



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

Nadelige **gezondheidseffecten** en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Derde actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6

Derde actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

RIVM-briefrapport 2023-0365

Colofon

© RIVM 2023

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 zijn 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-2023-0365

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

Contact:
Yvonne Staal
Centrum voor Gezondheidsbescherming (GZB)
yvonne.staal@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

Derde 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 is in 2020 en 2021 geactualiseerd om nieuwe wetenschappelijke kennis mee te nemen. Dit is de derde actualisatie van het overzicht. De kwaliteit en inhoud van de nieuwe studies is met externe experts geëvalueerd. In deze actualisatie 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

Third 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 has been updated in 2020 and 2021 to include the latest scientific knowledge. This is the third update. The quality and findings of the relevant new studies are evaluated in consultation with external experts. This update confirms the previous conclusions. 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 laryngeal cancer and stomach 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 — 13

2 Aanpak — 16

- 2.1 Evaluaties van internationale instanties en officiële organen — 16
- 2.2 Literatuuronderzoek — 16
 - 2.2.1 Zoekstrategie — 16
 - 2.2.2 Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening — 17
 - 2.2.3 Inclusie & exclusie criteria - volledige tekst artikelen — 17
 - 2.2.4 Gegevens verzamelen — 18
- 2.3 Duiding van de wetenschappelijke gegevens — 19
- 2.4 Expertconsultaties — 20
 - 2.4.1 Expertconsultatie carcinogene effecten - 11 april 2023 — 20
 - 2.4.2 Expertconsultatie lever- en bijnieraandoeningen - 11 april 2023 — 21
 - 2.4.3 Expertconsultatie effecten op de voortplanting en prenatale ontwikkeling - 25 april 2023 — 21

3 Resultaten derde actualisatie nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 — 23

- 3.1 Carcinogene effecten — 23
 - 3.1.1 Kanker in de luchtwegen — 23
 - 3.1.2 Kanker in het spijsverteringskanaal — 24
 - 3.1.3 Kanker in het genito-urinaire stelsel — 28
 - 3.1.4 Overige typen kanker — 30
- 3.2 Nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen — 37
 - 3.2.1 Beschikbare studies bij mensen — 37
 - 3.2.2 Beschikbare dierstudies — 37
- 3.3 Immunologische effecten en aandoeningen — 38
- 3.4 Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling — 39
 - 3.4.1 Beschikbare studies bij mensen — 39
 - 3.4.2 Beschikbare dierstudies — 40
- 3.5 Effecten op het centrale zenuwstelsel — 41
 - 3.5.1 Beschikbare studies bij mensen — 41
 - 3.5.2 Beschikbare dierstudies — 42
- 3.6 Effecten op het gebit — 43
- 3.7 Effecten op het maag-darmkanaal — 43
- 3.8 Effecten op de lever — 44
- 3.9 Effecten op de nieren — 49
- 3.10 Effecten op de bijniere — 50
- 3.11 Effecten op het bloed — 51
- 3.12 Effecten op hart en bloedvaten — 51

4 Conclusies — 53

5 Referenties — 55

Bijlage 1 Geraadpleegde experts — 61

Samenvatting

Aanleiding

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 in 2015 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 dit 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 twee actualisaties van de literatuur gepubliceerd in 2020 (RIVM-rapport 2020-0019) en 2021 (RIVM-rapport 2021-0176). 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 2021, waren ziekten en nadelige gezondheidseffecten ingedeeld naar de mate van waarschijnlijkheid voor een oorzakelijk verband met blootstelling aan chroom-6-verbindingen.

Aanpak

In het kader van dit project is in 2023 een derde actualisatie uitgevoerd. Deze actualisatie is gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur die is gepubliceerd tussen januari 2021 en januari 2023. Daarnaast zijn nog twee bronnen gebruikt waarin de schadelijkheid van chroom-6 is geëvalueerd. Het gaat hierbij om (1) een meta-analyse uitgevoerd door het RIVM (RIVM-rapport 2023-0269) en (2) studies uit een conceptversie van een rapport van het Amerikaanse federale milieuagentschap (US-EPA). Voor deze actualisatie zijn nieuwe studies geëvalueerd over verschillende soorten kanker (van long, neusholte, mondholte, speekselklier, dunne darm, colon en rectum, pancreas, prostaat, blaas, borst, zaadbal bij het nageslacht, leukemie bij nageslacht), effecten op de luchtwegen, het immuunsysteem, de voortplanting en prenatale ontwikkeling, het centrale zenuwstelsel, het gebit, het maag-darmkanaal, de lever, nieren, bijniere en hart en bloedvaten. Er is een aantal ziekten voor het eerst onderzocht, namelijk speekselklierkanker, zaadbalkanker bij het nageslacht, leukemie bij het nageslacht en bijniereaandoeningen. Wanneer een nieuwe studie aanleiding zou kunnen zijn tot het indelen van een ziekte in een andere categorie, wordt een expertconsultatie gehouden. Op basis van de evaluatie van de nieuwe studies zijn drie expert consultaties gehouden: voor carcinogene effecten, voor lever- en

bijnieraandoeningen en voor effecten op voortplanting en prenatale ontwikkeling.

Resultaten

De resultaten uit de nieuwe studies leiden niet tot gewijzigde inzichten of chroom-6-blootstelling ziekten of nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken. De studies naar niet eerder onderzochte aandoeningen (speekselklierkanker, zaadbalkanker bij het nageslacht, leukemie bij nageslacht en bijnieraandoeningen) tonen geen relatie aan met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 blootstelling. Deze aandoeningen worden daarom ingedeeld in de categorie "geen of geen overtuigende aanwijzingen". De hierboven genoemde drie vormen van kanker vallen onder "andere dan bovengenoemde typen kanker" en staan daarom niet apart benoemd in onderstaande conclusies. Dit betekent dat de conclusies ten opzichte van de vorige actualisatie niet zijn veranderd. Daarom is geen nieuwe risicobeoordeling uitgevoerd aanvullend op de reeds uitgevoerde risicobeoordelingen voor de POMS-locaties of voor andere werkplekken waar eerder onderzoek is uitgevoerd en waarvoor uitkeringsregelingen van kracht zijn.

Conclusies

Op basis van deze en eerdere actualisaties zijn de conclusies van het RIVM:

- 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 **onvoldoende duidelijk** of chroom-6 nadelige effecten op de voortplanting en de prenatale ontwikkeling kan veroorzaken bij mensen. 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 genoemd in één van de andere categorieën, dunnedarmkanker, 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, bijnieraandoeningen, 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.

Deze actualisatie geeft de huidige stand van de wetenschappelijke kennis over het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en gezondheidseffecten weer. Ook de komende jaren kunnen nieuwe onderzoeken worden gepubliceerd waarin nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 zijn onderzocht. Het RIVM adviseert daarom om deze actualisatie over enkele jaren te herhalen, om de lijst met ziekten en aandoeningen ten gevolge van blootstelling aan chroom-6 actueel te houden.

1 Achtergrond

Om militaire voertuigen en materieel te beschermen tegen corrosie, gebruikte Defensie materialen die chroom-6-verbindingen bevatten, zoals verf, primerpigmenten en corrosieremmers. Van 1984 tot 2006 gebruikten werknemers van het ministerie van Defensie deze materialen bij bijvoorbeeld schilderwerk 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 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 als gevolg van blootstelling aan chroom-6-houdende verf voor oud-werknemers van de POMS-locaties en andere defensielocaties.

Het RIVM rapport over de intrinsieke gevaareigenschappen 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 (RIVM-rapport 2018-0166, hierna 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 specifieke functies bij de POMS-locaties. In 2020 is een actualisatie van het onderzoek naar intrinsieke gevaareigenschappen van chroom-6 gepubliceerd, met een aanvullende risicobeoordeling voor strottenhoofdanker (RIVM-rapport 2020-0019, hierna Hessel et al. (2020)). De tweede actualisatie van het onderzoek naar intrinsieke gevaareigenschappen van chroom-6 in 2021 heeft niet tot nieuwe conclusies geleid (RIVM-rapport 2021-0176, hierna de Leeuw et al. (2021)).

De indeling van categorieën die worden gehanteerd in dit rapport is, net als bij de vorige actualisaties, als volgt:

- 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 **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.

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 blootstelling aan chroom-6. De wetenschappelijke kennis hierover werd vergaard door het raadplegen van literatuur die gepubliceerd is tussen januari 2021 en januari 2023. Op basis van de beschikbare nieuwe studies is beoordeeld of de conclusies uit het eerdere RIVM-rapport moeten worden herzien, dan wel van kracht blijven.

2 Aanpak

2.1 Evaluaties van internationale instanties en officiële organen

Het Amerikaans federaal milieuoagentschap (U.S. EPA) werkt aan een nieuwe evaluatie van de gezondheidsrisico's van chroom-6-blootstelling. De evaluatie van de U.S. EPA heeft als doel om de toxiciteit en carcinogeniteit van chroom-6 in kaart te brengen ten behoeve van het bepalen van een dosis-effect relatie voor blootstelling aan chroom-6 als onderdeel van het zogenoemde 'Integrated Risk Information System' (IRIS). Eind 2022 is er een conceptrapport van deze evaluatie gepubliceerd voor een publieke consultatie ronde (U.S. EPA, 2022). In 2023 organiseert de U.S. EPA een onafhankelijke expertconsultatie waarin de inhoud en conclusies van deze evaluatie worden getoetst. Het gepubliceerde document is een conceptevaluatie waarvan de conclusies kunnen veranderen en waar niet uit geciteerd mag worden. Het RIVM heeft daarom alleen bekeken welke studies zijn geciteerd in de conceptevaluatie, en of deze studies zijn meegenomen in het RIVM onderzoek. Als er studies geciteerd waren die niet zijn meegenomen in deze of vorige RIVM actualisaties, zijn deze nader bekeken door RIVM-deskundigen om te beoordelen of deze invloed hadden op de bestaande RIVM conclusies met betrekking tot de ziekten of nadelige gezondheidseffecten die veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan chroom-6. Er bleken een aantal studies niet meegenomen in de eerdere RIVM-rapporten, maar deze studies ondersteunden de bestaande conclusies. De verwachting is dat het IRIS rapport eind 2024 definitief zal worden (persoonlijke communicatie).

Het RIVM heeft een meta-analyse uitgevoerd voor vijf soorten kanker (mondholte, dunne darm, pancreas, blaas, prostaat) die tegelijkertijd met deze actualisatie wordt gepubliceerd (RIVM rapport 2023-0269, hierna Zock et al. 2023). De resultaten van de meta-analyse zijn besproken tijdens de expertworkshop over carcinogene effecten (zie sectie 2.4.1) en meegenomen in dit briefrapport.

2.2 Literatuuronderzoek

2.2.1 Zoekstrategie

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar nieuwe wetenschappelijke studies. De zoekstrategie is geactualiseerd in het huidige briefrapport en bestreekt de periode januari 2021 tot januari 2023; deze actualisatie is uitgevoerd in EMBASE.com en Scopus. De zoekstrategie is specifiek gemaakt vergeleken met het vorige rapport door extra termen toe te voegen aan zowel het chroom-6 gedeelte als het gezondheidseffectgedeelte van de zoekopdracht. Daarnaast is er een aantal exclusietermen toegevoegd, om het aantal niet-relevante resultaten te verminderen.

Zoekstrategie: *(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 Accident OR Hazardous Goods OR diseases OR) Cancer risk OR Carcinogenicity OR Carcinoma OR Neoplasm

Exclusietermen: Adsorption OR Remediation OR Adsorbent OR Photocatalytic OR Adsorbents OR Bioremediation OR Biosorption OR Immobilization OR Photocatalyst OR Chromen OR Arthroplasty OR Catalyst OR Photoreduction OR Bioreduction OR Stent OR Metal-on-metal OR Stents OR Chromene OR Phytoremediation OR Orthopedic

Het RIVM heeft daarnaast nog een bredere zoekopdracht opgesteld om te controleren of met de zoekstrategie alle relevante literatuur is gevonden. In deze zoekopdracht is niet specifiek op chroom-6 maar op chroom gezocht.

2.2.2 *Inclusie & exclusie criteria - titel en abstract screening*

De bredere zoekstrategie resulteerde in 4620 artikelen die waren gepubliceerd in de periode januari 2021 – januari 2023. 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 waren meegenomen in de vorige actualisatie.

Na exclusie op basis van bovenstaande criteria zijn 86 studies bij mensen en 66 dierstudies geselecteerd.

2.2.3 *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.

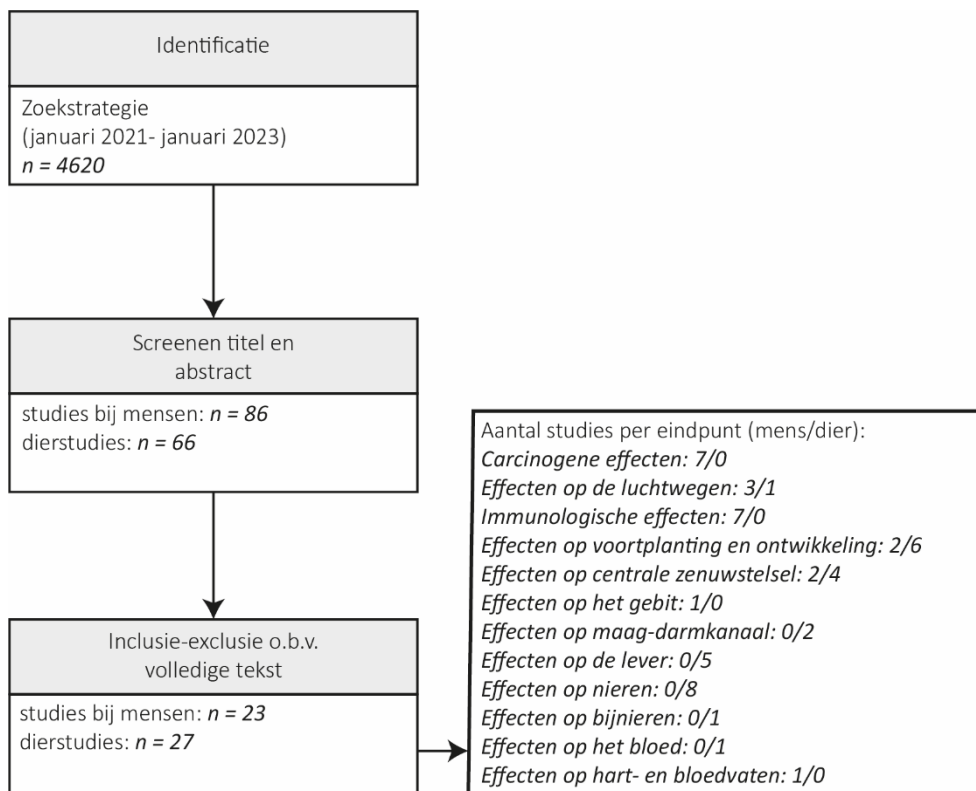
Specifieke exclusiecriteria voor de dierstudies waren:

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, geïnjecteerd in de aderen) of intraperitoneaal (IP, geïnjecteerd in de buikholte) plaatsgevonden, omdat deze wijze van blootstelling 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, intranasale, intratracheale, of intragastrale 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 23 studies bij mensen en 27 dierstudies op. De resultaten van de selectie zijn te vinden in Figuur 1.



Figuur 1 Literatuurselectie van de zoekstrategie van wetenschappelijke literatuur. Er is één dierstudie die twee eindpunten bestudeert (effecten op lever en bloed).

2.2.4 Gegevens verzamelen

De resultaten en de opzet van de geïnccludeerde 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).

2.3 Duiding van de wetenschappelijke gegevens

Per ziekte of nadelig gezondheidseffect zijn alle beschikbare gegevens verzameld. Vervolgens werd een 'weight of evidence'-benadering gehanteerd (weging). Dit betekent dat de eindconclusie in eerste instantie is 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 hing af van de kwaliteit en het type studies. Studies bij mensen werden ook als ondersteund 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 casus), zonder dat de conclusies breder toegepast kunnen worden (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, die ook in dit rapport zijn gehanteerd:

- 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 sectie 2.4).

2.4 Expertconsultaties

Er zijn drie expertconsultaties gehouden: voor carcinogene effecten, lever- en bijnieraandoeningen en effecten op voortplanting en prenatale ontwikkeling. 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 bestaande RIVM conclusie behouden blijft.

2.4.1 *Expertconsultatie carcinogene effecten – 11 april 2023*

Er zijn zeven nieuwe studies bij mensen gepubliceerd waarin een verband tussen chroom(-6)-blootstelling en carcinogene effecten is onderzocht. Daarnaast heeft het RIVM een meta-analyse over vijf soorten kanker gepubliceerd. Van deze zeven studies zijn er drie studies besproken met externe experts. Deze studies hebben respectievelijk de volgende kankertypen onderzocht: leukemie bij nageslacht van blootgestelde ouders, colon- en rectumkanker, en speekselklier- en mondholtekanker. Daarnaast zijn de resultaten uit de RIVM meta-analyse besproken voor mondholte, pancreaskanker, blaaskanker en prostaatkanker.

De volgende discussiepunten zijn in de consultatie geadresseerd, naast de punten genoemd in 2.2.4:

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

2.4.2 *Expertconsultatie lever- en bijnieraandoeningen – 11 april 2023*

Er is één nieuwe proefdierstudie gepubliceerd waarin een verband tussen chroom-6-blootstelling en irreversibele effecten op de bijnieren is onderzocht en één nieuwe proefdierstudie gepubliceerd waarin een verband tussen chroom-6-blootstelling via de lucht en leverschade is onderzocht. Deze studies zijn besproken met twee externe deskundigen. De studies zijn besproken aan de hand van onderstaande discussiepunten, naast de punten genoemd in 2.2.4:

- Zijn de studies kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?
- Blijft de bestaande RIVM conclusie over leveraandoeningen staan of moet die worden gewijzigd? Kan op basis van deze studie geconcludeerd worden of chroom-6 blootstelling leidt tot irreversibele effecten op de bijnieren?

2.4.3 *Expertconsultatie effecten op de voortplanting en prenatale ontwikkeling – 25 april 2023*

Er is één studie bij mensen gepubliceerd waarin effecten op de prevalentie van hypertensie tijdens de zwangerschap zijn onderzocht in een cohortstudie. Deze studie is besproken met twee externe deskundigen.

De volgende discussiepunten zijn in de consultatie geadresseerd, naast de punten genoemd in 2.2.4.:

- Is de studie kwalitatief goed genoeg om mee te nemen in de duiding van de beschikbare wetenschappelijke gegevens?
- Blijft de bestaande RIVM conclusie over effecten op fertiliteit en prenatale ontwikkeling staan of moet die worden gewijzigd?

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

3.1 Carcinogene effecten

Sinds het verschijnen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) zijn er zeven nieuwe relevante studies bij mensen verschenen die het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en carcinogene effecten hebben bestudeerd. Deze studies zijn samengevat in Tabel 1. Daarnaast heeft het RIVM een meta-analyse uitgevoerd voor vijf vormen van kanker waarvoor de bewijslast voor een causaal verband met blootstelling aan chroom-6 vooralsnog onvoldoende duidelijk werden geacht. De belangrijkste bevindingen van de meta-analyse staan hieronder vermeld; meer details staan beschreven in een parallelle publicatie (Zock et al. 2023). Er zijn geen nieuwe relevante dierstudies gepubliceerd die het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en carcinogene effecten hebben bestudeerd.

3.1.1 *Kanker in de luchtwegen*

3.1.1.1 Longkanker

Behrens et al. (2022) beschrijven een gecombineerde analyse van 14 case-control studies uit Europa en Canada naar de ontwikkeling van longkanker ten gevolge van werk-gerelateerde blootstelling aan chroom-6 of nikkel. Hierbij zijn in totaal 16.901 patiënten met van longkanker vergeleken met 20.965 controles. Er is een analyse uitgevoerd van de relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en longkanker, waarbij voor roken is gecorrigeerd. Voor chroom-6 werd er een significante associatie gevonden voor het risico op longkanker bij mannen (Odds Ratio (OR) 1,32; 95% CI 1,19 – 1,47), maar niet bij vrouwen (OR 1,04; 95% CI 0,48 – 2,24). Dit risico treedt op vanaf een lage, cumulatieve, blootstelling; gelijktijdige blootstelling aan nikkel en roken vergroot het risico.

Conclusie longkanker

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-verbindingen longkanker kan veroorzaken bij mensen'.

3.1.1.2 Neus- en neusbijholtekanker

Binazzi et al. (2021) hebben voor 240 patiënten van neus- en neusbijholtekanker in Italië onderzocht in hoeverre er sprake was van blootstelling aan kankerverwekkende stoffen, waaronder chroom-6. Informatie over blootstelling is verkregen via gedetailleerde vragenlijsten. De verkregen informatie is beoordeeld en gecodeerd door arbeidshygiënist. Voor dertien gevallen van neus- en neusbijholtekanker werd het (vrijwel) zeker geacht dat de patiënten waren blootgesteld aan chroom-6, voor één mogelijk. Er is geen onderzoek gedaan naar een mogelijk causaal verband. In Seçin et al. (2021) zijn twee patiënten met speekselklierkanker beschreven. Bij een van de twee patiënten met speekselklierkanker is de tumor ontstaan uit de neusbijholten (casus 1). Deze patiënt is via zijn werkzaamheden zeer

waarschijnlijk beroepsmatig blootgesteld aan chroom-6 en formaldehyde. De patiënt heeft een geschiedenis van roken en alcoholgebruik. De resultaten van de studie van Seçin et al. (2021) zijn gezamenlijk besproken en beoordeeld door externe experts (zie sectie 3.1.2.2).

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'.

3.1.2 *Kanker in het spijsverteringskanaal*

3.1.2.1 Mondholtekanker

Voor mondholtekanker zijn in de meta-analyse van het RIVM (Zock et al. 2023) in totaal 13 studies geïnccludeerd: vier studies voor de incidentie van mondholtekanker en negen studies voor sterfte aan mondholtekanker. In 10 van de 13 studies is mondholtekanker in combinatie met keelholtekanker onderzocht. Voor de incidentie van mondholtekanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 werd een niet statistisch significante verhoging van het risico gevonden (Meta Risk Ratio (RR) 1,11; 95% CI 0,57 – 2,29). Voor mortaliteit van mondholtekanker wordt geen verhoging van het risico gevonden (Meta RR 0,97; 95% CI 0,62 – 1,32).

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*
Het aantal patiënten per geïnccludeerde studie was niet erg groot (variërend van 1 tot 18 patiënten).
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
De kwaliteit van de karakterisering van de blootstelling aan chroom-6 is meegenomen in de meta-analyse.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
In de beschreven studies naar mondholtekanker in relatie tot chroom-6 blootstelling zijn zowel mondholte als mondholte in combinatie met keelholte geanalyseerd. Dit is een begrijpelijke keuze, aangezien zowel fysiologisch als anatomisch er nauwelijks onderscheid gemaakt kan worden waar een tumor zijn oorsprong heeft.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

Geen van de uitgevoerde analyses resulteert in een statistisch significante verhoging van het risico op mondholtekanker, waarbij de mate van onzekerheid als redelijk wordt gezien. Er is geen aanwijzing voor een associatie tussen blootstelling aan chroom-6 en mondholtekanker.

Conclusie mondholtekanker

De uitkomsten van de meta-analyse ondersteunen de eerdere RIVM conclusie. De conclusie 'Het is nog onvoldoende duidelijk of

inhalatieblootstelling aan chroom-6 mondholtekanker kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.1.2.2 Speekselklierkanker

In Seçin et al. (2021) worden twee patiënten met speekselklierkanker beschreven. Speekselklierkanker is een zeldzame vorm van kanker. Bij een van de twee patiënten met speekselklierkanker is de tumor ontstaan in de neusbijholten (casus 1, zie sectie 3.1.1.2); bij de andere patiënt is de primaire tumor ontstaan in een speekselklier (glandula submandibularis; casus 2). De tweede patiënt is via zijn beroepsmatige werkzaamheden blootgesteld aan diverse stoffen, waaronder chroom-6. De patiënt heeft een geschiedenis van roken en alcoholgebruik. De resultaten van de studie zijn gezamenlijk besproken en beoordeeld door externe experts.

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*
Het betreft twee casussen van speekselklierkanker, waarbij van casus 1 de tumor is ontstaan in de neusbijholten. Beide patiënten hebben een geschiedenis van roken en alcoholgebruik.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
Beide patiënten zijn beroepsmatig blootgesteld aan chroom-6 alsook aan diverse andere stoffen. Bij casus 1 betreft dit formaldehyde; bij casus 2 gaat het onder andere om lood en organische oplosmiddelen.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Beide casussen zijn in detail beschreven, waarbij eventuele confounding factoren goed worden bediscussieerd.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

Noch roken noch alcoholgebruik zijn bekende risicofactoren voor speekselklierkanker (Seçin et al. 2021). De blootstelling aan andere kankerverwekkende stoffen maakt het lastig om vast te stellen in hoeverre blootstelling aan chroom-6 de oorzaak is. Naast deze twee casussen zijn er beperkte gegevens uit de studie van Knutsson, Damber, and Järholm (2000). Hieruit komt geen statistisch significant verband tussen speekselklierkanker en blootstelling aan chroom-6 naar voren. Dat is niet verrassend aangezien speekselklierkanker een zeldzame vorm van kanker is; het aantal patiënten is dan te laag om een eventueel causaal verband vast te kunnen stellen. De externe experts onderschrijven dat ook voor zeldzame tumoren causaliteit leidend moet zijn. Beschrijvingen van casussen zoals die van Seçin et al. (2021) vormen geen bewijs voor een causale relatie. Echter, dit soort publicaties kunnen wel aanleiding geven tot hypothesen voor verder onderzoek. Tijdens de expertconsultatie werd door de externe experts dan ook geadviseerd om hier verder onderzoek naar te doen, bijvoorbeeld door de beroepshistorie van de patiënten bekend bij het landelijk expertise centrum voor speekselklierkanker van het Radboudumc te vergelijken met die van een groep geschikte controles.

Conclusie speekselklierkanker

Op basis van de huidige bewijslast zijn er geen overtuigende aanwijzingen gevonden dat chroom-6 speekselklierkanker kan veroorzaken bij mensen.

3.1.2.3 **Dunnedarmkanker**

In de meta-analyse uitgevoerd door het RIVM zijn gegevens gebruikt afkomstig van twee cohortstudies en één case-control studie naar de associatie tussen chroom-blootstelling en dunnedarmkanker (Zock et al. 2023). Deze studies samen resulteren in 30 gevallen van dunnedarmkanker. Er is een niet statistisch significante verhoging van het risico op dunnedarmkanker gevonden (Meta RR 1,37; 95% CI 0,34 – 5,48). De resultaten van de meta-analyse voor dunnedarmkanker zijn gezamenlijk besproken en beoordeeld door externe experts.

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*
Het aantal geïncludeerde studies naar dunnedarmkanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 is klein.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
De kwaliteit van de karakterisering van de blootstelling aan chroom-6 is meegenomen in de meta-analyse.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Mogelijke effecten van studies met een klein aantal patiënten is meegenomen in de meta-analyse.

Duiding van de kwaliteit van de beschikbare gegevens in samenspraak met de externe experts

Hoewel er één van de drie studies een significant verband laat zien, wordt dit niet teruggevonden wanneer de gegevens van de drie studies gezamenlijk geanalyseerd worden in de meta-analyse. De associatie afgeleid uit de meta-analyse heeft een erg breed betrouwbaarheidsinterval en een vrij lage heterogeniteit. Dit resultaat is geen duidelijke aanwijzing voor een associatie tussen blootstelling aan chroom-6 en dunnedarmkanker.

Conclusie dunnedarmkanker

De uitkomsten van de meta-analyse ondersteunen de eerdere RIVM conclusie. De conclusie 'Het is nog onvoldoende duidelijk of inhalatieblootstelling aan chroom-6 dunnedarmkanker kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.1.2.4 **Colon- en rectumkanker**

Leroyer et al. (2022) betreft een retrospectieve cohortstudie van voormalige werknemers van een Franse zink- en loodsmelterij, die zijn blootgesteld aan onder meer chroom. Er is voor een groot aantal kankerlocaties onderzocht of er een verband bestaat tussen beroepsmatige blootstelling en sterfte aan kanker. Bij 30 patiënten was sprake van een tumor in rectum of colon; zeven van hen waren blootgesteld aan onder andere chroom. Voor rectumkanker werd er geen significante associatie gevonden met blootstelling aan chroom

(geen Hazard Ratio (HR) berekend), maar wel voor colonkanker (HR 3,56; 95% CI 1,12 – 11,31). De patiënten met colonkanker waren ook blootgesteld aan kristallijn kwarts (silica). Een analyse van colon- en rectumkanker samen laat ook een significante associatie zien met blootstelling aan chroom (HR 3,43; 95% CI 1,43 – 8,22). De resultaten van de studie zijn gezamenlijk besproken en beoordeeld door externe experts.

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*
Het aantal patiënten met colon- of rectumkanker is klein. Het is onduidelijk of gecorrigeerd is voor andere risicofactoren voor colon- en rectumkanker, zoals roken, alcoholgebruik, genetische predispositie en chronische darmontstekingen.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
Het is onduidelijk of de genoemde blootstelling totaal chroom of specifiek chroom-6 betreft. De studiepopulatie is blootgesteld aan diverse andere stoffen relevant voor colon- en rectumkanker, waaronder diverse metalen en asbest.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
In het onderzoek is een groot aantal verschillende associaties bestudeerd, waarbij onterecht geen correctie voor meerdere statistische toetsen (multiple testing) is toegepast.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

Uit eerdere studies komen geen aanwijzingen naar voren voor een oorzakelijk verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en colon- of rectumkanker. In deze studie is sprake van blootstelling aan verschillende stoffen. Voor blootstelling aan chroom is niet vastgesteld of het specifiek chroom-6 betreft. Ook is een groot aantal verschillende associaties bekeken zonder correctie voor meervoudige vergelijkingen; hierdoor neemt de kans op een statistisch significant verschil toe. In de concept versie van het U.S. EPA rapport (2022) naar gezondheidseffecten van chroom-6 wordt ook gekeken naar colonkanker. Het RIVM wordt geadviseerd de bevindingen zorgvuldig te bestuderen zodra het rapport definitief is en op basis daarvan te handelen.

Conclusie colon- en rectumkanker

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. Colon- en rectumkanker vallen in deze categorie.

3.1.2.5 Pancreaskanker

In de meta-analyse van het RIVM (Zock et al. 2023) zijn in totaal 28 studies naar pancreaskanker geïncludeerd: negen studies voor de incidentie van pancreaskanker en 19 studies voor sterfte aan

pancreaskanker. Voor de incidentie van pancreaskanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 wordt geen verhoging van het risico gevonden (Meta RR 1,04; 95% CI 0,85 – 1,28). Voor sterfte aan pancreaskanker wordt geen statistisch significante verhoging van het risico gevonden (Meta RR 1,41; 95% CI 0,96 – 2,08).

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*
Bij zowel incidentie als sterfte aan pancreaskanker betreft het één studie met een groot aantal patiënten (verschillende studies voor incidentie en sterfte) en veel studies met een kleiner aantal patiënten.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
De kwaliteit van de beschrijving van de blootstelling is meegenomen in de weging van de studies. De studies met een goede blootstellingsbeoordeling kwamen niet als de beste studies naar voren bij kwaliteitsbeoordelingen van epidemiologische opzet en uitvoering.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Voor incidentie van pancreaskanker en sterfte aan pancreaskanker is het effect van studies met een klein aantal patiënten bestudeerd.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

In de meta-analyse wordt geen significante associatie gevonden tussen blootstelling aan chroom-6 en incidentie van pancreaskanker of mortaliteit ten gevolge van pancreaskanker. De sensitiviteitsanalyse waarbij bepaald wordt wat de robuustheid van het verband is, levert een consistent beeld op. Wanneer een grote studie met betonwerkers weggelaten wordt, is de effectschatting van het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en incidentie van pancreaskanker iets hoger maar blijft niet-significant. Echter, analyse van de studies met een beter blootstellingsbeoordeling of met een betere kwaliteitsbeoordeling laten geen verband zien.

Conclusie pancreaskanker

Op basis van de uitkomsten van de meta-analyse blijft de eerdere RIVM conclusie staan: het is nog onvoldoende duidelijk of inhalatieblootstelling aan chroom-6 pancreaskanker kan veroorzaken bij mensen.

3.1.3 *Kanker in het genito-urinaire stelsel*

3.1.3.1 Prostaatkanker

Voor prostaatkanker zijn in de meta-analyse van het RIVM (Zock et al. 2023) in totaal 22 studies geïncludeerd: acht studies voor de incidentie van prostaatkanker en veertien studies voor sterfte aan prostaatkanker. Voor de incidentie van prostaatkanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 wordt een licht verhoogd risico gevonden; deze associatie is echter niet statistisch significant (Meta RR 1,16; 95% CI 0,99 – 1,37). Voor sterfte aan prostaatkanker wordt geen verhoging van het risico gevonden (Meta RR 1,03; 95% CI 0,84 – 1,25).

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*
Het verschil in uitkomsten voor incidentie van prostaatkanker en sterfte aan prostaatkanker kan mogelijk verklaard worden door screening op prostaatkanker, waardoor prostaatkanker eerder gevonden wordt en behandeld kan worden. Met de huidige gegevens kan hier niets over gezegd worden.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
De kwaliteit van de karakterisering van de blootstelling aan chroom-6 is meegenomen in de meta-analyse.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Mogelijke effecten van studies met een klein aantal patiënten is meegenomen in de meta-analyse.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

Van de acht studies naar incidentie van prostaatkanker werd in twee individuele studies een statistisch significant verband gevonden; deze studies hebben een groot gewicht in de analyse van de acht studies samen. Uit de meta-analyse blijkt dat de verhoging van het risico voor incidentie van prostaatkanker beperkt is en niet statistisch significant; voor sterfte aan prostaatkanker is geen verhoging van het risico gevonden. De uitkomsten van de meta-analyse geven geen duidelijke aanwijzingen voor een associatie tussen blootstelling aan chroom-6 en prostaatkanker.

Conclusie prostaatkanker

De uitkomsten van de meta-analyse ondersteunen de eerdere RIVM conclusie. De conclusie 'Het is nog onvoldoende duidelijk of inhalatieblootstelling aan chroom-6 prostaatkanker kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.1.3.2 Blaaskanker

In de meta-analyse van het RIVM (Zock et al. 2023) zijn in totaal vijftien studies naar blaaskanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 geëvalueerd: zeven studies voor de incidentie van blaaskanker en acht studies voor sterfte aan blaaskanker. Voor incidentie van blaaskanker en beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 wordt geen verhoging van het risico gevonden (Meta RR 1,04; 95% CI 0,91 – 1,20). Voor de sterfte aan blaaskanker wordt een statistisch significant verhoogd risico gevonden (Meta RR 1,76; 95% CI 1,20 – 2,60). Deze bevindingen zijn in detail met de experts besproken.

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

De betrokken experts vonden het verschil tussen incidentie en sterfte opmerkelijk en moeilijk te verklaren. De belangrijkste methodologische kwaliteitscriteria besproken tijdens de expertconsultatie worden hier kort vermeld.

- *Studiepopulatie en confounding factoren*
In alle cohortstudies ontbrak informatie over rookgedrag.

- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
In de studies naar sterfte aan blaaskanker is het onduidelijk in welke mate er sprake was van blootstelling aan specifiek chroom-6. Naast chroom was er ook sprake van blootstelling aan andere relevante stoffen die blaaskanker kunnen veroorzaken, zoals aromatische amines en polycyclische aromatische koolwaterstoffen.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
Blaaskanker heeft een relatief hoge overlevingskans. In epidemiologisch onderzoek naar blaaskanker wordt daarom sterfte een minder geschikt eindpunt geacht dan incidentie, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld longkanker.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

Op verzoek van de experts is voor alle vijftien studies nagegaan of er een mogelijk verband is met longkanker en/of rookgedrag, omdat dit wellicht een verklaring geeft voor de bevindingen.

In alle beschouwde cohortstudies (zowel voor incidentie als sterfte) is naast blaaskanker ook nagegaan of er een associatie bestaat tussen blootstelling aan chroom-6 en longkanker. Alles samengenomen zijn de resultaten voor de incidentie van longkanker vergelijkbaar met die voor de incidentie van blaaskanker: er wordt geen associatie gevonden met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Voor sterfte aan longkanker is er een lichte verhoging; deze verhoging is echter niet significant. Zowel rookgedrag als eventuele blootstelling aan andere relevante stoffen zou de gevonden associatie tussen sterfte aan blaaskanker en chroom-6 (deels) kunnen verklaren.

Conclusie blaaskanker

De bevindingen uit de meta-analyse ondersteunen de eerdere bevindingen, namelijk dat er geen overtuigend bewijs is gevonden dat blootstelling aan chroom-6 leidt tot een verhoogde incidentie van blaaskanker of de sterfte ten gevolge van blaaskanker. De conclusie 'Het is onvoldoende duidelijk of chroom-6 blaaskanker kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.1.4 *Overige typen kanker*

3.1.4.1 *Borstkanker*

Ro, Vu, and Wei (2022) hebben onderzocht of er een associatie bestaat tussen luchtemissies van verschillende metalen, waaronder chroom-6, in de Verenigde Staten en de incidentie van borstkanker bij vrouwen in de periode 1990-2016. De blootstelling aan chroom-6 is geschat op basis van regionale luchtemissies, waarbij voor het bepalen van de emissiedichtheid rekening is gehouden met de omvang van de betreffende regio's. De gegevens over borstkankerincidentie zijn afkomstig van het nationaal kankerregister, waarbij onderscheid is gemaakt tussen verschillende subtypen van borstkanker. Er werd geen significante associatie gevonden tussen blootstelling aan chroom-6 en borstkanker.

Conclusie borstkanker

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.

3.1.4.2 Zaadbalkanker bij het nageslacht

In een case-control studie van Ahmadi et al. (2022) is nagegaan of er een relatie bestaat tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom bij mannen en zaadbalkanker bij hun kinderen. De studie omvat 454 patiënten en 670 controles. Informatie over eventuele blootstelling en confounding factoren is verzameld aan de hand van gestructureerde telefonische interviews, waarbij beroepen en arbeidsplekken zijn gecodeerd door een arbeidshygiënist. Er werd geen significante associatie gevonden tussen blootstelling aan chroom van mannen en zaadbalkanker bij hun kinderen.

Conclusie zaadbalkanker bij het nageslacht

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. Zaadbalkanker bij het nageslacht valt in deze categorie.

3.1.4.3 Leukemie bij nageslacht

De publicatie van Onyije et al. (2022) beschrijft een studie naar een eventuele relatie tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 van de ouders en leukemie bij hun kinderen. Er is onderscheid gemaakt tussen acute lymfatische leukemie (ALL) en acute myeloïde leukemie (AML). De studie betreft een gecombineerde analyse van vier case-control studies uit Frankrijk, Duitsland, Griekenland, en Italië, met in totaal 3.320 patiënten en 6.267 controles. Bij de vaders ging het om blootstelling in de periode van conceptie; bij de moeders om blootstelling rond de conceptie en gedurende de zwangerschap. Voor ALL werd een licht verhoogde, niet significante, associatie gevonden met een hoge beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 van de vader (OR 1,23; 95% CI 0,77 – 1,96), terwijl voor AML een licht verhoogde, niet significante, associatie werd gevonden met een lage beroepsmatige chroom-6 blootstelling van de vader (OR 1,29; 95% CI 0,89 – 1,86). Er werd geen associatie gevonden tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 van de moeder en ALL of AML bij hun kinderen. De resultaten van de studie zijn gezamenlijk besproken en beoordeeld door externe experts.

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*
De studiepopulatie is groot en representatief, en er is onderscheid gemaakt tussen ALL en AML. Het is onhelder of en in hoeverre is gecorrigeerd voor andere risicofactoren voor leukemie.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
De blootstelling is geschat met behulp van een job exposure matrix. Naast chroom was er ook sprake van blootstelling aan

andere stoffen die relevant zijn voor leukemie, zoals pesticiden en radon.

- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
De toegepaste methoden zijn helder beschreven.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met de externe experts

De gevonden risicoverhogingen zijn beperkt en niet significant. Het is niet overtuigend dat blootstelling aan een lage dosis chroom-6 wel leidt tot een (niet significante) verhoging van het risico, maar blootstelling aan een hoge dosis chroom-6 niet. Naast chroom-6 is de studiepopulatie blootgesteld aan diverse andere stoffen die relevant zijn voor leukemie. Deze bevindingen vormen geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 van de ouders en leukemie bij hun kinderen.

Conclusie leukemie bij nageslacht

Er zijn geen aanwijzingen gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen dat blootstelling aan chroom-6 leukemie bij het nageslacht kan veroorzaken. 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. Leukemie bij het nageslacht valt in deze categorie.

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 casus).

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Carcinogene effecten (sectie 3.1)					
Ahmadi et al. 2022	Case-control studie	Zaadbalkanker bij nageslacht	Er is geen associatie gevonden tussen beroepsmatige blootstelling aan totaal chroom bij mannen en het ontstaan van zaadbalkanker bij hun kinderen.	<ul style="list-style-type: none"> Blootstelling is geschat op basis van gestructureerde vragenlijsten; Er is naar blootstelling aan totaal chroom, niet specifiek chroom-6, gekeken; Er is gecorrigeerd voor confounding factoren. 	Ja
Behrens et al. 2022	Gepoolde analyse	Longkanker	Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 verhoogt het risico op het krijgen van longkanker. Dit risico treedt op vanaf een lage, cumulatieve, blootstelling; gelijktijdige blootstelling aan nikkel en roken vergroot het risico.	<ul style="list-style-type: none"> De studiepopulatie is groot en representatief; Een blootstelling is geschat met behulp van een job exposure matrix; Er is een analyse uitgevoerd van de kwantitatieve relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en longkanker; Roken is meegenomen als confounding factor. 	Ja
Binazzi et al. 2021	Retrospectieve kankerregister studie	Neus- en neusbijholtekanker	Bij dertien patiënten is er (vrijwel) zeker sprake van blootstelling aan chroom-6, en bij één patiënt mogelijk.	<ul style="list-style-type: none"> Blootstelling is geschat op basis van vragenlijsten, waarvan de verkregen informatie is gecodeerd door een arbeid hygiënist; De studie betreft verschillende typen neus- en neusbijholtekanker; 	Ondersteunend

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
				<ul style="list-style-type: none"> • Er is geen analyse uitgevoerd naar de relatie tussen blootstelling aan chroom-6 en neus- en neusbijholtekanker. 	
Leroyer et al., 2022	Retrospectieve cohortstudie	Colon- en rectumkanker	<p>Er is een significante associatie gevonden tussen beroepsmatige blootstelling aan totaal chroom en sterfte aan colonkanker.</p> <p>Er is geen significante associatie gevonden tussen beroepsmatige blootstelling aan totaal chroom en sterfte aan rectumkanker.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Het is niet helder of de blootstelling totaal chroom of specifiek chroom-6 betreft; • De studiepopulatie is blootgesteld aan diverse andere stoffen relevant voor colon- en rectumkanker; • Er is een groot aantal verschillende associaties bekeken zonder correctie voor multiële vergelijkingen; • Het aantal patiënten met colon- of rectumkanker is klein. Er is niet gecorrigeerd voor andere risicofactoren voor colon- en rectumkanker. 	Ja
Onyije et al. 2022	Gepoolde analyse	Leukemie bij nageslacht	<p>Er werd een licht verhoogde, niet significante, associatie gevonden voor een hoge, werkgerelateerde, chroom-6 blootstelling van de vader en acute lymfatische leukemie (ALL) bij hun kinderen.</p> <p>Er werd een licht verhoogde, niet significante, associatie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • De studiepopulatie is groot en representatief; • De blootstelling is geschat met behulp van een job exposure matrix; • Vaders en moeders zijn naast chroom blootgesteld aan stoffen die relevant zijn voor leukemie; • Er is onderscheid gemaakt tussen ALL en AML; • Er is gecorrigeerd voor een aantal confounding factoren; het is 	Ja

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
			gevonden voor een lage, werkgerelateerde chroom-6 blootstelling van de vader en acute myeloïde leukemie (AML) bij hun kinderen. Er werd geen associatie gevonden tussen werkgerelateerde blootstelling aan chroom-6 van de moeder en ALL of AML bij hun kinderen.	onhelder in hoeverre gecorrigeerd is voor risicofactoren voor leukemie	
Ro et al. 2022	Ecologische trendanalyse	Borstkanker	Er is geen associatie gevonden tussen blootstelling aan chroom-6 en het ontstaan van borstkanker bij vrouwen.	<ul style="list-style-type: none"> • Bij het bepalen van de emissiedichtheid per regio is rekening gehouden met de omvang van de regio's; • Geen gegevens over individuele blootstelling; • Er is onderscheid gemaakt tussen verschillende subtypen borstkanker; • Er is in beperkte mate gecorrigeerd voor confounding factoren vanwege beperkte beschikbaarheid van informatie. 	Ondersteunend
Seçin et al., 2021	Case studie	Speekselklierkanker	Voor beide patiënten is het zeer waarschijnlijk dat ze zijn blootgesteld aan chroom-6. Speekselklierkanker is een zeldzame vorm van kanker; dit maakt het	<ul style="list-style-type: none"> • Beide patiënten zijn blootgesteld aan diverse andere stoffen relevant voor speekselklierkanker; • Eventuele confounding factoren worden in detail beschreven en bediscussieerd. 	Ondersteunend

Referentie	Studieopzet	Eindpunt	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
			lastig om een causaal verband vast te stellen.		
Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling (sectie 3.4)					
Padula et al., 2021	Cross-sectionele studie	Zwangerschapshypertensie	Verhoogd risico op zwangerschapshypertensie was zwak geassocieerd met blootstelling aan chroom-6 in drinkwater na correctie voor covarianten in modellen voor enkelvoudige contaminanten met OR 1,08. In multicontaminant modellen liet chroom-6 geen significante associatie zien.	<ul style="list-style-type: none"> • Er is voor een aantal factoren niet gecorrigeerd. • De blootstellingsschattingen voor chroom-6 zijn gemaakt vanuit drinkwater. • De gezondheidseffecten werden ontleend aan registratiegegevens. 	Ondersteunend

3.2 Nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen

3.2.1 *Beschikbare studies bij mensen*

Sinds het verschijnen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) zijn er drie nieuwe relevante studies bij mensen verschenen die het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op de luchtwegen hebben bestudeerd. Rahimimoghadam et al. (2022) en Zhang et al. (2022) beschrijven een cohortstudie, terwijl Wu et al. (2022) een cross-sectionele studie beschrijft. In al deze studies zijn longfunctie parameters gemeten en in verband gebracht met chroom-6 concentraties in het lichaam.

Rahimimoghadam et al. (2022) heeft 98 werkers gevolgd (metaalgieters en lassers) voor een periode van 6 jaar, waarbij op verschillende momenten longfunctie werd gemeten (FEV1, FEV1/FVC en PEF). Blootstelling werd bepaald door chroom-6 in de lucht te meten met persoonlijke meetapparatuur. Er werd een vermindering van de longfunctie over tijd gevonden, wat ernstiger was voor metaalgieters dan voor lassers ten gevolge van blootstelling aan stof en ijzer dampen. Een correlatie analyse tussen longfunctie en blootstelling aan chroom-6 is niet beschreven.

Zhang et al. (2022) beschrijft een cohort van 515 lassers in de chromaat productie op verschillende locaties in China. Chroomconcentraties in bloed werden gebruikt om de lassers op te delen in groepen van verschillend blootstellingsniveau. Lassers uit de hoogste blootstellingsgroep hadden significant verminderde longfunctie (FVC, FEV1 en MWW), terwijl FEV1/FVC hoger was. Bij bijvoorbeeld COPD zijn zowel FEV1 als FEV1/FVC verlaagd. In dit geval kan FEV1/FVC net wat hoger zijn door een verschil in daling tussen FEV1 en FVC.

Wu et al. (2022) beschrijft een cross-sectionele studie met 186 lassers waarbij longfunctie gemeten is en chroom-6 en andere metalen in de urine zijn bepaald. Een hogere concentratie van chroom-6 in de urine was geassocieerd met een lagere FEV1 en PEF en dus een verminderde longfunctie.

3.2.2 *Beschikbare dierstudies*

Sinds het verschijnen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) is er één nieuwe relevante dierstudie verschenen die het verband heeft bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op de luchtwegen. Salem et al. (2022) heeft ratten blootgesteld via een eenmalige intranasale administratie van 2 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat. Na 7 dagen werden effecten gezien in de longen: samentrekking van de bloedvaten en focale perivasculaire aggregatie van inflammatoire cellen rondom de bloedvaten. Focale aggregatie van inflammatoire cellen werd ook gevonden in het parenchym rondom de alveoli.

Conclusie nadelige gezondheidseffecten op de luchtwegen

Deze bevindingen uit studies bij mensen en uit dierstudies ondersteunen de eerdere bevindingen, namelijk dat inhalatie van chroom-6 chronische longziekten kan veroorzaken. Deze studies zijn daarom niet besproken met externe deskundigen.

3.3 Immunologische effecten en aandoeningen

Sinds het verschijnen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) zijn er zeven nieuwe relevante studies bij mensen verschenen die het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en immunologische effecten en aandoeningen hebben bestudeerd. Er zijn geen nieuwe relevante dierstudies verschenen.

Er zijn zes studies gepubliceerd waarin een verband tussen chroom-6 blootstelling en allergische contacteczeem wordt beschreven (Alinaghi et al. 2021; Artounian and Hamann 2021; Gregoriou et al. 2022; Lyapina, Kundurjiev, and Lyubomirova 2021; Özkaya and Elinç Aslan 2021; Schubert et al. 2021). Het is bekend dat blootstelling aan chroom-6 via de huid deze immunologische aandoening kan veroorzaken. Deze studies bevestigen dit en geven geen nieuwe inzichten ten opzichte van eerdere rapporten.

Er is één studie bij mensen gepubliceerd waarin is onderzocht of er een associatie is tussen blootstelling aan metalen, waaronder chroom, aanwezig op kleine deeltjes (fijnstof kleiner dan $2.5\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$)) en immunologische parameters in het bloed van kinderen (IgE, IL-4 en IL-13) (Zahedi et al. 2021).

Het onderzoek is uitgevoerd in een studiepopulatie die minimaal 5 jaar heeft gewoond in een zwaar vervuilde stad in Iran, Ahvaz. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is dit de meest vervuilde stad in de wereld. De luchtvervuiling voor $\text{PM}_{2.5}$ deeltjes ligt fors boven de norm van de WHO voor luchtkwaliteit met betrekking tot $\text{PM}_{2.5}$. Dit geldt ook voor de referentiegroep, dit betekent dus dat in deze studie geen controlegroep is meegenomen, die woont in een gebied zonder of met veel minder luchtvervuiling.

Het is bekend dat langdurige blootstelling aan ernstige luchtvervuiling, waaronder aan $\text{PM}_{2.5}$ deeltjes, allerlei nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken. De bevindingen kunnen op basis van deze studie niet exclusief worden toegeschreven aan chroom-6-verbindingen, omdat de populatie aan zowel kleine deeltjes, verschillende metalen en mogelijk ook andere schadelijke stoffen is blootgesteld. Verder is het ontbreken van een controlegroep een methodologische tekortkoming. De uitkomsten van deze studie kunnen daarom niet worden vertaald naar beroepsmatige blootstelling aan chroom-6-verbindingen zoals bij Defensie.

Conclusie systemische immunologische effecten en aandoeningen

De bevindingen uit studies bij mensen ondersteunen de eerdere bevindingen, namelijk dat blootstelling aan chroom-6 allergische contactdermatitis kan veroorzaken. De studie van Zahedi et al. (2021) is niet relevant voor beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. 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.

3.4 **Schadelijkheid voor de voortplanting en prenatale ontwikkeling**

Sinds het uitkomen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) zijn er twee nieuwe relevante studies bij mensen en zes dierstudies die het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op de voortplanting en prenatale ontwikkeling hebben bestudeerd.

3.4.1 *Beschikbare studies bij mensen*

Galarneau, Beach, and Cherry (2022) analyseerden de nakomelingen van een groep van 122 lassers op meervoudige maternale blootstellingen en gezondheidseffecten. Totaal chroom blootstelling, geschat op basis van enquêtes en functieomschrijvingen, liet geen associatie zien met foetale sterfte (OR 1,22; 95% CI 0,88 – 1,71), zwangerschapsduur (β -0,08; 95% CI -0,25 – 0,09) en geboortegewicht (β 30,7; 95% CI -40,9 – 102,2). Deze studie geeft geen nieuwe inzichten over een mogelijke relatie tussen beroepsmatige chroom blootstelling in de zwangerschap en gezondheid van de nakomelingen.

Padula et al. (2021) relateerden data over waterkwaliteit betreffende dertien contaminanten uit de California Communities Environmental Health Screening Tool aan gegevens over zwangerschapshypertensie en eclampsie in geboorteregisters van meer dan 2,7 miljoen geboortes. Verhoogd risico op ernstige preeclampsie en eclampsie was zwak geassocieerd met blootstelling aan chroom-6 in drinkwater na correctie voor co-variabelen met een OR van 1,07 (95% CI 1,05 – 1,09). Voor alle soorten van zwangerschapshypertensie werd een vergelijkbare associatie gevonden (1,08, 95% CI 1,07-1,10). In multicontaminant modellen liet chroom-6 geen significante associatie zien (OR 1,00; 95% CI 0,96 – 1,04). Deze studie werd in een consultatie aan externe experts voorgelegd.

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*
Er is voor een aantal confounding factoren niet gecorrigeerd, mogelijk vanwege gebrek aan gegevens.
- *Karakterisering en beschrijving van de blootstelling*
De blootstellingsschattingen voor chroom-6 zijn gemaakt vanuit metingen in drinkwater en niet bij de personen in de cohorten. Dit beperkt de kwaliteit van de beschikbare blootstellingsgegevens.
- *Beschrijving van de methode en uitvoering statistiek*
De gezondheidseffecten werden ontleend aan registratiegegevens, waarbij mogelijk sprake is van onder-registratie.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Vanwege de zeer lage OR in combinatie met de onzekerheden over zowel blootstelling als gezondheidseffecten kunnen uit dit onderzoek geen conclusies getrokken worden. Deze studie geeft daarmee geen

nieuwe inzichten over de gezondheidseffecten van blootstelling aan chroom-6 ten aanzien van zwangerschapshypertensie.

3.4.2 *Beschikbare dierstudies*

3.4.2.1 Mannelijke voortplanting

Bashandy et al. (2021) onderzochten het beschermende effect van melatonine op kaliumdichromaat-geïnduceerde effecten op mannelijke reproductie. Volwassen mannelijke Wistar ratten werden gedurende 8 weken dagelijks oraal blootgesteld aan 10 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat. Deze blootstelling veroorzaakte een daling in plasmaspiegels van testosteron, follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH), glutathion, superoxide dismutase, catalase, carnitine, testis gewicht, sperma-aantallen en beweeglijkheid. Plasma FSH was verhoogd. Een mogelijk verband met nadelige effecten op vruchtbaarheid was geen onderdeel van deze studie. Deze bevindingen zijn in lijn met eerdere studies en voegen geen nieuwe inzichten toe in de reproductietoxiciteit van chroom-6.

Mohamed, Badr, and Elnagar (2021) onderzochten de beschermende effecten van kurkuma en chitosan nanodeeltjes op de schadelijkheid van kaliumdichromaat in mannelijke muizen. De effecten van 15 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat werden bestudeerd 24 uur na een eenmalige subcutane injectie. Testosteron in de testis was verlaagd, en abnormale spermamorfologie was verhoogd. Ook in deze studie is slechts één dosis getest. Deze bevindingen zijn in lijn met eerdere studies en voegen geen nieuwe inzichten toe in de reproductietoxiciteit van chroom-6.

Navin et al. (2021) onderzochten effecten van chroom op de testis, Zij gaven drachtige Wistar ratten drinkwater met respectievelijk 50, 100, of 200 mg/L kaliumdichromaat vanaf dag 9 tot en met dag 14 van de dracht. Op een leeftijd van 60 dagen hadden pups dosis-afhankelijke lagere lichaamsgewichten, terwijl testisgewicht alleen bij de hoogste dosis lager was vergeleken met controle dieren. De volgende parameters lieten een dosis-afhankelijk effect zien: accumulatie van chroom-3 in de testis, verhoogd serum LH, FSH en 17β -oestradiol, verlaagd serum prolactine en testosteron, tezamen met gerelateerde enzym- en receptor concentraties. Deze bevindingen voegen mechanistische informatie toe aan de bekende effecten van chroom-6 op ontwikkeling van de testis. De bestaande RIVM conclusies worden ondersteund door deze studie.

3.4.2.2 Vrouwelijke voortplanting

Sivakumar et al. (2022) deden een studie naar de rol van Sirtuin-1 inhibitie bij chroom-6-geïnduceerde apoptose in het ovarium. Drachtige SD ratten kregen 10 ppm kaliumdichromaat in het drinkwater van dag 9,5 tot dag 14,5 van de dracht. Op dag 1 na de geboorte lieten de ovaria van de pups een verhoogde apoptose zien in kiemcellen en somatische cellen. Daarbij werd verhoogde acetyl-p53 en apoptose-pathway gezien, en een remming van mechanismen die betrokken zijn bij het in stand houden van de cel. Deze bevindingen bevestigen eerdere observaties. In deze studie is slechts één dosis getest. De bestaande RIVM conclusies worden ondersteund door deze studie.

Wuri et al. (2022) onderzochten de effecten van chroom-6 op de ovaria. Zij stelden vrouwelijke SD ratten bloot aan 1 of 5 ppm kaliumdichromaat via het drinkwater van postnataal dag 22-29. Een week na blootstelling werden ratten gesuperovuleerd met 10 IU gonadotropine uit serum van drachtige merries via intraperitoneale injectie. Dieren werden 14-15 uur na injectie gedood. Het aantal gezonde oocyten was verminderd, en het aantal gedegenereerde oocyten verhoogd. De data geven aan dat chroom-6 blootstelling de F-actine structuur en verdeling in de cellen verstoort, bij een gecompromitteerde mitochondriale functie en een veranderde distributie van corticale granula. Deze studie voegt detailinformatie toe aan de bestaande kennis over chroom-6 gemedieerde ovariumtoxiciteit. De bestaande RIVM conclusies worden ondersteund door deze studie.

3.4.2.3 Prenatale ontwikkeling

Ding et al. (2022) deden een studie naar het beschermende effect van melatonine tegen kaliumdichromaat-geïnduceerde ontwikkelingstoxiciteit. Drachtige CD-1 muizen werden via het drinkwater blootgesteld aan 80 mg/L kaliumdichromaat tussen dag 7 en 19 van de dracht. Het aantal resorpties was verhoogd, en geboortegewichten verlaagd. Maternale ovaria vertoonden meer atretische follikels en minder primordiale follikels. In deze studie is slechts één dosis getest. De effecten zijn in lijn met eerdere bevindingen, waarmee ze geen nieuwe informatie toevoegen over de effecten van chroom-6 op de prenatale ontwikkeling.

Conclusie voortplanting en prenatale ontwikkeling

De bovenstaande studies bevestigen de bestaande kennis over mogelijke effecten van chroom-6 blootstelling op de voortplanting en ontwikkeling. 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.

3.5 Effecten op het centrale zenuwstelsel

3.5.1 Beschikbare studies bij mensen

Andrew et al. (2022) onderzochten of het voorkomen van amyotrofische laterale sclerose (ALS) gerelateerd kon worden aan uitstoot van verschillende stoffen door de industrie, waaronder chroom. In deze studie werden gegevens over chroom in de lucht, uitgestoten door de Amerikaanse industrie, gerelateerd aan de incidentie van ALS in verschillende Amerikaanse regio's. De patiënten werden vergeleken met een controlegroep van dezelfde leeftijd en geslacht. De hoogst blootgestelde groep (>75e percentiel) had geen verhoogde associatie voor ALS (OR 1,01;95%CI 0,84 – 1,22). De lager blootgestelde groep (50e – 70e percentiel) had een iets verhoogde associatie voor ALS (1,26;95%CI 1,05 – 1,51). Er is in deze studie gekeken naar blootstelling aan totaal chroom, dus de blootstelling aan chroom-6 is niet gemeten. In deze studie zijn de individuen ook blootgesteld aan andere stoffen. Samengevat laat de opzet van deze studie geen conclusie toe over een mogelijk causaal verband tussen chroom-6 blootstelling en ALS.

Shang et al. (2021) onderzochten of blootstelling aan verschillende metalen, waaronder chroom, geassocieerd was met cognitieve functie in werkers. In deze cross-sectionele studie werden bij 187 werkers uit China verschillende cognitieve functietesten afgenomen bij medewerkers. Er werd een lineaire regressie uitgevoerd om plasmawaardes van metalen en de testuitslagen aan elkaar te relateren. Voor chroom werd er geen positieve relatie gevonden. Ook in deze studie is alleen gekeken naar totaal chroom en niet specifiek chroom-6. Deze studie bevat geen gegevens die een associatie laten zien tussen chroom-blootstelling en effecten op het centrale zenuwstelsel.

3.5.2 Beschikbare dierstudies

Pal (2021), Salama and Elgohary (2021), Saleh, Hamdy, and Hassan (2022) en Tripathi et al. (2022) hebben dieren blootgesteld aan chroom-6 in combinatie met een andere stof met als doel om te onderzoeken of de andere stof de chroom-6 geïnduceerde schade aan het centrale zenuwstelsel kon herstellen.

Pal (2021) onderzocht of oleanolzuursupplementen de metabole effecten veroorzaakt door chroom-6 blootstelling in de hersenen konden remmen. Muizen werden oraal blootgesteld aan 10 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat per dag gedurende 30 dagen. De studie laat zien dat chroom-6 aanwezig was in de hersenen van de muizen na orale chroom-6-blootstelling. De auteurs hebben geen effecten op gedrag gemeten, maar alleen metabole effecten in de hersenen, zoals enzymactiviteit (o.a. malaatdehydrogenase en succinaat-dehydrogenase) en eiwitexpressie (glutathion/geoxideerde glutathion). Uit deze studie is niet duidelijk of de metabole effecten ook nadelige effecten, zoals effecten op het gedrag kunnen veroorzaken.

Salama and Elgohary (2021) hebben onderzocht of antioxidant blootstelling effecten van chroom-6 in de hersenen van ratten kan remmen. Ratten werden eenmalig via de neus blootgesteld aan 2 mg kaliumdichromaat per kg lichaamsgewicht. Acute blootstelling aan chroom-6 leidde tot verslechterde motoriek en coördinatie in de gedragstesten ten opzichte van de controlegroep. Ook veroorzaakte chroom-6 mechanistische veranderingen in de hersenen. In dit onderzoek is gekeken naar de effecten kort na een hoge blootstelling aan chroom-6. Op basis hiervan kunnen geen conclusies getrokken worden over de effecten op de langere termijn of na herhaalde blootstelling.

Saleh, Hamdy, and Hassan (2022) onderzochten het beschermende effect van natriumalginaat op de celschade veroorzaakt door chroom-6 blootstelling. Wistar ratten werden gedurende vier weken oraal blootgesteld aan 10 mg kaliumdichromaat /kg lichaamsgewicht per dag. Er was een verhoogde concentratie chroom-6 en een afname van verschillende neurotransmitters en eiwitten in de hersenen van de chroom-6 blootgestelde groep. Ook werd er een toename in de stressreactie in cellen en een verhoogde celdood in de hersenen van deze dieren gemeten. Naast deze effecten op celniveau zijn geen nadelige effecten, zoals verandering in motoriek of gedrag, gemeten in deze dieren. Deze studie bevat daarom geen gegevens die een verband

aantonen tussen chroom-6 blootstelling en nadelige effecten op het centrale zenuwstelsel.

Tripathi et al. (2022) hadden als doel om het beschermende effect van verschillende antioxidanten te onderzoeken op de schade aan het centrale zenuwstelsel veroorzaakt door chroom-6 of arseen. Mannelijke Swiss albino muizen werden gedurende twee weken oraal blootgesteld via drinkwater aan chroom (75 ppm). De concentratie van chroom was toegenomen in de hersenen van de blootgestelde muizen. Dit leidde tot verhoging van markers voor oxidatieve stress. Er zijn geen nadelige effecten gemeten. Deze studie bevat geen gegevens die een verband laten zien tussen chroom-6 blootstelling en nadelige effecten op het centrale zenuwstelsel.

Conclusie effecten op het centrale zenuwstelsel

De nieuwe studies in mensen en proefdieren geven geen aanleiding om de conclusie te herzien. De conclusie 'er zijn geen overtuigende aanwijzingen gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 effecten op het centrale zenuwstelsel kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.6 Effecten op het gebit

Sinds het verschijnen van de eerste actualisatie (Hessel et al. 2020) is er één nieuwe relevante studie bij mensen die het verband tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op het gebit heeft bestudeerd. Er zijn geen nieuwe relevante dierstudies verschenen.

Kumar et al. (2022) onderzochten in een cross-sectioneel onderzoek de gezondheid van het gebit in een groep van 453 werkers in chroommijnen in India. Socio-demografische gegevens en informatie over leefstijl zoals mondhygiëne en tandartsbezoek zijn verzameld middels een interview. Daarnaast is de status van de gezondheid van het gebit beoordeeld door een opgeleide examiner. Er was over het algemeen een slechte gezondheidsstatus van het gebit van de medewerkers. Dit was gerelateerd aan socio-economische status, slechte mondhygiëne en tabaksgebruik. De studie liet geen relatie zien met blootstelling aan chroom-6.

Conclusie effecten op het gebit

De nieuwe studie bevestigt de eerdere RIVM conclusie. De conclusie 'er zijn geen overtuigende aanwijzingen gevonden in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 nadelige effecten op het gebit kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.7 Effecten op het maag-darmkanaal

Sinds het verschijnen van de eerste actualisatie (Hessel et al. 2020) zijn er twee nieuwe relevante dierstudies gevonden die het verband hebben bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten van chroom-6 op het maag-darmkanaal. Er zijn geen nieuwe relevante studies bij mensen verschenen.

Singh et al. (2022) onderzochten het effect van chroom-6 op het maag-darm kanaal. Mannelijke muizen werden via drinkwater blootgesteld aan 75 ppm kaliumdichromaat gedurende 14 dagen. Uitgaande van een dagelijkse waterconsumptie van muizen van 4 mL en een lichaamsgewicht van 20 gram, hebben de muizen ongeveer 15 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat gekregen. Deze blootstelling leidde tot histopathologische veranderingen in het ileum en het colon zoals ook eerder beschreven, namelijk verlies van cryptecellen, infiltratie van macrofagen in het ileum en infiltratie van inflammatoire cellen en structurele veranderingen in de colon crypten en een vermindering van mucin secreterende goblet cellen.

Zhu et al. (2021) onderzochten effecten van chroom-6 op de dunne darm. Muizen werden blootgesteld aan 10, 20 of 40 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat via intragastrische administratie (toediening in de maag) gedurende 5 achtereenvolgende dagen. De dieren die 40 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat hadden gekregen, hadden veranderingen in het intestinale weefsel, fracturen van de villi, integriteitsverlies en cytoplasmatische vacuolisatie. Verder vonden de onderzoekers effecten op parameters voor oxidatieve stress.

Conclusie effecten op het maag-darmkanaal

De bevindingen uit beide dierstudies ondersteunen de eerdere bevindingen, namelijk dat orale blootstelling aan chroom-6 (inslikken) kan leiden tot effecten op het darmepitheel. Deze studies geven geen aanwijzingen over irreversibele effecten op het maag-darmkanaal via de inhalatoire route. Deze studies zijn daarom niet besproken met externe deskundigen. De conclusie er zijn geen aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele effecten op het maagdarmkanaal kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.8 Effecten op de lever

Sinds het verschijnen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) zijn vijf nieuwe relevante dierstudies gevonden die het verband hebben bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten van chroom-6 op de lever. Er zijn geen nieuwe relevante studies bij mensen verschenen.

Feng et al. (2020) onderzochten de effecten van chroom-6 als natriumchromaat door muizen via het voer bloot te stellen. Zij gebruikten een dosering van 300 mg/kg voer. De muizen aten ongeveer 100 mg voer per dag, wat dus neerkomt op een dagelijkse dosering van 150 mg/kg lichaamsgewicht. Na een 30-dagen blootstellingsperiode hadden de dieren een verminderde toename van lichaamsgewicht die niet gerelateerd was aan een verminderde voer consumptie of effecten in de lever en darmen. In de lever werd een effect op oxidatieve stress markers (verhoging van MDA, verlaging van CAT en GSH-px activiteit) en leverschade parameters (verhoging van AST) gevonden. Verder werden er histopathologische afwijkingen waargenomen die duiden op leverschade, zoals vacuolisatie van cytoplasma, pyknotic nuclei en chromatine condensatie. In dit onderzoek is een hoge dosering gebruikt om de beschermende effecten van een andere blootstelling te beoordelen.

Saidi, Aouacheri, and Saka (2020) beschrijft een onderzoek waarin mannelijke Wistar ratten gedurende 30 dagen aan een dosering van 15mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat blootgesteld zijn. Ze vonden een verminderde groei en een verhoging van het absolute en relatieve levergewicht. Ze vonden ook effecten op verschillende bloedparameters die gerelateerd konden worden aan leverschade. Deze bevindingen werden bevestigd door histopathologisch onderzoek van de lever (effecten op de hepatocyten, dilataties in het parenchym, endothelitis en infiltratie van leuocyten).

Li et al. (2021) heeft de effecten van kaliumdichromaat onderzocht in muizen die gedurende 30 dagen via de orale route zijn blootgesteld aan 0,25, 0,50 of 1,25 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Na de blootstellingsperiode werden effecten gevonden op bloed glucose concentraties en glucose tolerantie bij de hoogste twee doseringen. Verder werden dosis-gerelateerde effecten gevonden op verschillende markers van leverschade (ALT en AST) die significant verhoogd waren bij de hoogste twee doseringen. Ook werden er effecten gevonden op parameters voor oxidatieve stress en cholesterol. Bij de groep muizen die 0,25 mg/kg lichaamsgewicht per dag kregen, werden deze effecten niet gezien.

Ejoh, Iheagwam, and Olusola (2021) beschrijven een ratten studie waarin de dieren via orale gavage 0,635 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat hebben gekregen. Het is niet duidelijk of dit gedurende een periode van 7 of 21 dagen is gegeven. Na de blootstellingsperiode werden er effecten gevonden op verschillende markers van leverschade (AST, ALT, lever eiwitten, tricycleriden en cholesterol) die gepaard gingen met histopathologische afwijkingen in de lever, zoals cel necrose en verwijding van de sinusoïde en poortader.

Zhang et al. (2023) beschrijft de effecten op de lever van muizen na inhalatie (whole-body) van 150 µg/m³ kaliumdichromaat gedurende 6 uur per dag, 7 dagen per week gedurende 13 weken. De gekozen concentratie was gebaseerd op blootstellingsconcentraties in een fabriek, verhoogd met onzekerheidsfactoren voor variatie binnen en tussen diersoorten. Na de blootstellingsperiode werd de helft van de dieren opgeofferd en de andere helft werd nog 2 weken gehouden voor een herstelperiode, waarna ze werden opgeofferd. Direct na de blootstelling werd een significante verhoging gevonden van markers voor leverschade (onder andere AST en folaat) en histopathologische veranderingen in de lever (infiltratie van ontstekingscellen, en zwelling van hepatocyten). Na een blootstellings-vrije periode werden de effecten op de lever niet gevonden. Dit toont aan dat de levereffecten van voorbijgaande aarde zijn (reversibel), als de blootstelling stopt. Naast de effecten op de lever, zijn ook de effecten op het darmmicrobioom en het metabolisme onderzocht. Deze gegevens geven echter geen relevante informatie voor het risico op ziekten na blootstelling aan chroom-6.

Zhang et al. (2023) rapporteert effecten op de lever na blootstelling via de inhalatoire route bij een concentratie van 150 µg/m³ kaliumdichromaat, wat overeenkomt met 50 µg/m³ chroom-6. In eerdere rapporten (Palmen et al. 2018; Hessel et al. 2020; de Leeuw et al. 2021) zijn studies beschreven waarin levereffecten zijn gevonden bij

een concentratie van 200 µg/m³ chroom-6. Deze studie is daarom besproken met externe experts.

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.

- Er is slechts één dosering getest,
- De dieren in deze studie zijn blootgesteld via whole body inhalatie. Dit zou kunnen betekenen dat er ook orale en dermale blootstelling is geweest. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat er geen verschil met de controle groep is in de hoeveelheden chroom in de faeces, wat laat zien dat de orale blootstelling waarschijnlijk laag was.
- De effecten die gevonden worden in dit onderzoek zijn minimaal. De histopathologische afwijkingen zijn niet ernstig en zouden volgens de experts ook in controle dieren waargenomen kunnen worden. De verhoging van AST is minimaal; bij leverschade wordt normaal gesproken een veel grotere verhoging gezien. Daarnaast daalt AST in de periode na blootstelling.
- Eerdere inhalatiestudies met chroom-6 zijn gedaan met ratten waarbij geen effecten gevonden werden op de lever, ook bij hogere doseringen. Over het algemeen zijn ratten een beter model voor het bestuderen van effecten op de lever, omdat muizen spontaan afwijkingen kunnen hebben in de lever, die niet gerelateerd hoeven te zijn aan een blootstelling.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

De experts concluderen dat er in deze studie een geringe mate van levertoxiciteit gevonden wordt direct na blootstelling, maar dat deze herstelt na het stoppen van de blootstelling. Samen met de negatieve data uit rattenstudies, geven deze resultaten geen aanleiding om de conclusie over nadelige effecten op de lever ten gevolge van chroom-6 blootstelling aan te passen.

Conclusie effecten op de lever

Effecten op de lever in proefdierstudies zijn in de voorgaande RIVM rapporten besproken (Palmen et al. 2018; Hessel et al. 2020; de Leeuw et al. 2021). 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 leveraandoeningen kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

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
Effecten op de lever (Sectie 3.8)					
Zhang et al. 2023	Whole-body inhalatie studie van mannelijke C57BL/6 muizen Blootstelling aan 150 µg/m ³ kaliumdichromaat gedurende 6 uur/dag, 7 dagen per week gedurende 13 weken. Helft van de dieren werd 2 weken na blootstelling onderzocht.	Biochemische parameters in het bloed, histopathologie van de lever, TEM analyse van de lever, lever metabolomics en 16S RNA op bacteriën in de darmen	Verhoging van AST en folaat. Infiltratie van ontstekingscellen en zwelling van hepatocyten. Abnormale mitochondriale structuur Veranderingen in lever metabolieten Verschillen in het microbiom	<ul style="list-style-type: none"> • Er is één dosering getest. • Whole-body blootstelling kan ook leiden tot orale blootstelling, hoewel in deze studie de orale blootstelling waarschijnlijk laag was. • Effecten op de lever zijn minimaal en herstellen in een blootstellingsvrije periode. • Muizen kunnen afwijkingen in de lever hebben die niet gerelateerd zijn aan een blootstelling. Dit maakt muizen een minder geschikt model voor het bestuderen van effecten op de lever. 	Ja
Effecten op de bijniere (Sectie 3.10)					
Savici et al. 2021	Orale chronische studie in mannelijke Wistar ratten. Blootstelling aan kaliumdichromaat via drinkwater (75 ppm) gedurende 3 maanden.	Histopathologie van de bijniere	Veranderingen in de architectuur van de bijniere	<ul style="list-style-type: none"> • Er is één dosering getest. • Ondanks ontbreken van bewijs dat chroom-6 effecten geeft op de bijnier, wordt blootstelling aan chroom-6 in 	Ja

Referentie	Studieopzet	Eindpunten	Bevindingen	Kwaliteitsbeoordeling	Meegenomen in evaluatie
Effecten op de bijnieren (Sectie 3.10)					
	Deel van de dieren werd 1 maand na blootstelling onderzocht.			<p>deze studie wel met dat doel gebruikt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histopathologische bevindingen zijn onduidelijk en de incidenties van waarnemingen worden niet gegeven. • Onduidelijk of er functionele afwijkingen zijn van de bijnieren. 	

3.9 Effecten op de nieren

Sinds het verschijnen van de tweede actualisatie (de Leeuw et al. 2021) zijn er acht nieuwe relevante dierstudies gevonden die het verband hebben bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op de nieren. Er zijn geen nieuwe relevante studies bij mensen verschenen.

Orabi and Shawky (2020) beschrijven een studie waarin mannelijke ratten kaliumdichromaat via het drinkwater kregen (1000 mg/L) gedurende 12 weken. Bij een waterconsumptie van 10 mL voor een dier van 100 gram zou dit betekenen dat de dagelijkse dosering 100 mg/kg lichaamsgewicht is. Dit is een relatief hoge dosering en het is daarom niet onverwacht dat er effecten op de nieren gevonden werden. Deze effecten bestonden uit een verhoging van markers voor nierschade in het bloed (serum ureum, creatinine, glucose, natrium concentraties) en een verhoogde oxidatieve stress reactie, DNA schade en histopathologische afwijkingen in de nier (fibrose en necrose van het tubulaire epitheel).

Yasmin and Hussain (2021) hebben ratten via orale gavage dagelijks 10 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat gegeven gedurende een periode van 1, 14 of 42 dagen. Bij histopathologisch onderzoek werden er effecten gevonden op de nier, namelijk beschadiging van de ruimte van Bowman als gevolg van proliferatie van mesangiumcellen in glomeruli. De effecten na een periode van 42 dagen van blootstelling waren ernstiger dan de effecten na kortere blootstellingsperiodes en ook waren er meer plekken in de nieren aangedaan.

Awoyomi et al. (2021) hebben ratten een eenmalig hoge dosering van 30 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat gegeven. Er is niet vermeld hoe lang de periode tussen blootstelling en sectie was. Bij sectie werden effecten op de antioxidantreactie in de nier en het hart gevonden. Ook werd nierschade geconstateerd door verhoging van creatinine in het bloed en histopathologische afwijkingen. Verder werden ook effecten op de bloeddruk gevonden.

Chorley et al. (2021), Cuevas-Magaña et al. (2022), Estévez-Carmona et al. (2020), Hassan et al. (2021) en Fedala et al. (2022) hebben dieren gedoseerd via de subcutane route met als doel om nierschade te induceren om zo het effect van andere stoffen op het voorkomen van nierschade of het herstel ervan te kunnen beoordelen.

Chorley et al. (2021) gaven de dieren een eenmalige dosering 5 of 15 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat om nierschade te induceren in de proximale tubulus. Dit effect werd ook gevonden tijdens histopathologisch onderzoek.

Cuevas-Magaña et al. (2022) hebben mannelijke Wistar ratten een eenmalige dosering van 15 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat gegeven. Ook hier werden effecten op de nieren gevonden, zoals een verhoogd niergewicht, verstoring van de nierfunctie en histopathologische veranderingen.

Estévez-Carmona et al. (2020) hebben dezelfde dosering van 15 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat aan vrouwelijke Wistar ratten gegeven. Ook hier werden vergelijkbare effecten op de nieren gevonden zoals verhoging van serum creatinine, verminderde glomerulaire filtratie, verhoogde excretie van kalium natrium en glucose.

Hassan et al. (2021) hebben ook 15 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat aan Wistar ratten gegeven om nierschade te induceren. Verhoogde concentraties serum ureum, creatinine en glucose werden gevonden in bloed, naast structurele nierschade.

Fedala et al. (2022) gaven drachtige Wistar ratten 10 mg/kg lichaamsgewicht op de derde dag van de zwangerschap. Deze blootstelling leidde tot veranderingen in biochemische parameters die geassocieerd worden met nierschade (verhoging van urea, creatinine en urinezuur), verhoging van de oxidatieve stress, DNA fragmentatie in nierweefsel en histopathologische veranderingen in de nier.

Conclusie effecten op de nieren

Effecten op de nieren in proefdierstudies zijn in de voorgaande RIVM rapporten besproken (Palmen et al. 2018; Hessel et al. 2020; de Leeuw et al. 2021). De bevindingen in de nieuwe proefdierstudies zijn in lijn met eerdere bevindingen uit proefdierstudies en ondersteunen de eerdere bevindingen, namelijk dat alleen hoge doseringen chroom-6 via de orale route nierschade veroorzaken. Deze route in combinatie met deze doseringen zijn niet relevant voor werkgerelateerde blootstelling op de POMS locaties. De conclusie dat 'er geen overtuigende aanwijzingen gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele nieraandoeningen kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.10 Effecten op de bijnieren

Effecten van chroom-6 op de bijnieren zijn niet eerder gevonden in studies bij mensen of in dierstudies. In de publicatie van Savici et al. (2021) worden effecten van chroom-6 op de bijnieren onderzocht in een dierstudie.

Het doel van deze studie was om de effectiviteit van een antioxidant preparaat in het voorkómen van bijnierschade te onderzoeken. Mannelijke Wistar ratten werden blootgesteld aan kaliumdichromaat via drinkwater (75 ppm) gedurende een periode van 3 maanden. Een deel van de dieren werd direct na de blootstelling onderzocht, een ander deel 1 maand na de laatste blootstelling. Histopathologisch onderzoek liet zien dat er afwijkingen in de bijnieren waren bij de blootgestelde dieren. Het ging hierbij voornamelijk om hypertrofie.

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.

- Er is slechts één dosering getest.

- Opvallend is dat de auteurs blootstelling aan chroom-6 als model gebruiken om bijnierschade te induceren, terwijl er geen literatuur is die beschrijft dat chroom-6 dit effect heeft.
- De histopathologische bevindingen zijn onduidelijk beschreven en de incidenties van de waarnemingen worden niet gegeven. Het is dus onduidelijk wat de ernst van de afwijkingen in de bijniere is. Ook is niet duidelijk of er ook functionele afwijkingen zijn van de bijniere.

Duiding van beschikbare wetenschappelijke gegevens in samenspraak met experts

Dit is tot nu toe de enige publicatie waarin het effect van chroom-6 op nadelige effecten op de bijniere onderzocht is. De studie heeft verschillende tekortkomingen. De studie levert geen overtuigend bewijs voor het veroorzaken van nadelige gezondheidseffecten van chroom-6 op de bijniere. De conclusie is daarom dat 'er geen overtuigende aanwijzingen gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 irreversibele bijniereandoeningen kan veroorzaken bij mensen'.

3.11 Effecten op het bloed

Sinds het verschijnen van de eerste actualisatie (Hessel et al. 2020) is er één nieuwe relevante dierstudie gevonden die het verband heeft bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op het bloed. Er zijn geen nieuwe relevante studies bij mensen verschenen.

Ejoh, Iheagwam, and Olusola (2021) (zie ook effecten op de lever) beschrijven een studie waarin ratten via orale gavage 0,635 mg/kg lichaamsgewicht kaliumdichromaat hebben gekregen. Het is niet duidelijk of dit gedurende een periode van 7 of 21 dagen is gegeven. Na de blootstellingsperiode werd een verhoging van het aantal witte bloedcellen gevonden, een verlaging van het hemoglobine-gehalte en een verlaging in packed cell volume en mean corpuscular hemoglobin concentration.

Conclusie effecten op het bloed

Effecten op het bloed in proefdierstudies zijn in de voorgaande RIVM rapporten besproken (Hessel et al. 2020; Palmen et al. 2018). De bevindingen in deze nieuwe proefdierstudie 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 effecten op het bloed kan veroorzaken bij mensen' blijft staan.

3.12 Effecten op hart en bloedvaten

Sinds het verschijnen van de eerste actualisatie (Hessel et al. 2020) is er één nieuwe relevante studie bij mensen verschenen die het verband heeft bestudeerd tussen blootstelling aan chroom-6 en effecten op hart en bloedvaten. Er zijn geen nieuwe relevante dierstudies verschenen.

Qian et al. (2022) beschrijven een case-control studie onder lassers en niet-lassers in een fabriek in Wuhan. De case-groep bestond uit 138 patiënten met hoge bloeddruk en de controlegroep bestond uit

vergelijkbare personen zonder hoge bloeddruk. Door middel van persoonlijke blootstellingsmetingen werd de blootstelling aan diverse metalen vastgesteld en ingedeeld in 5 blootstellingsniveaus. De publicatie beschrijft niet of specifiek chroom-6 of totaal chroom gemeten is. Er werd een lineaire associatie gevonden tussen blootstelling aan chroom (en andere metalen) en het risico op hoge bloeddruk. Het is echter niet duidelijk of hoge bloeddruk ontstaan is door blootstelling op de werkplek of door andere bronnen, of mogelijk al bestond voorafgaand aan de werkzaamheden. In deze studie is niet gekeken naar reversibiliteit van de effecten.

Conclusie effecten op hart en bloedvaten

Effecten op het hart en bloedvaten zijn in de voorgaande RIVM rapporten besproken (Palmen et al. 2018; Hessel et al. 2020). De bevindingen in deze studie bij mensen is in lijn met eerdere bevindingen uit studies bij mensen en proefdierstudies. De conclusie 'er geen overtuigende aanwijzingen gevonden zijn in de huidige wetenschappelijke studies bij mensen en dieren dat blootstelling aan chroom-6 hart- en vaatziekten kunnen 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 aanpassing van de conclusies die het RIVM had getrokken op basis van zijn eerdere onderzoek (de Leeuw et al. 2021).

Er is een aantal ziekten voor het eerst onderzocht en beschreven in de literatuur, namelijk speekselklierkanker, zaadbalkanker bij het nageslacht, leukemie bij nageslacht en bijnieraandoeningen. Deze vallen na de evaluatie allemaal onder de categorie "geen of geen overtuigende aanwijzingen". De hierboven genoemde drie vormen van kanker vallen onder "andere dan bovengenoemde typen kanker" en staan daarom niet apart benoemd in onderstaande conclusies.

Op basis van deze en eerdere actualisaties zijn de conclusies van het RIVM:

- 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 strottenhoofd kanker **te kunnen veroorzaken** bij mensen.
- Het is **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 genoemd in één van de andere categorieën, dunnedarmkanker, 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, bijnieraandoeningen, 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.

5 Referenties

- Ahmadi, S., M. Guth, A. Coste, L. Bouaoun, A. Danjou, M. Lefevre, B. Dananché, D. Praud, M. Van Tongeren, L. Bujan, O. Pérol, J. Schüz, B. Charbotel, B. Fervers, and A. Olsson. 2022. 'Paternal Occupational Exposure to Heavy Metals and Welding Fumes and Testicular Germ Cell Tumours in Sons in France', *Cancers*, 14.
- Alinaghi, F., J. P. Thyssen, C. Zachariae, and J. D. Johansen. 2021. 'No immediate effect of regulatory reduction of chromium in leather among adult patients with chromium allergy', *Contact Dermatitis*, 85: 514-22.
- Andrew, A., J. Zhou, J. Gui, X. Shi, M. Li, A. Harrison, B. Guetti, R. Nathan, T. Butt, D. Peipert, M. Tischbein, E. P. Pioro, E. Stommel, and W. Bradley. 2022. 'ALS risk factors: Industrial airborne chemical releases', *Environmental Pollution*, 295.
- Artounian, K., and D. Hamann. 2021. 'Handheld x-ray fluorescence spectroscopy evaluation of leather chromium and cobalt', *Occupational medicine (Oxford, England)*, 71: 298-300.
- Awoyomi, O. V., Y. D. Adeoye, A. A. Oyagbemi, T. O. Ajibade, E. R. Asenuga, I. T. Gbadamosi, B. S. Ogunpolu, O. O. Falayi, F. O. Hassan, T. O. Omobowale, O. A. Arojoye, O. E. Ola-Davies, A. B. Saba, A. A. Adedapo, O. O. Oguntibeju, and M. A. Yakubu. 2021. 'Luteolin mitigates potassium dichromate-induced nephrotoxicity, cardiotoxicity and genotoxicity through modulation of Kim-1/Nrf2 signaling pathways', *Environmental Toxicology*, 36: 2146-60.
- Bashandy, S. A. E., H. Ebaid, J. Al-Tamimi, O. A. H. Ahmed-Farid, E. A. Omara, and I. M. Alhazza. 2021. 'Melatonin Alleviated Potassium Dichromate-Induced Oxidative Stress and Reprotoxicity in Male Rats', *BioMed Research International*, 2021.
- 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.
- Behrens, T., C. Ge, R. Vermeulen, B. Kendzia, A. Olsson, J. Schüz, H. Kromhout, B. Pesch, S. Peters, L. Portengen, P. Gustavsson, D. Mirabelli, P. Guénel, D. Luce, D. Consonni, N. E. Caporaso, M. T. Landi, J. K. Field, S. Karrasch, H. E. Wichmann, J. Siemiatycki, M. E. Parent, L. Richiardi, L. Simonato, K. H. Jöckel, W. Ahrens, H. Pohlabeln, G. Fernández-Tardón, D. Zaridze, J. R. McLaughlin, P. A. Demers, B. Świątkowska, J. Lissowska, T. Pándics, E. Fabianova, D. Mates, V. Bencko, L. Foretova, V. Janout, P. Boffetta, B. Bueno-de-Mesquita, F. Forastiere, K. Straif, and T. Brüning. 2022. 'Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY)', *International Journal of Cancer*.

- Binazzi, A., C. Mensi, L. Miligi, D. Di Marzio, J. Zajacova, P. Galli, A. Camagni, R. Calisti, A. Balestri, S. Murano, S. Piro, A. D'errico, M. Bonzini, S. Massacesi, D. Sorasio, and A. Marinaccio. 2021. 'Exposures to iarc carcinogenic agents in work settings not traditionally associated with sinonasal cancer risk: The experience of the italian national sinonasal cancer registry', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18.
- Chorley, B. N., H. Ellinger-Ziegelbauer, M. Tackett, F. J. Simutis, A. H. Harrill, J. McDuffie, E. Atabakhsh, R. Nassirpour, L. O. Whiteley, J. F. Léonard, G. K. Carswell, E. Harpur, C. L. Chen, and J. C. Gautier. 2021. 'Urinary miRNA Biomarkers of Drug-Induced Kidney Injury and Their Site Specificity within the Nephron', *Toxicological Sciences*, 180: 1-16.
- Cuevas-Magaña, M. Y., C. C. Vega-García, J. C. León-Contreras, R. Hernández-Pando, C. Zazueta, and W. R. García-Niño. 2022. 'Ellagic acid ameliorates hexavalent chromium-induced renal toxicity by attenuating oxidative stress, suppressing TNF- α and protecting mitochondria', *Toxicology and Applied Pharmacology*, 454.
- de Leeuw, V.C., E. V. S. Hessel, J. Ezendam, A. H. Piersma, and S. P. den Braver-Sewradj. 2021. 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6: Tweede actualisatie van de wetenschappelijke literatuur', *RIVM Bilthoven*, 2021-0176.
- Ding, J. J., C. Jiao, Y. L. Qi, H. X. Guo, Q. Q. Yuan, Y. N. Huang, J. Q. Han, X. Y. Ma, and J. Xu. 2022. 'New insights into the reverse of chromium-induced reprotoxicity of pregnant mice by melatonin', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 238.
- Ejoh, S. A., F. N. Iheagwam, and A. O. Olusola. 2021. 'Potassium dichromate-induced hepato- And hematotoxicity in rats: Nutritive composition and ameliorative role of acacia nilotica L. Leaf', *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 16.
- Estévez-Carmona, M. M., A. Salazar-Gómez, S. S. Pablo-Pérez, R. G. Enríquez, and M. E. Meléndez-Camargo. 2020. 'Time Course of the Protective Effect of Decoction of Selaginella lepidophylla in Chromium VI-Induced Nephrotoxicity in Rats', *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30: 854-58.
- Fedala, A., O. Adjroud, O. Bennoune, S. Abid-Essefi, A. Foughalia, and R. Timoumi. 2022. 'Nephroprotective Efficacy of Selenium and Zinc Against Potassium Dichromate-Induced Renal Toxicity in Pregnant Wistar Albino Rats', *Biological Trace Element Research*.
- Feng, P., Z. Ye, H. Han, Z. Ling, T. Zhou, S. Zhao, A. K. Virk, A. Kakade, A. E. F. Abomohra, M. M. El-Dalatony, E. S. Salama, P. Liu, and X. Li. 2020. 'Tibet plateau probiotic mitigates chromate toxicity in mice by alleviating oxidative stress in gut microbiota', *Communications biology*, 3: 242.
- Galarneau, J. M., J. Beach, and N. Cherry. 2022. 'Pregnancy Outcome in Women Exposed to Metal Fume in Welding: A Canadian Cohort Study', *Annals of Work Exposures and Health*, 66: 1099-110.
- Gregoriou, S., P. Anagnostou, S. Mastrafsi, E. Platsidaki, A. Tsimpidakis, E. Chatzidimitriou, G. Kontochristopoulos, A. Katoulis, E. Nicolaidou, A. Stratigos, and D. Rigopoulos. 2022. 'Occupational contact allergy of construction workers in Greece: Trends during 2009–2018', *Contact Dermatitis*, 86: 34-39.

- Hassan, M. H., D. A. A. M. Zaghloul, M. A. Mahmoud, Z. N. Abdel-Moaty, and R. Toghan. 2021. 'Protective effect of lactoferrin against chromium induced adverse renal changes in rats: Oxidative stress theory', *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 17: 181-91.
- Hessel, E.V.S., S. den Braver, J. Ezendam, Y.C.M. Staal, A.H. Piersma, N. Palmén, V. van de Weijger, 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.
- 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.
- Kumar, S., Priyaranjan, D. Basak, B. Dasgupta, S. Nastaran Quazi, and A. Kumar. 2022. 'Oral health status and treatment needs of chromium mine workers in India', *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 26: 172-77.
- Leroyer, A., H. Gomajee, R. Leroy, M. Mazzuca, B. Leleu, and C. Nisse. 2022. 'Cancer mortality and chemical exposure in a retrospective zinc and lead smelter cohort: A 48-year follow-up', *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 242: 113955.
- Li, X., S. He, J. Zhou, X. Yu, L. Li, Y. Liu, and W. Li. 2021. 'Cr (VI) induces abnormalities in glucose and lipid metabolism through ROS/Nrf2 signaling', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 219.
- Lyapina, M., T. Kundurjiev, and K. Lyubomirova. 2021. 'Contact sensitization to metals among dental technician students in bulgaria in relation to the duration of their educational exposure', *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 27: 3835-41.
- Mohamed, N. R., T. M. Badr, and M. R. Elnagar. 2021. 'Efficiency of curcumin and chitosan nanoparticles against toxicity of potassium dichromate in Male mice', *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 13: 14-23.
- Navin, A. K., M. M. Aruldhas, S. Navaneethabalakrishnan, K. Mani, F. M. Michael, N. Srinivasan, and S. K. Banu. 2021. 'Prenatal exposure to hexavalent chromium disrupts testicular steroidogenic pathway in peripubertal F1 rats', *Reproductive Toxicology*, 101: 63-73.
- Onyije, F. M., A. Olsson, F. Erdmann, C. Magnani, E. Petridou, J. Clavel, L. Miligi, A. Bonaventure, D. Ferrante, S. Piro, S. Peters, R. Vermeulen, H. Kromhout, and J. Schüz. 2022. 'Parental occupational exposure to combustion products, metals, silica and asbestos and risk of childhood leukaemia: Findings from the Childhood Cancer and Leukaemia International Consortium (CLIC)', *Environment International*, 167.
- Orabi, S. H., and S. M. Shawky. 2020. 'Ameliorative effects of grape seed oil on chromium-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats Blažilni učinki olja grozdnih PEŠk pri toksični obremenitvi ledvic ter vpliv na oksidativni stres podgan, povzročen s kromom', *Slovenian Veterinary Research*, 57: 123-31.

- Özkaya, E., and M. S. Elinç Aslan. 2021. 'Occupational allergic contact dermatitis: A 24-year, retrospective cohort study from Turkey', *Contact Dermatitis*, 85: 503-13.
- Padula, A. M., C. Ma, H. Huang, R. Morello-Frosch, T. J. Woodruff, and S. L. Carmichael. 2021. 'Drinking water contaminants in California and hypertensive disorders in pregnancy', *Environmental Epidemiology*.
- Pal, S. 2021. 'Oleanolic acid, a prospective protective agent against brain energy metabolism and oxidative dysfunctions following hexavalent chromium exposure in mice', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 14: 126-35.
- 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.
- Qian, H., G. Li, Y. Luo, X. Fu, S. Wan, X. Mao, W. Yin, Z. Min, J. Jiang, G. Yi, and X. Tan. 2022. 'Relationship between Occupational Metal Exposure and Hypertension Risk Based on Conditional Logistic Regression Analysis', *Metabolites*, 12.
- Rahimimoghadam, S., M. N. Layegh Tizabi, N. Khanjani, M. Emkani, and A. Ganjali. 2022. 'Carcinogenic risk assessment and changes in Spirometric indices in casting and welding workers exposed to Metal fumes', *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 23: 2743-48.
- Ro, E., V. Vu, and Y. Wei. 2022. 'Ambient air emissions of endocrine-disrupting metals and the incidence of hormone receptor- and HER2-dependent female breast cancer in USA', *Medical Oncology*, 39.
- Saidi, M., O. Aouacheri, and S. Saka. 2020. 'Protective effect of curcuma against chromium hepatotoxicity in rats L'effet protecteur de curcuma contre l'hépatotoxicité du chrome chez les rats', *Phytotherapie*, 18: 148-55.
- Salama, A., and R. Elgohary. 2021. 'L-carnitine and Co Q10 ameliorate potassium dichromate -induced acute brain injury in rats targeting AMPK/AKT/NF- κ B', *International Immunopharmacology*.
- Saleh, E. M., G. M. Hamdy, and R. E. Hassan. 2022. 'Neuroprotective effect of sodium alginate against chromium-induced brain damage in rats', *PLoS ONE*, 17.
- Salem, H. F., G. A. Moubarak, A. A. Ali, A. A. A. Salama, and A. H. Salama. 2022. 'Budesonide-Loaded Bilosomes as a Targeted Delivery Therapeutic Approach Against Acute Lung Injury in Rats', *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Savici, J., R. T. Cristina, D. Brezovan, I. Radulov, C. Balta, O. M. Boldura, and F. Muselin. 2021. 'Aronia melanocarpa Ameliorates Adrenal Cytoarchitecture Against the Hexavalent Chromium-Induced Injury', *Biological Trace Element Research*, 199: 2936-44.
- Schubert, S., A. Bauer, U. Hillen, T. Werfel, J. Geier, and R. Brans. 2021. 'Occupational contact dermatitis in painters and varnishers: Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2000 to 2019', *Contact Dermatitis*, 85: 494-502.

- Seçin, I., M. J. M. Uijen, C. M. L. Driessen, C. M. L. van Herpen, and P. T. J. Scheepers. 2021. 'Case Report: Two Cases of Salivary Duct Carcinoma in Workers With a History of Chromate Exposure', *Frontiers in Medicine*, 8.
- Shang, N., L. Zhang, S. Wang, T. Huang, Y. Wang, X. Gao, S. Xu, J. Zhang, L. Zhang, Q. Niu, and Q. Zhang. 2021. 'Increased aluminum and lithium and decreased zinc levels in plasma is related to cognitive impairment in workers at an aluminum factory in China: A cross-sectional study', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 214.
- Singh, D. P., S. K. Yadav, K. Patel, S. Patel, G. P. Patil, V. Bijalwan, G. Singh, R. Palkhade, K. K. Kondepudi, R. K. Boparai, M. Bishnoi, and S. Das. 2022. 'Short-term trivalent arsenic and hexavalent chromium exposures induce gut dysbiosis and transcriptional alteration in adipose tissue of mice', *Molecular Biology Reports*.
- Sivakumar, K. K., J. A. Stanley, J. C. Behlen, L. Wuri, S. Dutta, J. Wu, J. A. Arosh, and S. K. Banu. 2022. 'Inhibition of Sirtuin-1 hyperacetylates p53 and abrogates Sirtuin-1-p53 interaction in Cr(VI)-induced apoptosis in the ovary', *Reproductive Toxicology*, 109: 121-34.
- Tripathi, S., S. Fhatima, D. Parmar, D. P. Singh, S. D. Mishra, R. Mishra, and G. Singh. 2022. 'Therapeutic effects of CoenzymeQ10, Biochanin A and Phloretin against arsenic and chromium induced oxidative stress in mouse (*Mus musculus*) brain', *3 Biotech*, 12.
- US Environmental Protection Agency. 2022. 'U.S. EPA. IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium (External Review Draft, 2022)', *U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-22/191, 2022*.
- Wu, L., F. Cui, J. Ma, Z. Huang, S. Zhang, Z. Xiao, J. Li, X. Ding, and P. Niu. 2022. 'Associations of multiple metals with lung function in welders by four statistical models', *Chemosphere*, 298.
- Wuri, L., J. A. Arosh, J. Z. Wu, and S. K. Banu. 2022. 'Exposure to hexavalent chromium causes infertility by disrupting cytoskeletal machinery and mitochondrial function of the metaphase II oocytes in superovulated rats', *Toxicology Reports*, 9: 219-29.
- Yasmin, N., and MdS Hussain. 2021. 'Histopathological changes in the kidney of albino rat due to chromium and the amelorative role of α -tocopherol', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15: AC05-AC08.
- Zahedi, A., M. S. Hassanvand, N. Jaafarzadeh, A. Ghadiri, M. Shamsipour, and M. G. Dehcheshmeh. 2021. 'Effect of ambient air PM2.5-bound heavy metals on blood metal(loid)s and children's asthma and allergy pro-inflammatory (IgE, IL-4 and IL-13) biomarkers', *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68.
- Zhang, Y., C. Long, G. Hu, S. Hong, Z. Su, Q. Zhang, P. Zheng, T. Wang, S. Yu, and G. Jia. 2023. 'Two-week repair alleviates hexavalent chromium-induced hepatotoxicity, hepatic metabolic and gut microbial changes: A dynamic inhalation exposure model in male mice', *Science of the Total Environment*, 857.

- Zhang, Y., Z. Su, G. Hu, S. Hong, C. Long, Q. Zhang, P. Zheng, T. Wang, S. Yu, F. Yuan, X. Zhu, and G. Jia. 2022. 'Lung function assessment and its association with blood chromium in a chromate exposed population', *Science of the Total Environment*, 818.
- Zhu, Y., L. Wang, X. Yu, S. Jiang, X. Wang, Y. Xing, S. Guo, Y. Liu, and J. Liu. 2021. 'Cr(VI) promotes tight joint and oxidative damage by activating the Nrf2/ROS/Notch1 axis', *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 85.
- Zock, J.P., K.J. Rijs, S. Peters, J.J. Vlaanderen, and S. P. den Braver-Sewradj. 2023. 'Meta-analyse van epidemiologische studies naar de relatie tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en vijf vormen van kanker', *RIVM Bilthoven*, RIVM Rapport 2023-0269.

Bijlage 1 Geraadpleegde experts

Experts betrokken bij expertconsultaties tijdens de actualisatie 2023.

Naam	Expertconsultatie	Affiliatie
Prof. dr. M. van den Berg	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit Utrecht
Dr. M. Derikx	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) / Radboudumc
Prof. dr. C.M.L. van Herpen	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	Radboudumc
Prof. dr. ir. J. Kromhout	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	IRAS, Universiteit Utrecht
Prof. dr. ir. F. van Leeuwen	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	Nederlands Kanker Instituut / Vrije Universiteit MC (VUMC)
Prof. dr. M.A.W. Merkx	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	Integraal Kankercentrum Nederland / Radboudumc
Dr. T. Pal	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	Consultant, voormalig NCvB / Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid
Dr. S. Peters	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	IRAS, Universiteit Utrecht
Drs. K. Rijs	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023)	RIVM
Prof. dr. G.J. Mulder	Carcinogene effecten, systemische effecten (beide consultaties d.d. 11 april 2023)	Universiteit Leiden
Prof. dr. R. Woutersen	Carcinogene effecten, systemische effecten (beide consultaties d.d. 11 april 2023)	Wageningen University & Research, TNO Quality of Life
Ir. P.M.J. Bos	Carcinogene effecten, systemische effecten (beide consultaties d.d. 11 april 2023), effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 25 april 2023)	RIVM
Dr. J. Zock	Carcinogene effecten (consultatie d.d. 11 april 2023), effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 25 april 2023)	RIVM
Dr. N. Roeleveld	Effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 25 april 2023)	Radboudumc
Dr. P.J.J.M. Weterings	Effecten op reproductie en prenatale ontwikkeling (consultatie d.d. 25 april 2023)	Weterings Consultancy BV

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

september 2023

De zorg voor morgen
begint vandaag