde orde grootte zijn (zie tabel 1).

Tabel 1 Extra kans op longkanker door beroepsmatige blootstelling aan chroom VI-verbindingen (gebaseerd op AGS 2014, aangevuld door GBBS 2016).

Auteur	Database	Risico per 1.000 door blootstelling aan 1 µg/m ³ gedurende 40 jr
EPA, 1984 ³² & GBBS, 1998 ⁶	Epidemiologie, Painesville (Mancuso, 1975) ²⁴	2
Sorahan, 1998b ⁵⁴	Epidemiologie (Sorahan, 1998a,b) ^{54,55}	0,8-8
Crump, 2003 ⁵²	Epidemiologie, Painesville (Luippold, 2003) ²²	2
SCOEL, 2004 ⁷	Epidemiologie (Enterline 1974; Hayes e.a., 1979; Alderson e.a., 1981; Satoh e.a., 1981; Korallus e.a., 1982; Frentzel-Beyme, 1983; Davies, 1984a en b; Sorahan e.a., 1987; Hayes e.a., 1989; Takahashi e.a., 1990) ⁴¹⁻⁵¹	0,1-0,6
Goldbohm, 2006 ⁵⁶	Epidemiologie (Mancuso, 1997; Gibb, 2000; Crump, 2003) ^{19,25,52}	3-16
OSHA, 2006 ⁵⁷	Epidemiologie ('preferred cohorts': Gibb, 2000; Luippold, 2003) ^{19,22}	2-9
Roller, 2006 ⁵⁸	Epidemiologie (Braver, 1985; Gibb, 2000; Mancuso, 1997; Luippold, 2003; Sorahan, 1998a,b) ^{17,19,22,25,54,55}	2
Pesch, 2008 ⁵⁹	Epidemiologie (Gibb, 2000; Park, 2006; Luippold, 2003/05; Birk, 2006) ^{16,19,22,23,60}	Niet kwantificeerbaar
Seidler, 2013 ⁹ (zie ook Pesch, 2013 en Seidler, 2013) ^{61,62}	Epidemiologie, Baltimore (Gibb, 2000; Park, 2004; Park, 2006), Painesville (Crump, 2003; Luippold, 2003) ^{19,22,52,53,60}	4
NIOSH-CDC, 2013 ⁸	Epidemiologie, Baltimore (Gibb, 2000; Park, 2004) ^{19,53}	6
RAC-ECHA, 2013 ²	Epidemiologie (Seidler, 2013) ⁹	4
AGS, 2014 ³	Epidemiologie, 'Multiplant' (Birk, 2006) ¹⁶	4

Na evaluatie van de bovengenoemde epidemiologische studies denkt de Commissie GBBS, evenals de AGS en het NIOSH, dat voor een goede risicobeoordeling de gegevens van slechts een beperkt aantal werknemerscohorten in aanmerking komen. Het betreft dan de Amerikaanse 'Baltimore cohort' (Hayes e.a., 1979; Braver e.a., 1985; Gibb e.a., 2000)^{17,19,47}, de Amerikaanse 'Painesville cohort' (Mancuso, 1975; Mancuso, 1997; Luippold e.a., 2003)^{22,24,25}, een Amerikaanse (Texas & North Carolina)(Luippold e.a., 2005)²³ en een Europese cohort (Leverküsen & Uerdingen)(Birk e.a., 2006)¹⁶ van werknemers uit een 'multiplant studie' (Mundt e.a., 2002)²⁶. Deze vier cohorten hebben betrekking op werknemers in de chromaatproductie, laten een verhoogd risico op longkanker zien (met uitzondering van de studie van Luippold e.a. (2005)), sluiten roken als oorzaak van longkanker uit en grijpen terug op goed gedocumenteerde blootstellingsgegevens.

De Commissie GBBS onderzoekt vervolgens in hoeverre zij zou kunnen meegaan met een bestaande risicobeoordeling gebaseerd op bovengenoemde cohorten. Zij beperkt zich hierbij in eerste instantie tot de Europese risicobeoordeling van de SCOEL, de RAC/ECHA, de AGS.

Het SCOEL-advies (2004) is gebaseerd op een meta-analyse van betrekkelijk oude epidemiologische studies waar in sommige gevallen al follow-up studies van verschenen zijn. De studies werden geselecteerd op grootte, maar er zijn studies opgenomen waar geen goede gegevens over blootstellingshoogte en -duur van bekend waren. In haar analyse weegt de SCOEL iedere studie mee voor één gemiddelde waarde en gaat voorbij aan interne blootstellings-responserelaties per studie. Deze methodologie sluit niet aan bij de huidige wetenschappelijke inzichten van de commissie waarbij kwaliteitsbeoordeling van de individuele studies uitgangspunt is.¹

In de berekening van de AGS op basis van de epidemiologische studie van Birk e.a. wordt, in tegenstelling tot in de andere studies, de blootstelling vastgesteld door biomonitoring van chroomconcentraties in de urine.¹⁶ In een vervolgstap worden deze waarden door de AGS dan weer omgerekend naar luchtconcentraties. De aanname van de AGS dat de meting van totaal chroom (Cr VI + Cr III) in de urine alleen de blootstelling aan chroom VI reflecteert, vormt hierbij een belangrijke onzekerheid. Ook de vorm van de blootstellings-risicorelatie voor de lagere blootstellings-concentraties is uit de AGS studie niet volledig helder maar is mogelijk sublineair waardoor na lineaire extrapolatie de uitkomsten onzeker worden. Dit heeft er toe geleid dat de AGS geen berekening van het extra risico bij lagere concentraties heeft gegeven. Op grond van bovengenoemde kanttekeningen bij de studies van de SCOEL (2004) en de AGS (2014) besluit de commissie om andere mogelijkheden nader te onderzoeken.

De methodologie van Seidler e.a. (2013) en de hierop gebaseerde uitwerking van RAC-ECHA sluit het meest aan bij de recente leidraad en wetenschappelijke inzichten van de Commissie GBBS.^{4,9} Seidler e.a. verrichten eerst een omvangrijke literatuuronderzoek naar bestaande epidemiologische studies over blootstelling aan chroom VI op het werk en longkanker. De studies moeten voldoen aan van te voren gedefinieerde kwaliteitseisen, gegevens leveren over meer dan één blootstellingsniveau en corrigeren voor de invloed van roken op het ontstaan van kanker. Op grond van deze inclusiecriteria wordt uiteindelijk door de groep van Seidler een vijftal studies geselecteerd voor het opstellen van een dosis-effectrelatie (Gibb e.a. (2000), Park e.a. (2004) en Park & Stainer (2006) afkomstig van de Baltimore cohort); Crump e.a. (2003) en Luippold e.a. (2003) afkomstig van de Painesville cohort).^{19,22,52,53,60,63} In een aansluitende meta-analyse wordt een

gemiddelde dosis-effectrelatie, gebruikmakend van lineaire modellen, uitgerekend voor de Crump (2003) en de Park studies (2004) (gekaracteriseerd door een gewogen gemiddelde β waarde van 1,75).^{52,53} Naar schatting van Seidler e.a. (2013) is dan de extra kans op kanker voor chroom VI-verbindingen 4 per 10.000 (4×10^{-4}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en 4 per 1.000 (4×10^{-3}) bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling aan $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. [Zie overigens de studie van Seidler e.a. (2013) voor details van de berekening.] Belangrijk hierbij is dat de basis voor de berekeningen wordt gedragen door meerdere studies (en niet alleen door de studie van Park e.a. (2004) zoals in de risicobeoordeling van het NIOSH (2013)).^{8,53} Daarom geeft de Commissie GBBS uiteindelijk de voorkeur aan de studie van Seidler e.a. als uitgangspunt voor haar verdere risicoberekening.

In eerste instantie controleert de Commissie GBBS de berekeningen van Seidler e.a. Gebaseerd op de gemiddelde helling van de dosis-effectrelatie van de twee geselecteerde studies in de Seidler e.a. meta-analyse wordt een extra risico berekend voor 40 jaar blootstelling, leeftijd 20 tot 60, en een latentieperiode van 10 jaar. Dit leidt dan tot extra risico's van respectievelijk 4 per 10.000 en 4 per 1.000 bij blootstelling aan chroom VI-concentraties van $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ op een leeftijd van 75 jaar en bij gebruikmaking van Europese (mannelijke) sterftecijfers voor longkanker.

Vervolgens zijn door de Commissie GBBS de berekeningen opnieuw uitgevoerd; echter ditmaal is gebruik gemaakt van Nederlandse sterftecijfers (van 2000 tot 2010, uitgesplitst naar leeftijd en geslacht) en bovendien is het risico uitgerekend voor een hogere leeftijd (einde cohort, < 100) (zie bijlage F). Dit leidt dan tot extra risico's van respectievelijk

- 4 per 100.000 bij blootstelling aan chroom VI concentraties van $0,0104 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- en 4 per 1.000 bij blootstelling aan chroom VI concentraties van en $1,04 \mu\text{g}/\text{m}^3$ op een leeftijd < 100 jaar.

Deze blootstellingsniveau's zijn vrijwel gelijk aan de door Seidler e.a. berekende waarden. De commissie geeft overigens aan dat de verwachte hogere risico's bij hogere leeftijd waarschijnlijk gecompenseerd worden doordat mannelijke en vrouwelijke sterftegegevens in de GBBS berekening zijn gecombineerd terwijl in de Seidler e.a. studie alleen gebruik is gemaakt van mannelijke sterftecijfers, bij gebruik van alleen mannelijke gegevens zou het blootstellingsniveau ca 28% lager liggen. [Zie bijlage E voor details van de uitwerking.]

Overigens valt het de commissie op dat de berekende blootstelling van $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bij een extra risico van 4 per 1.000 (op grond van gegevens van Seidler

e.a.) gelijk is aan de door de RAC-ECHA (ook op grond van de gegevens van Seidler e.a.) en de AGS berekende blootstelling (op grond van de gegevens van Birk e.a.).^{2,3,9,16}

De hierboven berekende risicogetallen zijn gebaseerd op blootstelling van werknemers in de chromaatproducerende industrie. De epidemiologische gegevens zijn echter onvoldoende om het kankerrisico te differentiëren naar individuele chroom VI-verbindingen bijvoorbeeld op grond van oplosbaarheid of biologische beschikbaarheid.⁹ Daarom onderzoekt de Commissie GBBS vervolgens of op grond van de dierexperimentele en in vitro-studies de bovengenoemde humane risicoschatting gedifferentieerd zou kunnen worden voor individuele chroomverbindingen.

De Commissie GBBS signaleert dat, sinds haar vorige advies in 1998, geen nieuwe doorslaggevende dierexperimenten zijn gepubliceerd.^{10,11,64,65} Uit eerdere dierexperimentele studies blijkt dat chroom VI-verbindingen carcinogeen zijn voor de long na inhalatoire (Glaser e.a., 1985, 1986; Nettesheim e.a., 1971; Adachi e.a., 1986; Adachi, 1987), intratracheale (Steinhoff e.a., 1986) en intrabronchiale toediening (Steinhoff e.a., 1986).^{14,15,20,21,27,28} Ook na toediening via andere routes (bv oraal) blijkt chroom VI carcinogeen te zijn.⁶⁶ De dierexperimenten suggereren dat er verschillen zijn in het carcinogene potentieel van verschillende chroom VI-verbindingen, die waarschijnlijk verband houden met oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid. Echter, de variatie in het experimentele ontwerp van de dierstudies en het gebrek aan betrouwbare gegevens over slecht oplosbare hexavalente chroomverbindingen sluit een duidelijke conclusie over de aard van deze interferentie uit (IARC (1980, 1990, 2012), SCOEL (2004), GBBS (1998)).^{6,7,10,11,64} NIOSH geeft in haar rapport (2013) expliciet aan dat de dierexperimenten niet uitsluiten dat de onoplosbare chroom VI-verbindingen net zo carcinogeen als, of zelfs carcinogener dan, de oplosbare chroom VI-verbindingen kunnen zijn. De Commissie GBBS kiest voor een 'worst case'-benadering en geeft er de voorkeur aan om bij de risicobeoordeling geen onderscheid te maken tussen individuele chroom VI-verbindingen. De commissie concludeert dat de gegevens van de carcinogeniteitsstudies in proefdieren geen reden geven om de hierboven op humane gegevens gebaseerde risicoschatting aan te passen.

Tenslotte merkt de Commissie GBBS op dat hexavalente chroomverbindingen vrijwel altijd positieve resultaten geven voor mutageniteit en clastogeniteit in een veelheid van genotoxiciteitstesten. Een aantal van deze genotoxiciteitsstudies suggereert ook dat er verschillen bestaan in het genotoxisch potentieel van de chroom VI-verbindingen gebaseerd op oplosbaarheid (IARC (1990), SCOEL

(2004), WGD (1998)).^{6,7,10} Dit is echter nooit duidelijk bevestigd. Het is daarom niet mogelijk om verbindingen uit te sluiten vanwege afwezigheid van mutageen of clastogeen potentieel (WGD (1998), SCOEL (2014)).^{6,7}

Uiteindelijk is de commissie van mening dat alle chroom VI-verbindingen als carcinogeen beschouwd moeten worden en dat in de gezondheidskundige risicoberekening geen onderscheid tussen oplosbare en onoplosbare chroom VI-verbindingen gemaakt moet worden. Deze mening deelt de GBBS met de AGS, het NIOSH en Seidler e.a.. Echter hiermee gaat de GBBS voorbij aan de mening van de SCOEL.^{3,7-9}

5.2 Groepen met een verhoogd risico

De commissie vindt geen aanwijzingen voor het bestaan van bijzondere groepen die mogelijk een verhoogd risico lopen door blootstelling aan chroom VI-verbindingen.

5.3 Conclusies en aanbeveling

De Commissie GBBS wijst er op dat het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) de Gezondheidsraad heeft gevraagd om bij het afleiden van risicogetallen voor chroom VI-verbindingen, indien mogelijk, aansluiting te zoeken bij (de evaluaties van) andere – bij voorkeur Europese – organisaties zoals de SCOEL en de AGS.

De Commissie GBBS stelt vast dat er na publicatie van haar vorige advies van de Gezondheidsraad in 1998 een veelheid aan nieuwe en opnieuw bewerkte humane gegevens voor een risicoschatting beschikbaar is gekomen. Bovendien merkt zij op dat er in het afgelopen decennium een groot aantal risicoschattingen zijn uitgewerkt waarvan de uitkomsten elkaar niet veel ontlopen (zie tabel 1). De commissie denkt dat de meta-analyse van Seidler e.a. (2013) op dit moment het beste uitgangspunt vormt voor een risicoberekening en dat de berekening van de AGS hieraan steun biedt.

De commissie concludeert dat alle chroom VI-verbindingen als carcinogeen beschouwd moeten worden, dat onder meer stochastisch genotoxische werkingsmechanismen ten grondslag liggen aan de carcinogeniteit, en dat in de gezondheidskundige risicoberekening geen onderscheid tussen oplosbare en onoplosbare chroom VI-verbindingen gemaakt moet worden.

Na het uitvoeren van aanvullende berekeningen met de gegevens van Seidler e.a. schat de commissie de extra kans op kanker voor chroom VI-verbindingen op:

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

Deze waarden komen overeen met de risico's uitgerekend door de European Chemicals Agency (ECHA) en de Duitse Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS).^{2,3}

Literatuur

-
- 1 Gezondheidsraad. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; Publicatienr. 2012/16.
 - 2 ECHA (European Chemicals Agency). Application for authorization: Establishing a reference dose response relationship for carcinogenicity of hexavalent chromium. Helsinki: 2013; RAC/27/2013/06 Rev. 1 (Agreed at RAC-27).
 - 3 AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe), Committee on Hazardous Substances. Chrom(VI)-Verbindungen. 2014.
 - 4 Health Council of the Netherlands. Guideline for calculating carcinogenic risks. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2012; publication no. 2012/16E.
 - 5 Werkgroep van Deskundigen van de nationale MAC-Commissie. Rapport inzake grenswaarde chroom en chroomverbindingen. Voorburg: Directoraat-Generaal van de Arbeid van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid; 1985: Ra 6/85.
 - 6 Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Chromium and its inorganic compounds. Health Council of The Netherlands; 1998: No. 1998/01 (R)WGD.
 - 7 SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits EC. Hexavalent Chromium. 2004: SCOEL/SUM/86.
 - 8 NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health. Occupational exposure to hexavalent chromium: criteria for a recommended standard. NIOSH Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; 2013: Publication no. 2013-128.
 - 9 Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L e.a. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health 2013; 86(8): 943-955.
-

- 10 IARC. Chromium, nickel and welding. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1990; 49: 1-648.
- 11 IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2012; 100(Pt C): 11-465.
- 12 Straif K, brahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El GF e.a. A review of human carcinogens -Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol 2009; 10(5): 453-454.
- 13 European Parliament and Council. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. 2008.
- 14 Adachi S, Yoshimura H, Katayama H, Takemoto K. [Effects of chromium compounds on the respiratory system. Part 4. Long-term inhalation of chromic acid mist in electroplating to ICR female mice]. Sangyo Igaku 1986; 28(4): 283-287.
- 15 Adachi S. [Effects of chromium compounds on the respiratory system. 5. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating by C57BL female mice and recapitulation of our experimental studies]. Sangyo Igaku 1987; 29(1): 17-33.
- 16 Birk T, Mundt KA, Dell LD, Luippold RS, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W e.a. Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. J Occup Environ Med 2006; 48(4): 426-433.
- 17 Braver ER, Infante P, Chu K. An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium. Teratog Carcinog Mutagen 1985; 5(5): 365-378.
- 18 Crump KS. Evaluation of epidemiological data and risk assessment for hexavalent chromium. Washington DC: Occupational Safety and Health Administration (OSHA); 1995: Contract No. J-9-F-1-0066.
- 19 Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC. Lung cancer among workers in chromium chemical production. Am J Ind Med 2000; 38(2): 115-126.
- 20 Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, Kuhnen H. Low level chromium (VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats. Arch Toxicol 1985; 57(4): 250-256.
- 21 Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. Toxicology 1986; 42(2-3): 219-232.
- 22 Luippold RS, Mundt KA, Austin RP, Liebig E, Panko J, Crump C e.a. Lung cancer mortality among chromate production workers. Occup Environ Med 2003; 60(6): 451-457.
- 23 Luippold RS, Mundt KA, Dell LD, Birk T. Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. J Occup Environ Med 2005; 47(4): 381-385.
- 24 Mancuso TF. Consideration of chromium as an industrial carcinogen. In: Hutchinson T.C., editor. International Conference on Heavy Metals in the Environment, Toronto 1975. Toronto: Institute for Environmental Studies; 1975: 343-356.
- 25 Mancuso TF. Chromium as an industrial carcinogen: Part I. Am J Ind Med 1997; 31(2): 129-139.
- 26 Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Skillings A, Gross R e.a. Collaborative cohort mortality study of four chromate production facilities, 1958-1998. Prepared for: Industrial Health
-

Foundation, Inc., Pittsburg, PA; Prepared by: Applied Epidemiology, Inc., Amherst, Massachusetts; 2002: Final Report.

- 27 Nettesheim P, Hanna MG, Jr., Doherty DG, Newell RF, Hellman A. Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body x radiation on lung tumor incidence in mice. *J Natl Cancer Inst* 1971; 47(5): 1129-1144.
- 28 Steinhoff D, Gad SC, Hatfield GK, Mohr U. Carcinogenicity study with sodium dichromate in rats. *Exp Pathol* 1986; 30: 129-141.
- 29 NTP (National Toxicology Program). Chromium Hexavalent Compounds. *Rep Carcinog* 2014; 13: 1-4.
- 30 Proctor DM, Suh M, Campleman SL, Thompson CM. Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology* 2014; 325: 160-179.
- 31 Thompson CM, Bichteler A, Rager JE, Suh M, Proctor DM, Haws LC e.a. Comparison of in vivo genotoxic and carcinogenic potency to augment mode of action analysis: Case study with hexavalent chromium. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2016; 800-801: 28-34.
- 32 EPA (Environmental Protection Agency). Health Assessment Document for Chromium. US Environmental Protection Agency; 1984: EPA-600/8-83-014F.
- 33 WHO (World Health Organization). Chromium. *Environmental health Criteria* 1988; no 61.
- 34 Langard S. Criteria document for Swedish Occupational Standards. *Arbete och Hälsa* 5 1993.
- 35 Wibowo AAE. Short evaluation on the carcinogenicity of potassium dichromate, sodium dichromate and ammonium dichromate. Amsterdam: Coronel Laboratorium. Report on behalf of the Directorate-General of Labour.; 1993: Report No 9305.
- 36 SER (Sociaal-Economische Raad). Grenswaarden voor chroom VI-verbindingen. 2013: Advies 13/04.
- 37 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Chromium. US Department of Health and Human Services 2000.
- 38 Cross HJ, Faux SP, Sathra S, Sorahan T, Levy LS, Aw TC e.a. Criteria document for hexavalent chromium. International Chrome Development Association (ICDA) 1997.
- 39 EPA (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium VI (Casno 18540-29-9 (Toxicological Profile update on hexavalent chromium). 1998: 0144.
- 40 Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996; 29(5): 474-490.
- 41 Korallus U., Lang H.J., Neiss A., Wüstefeld E., Zwingers T. Effect of process changes and improvements in occupational hugeine on the bronchial carcinoma mortality in the chromate-producing industry. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1982; 17: 159-167.
- 42 Alderson MR, Rattan NS, Bidstrup L. Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain. *Br J Ind Med* 1981; 38(2): 117-124.
- 43 Davies JM. Lung cancer mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories. *Br J Ind Med* 1984; 41(2): 158-169.
-

- 44 Davies JM. Long term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning. *Br J Ind Med* 1984; 41(2): 170-178.
- 45 Enterline PE. Respiratory cancer among chromate workers. *J Occup Med* 1974; 16(8): 523-526.
- 46 Frentzel-Beyme R. Lung cancer mortality of workers employed in chromate pigment factories. A multicentric European epidemiological study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 105(2): 183-188.
- 47 Hayes RB, Lilienfeld AM, Snell LM. Mortality in chromium chemical production workers: a prospective study. *Int J Epidemiol* 1979; 8(4): 365-374.
- 48 Hayes RB, Sheffet A, Spirtas R. Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers. *Am J Ind Med* 1989; 16(2): 127-133.
- 49 Satoh K, Fukuda Y, Torii K, Katsuno N. Epidemiological study of workers engaged in the manufacture of chromium compounds. *J Occup Med* 1981; 23: 835-838.
- 50 Sorahan T, Burges DC, Waterhouse JA. A mortality study of nickel/chromium platers. *Br J Ind Med* 1987; 44(4): 250-258.
- 51 Takahashi K, Okubo T. A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan. *Arch Environ Health* 1990; 45(2): 107-111.
- 52 Crump C, Crump K, Hack E, Luippold R, Mundt K, Liebig E e.a. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003; 23(6): 1147-1163.
- 53 Park RM, Bena JF, Stayner LT, Smith RJ, Gibb HJ, Lees PS. Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 2004; 24(5): 1099-1108.
- 54 Sorahan T, Hamilton L, Gompertz D, Levy LS, Harrington JM. Quantitative risk assessments derived from occupational cancer epidemiology: a worked example. *Ann Occup Hyg* 1998; 42(5): 347-352.
- 55 Sorahan T, Burges DC, Hamilton L, Harrington JM. Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. *Occup Environ Med* 1998; 55(4): 236-242.
- 56 Goldbohm RA, Tielemans EL, Heederik D, Rubingh CM, Dekkers S, Willems MI e.a. Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: a structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 44(3): 294-310.
- 57 OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Occupational Exposure to Hexavalent Chromium; Final Rule. *Federal Register* 2006; 71(39 (CFR Parts 1010, 1915, 1917, 1918, 1926)): 100099-100385.
- 58 Roller M, Akkan Z, Hassauer M., Kalberlah F. Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Forschung - Fb 1078* 2006; 432 S.
- 59 Pesch B, Weiss T, Van Gelder R, Brüning Th. Chrom und seine Verbindungen am Arbeitsplatz: Literaturstudie untersucht Expositionen und Risiken. *BGFA-Info 03/08* 2008; 20-23.
- 60 Park RM, Stayner LT. A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26(1): 79-88.
- 61 Pesch B, Weiss T, Pallapies D, Schluter G, Bruning T. Re: Seidler A, Janichen S, Hegewald J e.a. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86(8): 957-960.
-

- 62 Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L e.a. Reply to: Pesch B, Weiss T, Pallapies D, Schluter G, Bruning T. Letter to the editor. Re: Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L, Strik C, Hallier E, Straube S. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86(8): 961-963.
- 63 Proctor DM, Suh M, Mittal L, Hirsch S, Valdes SR, Bartlett C e.a. Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; 26(2): 224-231.
- 64 IARC. Chromium and chromium compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1980; 23: 205-323.
- 65 Levy LS, Martin PA, Bidstrup PL. Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung. *Br J Ind Med* 1986; 43(4): 243-256.
- 66 NTP (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). US Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2008; 2008: NTP TR 546; NIH Publication No. 08-5887.
- 67 Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; Publicatienr. A10/07.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Commentaren op het openbaar conceptrapport
-
- D Wateroplosbaarheid van chroom VI-verbindingen
-
- E Carcinogene klassificatie van stoffen door de commissie
-
- F Health-based occupational risk calculations
-
- G Kritische gegevens voor de berekening van het kankerrisico van chroom VI-verbindingen

Bijlagen

De adviesaanvraag

In een brief gedateerd 11 oktober 1993, kenmerk DGA/G/TOS/93/07732A, schreef de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan de staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

Enige tijd geleden is in het kader van de vereenvoudiging van de adviesstructuur van de rijksoverheid het voornemen ontwikkeld om een betere integratie tot stand te brengen ten aanzien van de advisering bij de gezondheidskundige onderbouwing van de normering voor de werkplek met die voor het algemene gezondheidsbeleid. Een gevolg van dit voornemen is het initiatief om de activiteiten van de Werkgroep van Deskundigen (WGD) te brengen onder de vleugelen van de Gezondheidsraad. De WGD is een bij ministeriële beschikking van 2 juni 1976 ingestelde adviescommissie. De WGD heeft als belangrijkste taak om gezondheidskundige adviezen op te stellen als eerste stap in het proces van vaststelling van Maximaal Aanvaarde Concentraties (MAC-waarden) voor stoffen op de werkplek.

In een bijlage licht de minister zijn verzoek aan de Gezondheidsraad als volgt toe:

De Gezondheidsraad zal de Minister van SZW adviseren ten aanzien van gezondheidskundige aspecten van het arbeidsbeschermingsbeleid inzake chemische stoffen op de werkplek. Met name gaat het hierbij om het opstellen van gezondheidskundige adviezen ter onderbouwing van (wettelijke) grenswaarden voor de kwaliteit van de lucht op de werkplek. In concreto betreft het:

- Een wetenschappelijke evaluatie van de van belang zijnde beschikbare gegevens over de gezondheidskundige aspecten van de stoffen aan de hand van het bij de adviesaanvraag toegeleverde criteria-document.
- Zo mogelijk wordt een advies afgesloten met een gezondheidskundige advieswaarde, dan wel, voor genotoxische carcinogenen, met een “blootstelling versus tumorincidentie range”, waarbij inbegrepen een berekende luchtconcentratie corresponderend met een tumorreferentie-incidentie van 10^{-4} en 10^{-6} per jaar.
- Het evalueren van korte toetsingsdocumenten i.c. van onderbouwingen van recentelijk vastgestelde buitenlandse werkplek grenswaarden.
- Het adviseren over, dan wel opstellen van onderbouwde classificatievoorstellen t.b.v. het plaatsen van stoffen op lijsten zoals die in het kader van het arbeidsbeschermingsbeleid gehanteerd worden. Dit betreft in elk geval de lijst van kankerverwekkende stoffen, waarbij als classificatiecriteria de criteria gelden zoals die in EG-verband in het kader van de Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 (67/548/EEG) zijn opgesteld.
- Het opstellen van adviezen m.b.t. andere (nader te specificeren) onderwerpen.

In zijn brief van 14 december 1993, kenmerk U 6102/WP/MK/459, aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid gaat de voorzitter van de Gezondheidsraad akkoord met het onderbrengen van de WGD als commissie van de Gezondheidsraad. De samenstelling van de commissie is in bijlage B weergegeven.

De commissie

-
- prof. dr. R.A. Woutersen, *voorzitter*
hoogleraar translationele toxicologie, Wageningen Universiteit en Research centrum; TNO Innovation for life, Zeist
 - dr. P.J. Boogaard
toxicoloog, Shell International BV, Den Haag
 - prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
hoogleraar gezondheids-risicoanalyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
 - dr. ir. R. Houba
arbeidshygiënist, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen, Utrecht
 - prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht; RIVM, Bilthoven
 - prof. dr. A.H. Piersma
hoogleraar reproductietoxicologie, Universiteit Utrecht; RIVM, Bilthoven
 - prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens
hoogleraar toxicologie, Wageningen Universiteit en Researchcentrum
 - dr. G.B.G.J. van Rooy
bedrijfsarts/klinisch arbeidsgeneeskundige, Arbo Unie Expertise Centrum voor Toxische Stoffen; Radboudumc Polikliniek voor klinische arbeidstoxicologie, Nijmegen
-

- prof. dr. F.G.M. Russel
hoogleraar farmacologie en toxicologie, Radboudumc, Nijmegen
- dr. ir. R.C.H. Vermeulen
epidemioloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
- mr. B.P.F.D. Hendriks, *waarnemer*
SER, Den Haag
- drs H. Stigter, *waarnemer*
bedrijfsarts, medisch adviseur, Inspectie SZW, Utrecht
- dr. G.B. van der Voet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan betrokkenen gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of iemand wel of geen lid kan worden. Een deskundige die geen persoonlijk financieel maar wel een ander, scherp af te bakenen, belang heeft, kan lid worden met de beperking dat hij buiten de beraadslaging wordt gehouden bij het onderwerp waarop zijn belang betrekking heeft. Valt iemands belang niet scherp af te bakenen, dan kan de betrokkene soms als deskundige worden geraadpleegd. Deskundigen die werkzaam zijn bij een ministerie of een daaronder ressorterende organisatie kunnen structureel worden geraadpleegd. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn. Voor vaste commissies wordt per adviesonderwerp bekeken of er sprake is van mogelijke belangenverstrengeling.

Commentaren op het openbaar conceptrapport

Een concept van het advies werd in december 2015 vrijgegeven voor een openbare commentaarronde. De volgende organisaties en personen hebben commentaar gegeven op het concept.

- Lentz TJ, Park R, MacMahon K and Leonard SS, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Cincinnati OH, USA
- Stremmelaar E, Vereniging Industriële Oppervlaktebehandelend Nederland (ION), Nieuwegein
- van Broekhuizen P, Interfacultaire Vakgroep Milieukunde UvA BV, Amsterdam
- Sijbranda T, Coördinatiecentrum Expertise Arbeidsomstandigheden en Gezondheid (CEAG), Ministerie van Defensie, Doorn
- Paulussen E, Beek
- Halm CJ, van de Werken JA. Koninklijke Metaal Unie & FME/CWM, Zoetermeer.

Wateroplosbaarheid van chromium VI-verbindingen

Table 2 Wateroplosbaarheid van de meest bekende chromium VI-verbindingen ontleend aan IARC (1990) en de AGS (2014), aangevuld door de GBBS.^{3,10}

Verbinding	CAS nummer	Formule	Wateroplosbaarheid (temperatuur)
Ammoniumchromaat	7788-98-9	(NH ₄) ₂ CrO ₄	405 g/L (30 °C)
Ammonium-dichromaat	7789-09	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇	308 g/L (15 °C)
Bariumchromaat	10294-40-3	BaCrO ₄	4,4 mg/L (28 °C)
Calciumchromaat	13765-19-0	CaCrO ₄	22,3 g/L (20 °C)
Calciumchromaat-dihydraat	8012-75-7	CaCrO ₄ ·2H ₂ O	163 g/l (20 °C) 182 g/L (45 °C)
Chroomtrioxide	1333-82-0	CrO ₃	625 g/L (20 °C)
Kaliumchromaat	7789-00-6	K ₂ CrO ₄	629 g/L (20 °C), 792 g/L (100 °C)
Kaliumdichromaat	7778-50-9	K ₂ Cr ₂ O ₇	49 g/l (0 °C) 1020 g/l (100 °C)
Loodchromaat	7758-97-6	PbCrO ₄	0,58 mg/l (25 °C)
Natriumchromaat	7775-11-3	Na ₂ CrO ₄	873 g/l (30 °C)
Natriumdichromaat dihydraat	7789-12-0	Na ₂ Cr ₂ O ₇ ·2H ₂ O	2300-2380 g/L (0 °C)
Nikkelchromaat	14721-18-7	NiCrO ₄	Onoplosbaar
Strontiumchromaat	7789-06-2	SrCrO ₄	1,2 g/l (0 °C) 30 g/L (100 °C)
Zinkchromaat	13530-65-9	ZnCrO ₄	Onoplosbaar
Zinkchromaathydroxide	15930-94-6	Zn ₂ CrO ₄ (OH) ₂	Slecht oplosbaar
Zinkkaliumchromaat	37300-23-5	KZn(CrO ₄)	Onoplosbaar
Zinkkaliumchromaat hydroxide	11103-86-9	KZn(CrO ₄) ₂ (OH)	0,5-1,5 g/L (20 °C)

Carcinogene classificatie van stoffen door de commissie

De commissie formuleert haar conclusies in de vorm van standaard zinnen:

Categorie	Oordeel van de commissie (GR _{GHS})	Vergelijkbaar met EU Categorie	
		(vóór 16 december 2008)	(na 16 december 2008)
1A	De stof is kankerverwekkend voor de mens. <ul style="list-style-type: none"> • de stof heeft een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, of • de stof heeft een niet-stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, of • de stof heeft een niet-genotoxisch werkingsmechanisme, of • de genotoxiciteit is onvoldoende onderzocht. Het is niet bekend wat het werkingsmechanisme is. 	1	1A
1B	De stof moet beschouwd worden als kankerverwekkend voor de mens <ul style="list-style-type: none"> • de stof heeft een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, of • de stof heeft een niet-stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme, of • de stof heeft een niet-genotoxisch werkingsmechanisme, of • de genotoxiciteit is onvoldoende onderzocht. Het is niet bekend wat het werkingsmechanisme is. 	2	1B
2	De stof wordt ervan verdacht kankerverwekkend te zijn voor de mens.	3	2
(3)	De gegevens zijn niet voldoende om de kankerverwekkende eigenschappen te evalueren.	n.v.t.	n.v.t.
(4)	Het is niet waarschijnlijk dat de stof kankerverwekkend is voor de mens.	n.v.t.	n.v.t.

Bron: Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatie no. A10/07.⁶⁷

Health-based occupational risk calculations

Heederik D. e.a. Department of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht.

Studies selected

Steenland et al. (1996) have published a meta-SMR for chromium VI exposure and lung cancer based on 10 different cohort studies. All studies had elevated SMR, indicative of a consistent elevated risk from chromium exposure. Some of the studies included did not have an exposure component, thus internal exposure response relations could not be derived for several of the studies included. This analysis has been used by SCOEL (2004) in a quantitative risk assessment by making a series of assumptions regarding exposure duration and level and confounding by smoking.

Seidler et al. (2013) performed a systematic literature review for studies that published exposure response relations for chromium VI. They selected studies on risks for more than one cumulative exposure category (apart from controls) and had adjusted for cigarette smoking. Studies eligible for inclusion were reviewed by two individuals and SIGN scored for study quality (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008). Studies were classified to be of low quality when methodological weaknesses were expected to have affected the outcomes of a study. The high quality studies (Sign scores ++) were used to assess the exposure

response relations. These studies fulfil most of the quality criteria and when not fulfilled the conclusions of the study or review are thought very unlikely to alter. Exposure-response relations were obtained by fitting linear models to the data using least square statistics weighted by the person years in each exposure category. Five studies originating from two cohorts of chromium exposure production workers were included. A study by Birk e.a. (2006) was not used because Chromium VI levels were calculated on the basis of biomonitoring data. However, urinary chromium measurements cannot distinguish between Chromium III and Chromium VI exposure because Chromium VI is reduced in the human body, introducing additional uncertainty.

The average slope from the two studies selected was used in the risk assessment by DECOS. Excess risk was calculated for a 40 year exposure, from age 20 to 60, and a latency period of 10 years. Excess risks of respectively 4 per 10,000 and 4 per 1,000 were observed at age 75 at a Chromium VI concentrations of $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ and $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ using European mortality data.

Seidler et al. (2013) comment that the studies used for risk calculations do not distinguish mortality experience in workers exposed to soluble versus insoluble chromium. Thus, the risk calculations refer to both forms of Chromium VI. A differentiated evaluation of risk remains a future task.

Calculations (see Table 3)

For the purpose of the risk assessment by DECOS, calculations were redone using Dutch mortality data, and until the whole population died. Mortality has been calculated on the basis of mortality figures for lung cancer for five year age categories obtained from the Central Bureau of Statistics (www.cbs.nl, consulted on September 8, 2016) and the Integral Cancer centres (www.iknl.nl, consulted on September 8, 2016). Mortality figures for 2000 to 2010 have been used, by age and gender. *Rates* for males and females were used which implies that calculations result in population average risks. Mortality rates were smoothed to avoid large differences between age categories and modelled rates were used in the analysis. Rates (mortality per 100,000 person years) have been used in a survival analysis. Such an analysis can be conceptualized as two cohorts of equal size, followed from birth. For occupational exposures, exposure starts at age 20 and gradually builds up till age 60. The cohort gradually reduces in size because of lung cancer mortality and other causes of death. The cohorts are being followed till age 100. The first cohort is non-exposed, the second is exposed to chromium

resulting in an elevated mortality from chromium exposure. Calculations were performed with software from the R project for statistical computing (<http://www.r-project.org/>, consulted on September 8, 2016) under Windows.

The following exposures were obtained for a risk of 4 per 1,000 and 4 per 100,000 respectively: 4 per 1,000; 1.04 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ and 4 per 100,000; 0.0104 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

These calculated exposure levels are very similar to the ones calculated by Seidler e.a., despite the fact that these risks were calculated at a higher age (>100). The reason is that the expected higher risks, as calculated by DECOS, are compensated because of the lower (combined) male and female lung cancer rates instead of male lung cancer rates. Seidler e.a. (2013) in their calculations used male rates only. If male lung cancer rates would have been used in these calculations by DECOS, resulting exposure levels would have been approximately 28% lower.

Table 3 Occupational exposure levels at excess lung cancer risk of 40E-4 and 40E-6. Additional calculations based on the study by Seidler et al. (2013).

Excess risk 40E-4		Occupational exposure
# male rates	age 75	1.398798 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
# male rates	age end of cohort	0.7311646 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
# male + female rates	age 75	1.84018 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
# male + female rates	age end of cohort	1.038465 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
Excess risk 40E-6		Occupational exposure
# male rates	age 75	0.01395511 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
# male rates	age end of cohort	0.00728933 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
# male + female rates	age 75	0.01836072 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
# male + female rates	age end of cohort	0.01036222 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

References (for Annex F)

- Birk T, KA Mundt, LD Dell, RS Luippold, L Mische, W Steinmann-Steiner-Haldenstaett, DJ Mundt. Lung cancer mortality in the German chromate industry. 1958-1998. *J Occup Environ Med* 2006; 48 (4): 426-433.
- SCOEL 2004. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Hexavalent Chromium. SCOEL/SUM/86, after consultation, Luxembourg, December 2004.
- Steenland K, D Loomis, C Shy, N Simonsen. Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 1996; 29 (5): 474-490.

Seidler A, S Jähnichen, J Hegewald, A Fishta, L Rüter, C Strick, E Hallier, S Straube. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86(8): 961-963.

Kritische gegevens voor de berekening van het kankerrisico van chroom VI-verbindingen

De commissie heeft zowel de relevante proefdierstudies als de humane studies (tot juni 2016) in haar vergaderingen besproken. De commissie signaleert dat er na het verschijnen van het eerdere advies van de Gezondheidsraad (GBBS, 1998) slechts een gering aantal dierexperimentele en een aanzienlijk aantal humane studies is gepubliceerd.

De Commissie GBBS heeft de originele literatuur over chroom VI-verbindingen geëvalueerd in het licht van bestaande recentere overzichten van IARC (2012), NIOSH (2013), NTP (2014), en met name van de Europese organisaties zoals de SCOEL (2004) en de AGS (2013).^{3,7,8,11,29}

Voor de huidige evaluatie van de Gezondheidsraad is met name gebruik gemaakt van de meta-analyse gepubliceerd door de groep van Seidler e.a. (2013). In de onderstaande tabel (4) ontleend aan Seidler e.a. staan een aantal rekenvarianten genoemd. In aanvulling hierop heeft de Commissie GBBS een aantal eigen varianten doorgerekend (zie hiervoor paragraaf 5.1 en bijlage F).

Table 4 Excess lung cancer risk at 1 µg/m³ workplace Cr (VI) concentration for the male German population* applying the conditional or life-table methods. (Source: Seidler et al. Int Arch Occup Environ Health (2013) 86:943-955.)

Cr(VI) (µg/m ³)	Cumulative lifetime exposure (40 work years) Cr(VI)-years	Method	Up to age	Crump et al. (2003) and Park et al. (2004) β=1.75	Crump et al. (2003) β=0.68	Park et al. (2004) β=2.82	Gibb et al. (2000) β=4.52
1	40 µg/m ³ x years	Conditional (background mortality = 41/1,000)	74	2.9	1.1	4.6	7.4
1	40 µg/m ³ x years	Life-table	74	2.3	0.9	3.7	5.9
1	40 µg/m ³ x years	Life-table	80	3.2	1.2	5.2	8.3
1	40 µg/m ³ x years	Life-table	89	4.1	1.6	6.5	10.5
1	40 µg/m ³ x years	Conditional (background incidence = 70/1,000)	No age restriction [§]	4.9	1.9	7.9	12.7

* Assuming a lung cancer mortality up to age 74 of 41/1,000

§ Assuming a lifetime risk of incidence lung cancer of 7 %

Gezondheidsraad

Adviezen

De taak van de Gezondheidsraad is ministers en parlement te adviseren over vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De meeste adviezen die de Gezondheidsraad jaarlijks uitbrengt worden geschreven op verzoek van een van de bewinds-

lieden. Met enige regelmaat brengt de Gezondheidsraad ook ongevraagde adviezen uit, die een signalerende functie hebben. In sommige gevallen leidt een signalerend advies tot het verzoek van een minister om over dit onderwerp verder te adviseren.

Aandachtsgebieden



Optimale gezondheidszorg
Wat is het optimale resultaat van zorg (cure en care) gezien de risico's en kansen?



Preventie
Met welke vormen van preventie valt er een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen?



Gezonde voeding
Welke voedingsmiddelen bevorderen een goede gezondheid en welke brengen bepaalde gezondheidsrisico's met zich mee?



Gezonde leefomgeving
Welke invloeden uit het milieu kunnen een positief of negatief effect hebben op de gezondheid?



Gezonde arbeidsomstandigheden
Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen arbeidsomstandigheden die hun gezondheid mogelijk schaden?



Innovatie en kennisinfrastructuur
Om kennis te kunnen oogsten op het gebied van de gezondheidszorg moet er eerst gezaaid worden.

