

Gezondheidsraad

t.a.v. dr. G.B. van der Voet

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Zoetermeer, 13 juni 2016

Geachte heer van der Voet,

Koninklijke Metaalunie en FME hebben 3 onafhankelijke deskundigen het OCR over Chroom VI laten beoordelen. In de bijlage treft u de drie beoordelingen van het Radboud UMC, Ceasar Consult en Industox aan van uw openbaar concept rapport Chroom VI verbindingen van december 2015. Hieronder geven wij u puntsgewijs aan wat onze grootste bezwaren zijn tegen het rapport en sluiten af met een conclusie hierover.

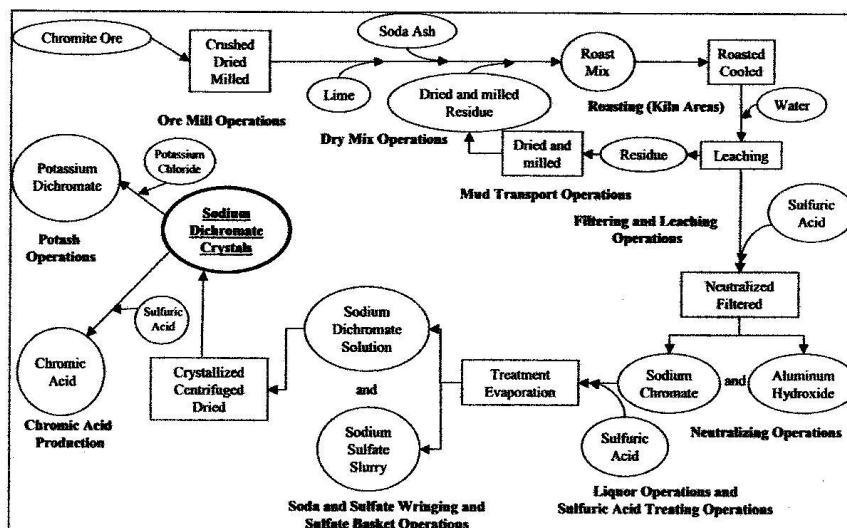
1. Keuze van de studies
2. Kwaliteit van de studies
3. Geldigheid van de advieswaarde voor alle Cr VI verbindingen ongeacht oplosbaarheid
4. Werkingsmechanisme

1. Keuze van studies

Door Radboud UMC wordt helder aangegeven dat lang niet alle beschikbare literatuur is gebruikt door de Gezondheidsraad bij het opstellen van de OCR. Ook wordt de stelling dat sinds 1998 geen nieuwe dierexperimentele gegevens over CR VI zijn gepubliceerd weerlegd.

Ook Industox wijst op een (recente) publicatie over het Painesville cohort waaruit blijkt dat Cr VI een lagere carcinogene potentie heeft dan tot nu toe werd aangenomen.

Door de Gezondheidsraad zijn een uitsluitend studies geselecteerd die plaats hebben gevonden bij Amerikaanse chromaatproductiebedrijven. Er wordt geen rekening gehouden met blootstelling aan andere stoffen terwijl dat zeker relevant is gezien onderstaand schema. Industox constateert dat het heel plausibel is dat in de chromaatproductie de stof Cr VI niet als enige stof verantwoordelijk gesteld kan worden voor het risico op longkanker. Met deze co-exposure is geen rekening gehouden.



Dit schema wordt verder uitgewerkt in het commentaar van Industox.

Verder wekt het verbazing dat de Gezondheidsraad andere studies selecteert dan de Duitse AGS en de Europese SCOEL. Dat geeft de wetenschappelijke onzekerheid aan over de juiste brongegevens en leidt tot onduidelijkheid voor (internationaal) opererende bedrijven. Welke organisatie heeft er gelijk?

Verder wordt aangegeven door Ceasar dat de GR commissie de indruk wekt dat zij veel waarde hecht aan de kwaliteit van epidemiologische studies waarop een risicobeoordeling wordt gebaseerd, maar tegelijkertijd verzuimt om een kwaliteitsbeoordeling uit te voeren van de door de commissie gebruikte en door Seidler et al. uit 2013 geselecteerde, 5 epidemiologische studies. De GR commissie heeft nagelaten de blootstellingsbeoordeling in deze studies te toetsen aan de 5 kwaliteitscriteria die eerder door de Gezondheidsraad zelf zijn opgesteld voor de selectie van cohortstudies in het kader van asbest. Dit zou alsnog moeten plaatsvinden.

## 2. Kwaliteit van de studies

Op de kwaliteit van de door de Gezondheidsraad geselecteerde studies valt veel af te dingen. Allereerst zijn de historische blootstellingsschattingen, zoals een onderzoeker aangaf, zeer dun. Er wordt een inschatting gemaakt van de persoonlijke / functieblootstelling op basis van meetgegevens van kortdurende stationaire meetgegevens waarbij andere monsternamen apparatuur werd gebruikt dan tegenwoordig wordt voorgeschreven. Deze gegevens zijn te onbetrouwbaar om hiervoor te gebruiken.

Alledrie de onderzoekers geven aan dat het bepalen van Cr VI analytisch een moeilijke meting is die zeer gevoelig is voor verstoringen. In de door de GR commissie gebruikte onderzoeken, bij chromaatplants, waren deze verstoringen in grote mate aanwezig. Daarbij werd totaal Cr bepaald waarvan de Cr VI waarde werd afgeleid.

Het mag duidelijk zijn dat hierdoor grote fouten optreden en dergelijke meetresultaten zijn ons inziens ongeschikt om te gebruiken als onderbouwing in uw OCR.

Verder wordt er door Industox op gewezen dat in één van de sleutelstudies (het Painesville cohort) die als bron heeft gefungeerd voor het advies slechts van 41% van de cohort informatie over roken bekend was. Ook dit leidt tot een onjuiste dosis-respons inschatting.

### 3. Geldigheid van de advieswaarde voor alle Cr VI verbindingen ongeacht oplosbaarheid

In uw OCR wordt geen onderscheid gemaakt in de oplosbaarheid van Cr VI verbindingen. Dit is afwijkend van wat tot op heden gebruikelijk was en de keuze wordt niet onderbouwd. Door SCOEL werd in hun rapport onderscheid gemaakt tussen slecht oplosbare en goed oplosbare CR VI verbindingen. De Gezondheidsraad heeft dit zonder wetenschappelijke onderbouwing verworpen en gaat er kennelijk vanuit dat alle CR VI verbindingen dezelfde carcinogeniteit hebben. In uw OCR geeft u overigens aan dat er waarschijnlijk wel verschil is in carcinogeniteit in relatie tot oplosbaarheid (blz. 16) maar laat dit verder liggen.

Gezien de keuze van studies, alleen chromaat plants, is de door u voorgestelde advieswaarde strikt genomen alleen van toepassing voor die omgeving. Door u wordt geen onderbouwing gegeven waarom het verantwoord is de "scope" van deze advieswaarde te verbreden voor de gehele industrie.

### 4. Werkingsmechanisme

Alle door ons geconsulteerde wetenschappers geven aan dat er sterke aanwijzingen zijn voor een niet-stochastisch werkingsmechanisme en daarmee voor de aanwezigheid van een drempelwaarde. In uw OCR gaat u uit van een stochastisch werkingsmechanisme zonder dit verder te onderbouwen of uit te werken. Dit is een groot gemis in uw OCR. Radbout UMC geeft helder aan dat er meer gegevens pleiten voor een niet-stochastisch werkingsmechanisme dan andersom. Met name de door u niet meegenomen recente dierstudies geven veel nieuwe inzichten die, zoals Radbout UMC dat formuleert, nopen tot herziening van een eerder verondersteld stochastisch werkingsmechanisme.

### Conclusie

Het huidige OCR over Chroom VI is ongeschikt voor het vaststellen van een betrouwbare, onderbouwde advieswaarde voor CR VI in chromaatplants of voor de gehele industrie. Er wordt teveel uitgegaan van aannames en deze worden te weinig onderbouwd. Het OCR zou grondig herschreven moeten worden. Echter, gezien de recente Europese ontwikkelingen staat Nederland, verwoord door minister Asscher op de Europese conferentie Preventing work-related cancer, conference on carcinogens, een Europese aanpak voor. Dit leidde tot de indiening van een lijst met bindende grenswaarden voor 13 carcinogene stoffen waaronder Chroom VI. Er is dus geen noodzaak meer om het OCR voor Chroom VI te herschrijven. FME en Koninklijke Metaalunie vinden dat Europa moet streven naar geharmoniseerde Europese grenswaarden.

Met vriendelijke groet.

J. van der Werken, Koninklijke Metaalunie

C.J. Halm, FME

cc. SZW Esther de Kleuver (email [edkleuver@minszw.nl](mailto:edkleuver@minszw.nl))

**Radboud university medical center**  
Health Evidence

133  
Dr. G.B. van der Voet  
Gezondheidsraad  
PO Box 16052  
2500 BB Den Haag

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen  
Huispost 133  
Geert Grooteplein Noord 21  
Radboudumc hoofdingang, route 131  
T (024) 361 68 78  
T (024) 361 01 91

Afdelingshoofd a.i.:  
Prof. dr. Bart Kiemeneij  
[www.radboudumc.nl/healthevidence](http://www.radboudumc.nl/healthevidence)

Datum	Ons kenmerk	Pagina	KvK 41055629/4
10 mei 2016	161901PSa	1 van 8	

Uw kenmerk	Contactpersoon
161901PS	Paul T.J. Scheepers

Onderwerp  
Commentaar op conceptrapport chroom VI-verbindingen

Geachte dr. G.B. van der Voet,

Koninklijke Metaalunie en FME en hebben mij gevraagd een analyse uit te voeren met betrekking tot het openbaar conceptrapport (OCR) "*Chroom VI-verbindingen – beoordeling van de carcinogeniteit*". Deze analyse heb ik in samenwerking met drs. I.B. Ottenbros uitgevoerd. De opdrachtgever heeft geen invloed gehad op de inhoud van dit advies.

In onderstaande tekst zal eerst het bronnenonderzoek voor humane en proefdierdata worden besproken (1 en 2). Vervolgens zal worden ingegaan op het veronderstelde werkingsmechanisme en de gevolgen die dit heeft voor de afleiding van een voorstel voor een gezondheidskundige grenswaarde (3). Aan dit briefadvies zijn drie bijlagen toegevoegd. In bijlage 1 zijn meer specifieke inhoudelijke commentaren, alsmede gebruikte terminologie, taalgebruik, taalfouten en verwijfsouten opgenomen. In Bijlage 2 zijn de resultaten van bronnenonderzoek (zoals besproken onder 1. en 2.) opgenomen. De door ons geraadpleegde bronnen staan in Bijlage 3. In dit document wordt om praktische redenen gesproken over hexavalente chroomverbindingen (HCV) en trivalente chroomverbindingen (TCV).

## 1. Bronnenonderzoek humane data

De Gezondheidsraad stelt alle relevante literatuur tot november 2015 in overweging te hebben genomen. Het is niet duidelijk of dit alleen gebaseerd is op reeds uitgevoerde evaluaties van AGS, NIOSH en SCOEL of dat aanvullend gepubliceerde bronnen zijn geraadpleegd en beoordeeld. Omdat de GBBS voor haar advies de studie van Seidler et al. (2013) heeft geselecteerd, hebben wij voor de periode januari 1947 – November 2015 in bibliografische zoeksystemen (Pubmed, Web of Science, Medline, Excerpta Medica, Scopus en Google Scholar) gezocht naar relevante bronnen met dezelfde combinatie van zoektermen die Seidler et al. hebben gebruikt: *(work\*[TW] OR works\*[TW] OR work'\*[TW] OR worka\*[TW] OR worke\*[TW] OR workg\*[TW] OR worki\*[TW] OR workl\*[TW] OR workp\*[TW] OR occup\* OR employ\*) AND (chrome\* OR*



*chromate\* OR chromium\*) AND (cancer OR neoplasm\* OR tumour OR tumor OR carcinog\*) AND (cohort\* OR case-control OR case-referent OR case-cohort OR evaluation OR longitudinal\* OR follow\* OR mortality OR inciden\*)*. Dit leverde 1034 unieke publicaties op, waarvan op basis van titel 207 publicaties naar ons oordeel mogelijk voldoende relevant zijn om bij het advies van de Gezondheidsraad te betrekken, aangezien ze nog niet zijn vermeld in de literatuurlijst van het OCR (zie bijlage 2).

## 2. Bronnenonderzoek dierexperimentele data

Op pagina 16 regel 21 wordt gesteld dat er sinds het verschijnen van het GBBS advies in 1998 geen nieuwe doorslaggevende dierexperimentele gegevens over chroom VI-verbindingen zijn gepubliceerd. In de periode 1998 tot en met november 2015, hebben wij in bovengenoemde databases 581 unieke publicaties gevonden op basis van de volgende combinatie van zoektermen: *exposure AND (chrome\* OR chromate\* OR chromium\*) AND (cancer OR neoplasm\* OR tumour OR tumor OR carcinog\*) AND (animal\* OR rodent\* OR rat OR rats OR mice OR mouse OR murine OR in vivo)*. Op basis van titel zijn hieruit 99 relevante publicaties geselecteerd die niet waren opgenomen in de literatuurlijst van het OCR. Deze dierexperimentele studies zijn vervolgens in meer detail doorgenomen op mogelijke relevantie voor de beoordeling van carcinogeniteit van HCV (zie hieronder).

## 3. Werkingsmechanisme

We hebben geen bewijs kunnen vinden voor een directe interactie van hexavalent chroomverbindingen (HCV) met DNA in chroom-blootgestelde populaties. Het bestaan van dergelijke DNA-adducten is wel voorspeld in cel-vrije systemen (Arakawa *et al.*, 2012), maar uit *in vitro* testen met human cellijnen bleek dat HCV niet zelf reageren met DNA; wel TCV die juist worden gezien als producten van detoxificatie (Zhitkovich *et al.*, 1996). Er zijn tot op heden ook geen hexavalent chroomhoudende DNA of eiwit adducten aangetoond in *in vivo* analyse van longweefsel van blootgestelde gezonde personen of door analyse van materiaal dat is verkregen van overleden kankerpatiënten, hoewel de waarde van deze humane data wordt onderkend (Shayer *et al.*, 2004; IARC, 2012). Dat dit bewijs in een periode van bijna 20 jaar (sinds het verschijnen van het vorige Gezondheidsraad advies uit 1998) nog niet is gevonden spreekt niet voor een stochastisch werkingsmechanisme van HCV. In plaats daarvan is in deze periode wel steeds meer bewijs gevonden dat andere *indirecte* mechanismen een veel belangrijker rol lijken te spelen.

In de tekst van het OCR haalt de Gezondheidsraad bij de discussie over het werkingsmechanisme op pagina 7 van het OCR slechts twee bronnen aan (Proctor *et al.*, 2014 en IARC 2012) en komt dan tot haar conclusie. De studie van Proctor *et al.* onderbouwt onze visie dat de meest beschreven mechanismen wijzen op het belang van indirecte niet-stochastische werkingsmechanismen, terwijl in de IARC classificatie ook vooral studies worden aangehaald die ingaan op het ontstaan van DNA-schade die verloopt via een indirect mechanisme. Dat het mechanisme mogelijk niet-stochastisch is, wordt verder onderbouwd in studies die na de evaluaties door Proctor *et al.* en IARC nog zijn verschenen of niet zijn meegenomen in deze evaluaties. Wij noemen er hier een paar:

- a) Ascorbaat, glutathion en andere thiolen zoals histidine en cysteïne treden op als reductant (donoren van elektronen) die HCV inactiveren omdat de gevormde TCV niet gemakkelijk de cel kunnen binnendringen. Pas bij hogere doseringen raakt de voorraad electronendonoren in de *lung lining fluid* uitgeput, zodat HCV de celwand kunnen passeren en intracellulair kunnen worden geactiveerd waarbij DNA- en eiwitschade kan optreden (Song *et al.*, 2014; Maeng *et al.*, 2003; Kotyzová *et al.*, 1999). Voor

zover er directe DNA schade ontstaat, gebeurt dit niet door reactie van HCV zelf maar pas na reductie tot pentavalent of trivalent chroom en het ontstaan van liganden met aminozuren (Casedevall *et al.*, 1999).

- b) Epigenetische mechanismen (Chervona *et al.* 2012), waaronder verminderde expressie van enzymsystemen die bij het herstel van DNA schade betrokken zijn (Takahashi *et al.* 2005) en genoom instabiliteit Holmes *et al.*, 2008).
- c) Immunologische respons is gerapporteerd in dierexperimentele studies (Zeidler-Erdely *et al.*, 2011; 2013)

Voor HCV lijkt de laatste zin uit onderstaand citaat uit de *Richtlijn classificatie carcinogene stoffen* (Gezondheidsraad, 2010) daarom van toepassing. De Gezondheidsraad schreef toen: *“In geval van twijfel over het werkingsmechanisme hanteert de commissie voorzichtigheidshalve het uitgangspunt de betreffende stof als een stochastisch genotoxisch carcinogeen te beschouwen totdat nieuwe gegevens anders uitwijzen. De commissie gaat dan uit van het worst case scenario, namelijk dat de stof in staat is het kankerproces te initiëren. Vanuit deze gedachte zal de commissie - als sprake is van meerdere carcinogene mechanismen van één bepaalde stof met in ieder geval een stochastisch genotoxisch mechanisme – aanbevelen het stochastisch genotoxisch mechanisme als uitgangspunt te laten dienen voor het afleiden van een grenswaarde. De commissie houdt wel de mogelijkheid open om er in bijzondere concrete gevallen van dit principe af te wijken, bijvoorbeeld als gegevens voorhanden zijn die aantonen dat andere mechanismen een dominerende rol spelen.”*

Voor de laatste zin is voor HCV van belang. Een stochastisch mechanisme is niet aan te wijzen omdat HCV niet (of slechts zeer zwak) mutageen blijken te zijn. Aangezien er nog veel onzekerheid bestaat over welke mechanismen niet-stochastisch zijn, dan wel een rol spelen, blijft het lastig om een veilige dosis te bepalen, maar het is niet realistisch uit te gaan van lineariteit van dosis-respons relatie in het lage blootstellingsbereik.

Op pagina 16 regel 21 constateert de GBBS dat sinds 1998 *“geen nieuwe doorslaggevende dierexperimenten zijn gepubliceerd”*. Recente dierstudies laten evenwel veel nieuwe inzichten zien die nopen tot herziening van een eerder verondersteld stochastisch werkingsmechanisme. Zo komen Thompson *et al.* op basis van een recente meta-analyse van *in vivo* dierexperimentele data uit een micronucleus testen (Soeteman-Hernández *et al.*, 2015) tot de conclusie dat deze analyse voor HCV duidt op een niet-stochastisch werkingsmechanisme zoals is gevonden voor enkele andere stoffen in deze database (chloroform en diethanolamine) waarvoor een indirecte genotoxisch werkingsmechanisme is beschreven (Thompson *et al.*, 2016).

Het vasthouden aan een dominante rol van stochasticiteit strookt niet met de stand van kennis. De Gezondheidsraad wordt daarom opgeroepen haar formulering op pagina 7 van het OCR *“De Commissie merkt op dat chroom VI-verbindingen op meerdere manieren schade kunnen toebrengen aan het DNA en concludeert dat de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit voornamelijk stochastisch zijn, maar echter ook non-stochastisch kunnen zijn”* bij te stellen in die zin dat zij erkent dat de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit voornamelijk niet-stochastisch zijn omdat HCV gezien worden als promutageen en dat de activatie afhankelijk is van de orgaandosis en de antioxidant-status van het doelorgaan, i.c. het longepitheel (Reynolds *et al.*, 2008; Nickens *et al.*, 2010).

Datum  
10 mei 2016

Ons kenmerk  
161901PSa

Pagina  
4 van 8

Wij ondersteunen dan ook de visie van de AGS en zijn van mening dat de Gezondheidsraad zou kunnen kijken naar de mogelijkheid om een gezondheidkundige advieswaarde af te leiden op basis van de dosis-respons relatie in een (voor de Nederlandse werknemers) realistische (lage) blootstellingsrange. Haney *et al.* hebben een dergelijke werkwijze gevolgd in een analyse die in 2012 werd gepubliceerd maar die niet door de Gezondheidsraad als geraadpleegde bron is aangehaald (Haney *et al.*, 2012).

Voor de promutagene stof benzeen heeft de Gezondheidsraad eerder gekozen voor het volgen van een werkingsmechanisme gebaseerd op non-stochastische genotoxiciteit (voor een deel tegen de uitkomst van andere evaluaties). De Gezondheidsraad zou dit nu weer kunnen doen voor HCV.

Mocht u van gedachten willen wisselen over bovenstaande zienswijze dan hoor ik dat graag.

Hoogachtend,



Dr. ir. P.T.J. Scheepers, ERT, RAH  
toxicoloog, arbeidshygiënist

Bijlagen: 3

### **Bijlage 1: Specifieke commentaren (inhoudelijk, gebruik van termen en taalgebruik, taal- en verwijfsfouten)**

- De samenvatting van het OCR bevat een formulering over de classificatie die verkeerd zou kunnen worden opgevat: *“Het gaat om kankerverwekkende stoffen die door de Gezondheidsraad of de Europese Unie geïdentificeerd zijn in categorie 1A of 1B en die kankerverwekkend zijn via een stochastisch genotoxisch mechanisme.”* Met het woord “en” wordt gesuggereerd dat er een samenhang is of zelfs dat de tweede stelling onlosmakelijk verbonden is met de eerste, hetgeen niet het geval is: De Gezondheidsraad schrijft zelf in haar Richtlijn uit 2010 dat ook niet-stochastische genotoxische carcinogenen vallen onder categorie 1.
- Op p 7, r 23 wordt er gezegd: ‘Bovendien heeft de Commissie de *in vitro* en *in vivo* studies over het mechanisme van genotoxiciteit geëvalueerd.’ Met als bijgaande referenties IARC 2012 en Proctor *et al.*, 2014. Naar ons inzien zijn deze twee referenties niet afdoende en dekken zij niet alle relevante *in vitro* en *in vivo* studies over de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit.
- In paragraaf 3.2 (p 8 en p 9) wordt de Nederlandse grenswaarde uit 2007 beschreven voor oplosbare, weinig oplosbare en heel weinig oplosbare chroom VI-verbindingen. Tevens wordt de huidige Nederlandse grenswaarde uit 2013 aangehaald voor oplosbare en slecht oplosbare chroom VI-verbindingen. De indeling naar oplosbaarheid van de HCV zouden aan Bijlage D kunnen worden toegevoegd, evenals de in Nederland geldende grenswaarden.
- Op p 11 r 20 wordt gesproken over de vorm van de dosis-werkingsrelatie die niet zonder meer vertaald kan worden naar lagere concentraties. Zoals beschreven in het AGS rapport op p 23, wordt hier een dosis-responscurve mee bedoeld. Graag deze term hanteren om verwarring te voorkomen.
- P 11 r 26-27: Dit betreft de humane en dierexperimentele studies van 1975 tot en met 2012. Het woord ‘alle’ dekt hier niet de lading. Het zou beter zijn om dit te nuanceren.
- Op p 16 r 28 en r 42 wordt de term ‘potentieel’ gebruikt. Deze term wordt vaak gebruikt als vertaling uit van de Engelse term ‘potency’. Hierdoor kan verwarring ontstaan aangezien de term ‘potency’ staat voor ‘sterkte’, terwijl het Nederlandse ‘potentieel’ een andere betekenis heeft (Van Dale geeft als betekenis: *slechts als mogelijk aanwezig*). De context schept hier geen duidelijkheid over de bedoelde betekenis van deze term. Mogelijk is ‘potentie’ hier een meer adequate vertaling (Van Dale: (...) *vermogen, graad*). Graag aangeven welke betekenis hier wordt bedoeld.
- P 16 r 4 en 5 *“blootstellingsniveau’s”* is onjuist gespeld.
- P 16 r 10 ‘Bijlage E’ moet zijn ‘Bijlage F’.
- Geen consistentie in het gebruik van de termen ‘chroom VI-verbindingen’, ‘chroom VI’, en de afkorting ‘Cr VI’ (zie o.a. op p 5 r 18, p 5 r 25, p 7 r 4, p 7 r 6).
- Bijlage D: Stoffen met chloride groepen en enkele andere stoffen ontbreken en zouden kunnen worden toegevoegd: chroom[VI]chloride (CAS 14986-48-2) en chromyl chloride (CAS 14977-61-8). Andere nog ontbrekende HCV zijn loodchromaat (CAS 1344-38-3), molybdenum orange (CAS 12656-85-8) en natriumdichromaat anhydride (10588-01-9). De bruto-formule van ammoniumchromaat is  $(\text{NH}_4)_2\text{CrO}_4$ , het CAS-nummer van ammonium-dichromaat is 7789-09-5 en de wateroplosbaarheid van zinkkaliumchromaat hydroxide is 0,5-1,5 g/L (20°C).
- Bijlage F: De RGGG heeft zelf berekeningen uitgevoerd. De vraag is of deze berekeningen leiden tot een wezenlijk ander advies. Voor zover berekeningen nuttig zijn, wordt aangeraden de berekeningswijze zo op te nemen dat het rekenproces kan worden gerepliceerd. Dat is in de huidige opzet van Bijlage F niet het geval.



## Bijlage 2: Resultaten van door ons uitgevoerd bronnenonderzoek

### 2.1 Bronnenonderzoek humane data

Geraadpleegde bibliografische bestanden: PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Google Scholar

Periode: januari 1947 t/m november 2015

Combinatie van zoektermen (ontleend aan Seidler *et al.* 2013): (work\*[TW] OR works\*[TW] OR work'\*[TW] OR worka\*[TW] OR worke\*[TW] OR workg\*[TW] OR worki\*[TW] OR workl\*[TW] OR workp\*[TW] OR occup\* OR employ\*) AND (chrome\* OR chromate\* OR chromium\*) AND (cancer OR neoplasm\* OR tumour OR tumor OR carcinog\*) AND (cohort\* OR case-control OR case-referent OR case-cohort OR evaluation OR longitudinal\* OR follow\* OR mortality OR inciden\*)

Tabel 2.1: Unieke bronnen met humane data

Bron	Aantal
PubMed	510
Scopus	564
Embase	703
Web of Science	469
Google Scholar	86
Picarta	7
<b>Totaal:</b>	1034
<b>Totaal na beoordeling:</b>	207

### 2.2 Bronnenonderzoek dierexperimentele data

Bibliografische bestanden: PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, Google Scholar

Periode: januari 1998 t/m november 2015

Combinatie van zoektermen: exposure AND (chrome\* OR chromate\* OR chromium\*) AND (cancer OR neoplasm\* OR tumour OR tumor OR carcinog\*) AND (animal\* OR rodent\* OR rat OR rats OR mice OR mouse OR murine OR in vivo)

Tabel 2.2: Unieke bronnen met dierexperimentele data

Bron	Aantal
PubMed	317
Scopus	145
Embase	150
Web of Science	400
Google Scholar	116
Picarta	15
<b>Totaal:</b>	581
<b>Totaal na beoordeling:</b>	99

### **Bijlage 3 Geraadpleegde bronnen**

Arakawa H, Weng MW, Chen WC, Tang MS Chromium (VI) induces both bulky DNA adducts and oxidative DNA damage at adenines and guanines in the p53 gene of human lung cells. *Carcinogenesis*. 2012 Oct;33(10):1993-2000. doi: 10.1093/carcin/bgs237.

Casadevall M, da Cruz Fresco P, Kortenkamp A. Chromium(VI)-mediated DNA damage: oxidative pathways resulting in the formation of DNA breaks and abasic sites. *Chem Biol Interact*. 1999 Nov 30;123(2):117-32.

Chervona Y, Arita A, Costa M. Carcinogenic metals and the epigenome: understanding the effect of nickel, arsenic, and chromium. *Metallomics*. 2012 Jul;4(7):619-27. doi: 10.1039/c2mt20033c.

DNA-protein crosslinks in peripheral lymphocytes of individuals exposed to hexavalent chromium compounds. *Biomarkers*. 1996;1(2):86-93. doi: 10.3109/13547509609088675.

Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen, leidend voor het classificeren van stoffen wat betreft de carcinogene eigenschappen en het beoordelen van de genotoxiciteit. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; publicatienr. A10/07. ISBN 978-90-5549-812-3

Haney JT Jr, Erraguntla N, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C. Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012 Dec;64(3):466-80. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.10.008

Holmes AL, Wise SS, Wise JP Sr. Carcinogenicity of hexavalent chromium. *Indian J Med Res*. 2008 Oct;128(4):353-72.

IARC Monographs. Chromium VI compounds. Volume 100c. 2012, IARC, Lyon, France

Kotyzová D, Hodková A, Bludovská M, Eybl V. Effect of chromium (VI) exposure on antioxidant defense status and trace element homeostasis in acute experiment in rat. *Toxicol Ind Health*. 2015 Nov;31(11):1044-50. doi: 10.1177/0748233713487244.

Maeng SH, Chung HW, Yu IJ, Kim HY, Lim CH, Kim KJ, Kim SJ, Ootsuyama Y, Kasai H. Changes of 8-OH-dG levels in DNA and its base excision repair activity in rat lungs after inhalation exposure to hexavalent chromium. *Mutat Res*. 2003 Aug 5;539(1-2):109-16.

Nickens KP, Patierno SR, Ceryak S. Chromium genotoxicity: A double-edged sword. *Chem Biol Interact*. 2010 Nov 5;188(2):276-88. doi: 10.1016/j.cbi.2010.04.018.

Proctor DM, Suh M, Campleman SL, Thompson CM. Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures. *Toxicology*. 2014 Nov 5;325:160-79. doi: 10.1016/j.tox.2014.08.009.

Reynolds M, Stoddard L, Beshpalov I, Zhitkovich A. Ascorbate acts as a highly potent inducer of chromate mutagenesis and clastogenesis: linkage to DNA breaks in G2 phase by mismatch repair. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(2):465-76.

Seidler A, S Jähnichen, J Hegewald, A Fistha, L Rüter, C Strick, E Hallier, S Straube. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup*

Datum	Ons kenmerk	Pagina
10 mei 2016	161901PSa	8 van 8

Environ Health 2013; 86(8): 961-963. Shayer R, Kinchesh P, Raffray M, Kortenkamp A. Biomonitoring of chromium(VI) deposited in pulmonary tissues: pilot studies of a magnetic resonance imaging technique in a post-mortem rodent model. Biomarkers. 2004 Jan-Feb;9(1):32-46.

Soeteman-Hernández LG, Johnson GE, Slob W. Estimating the carcinogenic potency of chemicals from the in vivo micronucleus test. Mutagenesis. 2016 May;31(3):347-58. doi: 10.1093/mutage/gev043.

Song N, Zhong X, Li B, Li J, Wei D, Ma Y. Development of a multi-species biotic ligand model predicting the toxicity of trivalent chromium to barley root elongation in solution culture. PLoS One. 2014 Aug 13;9(8):e105174. doi: 10.1371/journal.pone.0105174.

Takahashi Y, Kondo K, Ishikawa S, Uchihara H, Fujino H, Sawada N, Miyoshi T, Sakiyama S, Izumi K, Monden Y. Microscopic analysis of the chromium content in the chromium-induced malignant and premalignant bronchial lesions of the rat. Environ Res. 2005 Oct;99(2):267-72.

Thompson CM, Bichteler A, Rager JE, Suh M, Proctor DM, Haws LC, Harris MA. Comparison of in vivo genotoxic and carcinogenic potency to augment mode of action analysis: Case study with hexavalent chromium. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016 Apr;800-801:28-34. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.01.008.

Zeidler-Erdely PC, Battelli LA, Salmen-Muniz R, Li Z, Erdely A, Kashon ML, Simeonova PP, Antonini JM. Lung tumor production and tissue metal distribution after exposure to manual metal ARC-stainless steel welding fume in A/J and C57BL/6J mice. J Toxicol Environ Health A. 2011;74(11):728-36. doi: 10.1080/15287394.2011.556063.

Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, Battelli LA, Kashon ML, Keane M, Antonini JM. Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. Part Fibre Toxicol. 2013 Sep 5;10:45. doi: 10.1186/1743-8977-10-45.

Zhitkovich A, Lukanova A, Popov T, Taioli E, Cohen H, Costa M, Toniolo P. DNA-protein crosslinks in peripheral lymphocytes of individuals exposed to hexavalent chromium compounds. Biomarkers. 1996;1(2):86-93. doi: 10.3109/13547509609088675.

**Koninklijke Metaalunie en FME**

p/a Boerhavelaan 40  
2713 HX  
Zoetermeer

**Datum:** 9 juni 2016  
**Van:** dr. J.G.M. van Rooij  
**Uw referentie:** uw email bericht van 22 maart 2016  
**Onze referentie:** projectnummer 2016.023  
**Betreft:** Review concept Gezondheidsraadrapport Chroom VI-verbindingen (dec 2015)

Geachte heer J. van de Werken,

Dank voor het toesturen van:

- concept Gezondheidsraadrapport Chroom VI-verbindingen (dec 2015),
- uw email bericht van 22 maart met bijlagen 2016.

U vraagt mij op basis van mijn kennis van de toxicologie en arbeidshygiëne, een reactie te geven op het concept Gezondheidsraadrapport Chroom VI-verbindingen (dec 2015).

Mijn reactie vindt u in de bijlage.

Indien u nog vragen of opmerkingen heeft kunt u mij bereiken op 024-3528840.

Met vriendelijke groet,  
*Caesar Consult*



dr. Joost G.M. van Rooij  
*toxicoloog / arbeidshygiënist*

**Caesar Consult Nijmegen**

Postbus 31070 6503 CB Nijmegen NL  
T +31 24 3528840  
info@caesar-consult.nl www.caesar-consult.nl



## 1. Inleiding

In december 2015 heeft een commissie van de Gezondheidsraad<sup>1</sup> een concept advies opgesteld voor een grenswaarde voor Chroom VI-verbindingen (17 dec 2015). Deze concept adviesgrenswaarde van de Gezondheidsraad is aanzienlijk strenger dan de huidige wettelijke grenswaarde voor Chroom VI-verbindingen en ook strenger dan het SER advies uit 2013. De voorgestelde adviesgrenswaarde heeft grote consequenties voor de metaalsector.

De Koninklijke Metaalunie en FME hebben dr Joost van Rooij, toxicoloog/arbeidshygiënist bij Caesar Consult Nijmegen gevraagd een reactie te geven op het concept Gezondheidsraadrapport.

## 2. Doel

Kritische beoordeling van de bevindingen en conclusies van de Commissie GBBS van de Gezondheidsraad zoals verwoord in haar conceptrapport "*Chroom VI-verbindingen - Beoordeling van de carcinogeniteit*" (dec 2015).

## 3. Aanpak

Ten behoeve van deze review zijn de werkwijze van de commissie, de inventarisatie en verwerking van de actuele en beschikbare toxicologische en epidemiologische gegevens, de selectie van de kritische studie(s), de kwaliteit van de geselecteerde kritische studie(s), en de interpretatie van de geselecteerde onderzoeksgegevens nader bestudeerd.

## 4. Expertise

De review is uitgevoerd door dr. Joost van Rooij. Hij is een EUROTOX geregistreerd toxicoloog en werkzaam bij Caesar Consult in Nijmegen. Het CV van dhr. van Rooij is bijgesloten (bijlage 2). Meer informatie over Caesar Consult vindt u op [www.caesar-consult.nl](http://www.caesar-consult.nl).

## 5. Bevindingen

Bij de bestudering van het Gezondheidsraad rapport blijkt dat de Commissie GBBS een aantal aannames doet, keuzes maakt en conclusies trekt die van grote invloed zijn op de uiteindelijke advieswaarde voor Chroom VI-verbindingen, maar die naar mijn mening onvoldoende worden onderbouwd met wetenschappelijke gegevens. Het betreft de volgende aspecten:

- (i) 'Geen veilige drempelwaarde'
- (ii) Oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid
- (iii) Keuze en kwaliteit van de kritische studie
- (iv) Omgang met onzekerheden

### (i) 'Geen veilige drempelwaarde'

De Commissie merkt op dat: "*chroom VI-verbindingen op meerder manieren schade kunnen toebrengen aan het DNA en concludeert dat de onderliggende mechanismen van genotoxiciteit voornamelijk stochastisch zijn, maar echter ook non-stochastisch kunnen zijn*". Stochastisch werkende genotoxische

---

<sup>1</sup> Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (GBBS)

carcinogenen zijn stoffen die zelf dan wel via een reactieve metaboliet een directe interactie aangaan met het DNA en daardoor schade aan het DNA veroorzaken.

Helderheid over het werkingsmechanisme van chroom VI-verbindingen is van groot belang omdat dit de methode van risicoschatting en grenswaarde afleiding bepaalt. De risicoschatting voor stochastisch genotoxische verbindingen wordt namelijk uitgevoerd met behulp van lineaire extrapolatie. Dit leidt tot een referentiewaarde, ook wel risicogetal genoemd. Bij de risicoschatting van niet-stochastisch genotoxische verbindingen wordt uitgegaan van een veilige drempelwaarde, ook wel aangeduid als het waargenomen 'geen-nadelig-effectniveau'. Dit leidt na correctie voor verschillende onzekerheden, zoals verschillen tussen diersoorten en verschillen in reacties tussen mensen onderling, tot een gezondheidskundige advieswaarde afgeleid<sup>2</sup>.

De Commissie verzuimt om haar conclusie dat alle chroom VI-verbindingen een *genotoxisch* carcinogeen zijn, te onderbouwen met onderzoeksgegevens. Eveneens ontbreekt de wetenschappelijk onderbouwing van haar conclusie dat chroom VI-verbindingen voornamelijk *stochastisch* werkende genotoxische carcinogenen zijn. Hierbij wordt opgemerkt dat bijvoorbeeld cadmium-, arseen en nikkelzouten worden beschouwd als niet-stochastische werkende genotoxische carcinogenen en derhalve een veilige drempelwaarde kennen<sup>3</sup>.

SCOEL (2004) stelt hierover letterlijk: "*It should be recognised that the irritant and inflammatory properties of hexavalent compounds may also contribute to the carcinogenic process and that for these effects there will be thresholds*".

## (ii) Oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid

De Commissie maakt in haar risicoschatting geen onderscheid tussen oplosbare en onoplosbare chroom VI-verbindingen. Dat is zeer onbevredigend aangezien de Commissie zelf concludeert dat: '*De dierexperimenten suggereren dat er verschillen zijn in het carcinogene potentieel van verschillende chroom VI-verbindingen, die waarschijnlijk verband houden met oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid*'. De Commissie concludeert desondanks dat: '*de gegevens van carcinogeniteitstudies in proefdieren geen reden geven om de op humane gegevens gebaseerde risicoschatting aan te passen*'.

Een dergelijke vergaande conclusie dient te worden onderbouwd met een gedegen analyse van de gegevens van carcinogeniteitstudies in proefdieren. Temeer omdat de Europese Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) in december 2004 concludeert dat "*... the available evidence, albeit incomplete, strongly suggests that poorly soluble hexavalent compounds carry a lesser lung cancer risk ...*".<sup>4</sup>

De Commissie heeft verzuimd om een gedegen analyse van de gegevens van carcinogeniteitstudies in proefdieren uit te voeren en/of op heldere wijze te rapporteren in haar rapport.

De Commissie stelt ook: "*een aantal van deze genotoxiciteitsstudies suggereert ook dat er verschillen bestaan in het genotoxisch potentieel van de chroom VI-verbindingen gebaseerd op oplosbaarheid*". Dit wordt door de Commissie echter allemaal opzij geschoven met de opmerking: '*Dit is echter nooit duidelijk bevestigd*'. Ook de bevindingen van genotoxiciteitstudies vormen voor de Commissie dus geen aanleiding om bij haar risicoberekening onderscheid te maken tussen oplosbare en onoplosbare chroom VI-verbindingen. De Commissie heeft ook verzuimd om een gedegen analyse van de gegevens van genotoxiciteitstudies uit te voeren en/of op heldere wijze te rapporteren in haar rapport.

<sup>2</sup> Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Gezondheidsraad; 2010: 1 Publicatie no. A10/07.

<sup>3</sup> IARC Monograph Working Group. A review of human carcinogens - Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. The Lancet Oncology 2009; 10: 453-454.

<sup>4</sup> SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits EC. Hexavalent Chromium. 13 2004: SCOEL/SUM/86.

### **(iii) Keuze en kwaliteit van de kritische studie**

De Commissie heeft weinig vertrouwen in gegevens van dierexperimentele studies en genotoxiciteitstudies maar des te meer vertrouwen in de resultaten van epidemiologische studies.

#### *Uitsluitend chromaatproductiemedewerkers*

Waar SCOEL in 2004 haar risicoschatting baseert op een tiental door Steenland et al. (1996) geselecteerde cohortstudies naar longkanker bij werknemers in de chromaat productie, chromaathoudende pigment productie en verchromers (chromium plating), kiest de Commissie voor de meta-analyse van Seidler et al. uit 2013 die is gebaseerd op 5 epidemiologische studies die zijn uitgevoerd in uitsluitend chromaat productiemedewerkers. Het betreft bovendien onderzoeken die zijn uitgevoerd in slechts 2 cohorten van werknemers: het zogenaamde 'Baltimore cohort' en het 'Painesville cohort'.

Dit is een serieuze tekortkoming in de risicobeoordeling. Immers een chroom VI blootstelling van bijvoorbeeld een lasser van roestvrij staal verschilt wezenlijk (niet alleen qua duur of intensiteit maar ook in aard: o.a. deeltjes grootte, co-exposures etc.) van de chroom VI blootstelling die een werknemer in de chromaatindustrie ondergaat. De Commissie rept met geen woord over deze grote beperking van haar risicobeoordeling, en daarmee beperking van de toepasbaarheid van de door haar afgeleide norm.

#### *Kwaliteit van de geselecteerde epidemiologische studies*

De Commissie wijst de door SCOEL (2004) gevolgde methodologie af omdat *'deze methodologie niet aansluit bij de huidige wetenschappelijke inzichten van de commissie waarbij kwaliteitsbeoordeling van de individuele studies uitgangspunt is'*. Ook door de aanvullende opmerking van de Commissie op pagina 10 van haar concept rapport, dat de door SCOEL gebruikte en door Steenland et al. geselecteerde studies *'voor een meta-analyse waren geselecteerd vanwege hun grootte'* suggereert de Commissie dat kwaliteit van de door SCOEL gebruikte epidemiologische studies geen rol heeft gespeeld bij de selectie. Dat is niet zo. Appendix 1 van het SCOEL-rapport (2004) meldt dat: *'... ten studies had been selected as the largest and best designed studies of chromate production workers, chromate pigment production workers and chromium platers'*.

De Commissie wekt de indruk dat zij veel waarde hecht aan de kwaliteit van epidemiologische studies waarop een risicobeoordeling wordt gebaseerd, maar verzuimt tegelijkertijd om een kwaliteitsbeoordeling uit te voeren van de door de Commissie gebruikte en door Seidler et al. uit 2013 geselecteerde, 5 epidemiologische studies. De Commissie wordt verzocht om met name de kwaliteit van de blootstellingbeoordeling in deze epidemiologische studies te toetsen aan de 5 kwaliteitscriteria die eerder door de Gezondheidsraad zijn opgesteld voor de selectie van cohort studies in het kader van de risicobeoordeling van asbest<sup>5</sup> (zie ook bijlage 1).

### **(iv) Omgang met onzekerheden**

Uit het voorgaande blijkt dat de door de Commissie uitgevoerde risicobeoordeling grote beperkingen kent en wetenschappelijke onderbouwing te wensen overlaat. Dit betekent dat de uitkomst van de risicobeoordeling hoogst onzeker is.

De Commissie besteedt eigenlijk geen aandacht aan de onzekerheden en beperkingen die samenhangen met de door haar uitgevoerde risicobeoordeling. Het zou de Commissie sieren als zij, evenals SCOEL heeft gedaan in haar risicobeoordeling in 2004, een paragraaf wijdt aan de onzekerheden van de door haar uitgevoerde risicobeoordeling. Ik daag de Commissie bovendien uit om deze onzekerheden tot uiting te laten komen in een betrouwbaarheidsinterval van haar schatting van het risico getal en/of de gezondheidkundige advieswaarde.

-0-0-0-

---

<sup>5</sup> Burdorf A. and Heederik D. Applying Quality Criteria to Exposure in Asbestos Epidemiology Increases the Estimated Risk. Ann. Occup. Hyg., vol. 55, no 6:565-568, 2011

**Bijlage 1. Criteria voor de beoordeling van de kwaliteit van de blootstellingsbeoordeling in epidemiologische studies<sup>5</sup>**

1. Quality and transparency of exposure assessment.
2. Use of internal or external conversion factors for changes over time in analytical and measurement techniques.
3. Exposure contrast in the cohort study by the ratio in average exposure of the highest and lowest cumulative exposure category (ratio of $\geq 50$ ).
4. The coverage of the accumulated work history of the cohort by exposure measurements ( $>30\%$ ).
5. Sufficient detailed job history information.



## Bijlage 2. Curriculum Vitae - dr. Joost G.M. van Rooij



### ***Consultant occupational hygiene and toxicology***

PhD-Toxicology, 1993, University of Nijmegen, The Netherlands

Post Academic courses: Experimental animals, Risk Evaluation, Ecotoxicology, Epidemiology, Molecular toxicology, 1992-1993, Universities of Nijmegen, Utrecht, Amsterdam, Wageningen, The Netherlands

MSc -Toxicology, Environmental Science, Nature Conservation, 1988, University of Nijmegen and Wageningen, The Netherlands

BSc- Biology, 1985, University of Nijmegen, The Netherlands

EUROTOX registered Toxicologist

President of the Netherlands Occupational Hygiene Association (NVvA)

Joost van Rooij has over 25 years experience as a consultant in occupational hygiene and toxicology. He is founder and co-director of Caesar Consult and ChemRADE BV in The Netherlands and provides:

- *industrial hygiene support* to industry, both companies and sectors,
- *industrial toxicology support* to industry, insurance companies and law firms,
- *contract research* to industry and associations,
- *trainings* for occupational hygienists and HSE-specialists.

Fields of special interest are chemical exposure assessment tools, biological monitoring, REACH, solvents, PAH, asbestos, skin absorption of chemicals, retrospective exposure assessments related to health claims

See for more information: [www.caesar-consult.nl](http://www.caesar-consult.nl).

Languages: Dutch, English, German and Indonesian.

*Date of birth:* May 26th, 1963

*Place of birth:* Eindhoven, The Netherlands

*Marital status:* Married, 3 children (22 y, 20 y, 18 y)

## Project Experience

### **Industrial Hygiene Support (for companies, sectors)**

- Chemical risk assessments and evaluation
- Cost effective exposure monitoring programs
- Exposure assessment of chemicals and compliance testing (sampling and modeling)
- Exposure assessment and compliance within REACH
- Chemical exposure data analysis
- web-based application: Chemical Risk Assessment Database (ChemRADE®)

### **Industrial Toxicology Support (for companies, sectors, insurance companies, law firms, courts)**

- Occupational health claims (e.g.: asbestos- mesothelioma, solvents-CTE)
- Expert on occupational and environmental risks in lawsuits
- Feasibility of biological monitoring
- Derivation and reviews of exposure limits (OELs, DNELs)

### **Strategic Management Advice (for companies, sectors)**

- Chemical management systems
- Risk communication with stake-holders and governmental bodies

### **Product development (for companies, sectors)**

- Chemical Risk Assessment Database (ChemRADE)
- Development of various templates and formats for chemical risk assessment

### **Contract Research (for sectors, governmental bodies)**

- Scientific studies resulting in peer-reviewed publications
- Reviews of scientific literature

### **Training (for occupational hygienists, HSE staff)**

- REACH compliance training program
- Tools for exposure and risk assessment

### **Selection of Clients and Sectors since 2010**

LyondellBasell, Shell, DSM, Brenntag, Eastman, Sabic, Corus, Cabot, Odfjel, ESD, Hunter Douglas, Bosch, IFRA, ECFIA, Airborne, Stichting Arbouw, Ajax Amsterdam, Dirkzwager Advocaten, Houthoff Buruma Advocaten, Allianz.

## Employment History

ChemRADE BV, Nijmegen, The Netherlands  
Co-director and consultant occupational hygiene and toxicology.  
2015 to present

Caesar Consult, Nijmegen, The Netherlands,  
Co-director and consultant occupational hygiene and toxicology.  
2010 to present

IndusTox Consult, Nijmegen The Netherlands,  
Co-director and consultant occupational hygiene and toxicology.  
1995-2009

RIVM - National Institute of Public Health and Environmental, Bilthoven, The Netherlands,  
Researcher: Health effects of winter-type smog in urban areas.  
1993-1994

Department of Toxicology, University of Nijmegen, The Netherlands  
PhD-research on dermal exposure of polycyclic aromatic hydrocarbons.  
1990-1993

Nommensen University - Medan, Indonesia,  
Researcher: Study of the environmental impact of agricultural landuse in the Lake Toba area in Northern Sumatra.  
1989

Provincial Natural Resources Department - Mongu, Zambia.

Researcher: Evaluation of the role of Natural Resources Committees in the protection of the environment in the Western Province of Zambia.  
1988

Department of Animal Physiology - University of Nijmegen, The Netherlands..

Researcher: Effects of cadmium on the calcium intake in fish.  
1987-1988

B.V. Buro SME – Nijmegen, The Netherlands,

Researcher: Feasibility study on the separate collection of compostable fractions of household waste.  
1987

Department of Toxicology - University of Nijmegen, The Netherlands.

Researcher: Mutagenicity of volatile components in creosote oil.  
1986

Department of Nature Conservation, Wageningen University NL - Kaja, Burkina Faso, West-Africa

Researcher: Carrying capacity of a forest-savanna area for grazing animals.  
1985

## Professional Affiliations

NVvA	Netherlands Occupational Hygiene Society . Board member since May 2011 . President since 28 March 2012
BOHS	British Occupational Hygiene Society
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
DGAH	German Occupational Hygiene Association
NVT	Netherlands Toxicology Society
CGC	Netherlands Contact Group on Chemicals

IOHA Member of the Scientific Committee IOHA Conference 2012, Kuala Lumpur, Malaysia  
Member of the Scientific Committee IOHA Conference 2015, London, UK

## Publications

### *Scientific peer-reviewed publications*

Van Rooij JGM and Huizer D (2016)

Vezels in de werkatmosfeer - vergelijking van gevaren en risico's (Dutch). Tijdschrift voor Toegepaste Arbowetenschap 29(1): 15-27.

Van Rooij and Jongeneelen (2010)

Hydroxypyrene in urine of football players after playing on artificial sports field with tier crumb infill. International Archives of Occupational and Environmental Health Volume 83, number 1, page: 105-110, January, 2010

Van Rooij JGM, Kasper A, Triebig G, Werner P, Jongeneelen FJ, Kromhout H. (2008)

Trends in occupational exposure to styrene in the European glass fibre reinforced plastics industry. Annals of Occupational Hygiene. Annals of Occupational Hygiene, page 1-13, 12 June 2008

Van Rooij and Jongeneelen FJ (2007)

Review of Skin Permeation Hazard of Bitumen Fumes.

Journal of Occupational and Environmental Hygiene, vol4, suppl 1, page 237-244, 2007

Van Rooij JGM and Klaasse J (2007)

Effect of additive in spraying water of asphalt milling machine on the dust and quartz exposure of workers. Journal of Applied Occupational Sciences – Tijdschrift voor toegepaste Arbowetenschap , 20, nr 1-2, 2007

Van Rooij JGM (2000)

Beoordeling van huidblootstelling in farmaceutisch bedrijf (Dutch).Tijdschrift voor Toegepaste Arbowetenschap 2,1: 8.

Van Rooij JGM and Jongeneelen (1999)

Toetsing van schattingen uitgevoerd met EASE aan metingen van chemische stoffen op de werkplek (Dutch). Tijdschrift voor Toegepaste Arbeidwetenschap 10,1: 6-10.

Van Rooij JGM (1997)  
Meten van blootstelling aan dieseluitletgas (Dutch). Tijdschrift voor Toegepaste Arbeidwetenschap 10,1: 6-10.

Van Rooij JGM, Vinke E, De Lange J, Bruijnzeel PLB, Bodelier-Bade MM, Noordhoek J, Jongeneelen FJ. (1995)  
Dermal absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons in the blood-perfused pig ear. Journal of Applied Toxicology 15(3), 193-200.

Van Rooij JGM, Maassen L, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1994)  
Determination of skin contamination with exposure pads among workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. Applied Occupational and Environmental Hygiene, 9:693-699.

Van Rooij JGM, Veeger M, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1994)  
Smoking and dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the base-line excretion of 1-hydroxypyrene in urine. International Archives of Occupational and Environmental Hygiene, 55-65.

Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1994)  
Reduction of the urinary 1-hydroxypyrene excretion of coke oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons due to improved hygienic skin protective measures. Annals of Occupational Hygiene 1994, 38:247-256.

Van Rooij JGM, Van Lieshout EMA, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1993).  
Effect of the reduction of skin contamination on the internal dose of creosote workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health, 19:200-207.

Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1993)  
Estimation of the individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons of 12 coke-oven workers. The British Journal of Industrial Medicine, 50:623-632.

Van Rooij JGM, De Roos JH, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ (1993)  
Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: differences between anatomical sites and individuals. Journal of Toxicology and Environmental Health, 38:355-368.

Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, Hopmans PMJ, Jongeneelen FJ (1993)  
Persoonlijke bescherming kan opname van polycyclische aromaten bij cokesoven werknemers fors reduceren (Dutch). Tijdschrift voor Toegepaste Arbeidwetenschap 3:34-39.

Van Rooij JGM and Jongeneelen FJ (1992)  
Opname van polycyclische aromaten als gevolg van dermale blootstelling (Dutch). Tijdschrift voor Toegepaste Arbeidwetenschap 1:11-15.

Van Rooij JGM, Bodelier-Bade MM, De Looft AJA, Dijkmans APG, Jongeneelen FJ (1992)  
Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among primary aluminum workers. La Medicina del Lavoro, 85(5):519-529.

**as co-author:**

Huizer D, Ragas AM, Oldenkamp R, van Rooij JGM, Huijbregts MA (2014)  
Uncertainty and variability in the exposure reconstruction of chemical incidents--the case of acrylonitrile. Toxicol Lett. 2014 Dec 15;231(3):337-43.

Huizer D, Huijbregts MA, van Rooij JGM, Ragas AM (2014)  
Testing the coherence between occupational exposure limits for inhalation and their biological limit values with a generalized PBPK-model: the case of 2-propanol and acetone. Regul Toxicol Pharmacol. 2014 Aug;69(3):408-15

Fowles, Boatman, Lewis, Morgott, Rushton, Van Rooij, Banton (2013)  
A review of the toxicological and environmental hazards and risks of tetrahydrofuran. Critical Reviews in Toxicology (*in press*)

Huizer D, Oldenkamp R, Ragas AM, van Rooij JG, Huijbregts MA (2012).  
Separating uncertainty and physiological variability in human PBPK modelling: The example of 2-propanol and its metabolite acetone. Toxicology Letters, 214(2): 154-65.

Scheepers PTJ, Fijneman PHS, ..., Van Rooij JGM, ... (1995)

Immunochemical detection of metabolites of parent and nitro polycyclic aromatic hydrocarbons in urine samples from persons occupationally exposed to diesel exhaust. *Fresenius J. Anal Chem.* 351:660-669.

Van Schooten FJ, Jongeneelen FJ, ....., Van Rooij JGM, ... (1995)

Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cell DNA and 1-hydroxypyrene in Urine from Aluminum Workers: Relation with Job Category and Synergistic Effect of Smoking. *Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention.* Vol 4:69-77

Marquart J, Brouwer DH, Van Rooij JGM (1994)

Occupational skin exposure to chemical substances. Workshop Report. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*

Verboost PM, Van Rooij JGM, Flik G, Lock RAC, Wendelaar Bonga SE (1989)

The movement of cadmium through freshwater trout branchial epithelium and its interference with calcium transport. *J. Exp. Biol.* 145, 185-197.

Bos RP, Prinsen WJC, Van Rooij JGM, Jongeneelen FJ, Theuws JLG, Henderson PTh (1987)

Fluoranthene a volatile mutagenic compound, present in creosote and coal tar. *Mutation Research*, 187, 119-125.

### **Other publications and public reports**

Van Rooij, Huizer D and Thuis H (2011)

Modellen voor het schatten van blootstelling aan gevaarlijke stoffen en voor de selectie van beheersmaatregelen (Dutch). Chapter in *Handboek Arbeidshygiene 2011*.

Van Rooij JGM and Kasper A (2007)

Trends in worker exposure to styrene in the European GRP industry . In: *Reinforced plastics*, Elsevier, May 2007.

Jongeneelen FJ en Van Rooij JGM (2005)

Praktische tips voor het inzetten van biologische monitoring bij het beoordelen van blootstelling aan chemische stoffen (Dutch). Thema nieuwsbrief NVvA: *Biologische Monitoring* 3:6-13, sept 2005.

Van Rooij JGM (2004)

Schatten luchtconcentraties chemische stoffen – EASE wordt nog beter (Dutch). In: *Arbo – nr 2*, 2004.

Van Rooij JGM (1997)

Benzo(a)Pyreen (Dutch). In: *Chemische Feitelikheden* 136:1-13.

Van Rooij J.G.M and Scheepers PTJ (1992)

Retinoids and Pregnancy - A Risk Evaluation. Toxicology Department, University of Nijmegen, The Netherlands, pp 57.

Eijkemans C & Van Rooij JGM (1990)

Evaluasi tanah dan keadaan pertanian pada sembilan kecamatan di Tapanuli Utara, Sumatera Utara, Indonesia (Indonesian). Makalah Sesewaktu, Universitas HKBP Nommensen (LPPM), Medan, Indonesia.

Eijkemans CHJF and Van Rooij JGM (1990)

Kaitan antara lingkungan fisik dan pilihan jenis tanaman. Tapanuli Utara sebagai contoh (Indonesian). *VISI*, Universitas HKBP Nommensen, Medan, 1 (1):49-68.

Van Rooij JGM (1988)

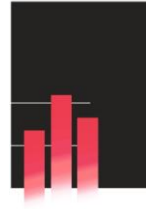
Nature Conservation in the Western Province of Zambia, Natural Resources Committees, their role and how to make them effective. Provincial Natural Resources Department, Mongu, Zambia.

Van Rooij JGM (1987)

De mogelijkheden van compostering van groente-, fruit-, en tuinafval in het Samenwerkingsverband Regio Arnhem (Dutch). BV Buro SME, Nijmegen.

-0-0-0-

Consultancy & Services



IndusTox

**Commentaar op het  
conceptrapport  
OCR Chroom VI-  
verbindingen  
van de Gezondheidsraad**

IndusTox Consult: International Recognized Experts in Industrial Hygiene, Environmental Health & Toxicology

- De **specialist** voor het beoordelen van het gezondheidsrisico van stoffen of producten
- De **expert** voor het vaststellen van de limiet van verantwoorde blootstelling aan schadelijke of giftige stoffen op de werkplek of in het leefmilieu
- De **adviseur** voor het meten van de mate van blootstelling aan schadelijke en giftige stoffen.
- De **ontwerper** van de inrichting van de productie waarbij de blootstelling aan schadelijke stoffen wordt beperkt

IndusTox Consult is gevestigd in het Universitair Bedrijven Centrum Nijmegen,  
Toernooiveld 100, 6525 EC NIJMEGEN  
Tel: 024-3528842, fax: 024-3540090,  
E-mail: [info@industox.nl](mailto:info@industox.nl)  
Internet: [www.industox.nl](http://www.industox.nl)

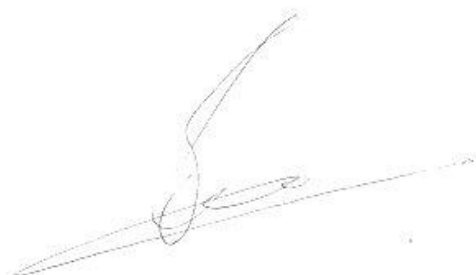
Opdrachtgever: Koninklijke MetaalUnie en FME

Contactpersonen: J. van de Werken, KMU  
K. Halm, FME

Plaats, datum: Nijmegen, 10 juni 2016

Project code: IT-2016004

Auteur: F.J. Jongeneelen



## Samenvatting

- *Blootstelling aan hexavalent chroom [= chroom(IV) = Cr(VI)] op het werk kan leiden tot longkanker. Er zijn echter veel onzekerheden die de afleiding van een betrouwbare gezondheidkundige grenswaarde voor Cr(VI) in de weg staan. Het heeft te maken met het feit dat Cr(IV) in een grote verscheidenheid van verbindingen aanwezig kan zijn, die een sterk verschillende oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid kunnen hebben, met mogelijk verschillende werkingmechanismen per Cr(IV)-verbinding of groep van Cr(IV)-verbindingen, met de onvolledige blootstellingschattingen in de epidemiologische sleutelstudies en met co-exposure aan andere stoffen in de sleutelstudies.*
- *Voor de vaststelling van kwantitatieve gegevens van het longkankerrisico van Cr(VI) heeft de Gezondheidsraad gekozen voor studies die verricht zijn bij twee Amerikaanse chromaatproductie bedrijven. De dosis-respons relatie heeft een grote onzekerheidsmarge doordat de blootstellinggegevens zeer dun zijn. De extrapolatie van het kankerrisico zoals vastgesteld bij de hoge historische blootstelling naar lage risiconiveaus geeft onzekerheid. De uiteindelijk vastgestelde concentratie is sterk afhankelijk van het veronderstelde verband in het lage gebied. De Gezondheidsraad heeft gekozen voor lineaire extrapolatie, de meest conservatieve extrapolatiemethode. Bij toepassing van extrapolatie volgens het exponentiële model is het geschatte risico een factor 2.3 - 3.4 lager en is de afgeleide Cr(VI) concentratie navenant lager. Er zijn geen wetenschappelijke gegevens waarmee de keuze voor lineaire extrapolatie kan worden gemotiveerd.*
- *De Duitse AGS-commissie en Europese SCOEL-commissie van deskundigen selecteerden alle twee andere gegevens voor de risicoafleiding van Cr(VI). Het geeft aan dat er aanzienlijke wetenschappelijke onzekerheid over de juiste brongegevens.*
- *De werknemers in de chromaatindustrie zijn indertijd blootgesteld geweest aan andere stoffen, waardoor het specifieke risico van Cr(VI) mogelijk te hoog is geschat. Het is daarom onzeker of de afgeleide grenswaarde van toepassing verklaard kan worden op andere bedrijfstakken met blootstelling aan andere Cr(VI)-verbindingen + andere co-exposure.*
- *De blootstelling-respons relatie heeft zowel onzekerheden in de respons-data als bias en onzekerheid in de blootstellinggegevens. Gezien deze onzekerheden zou het juist zijn als de afgeleide concentratie Cr(VI) bij het verbodsrisoniveau als een betrouwbaarheidsinterval of bandbreedte wordt gerapporteerd. De wetenschap reikt op deze manier niet alleen gezondheidkundige risicogetallen als puntschattingen aan, maar ook de onzekerheid, bijvoorbeeld als '95% confidence interval'. Het beleid kent dan de onzekere ruimte waarbinnen een politieke keuze kan worden gemaakt.*
- *Er zijn stevige argumenten om Cr(VI)-verbindingen niet als één homogene groep te beschouwen van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme, maar om een grondige evaluatie te maken van het gezondheidsrisico van de verschillende chroom(VI)-verbindingen. Dat geeft inzicht in de mogelijkheid van een drempel-effect en leidt tot een scherper inzicht m.b.t. de (relatieve) carcinogene potentie per chroom(VI)-verbinding.*
- *Om de Cr(VI)-concentratie af te leiden bij het toelaatbaar risiconiveau is er nog eens 100x verder geëxtrapoléerd dan voor afleiding van de concentratie bij het verbodsrisoniveau. Gelijk aan het oordeel van de Amerikaanse OSHA (2006), de Duitse AGS (2014) en van Pesch et al (2013) wordt dit niet verantwoord geacht vanwege ruis in de gegevens en ontbrekende kennis van de vorm van dosis-response curve in het zeer lage gebied.*



## Commentaar op concept-rapport chroom(VI)

---

- *De geadviseerde concentraties Cr(VI) zijn afgeleid als gemiddelde concentratie over het werkleven. Er is dagelijkse variatie in blootstelling. De vertaling van werklevengemiddelde concentratie naar de 8-uurs tijd-gewogen concentratie ontbreekt.*
- *Tenslotte is bekend uit de praktijk dat metingen van lage concentraties Cr(VI) in de werkatmosfeer zeer gevoelig zijn voor verstoringen en fouten. Suggesties voor borging van kwaliteit van metingen van Cr(VI) in de werkatmosfeer worden niet gemist.*

## 1 Inleiding

De commissie GBBS van de Gezondheidsraad (GR) heeft eind 2015 een rapport inzake chroom(VI)-verbindingen uitgebracht (OCR ChroomVI-verbindingen, 17 december 2015), waarin de afleiding van de gezondheidkundige grenswaarde van chroom(IV)-verbindingen voor de werkplek geactualiseerd is.

Koninklijke MetaalUnie en FME hebben verzocht om een kritische beoordeling van dit rapport.

## 2 Doelstelling

Inzicht verschaffen in de wetenschappelijke evidentie van de afgeleide grenswaarde en het duiden van onzekerheden in de risicobeoordeling van chroom(VI)-verbindingen.

## 3 Advies in concept rapport Cr (VI)

De commissie concludeert dat alle chroom(VI)-verbindingen carcinogene stoffen zijn en dat hieraan een stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme ten grondslag ligt. Gebaseerd op lineaire extrapolatie van historische gegevens vanuit de Amerikaanse chromaatindustrie schat de commissie de extra kans op longkanker door blootstelling aan chroom(VI)-verbindingen op:

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

## 4 Degelijkheid van de afgeleide grenswaarde

Er is geen twijfel dat Cr(VI)-blootstelling aanleiding kan geven tot longkanker. De vraag is hoe het risico in maat en getal kan worden uitgedrukt. De GR komt uit op een advies van een gemiddelde concentraties over een 40-jarig werkleven bij het eerder vastgestelde verbodrisiconiveau<sup>1</sup> en het toelaatbaarheidsrisiconiveau<sup>2</sup>. Er is echter een aanzienlijke onzekerheid in de onderliggende gegevens. In zo'n geval worden wetenschappelijke gegevens als bandbreedte of betrouwbaarheidsinterval voorgesteld. Het beleid kan dan binnen de wetenschappelijke onzekerheid een keuze maken. GR heeft de afgeleide concentratie echter niet als een bandbreedte voorgesteld, maar als een puntschatting. Dit past niet bij de onzekerheid van de blootstelling-respons relatie van Cr(VI). Dit wordt hieronder verder toegelicht.

De GR heeft voor de risicobeoordeling van Cr(VI) vier verschillende historische cohortstudies van longkanker onder aan Cr(VI)- blootgestelde werknemers beschouwd:

- Baltimorecohort, periode 1940-1982;
- Painesvillecohort, periode 1931-1974;
- Texascohort, periode 1940 -1997
- Uerdingen/Leverkusencohort 1958 - 1998).

Het gaat in alle 4 studies om blootstelling in bedrijven die chromaten en chroomzuur produceerden van chromiet-erts (=Cr(III)-erts). Drie van de vier onderzoeken laten een verhoogd risico op longkanker zien. De studie van het Texas cohort van Luipold e.a. (2005) gaf geen verhoogde longkankersterfte en was dus negatief.

In de twee Amerikaanse cohortstudies (Baltimore & Painesville) is per deelnemer een blootstellingsprofiel opgesteld op basis van de functies van de deelnemer binnen het bedrijf. Jaargemiddelde concentraties van Cr(VI) werden geschat voor elke functie op basis van vaak beperkte blootstellingsgegevens, deels uit een latere periode. De beschikbare metingen waren stationaire metingen op vaste meetpunten van Cr-totaal. In een beperkt aantal monsters is Cr(VI) d.m.v. de colorimetrische methode bepaald. Met reconstructie van verblijftijden per functie in verschillende regio's van het bedrijf is achteraf de blootstelling per functie geschat. Deze geschatte functieblootstellingen zijn gebruikt om voor elk lid van de populatie de cumulatieve chroom(VI) blootstelling<sup>3</sup> te schatten uitgaande van de verschillende functies over de dienstjaren. De cumulatieve blootstelling is als maat gebruikt voor de vaststelling van de totale dosis. Het moge duidelijk zijn dat er bij een dergelijke procedure van achteraf vaststellen van de persoonsgebonden blootstelling grote fouten kunnen optreden. Nader inzicht op dit punt ontbreekt. Het is bovendien de ervaring van arbeidshygiënist dat persoonlijke metingen doorgaans op een hogere blootstelling duiden dan stationaire metingen.

In de Duitse cohortstudie (Uerdingen/Leverkusen-cohort) is de persoonlijke Cr(VI)-blootstelling berekend vanuit chroomconcentratie in urine. Echter chroom in urine is

<sup>1</sup> Verbodrisiconiveau =  $4 \times 10^{-3}$  extra kanker bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling of  $10^{-4}$  extra kanker/jaar

<sup>2</sup> Toelaatbaar risiconiveau =  $4 \times 10^{-5}$  extra kanker bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling of  $10^{-6}$  extra kanker/jaar

<sup>3</sup> Cumulatieve blootstelling is een lange termijn maat van blootstelling, het is de jaargemiddelde blootstelling die over de werkjaren is opgeteld en is uitgedrukt in  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{jaren}$ . Zowel de duur als hoogte van blootstelling komt hierin tot uiting.

niet alleen afkomstig van de Cr(VI)-blootstelling, maar kan ook van andere vormen van chroom afkomstig zijn, met name Cr(III) kan verstoring geven in deze bedrijfstak. Dat geeft eveneens een onzekerheid in de vaststelling van de oorspronkelijke Cr(VI)-blootstelling van de cohortdeelnemers.

De deskundigencommissie van de Duitse AGS (2014) heeft ervoor gekozen om de risicobeoordeling van Cr(VI) te baseren op gegevens van het Uerdingen/Leverkusen-cohort. Anders dan de Duitse commissie heeft de GBBS-commissie van de GR ervoor gekozen om de risicoberekening te baseren op de gemiddelde dosis-effect relatie van de historische studies van de twee Amerikaanse chromaatbedrijven. Dit is in overeenstemming met de recente uitwerking van de risicoberekening door Seidler e.a. (2013). Echter, Duitse collega's van Seidler e.a. (2013) bekritiseerden deze aanpak omdat de onzekerheden in de vaststelling van de blootstelling en het risico niet in overweging zijn genomen. Zij vinden de '*statistical power*' van deze studies niet voldoende om de vorm van de dose-respons curve te bepalen en om het risico vast te stellen in de lage dosis range (Pesch e.a., 2013). Ook de Amerikaanse OSHA heeft deze opvatting. De OSHA gaf aan er aanvullende informatie nodig is voor de risicovaststelling bij Cr(VI) blootstelling onder de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (OSHA, 2006).

Een ander belangrijk punt van kritiek op het gebruik door GR van de dosis-effect relatie van de historische studies van de twee Amerikaanse chromaatbedrijven is dat de karakterisering van de historische blootstelling van werknemers aan Cr(VI) in de deze Amerikaanse studies zwak is. De periode van blootstelling in deze epidemiologische studies is erg lang geleden (vanaf 1931). De blootstellingsmetingen zijn beperkt en oud en er is nauwelijks zicht op de kwaliteit van de metingen. Er waren geen persoonlijke metingen, maar uitsluitend kortdurende stationaire metingen op vaste plaatsen. De meetresultaten op vaste plaatsen zijn 'vertaald' naar persoonlijke blootstelling. Een groot aantal aspecten van de kwaliteit van de retrospectieve schatting van de blootstelling van werknemers op basis van de historische metingen in de Painesville-studie zijn beschreven door Proctor (2004). Bovendien kan er bij historische metingen van metalen sprake zijn van een overschatting van de blootstelling. Dit wordt toegeschreven aan de verbeterde analysemethoden (vergelijk de neerwaartse trend in de tijd van lood in bloed en cadmium in bloed van de referentiepopulatie). Het is mogelijk aanleiding geweest voor een bias. De onzekerheid die daardoor rond de afgeleide risicogetallen hangt, is niet duidelijk, noch inzichtelijk gemaakt.

Bij de beoordeling van het risico van kankerverwekkende stoffen is het van groot belang te weten of we te maken hebben met een zogenaamd stochastisch werkingsmechanisme of een niet-stochastisch werkingmechanisme. Bij een niet-stochastisch werkingsmechanisme is er een effectdrempel. De GR geeft aan dat het werkingsmechanisme van chroom(VI)-verbindingen niet-stochastisch kan zijn (GR-rapport, pg 7, regel 17). Maar vervolgens wordt dit niet uitgewerkt. De risicogetallen worden afgeleid met modellen zonder veilige drempel alsof alle Cr(VI)-verbindingen een stochastisch werkingsmechanisme hebben. In het geval van Cr(VI) zijn er mechanistische aspecten die duiden op de mogelijkheid van de drempeldosis. Het is mogelijk dat Cr(VI) irritatie van slijmvliezen en ontstekingen in de luchtwegen geeft, waardoor er

sprake kan zijn van interactie met het carcinogene proces. En irritatie en ontstekingen treden pas op boven een bepaalde drempel. Bovendien is het menselijk lichaam, inclusief de longen, in staat om Cr(VI)-verbindingen te reduceren tot niet-genotoxische Cr(III)-verbindingen. Het is plausibel dat longkanker alleen wordt geïnduceerd door Cr(VI)-concentraties die de reductiecapaciteit overstijgen.

Deze mechanistische aspecten duiden op de mogelijkheid van een drempeldosis. Een nadere analyse van longkankersterfte in relatie tot cumulatieve Cr(VI) blootstelling suggereert dat er een drempel kan zijn, omdat het risico alleen significant verhoogd is bij cumulatieve blootstelling boven de  $1,05 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{jaren}$  (Luippold, 2003). Met het gegeven dat de gemiddelde loopbaan in deze studie 31 jaar was, is de afgeleide drempel gelijk aan  $1050/31 = 34 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  als jaargemiddelde concentratie. Dit is in lijn met de oudere studie van Axelson (1980) onder personeel van een 'ferrochrom plant' waarbij geen extra gevallen van longkanker werden vastgesteld bij een lange termijn blootstelling tussen de  $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  and  $250 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  of Cr(VI). Een effectdrempel van  $>30 \text{ } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$  werd hiervan afgeleid.

De GR geeft aan dat er resultaten zijn van dierexperimenten die suggereren dat er verschillen zijn in het carcinogene potentieel van verschillende chroom VI-verbindingen, die waarschijnlijk verband houden met oplosbaarheid en biologische beschikbaarheid (pg 16, regels 27-29). Maar ook dit is niet verder uitgewerkt. Het bovenstaande geeft aan dat er stevige argumenten zijn om Cr(VI)-verbindingen niet als één homogene groep te beschouwen van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme, maar om een grondige evaluatie te maken van het gezondheidsrisico van de verschillende chroom(VI)-verbindingen. Op deze wijze wordt inzicht verkregen in de mogelijkheid van een drempeleffect en in de (relatieve) carcinogene potentie per chroom(VI)-verbinding. Dan kan ook aan de hand van wetenschappelijke gegevens de vraag beantwoord worden of een specifieke vorm van Cr(VI), zoals bijvoorbeeld in lasrook bij RVS-lassen, dezelfde toxische en carcinogene potentie heeft als chroom(VI) in de chromaatproductie,

Verder is de oplosbaarheid van Cr(VI)-verbindingen een factor die van belang is. De Europese commissie van deskundigen SCOEL maakt een onderscheid tussen grenswaarden voor slecht oplosbare en goed oplosbare Cr(VI)-verbindingen (SCOEL, 2003). De GR heeft dit onderscheid verworpen, derhalve ontbreekt een gedifferentieerde evaluatie van oplosbare en onoplosbare Cr(VI)-verbindingen. Door GR is dus impliciet verondersteld dat alle Cr(VI)-verbindingen dezelfde carcinogene potentie hebben. Dit is een aanname, geen wetenschappelijk onderbouwd uitgangspunt.

Voor een van de twee sleutelstudies van GR (het Painesville cohort) gold dat slechts van 41% of the cohort informatie over roken bekend was. Dit leidt tot extra ruis in de dosis-respons relatie.

Het is overigens stuitend dat Nederlandse commissie, de Duitse commissie en EU-commissie van deskundigen alle drie kiezen voor andere brongegevens voor de risicoafleiding van Cr(VI). Het wijst op aanzienlijke wetenschappelijke onzekerheid en deze onzekerheid is niet in kaart gebracht. De GR concludeert dat bij levenslange blootstelling aan  $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  het verbodrisico wordt bereikt. De vraag is of de band-

breedte van deze puntschatting smal is en bijvoorbeeld loopt van 0,5 - 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  of breder is en oploopt tot 0,1 - 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  of hoger. De afleiding van een gezondheidskundige grenswaarde is helder als de wetenschap risicogetallen, inclusief de onzekerheid van de risicogetallen duidt. Het beleid kan dan op basis hiervan een (beleids)keuze maken.

De relatie tussen de geschatte cumulatieve blootstelling aan Cr(VI) en de respons van longkankersterfte is gebruikt om de grenswaarde bij de genoemde risiconiveau's af te leiden. Hierbij was het nodig te extrapoleren tot ver buiten het gebied van de historische observaties. Het extrapolatiemodel dat hierbij gehanteerd wordt, is van groot belang voor de uiteindelijke schatting. Er is het meest conservatieve model van lineaire extrapolatie gebruikt. Inzet van andere extrapolatiemodellen zoals exponentiële extrapolatie heeft een aanzienlijk invloed op de risicogetallen. Deze invloed is niet inzichtelijk gemaakt. In de onlangs verschenen geactualiseerde update van de blootstelling-respons van longkanker door Cr(VI) van de Painesville cohort (Proctor et al, 2016) zijn de potentiefactoren van het lineair model en van het exponentiële model berekend (' $\beta$  estimates'<sup>4</sup>). Zij vonden dat de ' $\beta$ -estimates' van het lineaire extrapolatiemodel 2.3 – 3.4 maal groter is dan die van het exponentiële extrapolatiemodel. Dit maakt het effect van de modelkeuze inzichtelijk; bij afleiding met lineaire t.o.v. exponentiële extrapolatie zijn de afgeleide Cr(VI) concentraties navenant lager. Er zijn geen wetenschappelijke gegevens waarmee het juiste extrapolatiemodel kan worden geselecteerd; het is een keuze in een onzeker gebied.

Gezien de onzekerheden in de onderliggende gegevens heeft de Duitse AGS (2014) afgezien van extrapoleren naar de concentratie die behoort bij het zeer lage toelaatbare risiconiveau (=  $4 \times 10^{-5}$  extra kanker bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling of  $10^{-6}$  extra kanker/jaar) vanwege twijfel over de vorm van de dosis-respons relatie en de daarmee samenhangende onzekerheid in de uitkomst. De GR kent deze twijfel niet en extrapoleert wel tot dit niveau. Gezien de grote onzekerheid, zou het passend zijn als de GR de AGS-denklijn zou volgen.

De SCOEL(2003) presenteerde als resultaat geen puntschattingen, maar bandbreedtes van het geschatte longkankerrisico bij verschillende blootstellingsniveaus. Dit geeft inzicht in de onzekerheid van de rekenexercities, nog los van de onzekerheid van de blootstellingschattingen in de oorspronkelijke cohort studies. Het is een waardevolle poging inzicht te verschaffen in de grootte van de onzekerheid. Het zou passend zijn als de GR de onzekerheidsmarges in haar advies aangeeft, uitgesplitst naar rekenonzekerheid en naar blootstellingonzekerheid.

Bij het afleiden van de OCV voor Cr(VI) door GR is vooral aandacht geschonken aan de juistheid en volledigheid van de modelmatige rekenexercities. Het zou beter zijn als de bias en de onzekerheid in de basis-gegevens (met name de blootstellingsgegevens van de oorspronkelijke populatie) meer aandacht krijgt.

<sup>4</sup>  $\beta$  = potentiefactor. De eenheid is  $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{jaar}^{-1}$

Strikt genomen gelden de door de GR afgeleide risicogetallen alleen voor chromaatproductie bedrijven. Gebruik in andere sectoren dan chromaatproductie kan alleen als de soort Cr(VI)-verbindingen dezelfde zijn, blootstellingsroutes identiek zijn en de blootstelling aan overige stoffen (co-blootstelling) gelijk is aan die van de chromaatproductie. De GR lijkt haar advies echter te beschouwen als een generiek advies voor alle Cr(VI)-blootstelling in alle bedrijfstakken. Een motivering hiervoor wordt niet gegeven.

Vanuit andere bedrijfstakken dan de chromaatproductie (o.a. verchromen, RVS-lassen) is ook epidemiologisch onderzoek beschikbaar. Dit zal een breder zicht geven op het risico van blootstelling aan Cr(VI)-verbindingen in verschillende bedrijfstakken bij blootstelling aan verschillende specifieke Cr(VI)-verbindingen. Dit onderzoek is niet meegewogen.

Bij het meten van Cr(VI) in inhaleerbaar stof worden verschillende methoden gehanteerd voor de bepaling van oplosbaar en onoplosbaar Cr(VI). De oplosbaarheid moet op voorhand bekend zijn om de juiste meettechniek in te zetten. Veldextractie kan nodig zijn evenals een derivatiseringsstap<sup>5</sup>. Ook is bekend dat reductie van Cr(VI) op het filter kan optreden. Dat houdt in dat meetmethoden voor Cr(VI) bewerkelijk zijn en veel potentiële foutenbronnen hebben. Bij blootstelling in de ordegrrootte van de afgeleide verbodsgrenswaarde van  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  is het absoluut noodzakelijk dat de kwaliteit van de meetresultaten gegarandeerd wordt. Metingen van Cr(VI) in de werkatmosfeer zouden uitsluitend gedaan moeten worden door gekwalificeerde personen en gekwalificeerde instanties. Bovendien is het nodig de juistheid van metingen te borgen door periodieke studies met interlaboratorium vergelijkingen. In Frankrijk is dit onderkent en het nationale onderzoekinstituut INRS in Frankrijk heeft met 4 andere Franse labs een dergelijk systeem opgezet (Vincent e.a., 2014). In Nederland ontbreekt een systeem van kwaliteitsbewaking. De GR wijst niet op dit punt.

De geadviseerde gezondheidkundige grenswaarde is uitgedrukt als een gemiddelde concentratie over het werkleven (over 40 jaar, 5 dagen/week, gedurende 8 uur/dag). Betekent dit dat de geadviseerde concentraties als een life-time gemiddelde concentratie moet worden gehanteerd? Of geldt deze als jaargemiddelde of kwartaalgemiddelde? Dat is onduidelijk. De wettelijke grenswaarde van stoffen geldt echter als 8-uurs tijdgewogen gemiddelde concentratie. Vanwege de variabiliteit in dagelijkse blootstelling zal de toelaatbare concentratie uitgedrukt als 8-uurs grenswaarde hoger zijn dan het gemiddelde over het werkleven. Een voorstel voor de vertaling van de afgeleide werkleven gemiddelde concentratie naar de 8-uurs grenswaarde ontbreekt echter.

Tenslotte is zeer onlangs een geactualiseerde update verschenen van de blootstelling-respons van longkanker door Cr(VI) van de Painesville cohort (Proctor e.a., 2016). De onderzoekers komen uit op een 'unit risk'<sup>6</sup> van 0,0017 bij lineaire extrapolatie op 0,0005 bij exponentiële extrapolatie. Dit wijst op een minder hoge potentie van Cr(VI). Het verzoek is om deze studie op te nemen en mee te laten wegen.

<sup>5</sup> Derivatiseringsstap = stap waarbij Cr(VI) reageert met een kleurstof, om UV-detectie mogelijk te maken

<sup>6</sup> Unit risk is the estimated additional lifetime risk from occupational exposure to  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

## 5 Specifieke onzekerheden in schatting van de oorspronkelijke blootstellinggegevens

De schatting van de historische Cr(VI)-blootstelling van de werknemers in de chromaatindustrie is nogal onzeker. Hieronder zijn aspecten opgesomd die van invloed zijn op de juistheid. Dit geeft een onbekende bias in de schatting van de oorspronkelijke blootstelling. Een bespreking van de invloed van deze systematische fout op de kwaliteit van het advies ontbreekt.

### Geen meting van inhaleerbaar stof

De historische blootstellingsmetingen van medio vorige eeuw die gebruikt zijn in de Amerikaanse cohort-studies zijn verricht met impingers en later met de 37 mm Millipore-cassette als stofmonsternemers. Deze apparatuur mat volgens de toenmalige totaal-stof definitie en niet volgens de hedendaagse definitie van inhaleerbaar stof. De huidige monsternemers voor inhaleerbaar stof vangen een grotere stoffractie af. Dit punt is niet opgenomen.

### Geen 8-uurs metingen maar kortdurende metingen

De eertijdse kortdurende metingen op vaste plaatsen in de chromaatfabrieken zijn gebruikt om blootstelling per functie over de werkdag te schatten. Er is geen zicht op de grootte van de afwijking t.o.v. de indertijd werkelijk opgetreden blootstelling uitgedrukt als 8-uurs gemiddelde.

### Persoonlijke blootstelling is bepaald met stationaire metingen

Alle historische metingen (voor 1970) van chroom in de cohort-studies zijn gebaseerd op metingen op vaste plaatsen (= stationaire metingen). Deze zijn omgerekend naar persoonlijke functieblootstelling, als concentratie in de ademzone. De juistheid en precisie van deze omrekening is niet kaart gebracht. De ervaring van arbeidshygiënist is dat persoonlijke metingen doorgaans op een hogere blootstelling duiden dan stationaire metingen op vaste plaatsen. Cherrie (2003) vergeleek gegevens van 40 verschillende werkplekken met persoonlijke en stationaire metingen. De ratio persoonlijk/stationair liep van 0,01- 10 met een mediaan van 1,5 en met 80% boven 1,0. De gegevens suggereren dat gemiddeld de concentratie in de ademzone van werknemers 50% hoger is.

### Kwaliteit van de bepaling van Cr(VI) in de werkatmosfeer

#### Meetvoorschriften

De voorschriften voor de specifieke bepaling van Cr(VI) in de werkatmosfeer zijn afkomstig van het buitenland. Het gaat om de Amerikaanse methoden OSHA ID 215, NIOSH 7600, NIOSH 7604, de Engelse MDHS 52/4 en de Duitse BGIA 6665.

De OSHA methode is voldoende gevoelig, maar de analyse is omslachtig en vergt specifieke analyseapparatuur (ion-chromatografie met een post-column derivatiseringsmodule en UV-detectie).

NIOSH Methode 7600 is een colorimetrische methode na reactie met diphenylcarbazine. Er gelden verschillende monsterbehandelingen voor oplosbaar Cr(VI) en onoplosbaar Cr(VI). Dit houdt in dat de laborant of hygiënist vooraf



moet weten of hij te maken heeft met oplosbaar of onoplosbaar Cr(VI). Dit is niet altijd duidelijk en een mix van Cr-verbindingen met verschillende oplosbaarheid is veel voorkomend. Direct na monsterneming is veldextractie nodig. Er wordt aangegeven dat interferenties door de metalen Fe, Cu, Ni en V mogelijk zijn.

NIOSH Method 7604 is een ion-chromatografische methode voor oplosbaar en onoplosbaar Cr(VI), er is geen voorbehandeling in het veld nodig, maar de geleidsbaarheidsdetector heeft een lagere gevoeligheid (*working range* = 10 - 4000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

De Engelse MDHS 52/4 methode is uitsluitend geschikt voor het meten van oplosbaar (Cr(VI)) zoals aanwezig in verchromerijen.

De Duitse BGIA-methode 6665 is te ongevoelig; er kan slechts tot 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  worden gemeten.

#### Reductie van Cr(VI) gedurende sampling

Het is bekend dat Cr(VI) omgezet wordt tot Cr(III) door reducerende stoffen als organisch stof, Fe(II) and V bij zure condities ( $\text{pH} < 5$ ). Dit maakt de bepaling van of Cr(VI) in de lucht gevoelig voor fouten. Gedetailleerde informatie hierover bij werkplekmetingen is beperkt. Er is beschreven dat reductie van Cr(VI) optreedt op filters met kleine hoeveelheden Cr(VI) ( $< 1 \mu\text{g}$ ) (Ashley et al., 2003). Dit is kritisch bij het meten van blootstelling rond de 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Shin & Paik (2000) onderzocht de reductie van Cr(VI) van chroomzuur in een verchromerij. Methode NIOSH 7604 werd gebruikt. Het verhoudingspercentage Cr(VI)/Cr-totaal was 87% na 1 uur en 81% na 2 uur, respectievelijk. Na 3 - 7 dagen van opslag bij kamertemperatuur was Cr(VI) in monsters teruggevallen tot 54%.

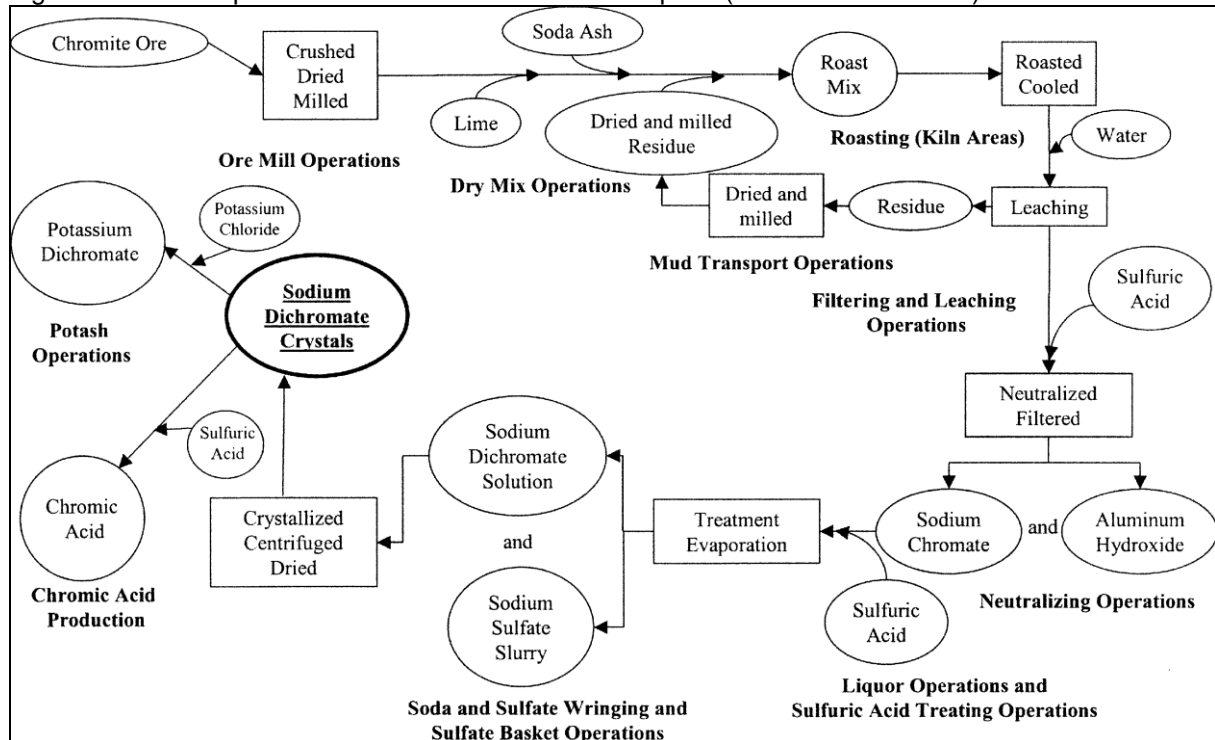
Gezien de vele potentiële foutenbronnen is het absoluut noodzakelijk dat Cr(VI)-metingen uitsluitend worden gedaan door gekwalificeerde personen en gekwalificeerde instanties. Bovendien is het nodig juistheid te borgen door interlaboratorium vergelijkingen. Dergelijke informatie is voor de historische blootstellingsgegevens niet voorhanden.

#### **Meervoudige blootstelling in chromaatproductiebedrijven**

Een belangrijk punt is dat de betrokken werknemers in de Amerikaanse chromaatindustrie niet werden blootgesteld aan Cr(VI)-verbindingen als enige stofgroep, maar dat er sprake was van gelijktijdige blootstelling aan meerdere stoffen. Het schema van het productieproces in figuur 1 laat zien hoe Cr(VI)chromaat werd geproduceerd uit chromiet-erts. Dit is erts met Cr(III)-verbindingen en Mg-, Al- en Fe-oxides. Hoogstwaarschijnlijk waren indertijd de werkplekken door de mechanische bewerkingen van erts zeer stoffig. Figuur 1 maakt inzichtelijk dat werknemers in deze bedrijfstak aan veel verschillende corrosieve stoffen werden blootgesteld (stof van chromieterts, kalk, as, zuren en basen). Het is bovendien waarschijnlijk dat per afdeling de meervoudige blootstelling anders is geweest.

IARC (1990) heeft een overzicht opgesteld van stoffen waaraan medewerkers met Cr(VI)-blootstelling gelijktijdig kunnen worden blootgesteld (zie tabel 1 en 2).

Figuur 1: Productieproces van de Painesville chromaat plant (uit Proctor e.a. 2004).



Tabel 1. Co-exposures in industries with sufficient evidence for the carcinogenicity of Cr(VI) compounds in humans.

Industry	Agents of co-exposure
1 Chromate production	Compounds raw chromite ore, soda ash and lime. Asbestos
2 Chrome pigment	Compounds in raw materials
3 Chrome plating	Nickel, cadmium and other metals

Tabel 2. Co-exposures in industries with known exposure to Cr(VI).

Industry	Agents of co-exposure
1 Ferrochromium production	Chromite ore, quartz, lime, PAH in coke, asbestos
2 Surface treatment of metals	Alkaline cleaners, Sulfuric acid, Phosphoric acid, solvents
3 Leather tanning	Acid
4 Chrome alloy production industries	Organics and metals
5 Stainless steel welding and cutting	Nickel from stainless steel in fume
6 Wood preservation	Copper oxide and arsenic pentoxide

Het is heel plausibel dat in de chromaatproductie de stof Cr(VI) niet als enige stof verantwoordelijk gesteld kan worden voor het risico op longkanker. Interactie van

stoffen bij de toxische werking, additie van toxische werking of zelfs synergisme is mogelijke door meervoudige blootstelling. Een overschatting van het risico van Cr(VI) is mogelijk aangezien niet voor deze zogenaamde 'co-exposure' gecorrigeerd is.

## Referenties

1. Gezondheidsraad. Concept OCR Chromium(IV)-verbindingen. 17 dec 2015.
2. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe), Committee on Hazardous Substances. Chrom(VI)-Verbindungen. 2014.
3. SCOEL. Recommendation from scientific committee on Occupational exposure limits: Risk assessment for hexavalent chromium.
4. Ashley KA, Howe AM, Demange M (2003) Sampling and analysis considerations for the determination of hexavalent chromium in workplace air. J Environ Monit; 5: 707–16.
5. Axelsson G, Rylander R., Schmidt A., Mortality and incidence of tumors among ferrochromium workers. British Journal of Industrial Medicine 1980, 37, 121-127.
6. Cherrie JW. The Beginning of the science underpinning Occupational Hygiene. Ann Occup Hyg. 2003; 47; 179-185.
7. IARC. IAR Monograph: Chromium and compounds. vol 49, 1990. Lyon, France.
8. Luippold RS, Mundt KA, Austin RP, Liebig E, Panko J, Crump C, Crump K, Proctor D. Lung cancer mortality among chromate production workers. Occup Environ Med. 2003 Jun; 60(6): 451-7.
9. Luippold RS, Mundt KA, Dell LD, Birk T. Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. J Occup Environ Med 2005; 21 47(4): 381-385.
10. OSHA. HEXAVALENT CHROMIUM IN WORKPLACE ATMOSPHERES. OSHA method ID 215 ( update 2006).
11. NIOSH analytical method 7600. Chromium hexavalent, 1994.
12. NIOSH analytical method 7604. Chromium hexavalent, 1994.
13. UK-HSL. MDSH 52/5. Hexavalent chromium in chromium plating mists. 2014
14. BGIA. Method 6665. Chrom(VI)-Verbindungen. 2000.
15. OSHA. Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. Final Rule. 29 CFR Parts 1910, 1915, 1917, 1918, and 1926, 2006.
16. Pesch B, Weiss T, Pallapies D, Schluter G, Bruning T. Re: Seidler A, Janichen S, Hegewald J e.a. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health 2013; 86(8): 957-960.
17. Proctor DM, Panko JP, Liebig EW, Scott PK, Mundt KA, Buczynski MA, Barnhart RJ, Harris MA, Morgan RJ, Paustenbach DJ. Workplace airborne hexavalent chromium concentrations for the Painesville, Ohio, chromate production plant (1943-1971). Appl Occup Environ Hyg. 2003 Jun; 18(6):430-49.
18. Proctor DM, Panko JP, Liebig EW, Paustenbach DJ. Estimating historical occupational exposure to airborne hexavalent chromium in a chromate production plant:1940--1972. J Occup Environ Hyg 2004; 1: 752–767.
19. Proctor DM, Suh M, Mittal L, Hirsch S, Valdes Salgado R, Bartlett C, Van Landingham C, Rohr A, Crump K. Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2016 Mar; 26(2):224-31.
20. Shin YC, Paik NW. Reduction of hexavalent chromium collected on PVC filters. AIHA Journal 2000 Jul-Aug; 61(4): 563-7.
21. Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L et al. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. Int Arch Occup Environ Health 2012; 86: 943–955.
22. Vincent R, Gillet M, Goutet P, Guichard C, Hédouin-Langlet C, Frocaut AM, Lambert P, Leray F, Mardelle P, Dorotte M, Rousset D. Occupational exposure to chrome VI compounds in French companies: results of a national campaign to measure exposure (2010-2013). Ann Occup Hyg. 2015 Jan; 59(1):41-51.

-O-O-O-

## E-mail

**Verzonden:** dinsdag 14 juni 2016 13:16

**Aan:** GR\_draftOSH@gr.nl

**Onderwerp:** OCR Chroom VI en REACH

Geachte heer/mevr. van de Voet,

Graag reageren wij nog even op het OCR voor Chroom VI. Weliswaar te laat voor jullie deadline, maar desondanks wellicht waardevolle informatie voor jullie.

Wij zijn voor de FNV/CNV bezig met een project over de haalbaarheidstoets in de SER-GSW en in dit verband kijken wij tevens naar Chroom VI. In dat verband maakten wij een lijst van geregistreerde chroom VI verbindingen, zie bijlage.

Bijgaand de lijst van CrVI stoffen waarvan het openbare gedeelte van het registratiedossier toegankelijk is via de EChA website. De SVHC status en de mutagene en carcinogene status zoals deze uit het dossier af te lezen valt zijn in een aparte kolom bijgevoegd. Het zijn twee tabellen. Tabel 1a bestaat uit CrVI stoffen die een SVHC status hebben en/of geclassificeerd als H340/H350. De andere lijst zijn stoffen die niet geclassificeerd zijn als H340/H350 en dus ook geen SVHC status kunnen hebben. De basis van het ontbreken hiervan staat aangegeven in de tabel.

Vraag kan dus bijvoorbeeld zijn: Gaat het OCR over CrVI-stoffen ongeacht hun classificatie? Gaat het over CrVI-stoffen die als mutageen/carcinogeen zijn geclassificeerd? In beide gevallen kun je dus discussie oproepen aan de hand van deze openbaar toegankelijke lijst.

Centrale vraag is de volgende: Er zijn in de REACH registratie een aantal chromaten die als niet-mutageen en niet-carcinogeen zijn geregistreerd. Dit geldt bijvoorbeeld voor de stof met CAC nr: 57693-14-8 (1.000-10.000 ton/yr). Ook zijn er veel chromaten (kleurstoffen) geregistreerd met de opmerking '*data lacking for carcinogenicity*'. Hoe gaan we om met dit type CrVI verbindingen?

met vriendelijke groet,

Dr Pieter van Broekhuizen  
Nanotechnology and Chemical Risks

**Tabel 1a:** Overzicht van Chroom VI verbindingen die bewezen mutageen of carcinogeen zijn en/of die op de SVHC- respectievelijk autorisatielijst staan

EC number	CAS number	Chemical name	SVHC status	Type of registration		Tonnage category
215-607-8	1333-82-0	chromium trioxide	Authorisation list Entry Nr: 16 Sunset data: 21/09/2017 Latest appl date: 21/03/2016 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	1,000 - 10,000 tonnes per annum
215-693-7	1344-37-2	lead sulfochromate yellow	Authorisation list Entry Nr: 11 Sunset data: 21/05/2015 Latest appl date: 21/11/2013 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	1,000 - 10,000 tonnes per annum
231-889-5	7775-11-3	sodium chromate	Authorisation list Entry Nr: 22 Sunset data: 21/09/2017 Latest appl date: 21/03/2016 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	1 - 10 tonnes per annum
231-906-6	7778-50-9	potassium dichromate	Authorisation list Entry Nr: 19 Sunset data: 21/09/2017 Latest appl date: 21/03/2016 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	100 - 1,000 tonnes per annum
232-140-5	7789-00-6	potassium chromate	Authorisation list Entry Nr: 21 Sunset data: 21/09/2017 Latest appl date: 21/03/2016 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum
232-142-6	7789-06-2	strontium chromate	Authorisation list Entry Nr: 29 Sunset data: 22/01/2019 Latest appl date: 22/07/2017 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	1,000 - 10,000 tonnes per annum
232-143-1	7789-09-5	ammonium dichromate	Authorisation list Entry Nr: 20 Sunset data: 21/09/2017 Latest appl date: 21/03/2016 Exempted uses: none	Intermediate	Joint Submission	Intermediate Use Only
234-190-3	10588-01-9	sodium dichromate	Authorisation list Entry Nr: 18	Full	Joint	10,000 - 100,000

			Sunset data: 21/09/2017 Latest appl date: 21/03/2016 Exempted uses: none		Submission	tonnes per annum
235-759-9	12656-85-8	lead chromate molybdate sulfate red C.I. pigment red 104)	Authorisation list Entry Nr: 12 Sunset data: 21/05/2015 Latest appl date: 21/11/2013 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	1,000 - 10,000 tonnes per annum
243-478-8	20039-37-6	pyridinium dichromate	Classified as H350 (inhalation)	Full	Joint Submission	1 - 10 tonnes per annum
246-356-2	24613-89-6	dichromium tris(chromate)	Authorisation list Entry Nr: Sunset data: 22/01/2019 Latest appl date: 22/07/2017 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum
308-967-3	99328-50-4	Nitric acid, barium salt, reaction products with ammonia, chromic acid (H <sub>2</sub> CrO <sub>4</sub> ) diammonium salt and copper(2+) dinitrate, calcined	Classified as H341 and H350	Full	Joint Submission	1 - 10 tonnes per annum
234-329-8	11103-86-9	potassium hydroxyocta-oxo- dizincatedichromate(1-)	Authorisation list Entry Nr: 30 Sunset data: 22/01/2019 Latest appl date: 22/07/2017 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	100 - 1,000 tonnes per annum
256-418-0	49663-84-5	pentazinc chromate octahydroxide	Entry Nr: Sunset data: 22/01/2019 Latest appl date: 22/07/2017 Exempted uses: none	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum
256-418-0	49663-84-5	pentazinc chromate octahydroxide	Exempted uses: none	Full	Individual Submission	10 - 100 tonnes per annum

Tabel 1b: Chrom VI verbindingen die wel geregistreerd zijn maar niet of niet-bewezen carcinogeen zijn.

EC number	CAS number	Chemical name	SVHC status	Type of registration		Tonnage category
235-628-6	12392-64-2	disodium hydrogen bis[3-hydroxy-4-[(2-hydroxy-1-naphthyl)azo]naphthalene-1-sulphonato(3-)]chromate(3-)	No status (not Art 57a-d classified)	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum
257-804-1	52277-71-1	hydrogen [1-[(2-hydroxy-4-nitrophenyl)azo]-2-naphtholato(2-)][1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphtholato(2-)]chromate(1-)	No mutagen Not classified as Carcinogen (data lacking)	Full	Joint Submission	1 - 10 tonnes per annum
260-906-9	57693-14-8	trisodium bis[3-hydroxy-4-[(2-hydroxy-1-naphthyl)azo]-7-nitronaphthalene-1-sulphonato(3-)]chromate(3-)	No Mutagen No Carcinogen	Full	Joint Submission	1,000 - 10,000 tonnes per annum
273-454-2	68966-87-0	sodium bis[N-[7-hydroxy-8-[[2-hydroxy-5-[(methylamino)sulphonyl]phenyl]azo]-1-naphthyl]acetamidato(2-)]chromate(1-)	No mutagen Not classified as Carcinogen (data lacking)	Full	Joint Submission	1 - 10 tonnes per annum
273-727-6	69012-27-7	Slags, ferrochromium-manufg By-product of chromium refining containing oxides of aluminum, magnesium and silicon..	No mutagen No Carcinogen (4 notifiers)	Full	Joint Submission	100,000 - 1,000,000 tonnes per annum
278-145-6	75234-41-2	trisodium bis[2-[[2,4-dihydroxy-3-[(2-methyl-4-sulphophenyl)azo]phenyl]azo] benzoato(3-)]chromate(3-)	No mutagen Not classified as Carcinogen (data lacking)	Full	Joint Submission	100 - 1,000 tonnes per annum
279-317-3	79828-43-6	pentasodium bis[5-[(4-amino-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-4-hydroxy-3-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo] naphthalene-2,7-disulphonato(4-)]chromate(5-)	No mutagen Not classified as carcinogen (data lacking)	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum
400-110-2	109125-51-1	ammonium bis(1-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-3-(N-phenyl carbamoyl)-2-naphtholato)chromate(1-)	No mutagen Not classified as carcinogen (data lacking)	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
400-810-8		trisodium bis[N,Nη(7-acetamido-5'-nitro-3-sulfonato-naphthalene-2-azobenzene-1,2'-diolato-0',0')]chromate (III)	Classified as R40 and R68	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
402-850-1		A 2:1:1 mixture of: trisodium N(1')-N(2):N(1''')-N(2'')-η-6-[2-amino-4-(or 6)-hydroxy-(or 4-amino-2-hydroxy) phenylazo]-6''-(1-carbaniloyl)-2-	Data lacking for mutagenicity and	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential

		hydroxyprop-1-enylazo)-5',5'''-disulfamoyl-3,3"-disulfonatobis (naphthalene-2,1'-azobenzene-1,2'-diolato-O(1),O(2'))-chromate; trisodium N(1')-N(2):N(1''')-N(2'')-η-6,6"-bis(1-carbaniloyl-2-hydroxyprop-1-enylazo)-5',5'''-disulfamoyl-3,3"-disulfonatobis (naphthalene-2,1'azobenzene-1,2'-diolato-O(1),O(2'))-chromate; trisodium N(1')-N(2):N(1''')-N(2'')-η-6,6"-bis[2-amino-4-(or 6)-hydroxy-(or 4-amino-2-hydroxy)phenylazo]5',5'''-disulfamoyl-3,3"-disulfonatobis(naphthalene-2,1'azobenzene-1,2'-diolato-O(1),O(2'))-chromate	carcinogenity			
402-870-0	93952-24-0	trisodium bis(2-(5-chloro-4-nitro-2-oxidophenylazo)-5-sulfonato-1-naphtholato)chromate(1-)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
403-720-7	117527-94-3	A mixture of: tert-alkyl(C12-C14)ammonium bis[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium bis[1-[(2-hydroxy-4-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium bis[1-[[5-(1,1-dimethylpropyl)-2-hydroxy-3-nitrophenyl]azo]-2-naphthalenolato(2-)]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium [[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]-[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium [[1-[[5-(1,1-dimethylpropyl)-2-hydroxy-3-nitrophenyl]azo]-2-naphthalenolato(2-)]-[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium ((1-(4(or 5)-nitro-2-oxidophenylazo)-2-naphtholato)(1-(3-nitro-2-oxido-5-pentylphenylazo)-2-naphtholato))chromate(1-)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
403-720-7	117527-94-3	A mixture of: tert-alkyl(C12-C14)ammonium bis[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium bis[1-[(2-hydroxy-4-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium bis[1-[[5-(1,1-dimethylpropyl)-2-hydroxy-3-nitrophenyl]azo]-2-naphthalenolato(2-)]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium [[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]-[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium [[1-[[5-(1,1-dimethylpropyl)-2-hydroxy-3-nitrophenyl]azo]-2-naphthalenolato(2-)]-[1-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthalenolato(2-)]]-chromate(1-); tert-alkyl(C12-C14)ammonium ((1-(4(or 5)-nitro-2-oxidophenylazo)-2-naphtholato)(1-(3-nitro-2-oxido-5-pentylphenylazo)-2-naphtholato))chromate(1-)	No mutagen Data lacking for Carcinogenity	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum



		(3-nitro-2-oxido-5-pentylphenylazo)-2-naphtholato))chromate(1-)				
405-110-6	88377-66-6	tetradecylammonium bis(1-(5-chloro-1-oxidophenylazo)-2-naphtholato)chromate(1-)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
405-665-4		A mixture of: disodium (6-(4-anisidino)-3-sulfonato-2-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-1-naphtholato)(1-(5-chloro-2-oxidophenylazo)-2-naphtholato)chromate(1-); trisodium bis(6-(4-anisidino)-3-sulfonato-2-(3,5-dinitro-2-oxidophenylazo)-1-naphtholato)chromate(1-)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
413-210-6		tert-(dodecyl/tetradecyl)-ammonium bis(3-(4-((5-(1,1-dimethyl-propyl)-2-hydroxy-3-nitrophenyl)azo)-3-methyl-5-hydroxy-(1H)pyrazol-1-yl)benzenesulfonamidato)chromate	No mutagen Data lacking for Carcinogenicity	Full	Joint Submission	10 - 100 tonnes per annum
413-210-6		tert-(dodecyl/tetradecyl)-ammonium bis(3-(4-((5-(1,1-dimethyl-propyl)-2-hydroxy-3-nitrophenyl)azo)-3-methyl-5-hydroxy-(1H)pyrazol-1-yl)benzenesulfonamidato)chromate	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
414-250-7	149564-66-9	lithium sodium (4-((5-chloro-2-hydroxyphenyl)azo)-2,4-dihydro-5-methyl-3H-pyrazol-3-onato(2-))(3-((4,5-dihydro-3-methyl-1-(4-methylphenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-4-yl)azo)-4-hydroxy-5-nitrobenzenesulfonato(3-)) chromate(2-)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
414-280-0	149626-00-6	lithium sodium (2-(((5-((2,5-dichlorophenyl)azo)-2-hydroxyphenyl)methylene)amino)benzoato(2-))(2-((4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)azo)-5-sulfobenzoato(3-)) chromate(2-)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
414-290-5	149564-65-8	trilithium bis(4-((4-(diethylamino)-2-hydroxyphenyl)azo)-3-hydroxy-1-naphthalenesulfonato(3-))chromate(3-)	Polymer in REACH file Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity Public registration dossier available	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
418-220-4		trisodium bis[(3'-nitro-5'-sulfonato-(6-amino-2-[4-(2-hydroxy-1-naphthylazo)phenylsulfonylamino]pyrimidin-5-azo)benzene-2',4-diolato)]chromate(III)	Polymer in REACH file Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity Public registration dossier	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential

			available			
419-210-2	178452-71-6	pentasodium bis{7-[4-(1-butyl-5-cyano-1,2-dihydro-2-hydroxy-4-methyl-6-oxo-3-pyridylazo)phenylsulfonylamino]-5'-nitro-3,3'-disulfonatonaphthalene-2-azobenzene-1,2'-diolato } chromate (III)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity Public registration dossier available	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
419-230-1		Main component: acetoacetic acid anilide / 3-amino-1-hydroxybenzene (ATAN-MAP): trisodium {6-[(2 or 3 or 4)-amino-(4 or 5 or 6)-hydroxyphenylazo]-5'-(phenylsulfamoyl)-3-sulfonatonaphthalene-2-azobenzene-1,2'-diolato }-{6"-[1-(phenylcarbamoylethylazo)-5'''-(phenylsulfamoyl)-3"-sulfonatonaphthalene-2"-azobenzene-1",2'''-diolato }chromate (III); by-product 1: acetoacetic acid anilide / acetoacetic acid anilide (ATAN-ATAN): trisodium bis{6-[1-(phenylcarbamoylethylazo)-5'-(phenylsulfonyl)-3-sulfonatonaphthalene-2-azobenzene-1,2'-diolato }chromate (III); by-product 2: 3-amino-1-hydroxybenzene / 3-amino-1-hydroxybenzene (MAP-MAP): trisodium bis{6-[(2 or 3 or 4)-amino-(4 or 5 or 6)-hydroxyphenylazo]-5'-(phenylsulfamoyl)-3-sulfonatonaphthalene-2-azobenzene-1,2'-diolato } chromate (III)	Data lacking for mutagenicity and carcinogenicity	NONS	Individual Submission	Tonnage Data Confidential
700-660-6		Saponification and oxidation product of carnauba wax with acidic sodium dichromate solution	Not a mutagen or carcinogen (production process removes chromic acid completely?)	Full	Individual Submission	100 - 1,000 tonnes per annum
700-720-1		Saponification and oxidation product of carnauba wax with acidic sodium dichromate solution esterified with ethylene glycol	Not a mutagen or carcinogen (production process removes chromic acid completely?)	Full	Individual Submission	100 - 1,000 tonnes per annum
700-725-9		Saponification and oxidation product of carnauba wax with acidic sodium dichromate solution esterified with 1-methyl-1,3-propanediol and subsequent saponification with calcium dihydroxide	Not a mutagen or carcinogen (production process removes chromic acid completely?)	Full	Individual Submission	100 - 1,000 tonnes per annum

## E-mail

**Verzonden:** vrijdag 26 februari 2016 10:53

**Aan:** GR\_draftOSH@gr.nl

**Onderwerp:** Chroom VI-verbindingen (17 december 2015)

Geachte heer/mevrouw van der Voet,

Graag wil ik reageren op het *concept* rapport OCR Chroom VI-verbindingen van 17 december 2015.

Na het advies van de SER over grenswaarden voor chroom-VI-verbindingen (advies 13/04 van augustus 2013) zijn een aantal onduidelijkheden in de grenswaarden voor deze verbindingen in bijlage XIII van het arbobesluit gebleven/ontstaan.

De belangrijkste oorzaak voor deze onduidelijkheden is gelegen in de huidige grenswaarden voor lood-, barium-, calcium-, zink- en strontium chromaat. Alleen voor deze vijf chromaten is voor dit type stoffen met een stochastische genotoxisch werkingsmechanisme wel een TGG 15 minuten maar geen TGG 8 uur opgenomen in de bijlage XIII. Deze TGG 15 minuten grenswaarden zijn opgenomen naar aanleiding van een advies van de 'werkgroep van deskundigen van de nationale MAC-commissie' uit 1985 en blijven ondanks recentere adviezen van de Gezondheidsraad en SCOEL in de bijlage XIII onveranderd gehandhaafd.

Het is onduidelijk welke betekenis aan de TGG 15min kan worden toegekend bij het ontbreken van een TGG 8uur waarde. Daarnaast is er onduidelijkheid over de definities van oplosbaar/slecht oplosbaar.

Voor deze vijf chromaten en chroomtrioxide zijn in bijlage XIII geen H-notaties opgenomen terwijl voor zowel oplosbare als slecht-oplosbare 'niet elders op de lijst vermelde' chroom-VI-verbindingen wel een H-notatie is gegeven.

De conclusie van het *concept* rapport OCR Chroom VI-verbindingen van 17 december 2015 beperkt zich tot een schatting van de concentraties in de lucht bij de twee gegeven risicogetallen (extra risico op kanker van 4 op 1.000 en 4 op 100.00) door beroepsmatige blootstelling gedurende het arbeidzame leven.

Het rapport gaat niet in op eventuele acute effecten / TGG 15 minuten grenswaarden. Ook gaat het rapport niet in op mogelijke opname bij dermale blootstelling; er wordt geen uitspraak gedaan over een eventuele H-notatie.

Om discussie/verschillende interpretaties bij toekomstige wijzigingen voor de grenswaarden in de bijlage XIII te voorkomen verzoek ik u:

- om in het rapport expliciet aan te geven of voor chroom-VI-verbindingen acute effecten / TGG 15 minuten grenswaarden wel / niet van toepassing zijn.
- om in het rapport ten aanzien van de H-notatie aan te geven of dit voor chroom-VI-verbindingen wel / niet van toepassing is.

Met vriendelijke groet, Theo

ir. T. (Theo) Sijbranda

Coördinatiecentrum Expertise Arbeidsomstandigheden en Gezondheid (CEAG)

Ministerie van Defensie, Doorn



Centers for Disease Control and Prevention  
National Institute for Occupational  
Safety and Health  
1090 Tusculum Avenue  
Cincinnati OH 45226-1998

February 25, 2016

The Health Council of the Netherlands  
**Attn: Dr. G.B. van der Voet**  
PO Box 16052  
2500 BB The Hague  
the Netherlands

Dear Dr. van der Voet:

Thank you for the opportunity to review the draft report on *Hexavalent chromium compounds* prepared by the Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS). Comments are enclosed that were prepared by Robert Park, Research Health Scientist; Kathleen MacMahon, Science Officer, NIOSH/Education and Information Division, 1090 Tusculum Avenue, Cincinnati, OH 45226 and Stephen S. Leonard, Research Biologist, NIOSH/Health Effects Laboratory Division, 1095 Willowdale Road, Morgantown, WV 26505-2888.

If you have any questions regarding the comments, please contact me at 513-533-8260 (telephone) or by Email at [tbl7@cdc.gov](mailto:tbl7@cdc.gov).

Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "T. J. Lentz".

Thomas J. Lentz, Ph.D., M.P.H.  
Branch Chief  
Document Development Branch  
Education and Information Division

1 Enclosure

**Comments on DECOS draft document on Hexavalent chromium compounds  
By: Robert Park, Health Research Scientist; Kathleen MacMahon, Science Officer, NIOSH/Education and Information Division, 1090 Tusculum Avenue, Cincinnati, OH 45226 and Stephen S. Leonard, Research Biologist, NIOSH/Health Effects Laboratory Division, 1095 Willowdale Rd., Morgantown, WV 26505**

SECTION & PARAGRAPH	COMMENT
<b>General Comments</b>	<p>This is a good concise treatment of this issue.</p> <p>The literature cited and used were appropriate.</p> <p>Other recent studies of Cr6, for other cancer end-points, were appropriately not cited due to their limitations.</p> <p>Concentrations of Cr, initially, should be identified as based on Cr, not CrO<sub>2</sub> (as used in some papers).</p> <p>Recommendation levels are well supported and expressed clearly.</p> <p>The recommendations outlined are very close to the most recent recommendations by NIOSH in Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to hexavalent chromium: NIOSH, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2013: Publication No. 2013-128.</p>
<b>Specific Comments</b>	Specific comments are provided to clarify the NIOSH assessment
Summary and 2 <sup>nd</sup> paragraph of 1.1	In addition to stainless steel manufacturing, fabrication involving stainless steel welding is a potentially major source of exposure
pg. 4, line 35	Revise NIOSH (2014) to NIOSH (2013)
pg. 3, line 19 Table 1 (SCOEL) Table 2 (Pb chromate)	Use of comma as decimal point inconsistent with rest of document
pg. 6, line 17	but a significant number of human studies <b>have been</b> published
pg. 9, line 21	en -> and
pg. 9, line 33	and <b>readily</b> soluble
pg. 10, line 26	Revise "American" to "U.S."

pg. 10, line 27	Revise to: ...published a criteria document containing a quantitative risk assessment for hexavalent chromium compounds in 2013 (NIOSH 2013).
pg.10, line 28	Delete "all": summarized in its report existing...
pg. 10, line 30	Revise "selected" to "considered"
pg.10, lines 31-33	Revise "A choice was made..." sentence to: NIOSH used the data of Gibb et al. (2000) to conduct its risk assessment (Park et al. 2004). [As written it sounds like Park et al. 2004 is a separate epidemiology study which it is not; it is the risk assessment.]
pg. 10, line 34	Revise "lungcancer" to "lung cancer"
pg. 10, line 35	Revise "preferred this study" to "selected Gibb et al. (2000)..."
pg. 11, line 3	Revise to: [See the NIOSH criteria document (2013) and Park et al. (2004) for details of the calculations.]
p. 13, Table, NIOSH entry	Note that NIOSH uses a 45-yr working lifetime, not a 40-yr working lifetime
p. 15, line 36	studies could <b>support</b> the differentiation
p. 16, line 33	Requested <b>that</b> the Health Council .. establish occupational

**E-mail**

**Verzonden:** zondag 3 april 2016 10:52

**Aan:** GR\_draftOSH@gr.nl

**Onderwerp:** commentaar op OCR over 'Chroom VI-verbindingen'

Geachte;

Met belangstelling heb ik het conceptrapport Chroom VI gelezen. Ik vraag mij af of het u bekend is dat momenteel door het RIVM een zeer groot ChroomVI onderzoek plaatsvindt, dit ivm de CARC – ChroomVI problematiek die in 2014 aan het licht is gekomen bij Defensie in naderhand ook bij andere organisaties.

Wellicht kunnen nieuwe inzichten meteen verwerkt worden in dit concept rapport. Misschien een goed idee om met het RIVM contact op te nemen.

Met vriendelijke groet

Emile Paulussen

Beek

## E-mail

**Verzonden:** zondag 28 februari 2016 12:53

**Aan:** GR\_draftOSH@gr.nl

**Onderwerp:** Reactie CrO3

Geachte heer van der Voet,

Wij hebben het rapport van de Gezondheidsraad over chroom(VI) even vluchtig doorgekeken.

Wat opvalt zijn een aantal dingen:

- de conclusie van de Gezondheidsraad is hetzelfde als in het (aangehechte) ECHA/RAC document. In dit RAC document wordt een dose-response afgeleid voor long- en darmkanker door chroom(VI) bij werkers en de gewone bevolking. Zie tabel 2.
- er wordt in het Gezondheidsraad-rapport totaal geen verwijzing gemaakt naar het RAC document, terwijl hier in de autorisatiedossiers van chroom (VI) verbindingen veelvuldig naar verwezen wordt.
- er wordt in de conclusie geen onderscheid gemaakt tussen longkanker en darmkanker. Men heeft het alleen maar over 'kanker', terwijl men longkanker bedoelt. In het RAC document wordt dit onderscheid wel gemaakt.  
(See attached file: rac\_carcinogenicity\_dose\_response\_crvi\_en.pdf)

MVG

Egbert Stremmelaar  
Vereniging ION.



Helsinki, 04 December 2013  
**RAC/27/2013/06 Rev.1**  
**(Agreed at RAC-27)**

## **APPLICATION FOR AUTHORISATION: ESTABLISHING A REFERENCE DOSE RESPONSE RELATIONSHIP FOR CARCINOGENICITY OF HEXAVALENT CHROMIUM**

### **Background**

At the 22<sup>nd</sup> meeting of the Committee for Risk Assessment (RAC) in September 2012, the ECHA Secretariat presented a proposal to set DNELs and dose response relationships for substances prior to receiving applications for authorisation (AfAs). This was approved by RAC as a trial exercise.

The DNELs and dose response relationships so derived will serve as a non-legally binding 'reference value'. They would provide applicants with a clear signal as to how RAC is likely to evaluate these important elements of the risk assessment of AfA.

This initiative is intended to improve the efficiency of the AfA process as a whole by discussing and when possible publishing reference values or dose response relationships in advance of applications, so providing greater consistency and better use of the legally defined periods of opinion-development in the RAC. The trial will be evaluated in terms of efficiency after the first applications have been discussed in the Committee.

### **Requested action:**

Following the Committee's agreement on the document, it will be published on the ECHA website at:

<http://echa.europa.eu/web/guest/applying-for-authorisation/additional-information>

Annex: Reference dose response relationship for carcinogenicity of hexavalent chromium substances

## Annex 1 Reference dose response relationship for carcinogenicity of hexavalent chromium substances

**Table 1 Hexavalent chromium substances included in Annex XIV, the 4th recommendation for inclusion in Annex XIV and the candidate list**

SUBSTANCE NAME	EC Number	Intrinsic properties specified in Annex XIV/recommendation
Ammonium dichromate	231-143-1	Carcinogenic cat 1B Mutagenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Potassium chromate	232-140-5	Carcinogenic cat 1B Mutagenic cat 1B
Acids generated from chromium trioxide and their oligomers. Names of the acids and their oligomers: Chromic acid, Dichromic acid, Oligomers of chromic acid and dichromic acid	231-801-5; 236-881-5	Carcinogenic cat 1B
Chromium trioxide	215-607-8	Carcinogenic cat 1A Mutagenic cat 1B
Potassium dichromate	231-906-6	Carcinogenic cat 1B Mutagenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Sodium chromate	231-889-5	Carcinogenic cat 1B Mutagenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Sodium dichromate	234-190-3	Carcinogenic cat 1B Mutagenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Lead sulfochromate yellow (C.I. Pigment Yellow 34)	215-693-7	Carcinogenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Lead chromate molybdate sulphate red (C.I. Pigment Red 104)	235-759-9	Carcinogenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Lead chromate	231-846-0	Carcinogenic cat 1B Toxic for reproduction cat 1B
Dichromium tris(chromate)	246-356-2	Carcinogenic cat 1B
Strontium chromate	232-142-6	Carcinogenic cat 1B
Pentazinc chromate octahydroxide	256-418-0	Carcinogenic cat 1A
Potassium hydroxyoxotetraoxodizincatedichromate	234-329-8	Carcinogenic cat 1A

## Relevance of endpoints

For applicants applying for authorisation under Article 60(2) (adequate control route), in order to conclude whether the adequate control is demonstrated, only endpoints (i.e. properties of concern) for which the substance is included in Annex XIV need to be addressed in the hazard assessment<sup>1</sup>. However, information on other endpoints might be necessary for comparing the risks with the alternatives.

For applicants aiming at authorisation based on Article 60(4) (socio-economic analysis route) Article 62(4)(d) also applies and the socio-economic analysis (SEA) route will as a consequence focus on the risks that are related to the intrinsic properties specified in Annex XIV. The SEA should in turn consider the impacts related to such risks. In practice the applicant is expected to provide this information in their CSR for which an update may be advisable. However, for an authorisation to be granted, the applicant should also demonstrate that there are no suitable alternatives. In this latter analysis it may be the case that other endpoints than those for which the substance was listed in 'Annex XIV' become relevant in order to demonstrate that no suitable alternative is available.

The hexavalent chromium compounds listed in table 1 were included on Annex XIV due to their carcinogenic (and other) properties. The reference dose response relationships proposed in the present document are only based on carcinogenicity arising from the Cr(VI) ion<sup>2</sup>. Applicants also need to assess other risks related to intrinsic properties specified in Annex XIV for the respective substances.

## Carcinogenicity

A review was performed of the carcinogenic dose responses of 14 hexavalent chromium (Cr(VI)) compounds. The molecular entity that drives the carcinogenicity of these compounds is the Cr(VI) ion, which is released when the substances solubilise and dissociate.

Chromium(VI) causes lung tumours in humans and animals by the inhalation route and tumours of the gastrointestinal tract in animals by the oral route. These are both local, site-of-contact tumours – there is no evidence that Cr(VI) causes tumours elsewhere in the body.

A clear mode of action (MoA) for these tumours has not been established. The overall body of evidence indicates that Cr(VI) is genotoxic in vivo, resulting in the formation of DNA adducts and oxidative DNA damage. However, clear evidence of mutagenicity in vivo in the target tissues (lung and intestine) by relevant routes of exposure is lacking. This supports the contention that Cr(VI) is only weakly mutagenic in vivo and that its mutagenicity is most likely to be only one contributory factor in the carcinogenic process, together with tissue injury/irritation/inflammation and cell proliferation. However, there is insufficient evidence to exclude a genotoxic mode of action and therefore a threshold cannot be assumed.

Dose-response relationships were derived by linear extrapolation. Extrapolating outside the range of observation inevitably introduces uncertainties. As the mechanistic evidence is suggestive of non-linearity, it is acknowledged that the excess risks in the low exposure range might be an overestimate.

---

<sup>1</sup> Article 60(2) states "...an authorisation shall be granted if the risk to human health or the environment from the use of the substance arising from **intrinsic properties specified in Annex XIV** is adequately controlled."

<sup>2</sup> Endpoints relevant to the authorisation are also discussed in section 5 of the document: "How RAC and SEAC intend to evaluate the applications" (common approach of RAC and SEAC in opinion development on applications for authorisation, agreed RAC-20/SEAC14, 24/03/2012). Link: <http://echa.europa.eu/web/guest/applying-for-authorisation/additional-information>

## Bioavailability

Information from epidemiological and mechanistic studies indicates that the carcinogenic potency of Cr(VI) compounds to the lung is greater for substances of high and moderate solubility in comparison to the insoluble chromates. However, quantifying any differences in lung carcinogenic potency for Cr(VI) compounds of different solubility is not possible with the currently available data. Therefore, the proposed lung cancer risk estimates should be applied to inhalation exposures to aerosols of highly soluble, slightly soluble and insoluble Cr(VI) compounds, accepting that they will perhaps overestimate risks in the case of exposure to insoluble chromates.

Inhalation exposures to Cr(VI) compounds are to a range of particle sizes. Air sampling from the plants of the cohort studies (Baltimore and Painesville) that have demonstrated a clear association between exposure to Cr(VI) and lung cancer show that workers in these cohorts were exposed to respirable-sized particles. It is therefore possible to differentiate between the risk assessments for respirable Cr(VI) particles and the non-respirable fraction of the inhalable dose, given that sufficiently detailed data on exposures is available. The "respirable fraction" ( $E_{(R)}$ ) is defined as the portion of inhalable particles ( $E_{(I)}$ ) that enter the deepest part of the lung, the non-ciliated alveoli. For this fraction, the particle diameter corresponding to 50% sampling efficiency (D50) is given as 4  $\mu\text{m}$  (CEN, 1993).

Larger inhaled particles that are deposited in the upper respiratory tract are cleared by the mucociliary escalator and swallowed. It therefore seems reasonable to associate the "inhalable, non-respirable fraction" of Cr(VI) inhalation exposure with the potential for an increased risk of cancer of the small intestine.

For exposure by the oral route, tumours of the small intestine were observed in animals dosed with soluble Cr(VI) compounds. There is no information on the oral carcinogenic potential of chromates of lower solubility, but it is expected that these will be less bioavailable. As noted above, and in the absence of further information, the proposed small intestine cancer risk estimates should be applied to exposures to highly soluble, slightly soluble and insoluble Cr(VI) compounds, accepting that they will perhaps overestimate risks in the case of exposure to slightly soluble and insoluble chromates.

## Carcinogenicity risk assessment

### Inhalation exposure

Risk assessments for the inhalation route should, as a default, use the risk estimates for inhalation given below. In case an applicant provides data on exposure via inhalation to the fraction of inhalable, but not respirable, particles ( $E_{(I)}-E_{(R)}$ ), the risk arising from exposure to this fraction will be assessed assuming exposure via the gastro-intestinal tract and thus using the risk estimates for that exposure route. In cases where the applicant only provides data for the exposure to the inhalable particulate fraction, as a default, it will be assumed that all particles were in the respirable size range.

Based on human epidemiology data for the respirable particulate fraction and linear extrapolation, using the analyses by Seidler et al. (2012) on the literature from the Baltimore cohort (Park et al., 2004) and the Painesville cohort (Crump et al., 2003; Luippold et al., 2003), and against a background, cumulative lifetime lung cancer risk of 48 per 1000 for the EU male population, and an 89-year life expectancy, the following risk estimates are used for workers and the general population.

### **Workers**

Based on a 40 year working life (8h/day, 5 days/week), the following risk estimates are used:

$$\text{An excess lifetime lung cancer mortality risk} = 4 \times 10^{-3} \text{ per } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$$

**Table 2 Excess lifetime (up to age 89) lung<sup>s</sup> cancer risk estimates for workers exposed at different 8h-TWA concentrations of Cr(VI) for 40 years**

TWA Cr(VI) exposure concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Excess lung cancer risk in EU workers ( $\times 10^{-3}$ )
25	100
12.5	50
10	40
5	20
2.5	10
1	4
0.5	2
0.25	1
0.1	0.4
0.01	0.04

<sup>s</sup> Background cumulative lifetime risk of dying from lung cancer between ages 0 and 74 in EU males is 48/1000 (Globocan, 2008)

This excess risk linear function was derived from a RR (relative risk) of about 2 at the cumulative exposure of 0.5 mg Cr(VI)/m<sup>3</sup>/year, equivalent to a RR of 2 for exposure to 12.5  $\mu\text{g Cr(VI)/m}^3$  for 40 years. The associated excess lifetime risk (ELR) at this cumulative exposure for a RR of 2 was determined by multiplying the excess RR (RR - 1) by the background lung cancer risk in the EU population (Po) according to the equation:  $\text{ELR}(x) = \text{Po}(\text{RR}-1)$ , where Po = 0.05. This resulted in a ELR of  $50 \times 10^{-3}$  at 12.5  $\mu\text{g Cr(VI)/m}^3$  for 40 years (equivalent to a ELR of  $4 \times 10^{-3}$  at 1  $\mu\text{g Cr(VI)/m}^3$  for 40 years).

### **General population**

Based on an exposure for 70 years (24h/day, every day), the following risk estimates are used:

$$\text{An excess lifetime lung cancer mortality risk} = 2.9 \times 10^{-2} \text{ per } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$$

**Table 3 Excess lifetime lung<sup>§</sup> cancer risk estimates for the general population exposed at different ambient concentrations of Cr(VI) for 70 years**

Ambient concentration (µg/m <sup>3</sup> )	Cr(VI) exposure	Excess lung cancer risk in the general population (x10 <sup>-3</sup> )
10		290
5		145
2.5		72
1		29
0.5		14
0.25		7
0.1		2.9
0.01		0.29
0.001		0.029
0.0001		0.0029

<sup>§</sup> Background cumulative lifetime risk of dying from lung cancer between ages 0 and 74 in EU males is 48/1000 (Globocan, 2008)

## Dermal exposure

There are no data to indicate that dermal exposure to Cr(VI) compounds presents a cancer risk to humans.

## Oral exposure & inhalation exposure from the non-respirable fraction

The risk estimates presented in this section cover oral exposure for the general population, as well as for cases where the fraction of inhalable non-respirable particles is characterised, thus allowing an estimate of the resulting exposure via the gastro-intestinal tract (both for the general population and for workers, see above).

The risk estimates are based on the analyses by USEPA (2012). The USEPA selected the NTP bioassay in rats and mice (NTP, 2008) for dose-response assessment because it was a well-conducted lifetime animal study of Cr(VI) carcinogenicity via ingestion, and no other adequate studies of Cr(VI) carcinogenicity by the oral route were available.

In the mouse study, exposure to sodium dichromate dihydrate in drinking water for 2 years resulted in significant increases in the incidences of neoplasms of the small intestine in males and females at doses  $\geq 2.4$  and  $\geq 3.1$  mg Cr(VI)/kg bw/day, respectively. The mouse was determined to be the most sensitive because tumor incidences were statistically significantly elevated at lower doses and a greater response was exhibited by the mice at the two highest doses.

In order to derive an oral cancer slope factor<sup>3</sup> (CSF), BMD (benchmark dose) modelling was carried out using USEPA's BMDS (USEPA, 2000). The multistage model was fitted to the data and the BMDL<sub>10</sub> (lower 95% confidence bound of the dose corresponding to a BMR of 10% extra risk) was estimated. The CSF was then calculated by dividing the BMR<sub>10</sub> (0.1) by the BMDL<sub>10</sub> and then converting this slope value to human equivalents.

A BMDL<sub>10</sub> of 0.9 mg/kg bw/day was identified in males, leading to a CSF of 0.09 (mg/kg bw/day)<sup>-1</sup> in males. The animal CSF values were then converted in human CSF values by multiplying them for the mouse allometric scaling factor ( $\sim 6$ ), resulting in a human oral CSF

<sup>3</sup> The CSF represents the excess cancer risk at a dose of 1 mg/kg bw/day.

values for tumours of the small intestine of 0.5. These CSFs were further adjusted by applying age-derived assessment factors (assuming higher sensitivity during childhood) resulting in an average lifetime CSF of 0.8 per mg/kg bw/day for the general population.

Based on the analyses outlined above, against a human background cumulative lifetime intestinal cancer risk of 9 – 16 per 1000 for the German population and an 89-year life expectancy, the following risk estimates are used for workers and the general population:

### **Workers**

Based on a 40 year working life (8h/day, 5 days/week) and an age-derived assessment factor of 1, the following risk estimates are used:

*An excess lifetime intestinal cancer risk =  $2.0 \times 10^{-4}$  per  $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{kg bw}/\text{day}$*

Exposure to inhalable, non-respirable particles is first converted into oral doses by applying the standard worker breathing rate of 1.25 m<sup>3</sup>/hour, 8h per day, and the standard worker body weight default value of 70 kg. It is assumed that there is 100% retention of particles that are inhaled (the gastro-intestinal absorption is not 100% and is reflected in the oral risk estimates).

**Table 4 Excess lifetime (up to age 89) small intestine<sup>s</sup> cancer risk estimates for workers exposed at different oral daily doses of Cr(VI) for 40 years**

Oral daily dose of Cr(VI) ( $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ )	Excess small intestine cancer risk in EU workers ( $\times 10^{-4}$ )
10	20
5	10
2.5	5
1	2
0.5	0.5
0.1	0.2

<sup>s</sup> Background cumulative lifetime risk of dying from intestine cancer between ages 0 and 74 in Germany is 9/1000 in females and 16/1000 in males (IARC, 2008)

### **General population**

Based on an exposure for 70 years (24h/day, every day) and an 89-year life expectancy and against a human background cumulative lifetime intestinal cancer risk of 9 – 16 per 1000 for the German population, the following risk estimates are used:

*An excess lifetime intestinal cancer risk =  $8 \times 10^{-4}$  per  $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{kg bw}/\text{day}$*

Exposures to inhalable, non-respirable particles are first converted into oral doses by applying the standard human resting breathing rate of 0.8 m<sup>3</sup>/hr and the standard average human body weight default value of 60 kg.

**Table 5 Excess lifetime (70 yr) small intestine<sup>§</sup> cancer risk estimates for the general population exposed to different oral daily doses of Cr(VI)**

Constant average oral daily dose of Cr(VI) ( $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ )	Excess small intestine cancer risk in the general population ( $\times 10^{-4}$ )
10	80
5	40
2.5	20
1	8
0.5	4
0.1	0.8

<sup>§</sup> Background cumulative lifetime risk of dying from intestine cancer between ages 0 and 74 in Germany is 9/1000 in females and 16/1000 in males (IARC, 2008)

## References

Draft USEPA (2010). Toxicological review of hexavalent chromium. In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). September 2010. EPA/635/R-10/004A. Permission to cite the draft was obtained from US EPA.

IARC (2008). Cancer Mortality Database. Available at <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm> (accessed October 1, 2013).

NTP (2008). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Sodium Dichromate Dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 546:1- 192.

Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Ruter L, Strik C, Hallier E, Straube S (2012). Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health*. Published online: 19 October 2012.

USEPA (2000) Benchmark dose technical guidance document. External review draft. Risk Assessment Forum, Washington, DC; EPA/630/R-00/001. Available at <http://www.epa.gov/iris/backgrd.html> (accessed April 20, 2013).