

RIVM rapport 320105001/2004

Oriënterende Evaluatie Gezondheidsrisico Metalen in Tatoeages

P.J.C.M. Janssen, A.J. Baars

Dit rapport werd opgesteld in opdracht van Dr.ir. P.C. Bragt van de Voedsel- en Waren Autoriteit te Den Haag. Het advies is uitgebracht in het kader van het RIVM/SIR-project *Ad Hoc Advisering Bijzondere Risico's Consumentenproducten* (RIVM projectnummer: V/320105/01/AA).

Abstract

Recent investigations by the Dutch Health Inspectorate have revealed that tattoo colours frequently contain metals. We conducted a preliminary evaluation of the health risks to which consumers may be exposed and conclude that the presence of the metals is not very likely to cause long-term toxic reactions in internal organs of those with tattoos. An exception is made, however, for chromium which, when present in the valence state of +6, can produce such toxic effects. In addition, an increased cancer risk is expected when tattoos contain chromium (+6). The possible local effects (on the treated skin site) produced by metals in tattoos can be assessed to a limited degree only based on present knowledge. Nevertheless it can be concluded that the probability of local effects will be high where chromium (+6) or nickel are present in tattoos. Further, it is known from dermatological practice that cadmium, cobalt and mercury in tattoos may produce adverse skin reactions.

Samenvatting

Veel tatoeagekleurstoffen bevatten metalen, zo blijkt uit recente metingen uitgevoerd door de Voedings- en WarenAutoriteit/Keuringsdienst van Waren. Het huidige rapport biedt een eerste evaluatie van de mogelijke risico's die dit oplevert voor de gezondheid van de consument. In principe kunnen zich twee soorten effecten voordoen als gevolg van de expositie aan metalen via tatoeages: systemische effecten (lange termijn-effecten in inwendige organen) en lokale effecten (in het getatoeëerde huidgebied). Voor de beoordeling van de eerste categorie van mogelijke effecten hebben we chronische orale grenswaarden verzameld voor de 21 metalen uit dit rapport. Vervolgens hebben we daaruit acceptabele niveaus afgeleid voor de interne blootstelling aan de desbetreffende metalen (omrekening van de orale grenswaarden naar de bijbehorende geabsorbeerde lichaamsdoses). Door deze interne blootstelling te vergelijken met de mogelijke interne lichaamsdosis die vrij kan komen uit tatoeages, kan het systemische toxische risico voor elk metaal getoetst worden. De uitkomst was dat van de aangetroffen metalen geen systemische effecten verwacht worden. Een uitzondering hierop is zeswaardig chroom, waarvoor de berekende expositie via tatoeages het acceptabele niveau overschreed en er derhalve sprake is van een systemisch toxisch risico. Daarnaast wordt voor zeswaardig chroom ook een verhoogd kankerrisico verwacht. Kwantificering van dit laatste risico is echter niet mogelijk vanwege beperkingen in de beschikbare data.

Mogelijke lokale effecten (in het behandelde huidgebied) die zich kunnen voordoen zijn overgevoeligheidsreacties, huidirritatie en tumorvorming. Resultaten van toxicologische standaardtesten voor huidirritatie en sensibilisatie zijn bruikbaar bij beoordelen van de risico's door tatoeages maar helaas zijn voor veel metalen uit dit rapport de gegevens voor deze eindpunten zeer beperkt. Meer specifiek toxiciteitsonderzoek, speciaal gericht op de mogelijke lokale toxiciteit door (ingrediënten in) tatoeagevloeistoffen, is op dit moment niet beschikbaar. Onze conclusie is dan ook dat de lokale effecten door metalen in tatoeages bij de huidige stand van kennis slechts zeer beperkt te beoordelen zijn. Wel kan worden geconcludeerd dat de kans op lokale reacties groot is wanneer zeswaardig chroom of nikkel aanwezig zijn in tatoeages. Uit de dermatologische praktijk is verder bekend dat ook cadmium, kobalt en kwik huidreacties kunnen veroorzaken.

Inhoud

1.	Inleiding.....	9	
2.	Risicobeoordeling.....	11	
	2.1	Systemische effecten	11
	2.2	Lokale effecten.....	12
3.	Blootstellingsscenario.....	13	
4.	Resultaten.....	14	
	4.1	Systemische effecten.....	14
	4.2	Lokale effecten.....	17
5.	Conclusies.....	21	
	Referenties.....	22	
Bijlage 1	Aluminium.....	23	
Bijlage 2	Arseen.....	25	
Bijlage 3	Barium.....	27	
Bijlage 4	Cadmium.....	30	
Bijlage 5	Chroom.....	33	
Bijlage 6	Gallium.....	37	
Bijlage 7	Kobalt.....	38	
Bijlage 8	Koper.....	40	
Bijlage 9	Kwik.....	42	
Bijlage 10	Lood.....	44	
Bijlage 11	Mangaan.....	46	
Bijlage 12	Nikkel	48	
Bijlage 13	Selenium.....	50	

Bijlage 14	Strontium.....	52
Bijlage 15	Tellurium.....	54
Bijlage 16	Tin.....	55
Bijlage 17	Titanium.....	57
Bijlage 18	Vanadium.....	59
Bijlage 19	IJzer.....	61
Bijlage 20	Zink.....	63
Bijlage 21	Zirkonium.....	65

1. Inleiding

De Keuringsdienst van Waren heeft een groot aantal monsters genomen van tatoeagekleurstoffen en deze onderzocht op de aanwezigheid van metalen (Van Buuren, 2003). In veel kleurstofmengsels bleken hoge concentraties aanwezig. Deze metalen worden bewust toegevoegd als pigment, in de vorm van het oxide of, in sommige gevallen, als anorganisch zout. Tabel 1 geeft een opsomming van de aangetroffen metalen en de bijbehorende maximum-concentraties.

Tabel 1. Concentraties metalen in kleurstoffen gebruikt voor tatoeages

Metaal	Maximum concentratie (mg/kg)
Aluminium	272863
Arseen	693
Barium	14850
Cadmium	1,6
Chroom	119000
Gallium	1836
Kobalt	20
Koper	136538
Kwik	14
Lood	45
Mangaan	10380
Nikkel	94
Selenium	6970
Strontium	166
Tellurium	748
Tin	19017
Titanium	157558
Vanadium	22
IJzer	516923
Zink	1767
Zirkonium	24379

Tatoeagekleurstoffen, inclusief de daarin aanwezige metalen, blijven in principe aanwezig op de plaats van injectie. Het is echter bekend dat tatoeages over de jaren heen een deel van hun kleur verliezen. Dat kleurverlies kan een gevolg zijn van verbindweefseling van de tatoeage maar ook mogelijk is dat de kleurstof langzaam vrijkomt en via de bloedbaan wordt afgevoerd. Voor het kleurstofmengsel als geheel zo goed als voor de metalen die daarin aanwezig zijn, geldt (uiteraard) dat de

hoeveelheid die maximaal kan vrijkomen gelijk is aan de in totaal ingebrachte hoeveelheid. Voor de metalen schatten we in dit rapport de toxicologische significantie van deze maximaal mogelijke blootstelling door haar te vergelijken met de levenslange lichaamsbelasting (als in het lichaam opgenomen hoeveelheid) behorend bij de chronische orale grenswaarden voor de desbetreffende metalen.

De vergelijking op basis van de lichaamsbelasting is gericht op het systemische toxische risico. Naast dit risico kan er sprake zijn van een lokaal risico: de intradermale aanwezigheid van de metalen zou in het getatoeëerde huidgebied schadelijke bijwerkingen kunnen veroorzaken. Overgevoeligheidsreacties zouden kunnen optreden, huidirritatie en zelfs tumorvorming. Resultaten van de toxicologische standaardtesten voor huidirritatie en sensibilisatie kunnen gebruikt worden in de beoordeling van deze risico's. Helaas zijn voor veel metalen uit dit rapport slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar voor deze eindpunten. Meer specifiek toxiciteitsonderzoek, speciaal gericht op de mogelijke lokale toxiciteit door (ingrediënten in) tatoeagevloeistoffen, is op dit moment niet beschikbaar. Bij de Amerikaanse FDA werkt men momenteel aan de ontwikkeling van een testmethode voor dit probleem, waarbij haarloze muizen getatoeëerd en nadien behandeld worden met zonlicht.

De toxicologische veiligheidsbeoordeling van tatoeagevloeistoffen in wettelijk kader verkeert momenteel in de fase van ontwikkeling. Op dit moment is nog geen methodiek beschikbaar om de lokale en systemische effecten van individuele stoffen in tatoeages te beoordelen. Bij de Europese Commissie loopt op dit moment een project bij de Physical and Chemical Exposure Unit (PCE) van het Institute for Health and Consumer Protection (IHCP) waarin de diverse veiligheidsaspecten van tatoeages nader verkend worden (IHCP, 2003). Deze verkenning betreft wetenschappelijk-inhoudelijke aspecten zoals hygiënische risico's en chemisch toxicologische risico's, maar daarnaast ook wetgevingsaspecten. Naar verwachting zal in dit traject ook het issue van de datavereisten voor toxicologische dossiers voor toekomstige veiligheidsbeoordelingen voor individuele tatoeagekleurstoffen aan de orde komen. Gezien het ontbreken van een geaccepteerde methodiek heeft het huidige rapport primair een oriënterend/inventariserend karakter. Zoals al opgemerkt is met name de lokale schadelijkheid (reacties in de behandelde huid) op dit moment moeilijk te beoordelen vanwege de beperktheid van de beschikbare gegevens.

2. Risicobeoordeling

Zoals al opgemerkt kunnen twee categorieën effecten optreden als gevolg van de aanwezigheid van metalen in tatoeagekleurstoffen: effecten in interne organen als gevolg van het langzame weglekken van vloeistof uit de tatoeage (systemische effecten) en lokale effecten in het getatoeëerde huidgebied. Voor beide aspecten zijn we uitgegaan van de informatie uit bestaande toxicologische beoordelingen voor individuele metalen zoals opgesteld door nationale en internationale organisaties.

2.1 Systemische effecten

De voor metalen beschikbare orale toxiciteitsgegevens en de daaruit afgeleide grenswaarden spelen in deze beoordeling een centrale rol. Dit is deels om pragmatische redenen omdat intradermale en intraveneuze toxiciteitsgegevens en grenswaarden ontbreken. Toxicologische grenswaarden zoals gebruikt in dit rapport hebben een preventief karakter. Dat wil zeggen dat ze bedoeld zijn als referentiewaarden voor screening op mogelijke gezondheidseffecten. Bij hun afleiding worden veiligheidsmarges ingebouwd om zodoende te garanderen dat ze veilig zijn voor de gehele bevolking, inclusief speciaal gevoelige groepen. De grenswaarden vormen niet een scherpe grens tussen wat veilig en wat onveilig is. Overschrijding van de grenswaarden wijst derhalve niet automatisch op een gezondheidsrisico maar is een waarschuwingssignaal dat nadere analyse nodig is om te bepalen of er daadwerkelijk een risico is.

Een belangrijk element in de huidige risicobeoordeling is de vertaalslag van de orale grenswaarde (ingenomen hoeveelheid) naar de daadwerkelijk in het lichaam geabsorbeerde hoeveelheid (de interne dosis). Bij het vrijkomen van metalen uit een tatoeage komen deze direct in het bloed zodat een vergelijking met de orale grenswaarde als ingenomen hoeveelheid (externe dosis) niet juist zou zijn. Voor het schatten van de interne dosis die hoort bij de oraal ingenomen doses dient een absorptiepercentage in rekening gebracht te worden. Het vinden van een representatief absorptiepercentage was daarom een punt van bijzondere aandacht bij het bestuderen van de literatuur voor de verschillende metalen.

Voor elk van de metalen hebben we een korte samenvatting opgesteld met daarin de relevante informatie. Deze informatiebladen zijn bijgesloten als bijlage 1 tot en met 22 (op alfabetische volgorde, aluminium in bijlage 1, barium in bijlage 2, enzovoorts). Een vast item in de bijlagen is de achtergrondblootstelling. Het lijkt ons namelijk belangrijk de additionele expositie aan de diverse metalen door tatoeages ook af te zetten tegen de 'normale' belasting via het milieu en het voedsel.

2.2 Lokale effecten

Hierbij zijn we uitgegaan van bestaande informatie over dermale effecten (irritatie, sensibilisatie, carcinogeniteit) van metaalverbindingen zoals opgenomen in reviews door nationale en internationale organisaties. Deze informatie is samengevat in de stof-specifieke bijlagen bij dit rapport.

3. Blootstellingsscenario

Een cruciaal gegeven voor het blootstellingsscenario is de hoeveelheid kleurstof die daadwerkelijk wordt ingebracht in de huid bij het aanbrengen van een tatoeage. Merkwaardig als dat mag zijn, is hierover nauwelijks iets bekend. Bij het zetten van een tatoeage worden kleurstoffen opgebracht op de huid en vervolgens met een zeer dunne naald in de huid gestanst. Van de opgebrachte hoeveelheid belandt slechts een deel daadwerkelijk in de huid. Uiteraard is de totale hoeveelheid die uiteindelijk in de behandelde huid aanwezig is groter naarmate de tatoeage een grotere omvang heeft.

Speciaal ten behoeve van de huidige vraagstelling hebben we contact gelegd met Dr. Wolfgang Bäuml er van de Afdeling Dermatologie van de Universiteit van Regensburg in Duitsland. Dr. Bäuml er leidt een project inzake de mogelijke gezondheidseffecten van laserbehandeling van tatoeages, waarvan een onderdeel zich richt op het vaststellen van de intradermaal aanwezige hoeveelheid kleurstof in tatoeages (terugwinnen van vloeistof uit biopsieën). Op dit moment zijn echter nog geen resultaten beschikbaar zodat we deze voor de risicobeoordeling cruciale parameter slechts kunnen schatten. We hebben een hoeveelheid van 3 gram/tatoeage aangenomen, in de verwachting dat dit een worst case-schatting zal zijn. Wanneer beter inzicht zal bestaan in de kleurstofhoeveelheid in tatoeages (als milliliter/cm²) verdient het wellicht de voorkeur diverse tatoeage-groottes afzonderlijk te beschouwen. Op dit moment lijkt ons een dergelijke exercitie niet zinvol.

In de risicobeoordeling nemen we dus aan dat de intacte tatoeage 3 gram kleurstof bevat. Nogmaals zij benadrukt dat dit slechts een ruwe, weinig betrouwbare schatting is. Voor het berekenen van de toelaatbare lichaamsbelasting op basis van de chronische orale grenswaarde zijn we uitgegaan van een periode van dertig jaar. Dit impliceert de aanname dat de tatoeage gedurende dertig levensjaren intact blijft. We hebben gerekend met een lichaamsgewicht van 70 kg.

4. Resultaten

4.1 Systemische effecten

In het onderstaande zullen we eerst de lichaamsbelasting als gevolg van de aanwezigheid van 3 gram kleurstof voor de verschillende metalen vergelijken met de levenslange veilige lichaamsbelasting, berekend op basis de chronische orale grenswaarde. Hierbij nemen we zoals gezegd een tijdshorizon van dertig jaar aan. De gebruikte absorptiepercentages zijn stofspecifiek. Voor het berekenen van de lichaamsbelasting voor tatoeages zijn we uitgegaan van de maximumconcentraties zoals vermeld in tabel 1.

Tabel 2: Lichaamsbelasting tatoeage ten opzichte van orale grenswaarde als interne dosis

Metaal	Absorptie(%)	Theoretische lichaamsbelasting op niveau TDI in mg ^a	Lichaamsbelasting tatoeage in mg
Aluminium	0,3	2293,2	818
Arseen	95	728,2	2,1
Barium	10	1533	44,6
Cadmium	5	19,2	0,0048
Chroom ^b	2	76,6	357
Gallium	—	—	5,5
Kobalt	18	193,2	0,06
Koper	12	6570	409,6
Kwik	10	153,3	0,042
Lood	30	819,0	0,14
Mangaan	3	4599	31,1
Nikkel	1	383	0,28
Selenium	80	3066	20,9
Strontium	11	50589	0,50
Tellurium	10	153,3	2,2
Tin	5	76650	57,0
Titanium	3	275940	472,7
Vanadium	2	30,7	0,066
IJzer	10	61320	1550,8
Zink	30	114975	5,3
Zirkonium	—	—	73,1

^a Lichaamsbelasting voor een periode van 30 jaar

^b Waarden voor de meest toxische vorm, zeswaardig chroom, op basis van de niet-carcinogene effecten van zeswaardig chroom (carcinogene effecten niet kwantificeerbaar). Zie tekst voor verdere uitleg.

Zoals uit de tabel blijkt, blijft voor bijna alle metalen de geschatte lichaamsbelasting door het dragen van een tatoeage zeer ruim binnen de berekende lichaamsbelasting op basis van de TDI. Voor deze metalen verwachten we derhalve geen systemische schadelijke effecten op lange termijn. Eenzelfde conclusie geldt waarschijnlijk voor de twee metalen waarvoor geen orale grenswaarden beschikbaar zijn, gallium en zirkonium. Beide bezitten immers een beperkte systemische giftigheid, zo suggereren de beschikbare data.

Het enige metaal waarvoor de lichaamsbelasting door tatoeages wel systemische effecten teweeg kan brengen is chroom. De in de tabel gepresenteerde cijfers hebben betrekking op zeswaardig chroom, de meest toxische vorm. Een belangrijke beperking in de beoordeling voor zeswaardig chroom is dat de gehanteerde TDI niet beschermt tegen de genotoxische en carcinogene werking door zeswaardig chroom (die effecten zijn op basis de huidige data niet kwantificeerbaar – zie bijlage). De conclusie is dat wanneer het gevonden maximale gehalte aan chroom uitsluitend of voornamelijk zeswaardig chroom betreft, er sprake is van een risico voor systemische toxiciteit terwijl bovendien sprake zal zijn van een genotoxisch en carcinogeen risico. Chroom wordt ook als driewaardig ion gebruikt in tatoeagevloeistoffen (Reus en Van Buuren, 2001) en dat driewaardige chroom heeft veel minder schadelijke eigenschappen dan het zeswaardige. Voor onoplosbare chroomverbindingen zoals Cr_2O_3 (de vorm die wordt toegepast in tatoeagekleurstoffen) is een orale TDI vastgesteld van 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze waarde is zo hoog dat de mogelijke extra lichaamsbelasting door tatoeagevloeistoffen erbij in het niet valt. Wanneer chroom als driewaardig ion wordt toegepast worden derhalve geen systemische gezondheidseffecten verwacht.

Naast de vergelijking met toxicologische grenswaarden is het relevant de extra belasting via tatoeages af te zetten tegen de normale achtergrondbelasting via voedsel en het milieu. Om dit op een zinvolle wijze te kunnen doen is weer eenzelfde omrekening naar de interne dosis noodzakelijk. Deze omrekening verloopt strikt analoog aan die voor de orale grenswaarde. Opnieuw hebben we hierbij een referentieperiode van dertig jaar gekozen en een lichaamsgewicht van 70 kg.

Tabel 3: Lichaamsbelasting tatoeage ten opzichte van achtergrondexpositie als interne dosis

Metaal	Absorptie (%)	Lichaamsbelasting achtergrond (mg) ^a	Lichaamsbelasting tatoeage (mg)	Tatoeage als % van achtergrond
Aluminium	0,3	184	818	445
Arseen	95	218	2,1	0,96
Barium	10	6898	44,6	0,65
Cadmium	5	7665	0,0048	0,000062
Chroom ^b	2	0.098	357	364200
Gallium	—	5,3 ^c	5,5	104
Kobalt	18	41,3	0,06	0,14
Koper	12	1839	409,6	22
Kwik	10	1,53	0,042	2,7
Lood	30	147	0,14	0,095
Mangaan	3	1150	31,1	2,7
Nikkel	1	30,7	0,28	0,91
Selenium	80	613	20,9	3,4
Strontium	11	21,7	0,50	2,3
Tellurium	10	1,5	2,2	146
Tin	5	5365	57,0	1,1
Titanium	3	131,4	472,7	360
Vanadium	2	4,6	0,066	1,4
IJzer	10	10731	1551	14
Zink	30	29894	5,3	0,018
Zirkonium	—	0,38	73,1	19237

^a Lichaamsbelasting voor een periode van 30 jaar

^b Waarden voor de meest toxische vorm, zeswaardig chroom. Achtergrondexpositie is via de lucht. Het absorptiepercentage via deze route is geschat op 30%. Voor driewaardig chroom is de achtergrondexpositie als interne dosis gelijk aan 0,996 mg over 30 jaar.

^c Uitgerekend m.b.v. een aangenomen absorptiepercentage van 1%.

Voor veruit de meeste metalen is de extra belasting via tatoeages gering tot zeer gering ten opzichte van achtergrond. Dit geldt voor arseen, barium, cadmium, kobalt, koper, kwik, lood, mangaan, nikkel, selenium, strontium, tin, vanadium, ijzer, en zink. Voor gallium echter zou een verdubbeling van achtergrond optreden terwijl voor aluminium, chroom (zowel driewaardig als zeswaardig chroom), tellurium, titanium zirkonium de extra belasting zeer veel groter is dan de normale achtergrond.

4.2 Lokale effecten

Zoals al opgemerkt zijn de mogelijke lokale effecten door metalen in het behandelde huidgebied slechts zeer beperkt te beoordelen. Op dit moment ontbreken specifieke op tatoeages gerichte testmethoden en risicobeoordelingsmethoden waarmee de veiligheid van individuele chemische stoffen vastgesteld kan worden. De gangbare testen voor huidirritatie en huidsensibilisatie, en dan met name uit die testen waarin intradermaal wordt toegediend, geven belangrijke indicaties maar helaas zijn dergelijke studies voor slechts weinig metalen uit dit rapport beschikbaar. In de bijlagen wordt per stof aangegeven wat er bekend is ten aanzien van mogelijke (intra)dermale effecten. Op basis van de beschikbare informatie hebben we per metaal proberen te bepalen hoe groot in kwalitatieve zin de kans is op schadelijke reacties. Zie hiervoor onderstaande tabel.

Tabel 4: *Waarschijnlijkheid lokale dermale reacties door metalen in tatoeages*

Metaal	Beschikbare data ^a	Sensibilisatie aangetoond (ja/nee/ \pm) ^b	Kans op schadelijke reactie ^c
Aluminium	Beperkt	Nee	Laag
Arseen	Beperkt	\pm	Onbekend
Barium	Beperkt	Nee	Onbekend
Cadmium	Veel	Nee	Laag
Chroom ^d	Veel	Ja	Hoog
Gallium	Beperkt	\pm	Onbekend
Kobalt	Beperkt	Ja	Midden
Koper	Beperkt	Nee	Laag
Kwik	Beperkt	Ja	Onbekend
Lood	Geen	Nee	Onbekend
Mangaan	Geen	Nee	Onbekend
Nikkel	Veel	Ja	Hoog
Selenium	Beperkt	\pm	Onbekend
Strontium	Geen	Nee	Onbekend
Tellurium	Geen	Nee	Onbekend
Tin	Geen	Nee	Onbekend
Titanium	Beperkt	Nee	Onbekend
Vanadium	Geen	Nee	Onbekend
IJzer	Geen	Nee	Onbekend
Zink	Veel	Nee	Laag
Zirkonium	Veel	Ja	Onbekend

^a Ingedeeld in drie categorieën: veel, beperkt, geen

^b \pm betekent dat geen eenduidige conclusie te trekken is

^c Geclassificeerd als hoog, midden, laag of onbekend

^d Voor de meest toxische vorm, zeswaardig chroom

Er zij nadrukkelijk op gewezen dat bovenstaande conclusies slechts indicatief zijn. Eén bron van onzekerheid is dat waar voor metalen dermale sensibilisatie is aangetoond, dit vaak geldt voor specifieke verbindingen, en die kunnen verschillen van de in tatoeagekleurstoffen gebruikte verbindingen. Om in kwalitatieve zin een betrouwbare uitspraak te doen, zou een intradermale test met de verbinding zelf beschikbaar moeten zijn.

Als toelichting op de tabel een korte bespreking van de individuele metalen:

Voor **aluminium** zijn de experimentele data weliswaar beperkt maar het gebruik in transpiratiemiddelen zonder bekende schadelijke bijwerkingen suggereert een geringe potentie voor het induceren van lokale huideffecten. Voor **arseen** zijn de beschikbare sensibilisatiegegevens niet eenduidig en kan derhalve geen uitspraak gedaan worden. Voor **barium** zijn zo goed als geen data beschikbaar over de lokale werking op of in de huid zodat ook voor dit metaal geen uitspraak mogelijk is. Voor **cadmium** zijn er relatief veel gegevens welke erop wijzen dat dit metaal geen potentie voor irritatie en sensibilisatie bezit. Cadmiumsulfide echter, zo is bekend uit de dermatologische praktijk, kan onder invloed van zonlicht zwellingen van de omringende huid veroorzaken.

Voor **chromium** zijn relatief veel data beschikbaar. Onderscheid moet worden gemaakt tussen zeswaardig en driewaardig chromium. Zeswaardig chromium bezit een bijzonder sterke allergene potentie op/in de huid. Het voorkomen van overgevoeligheid voor chromium onder de algemene bevolking is geschat op 0,7%. De maximale chromiumconcentraties in de onderzochte tatoeagekleurstoffen bedroeg maar liefst 119000 mg/kg. Dit is hoger dan zowel de geschatte drempel voor inductie van overgevoeligheid in gezonde personen (geschat op 1750 tot 7000 mg/kg) en de drempel voor inductie van een reactie bij reeds gesensibiliseerden (geschat op 0,8 tot 26 mg/kg). Wanneer chromium dus uitsluitend of voornamelijk aanwezig is in de vorm van zeswaardig chromium, bestaat er een groot risico voor overgevoelighedsreacties. Is chromium uitsluitend aanwezig als het driewaardige ion dan is het risico veel lager of zelfs nul omdat de driewaardige vorm een veel geringere allergene potentie bezit. Naast zijn allergene eigenschappen is zeswaardig chromium ook genotoxisch en carcinogeen. Hoewel representatieve experimentele gegevens ontbreken (studies met intradermale toediening), is het zonder meer aannemelijk dat de kans op tumorvorming verhoogd is bij aanwezigheid van zeswaardig chromium in tatoeages. Voor driewaardig chromium daarentegen zal dit risico naar verwachting verwaarloosbaar zijn.

Voor **kobalt** wijzen de gegevens op sensibiliserende eigenschappen bij huidcontact, wat bevestigd wordt door een beschrijving van een casus van overgevoeligheid door kobaltblauw in een tatoeage. Of een dergelijke reactie ook zou kunnen optreden bij de

gevonden maximum-concentratie van slechts 20 mg/kg is echter twijfelachtig (vandaar de risico-indicatie 'midden' in Tabel 3).

Gallium zou in staat zijn dermatitis te veroorzaken, zo meldt een enkele bron zonder dat nadere informatie gegeven wordt. Deze informatie is te beperkt om er enige conclusie aan te kunnen verbinden. Van metallisch **koper** is bekend dat het in uitzonderlijke gevallen dermale overgevoeligheid kan veroorzaken. Gezien echter de talrijke toepassingen van koper, die voor zover bekend niet leiden tot dermale klachten, lijkt de kans op dermale reacties bij aanwezigheid van koperverbindingen beperkt. **Kwik** kan sensibiliserend werken op de huid, zo is bekend in kwalitatieve zin. Of een dergelijk effect zich ook kan voordoen bij het aangetoonde maximum van slechts 14 mg/kg, is niet te zeggen op basis van de beschikbare informatie. Hoewel de toxicologische eigenschappen van **lood** in vele studies onderzocht zijn, zijn er voor zover bekend geen studies naar huidirritatie en –sensibilisatie. Of de aanwezigheid van loodverbindingen in tatoeages (aangetoond maximum van 45 mg/kg) kan leiden tot lokale toxische reacties is daarom onbekend.

Voor **mangaan** zijn geen data beschikbaar over de lokale werking op of in de huid zodat voor dit metaal geen uitspraak mogelijk is. **Nikkel** daarentegen is een bekend allergeen bij huidcontact. Het voorkomen van overgevoeligheid voor nikkel onder de algemene bevolking wordt geschat op 5%. Hernieuwd contact met nikkel leidt bij deze overgevoeligen tot allergische reacties. Huidcontact met een concentratie van slechts 5 mg/liter is daarvoor al voldoende, zo blijkt uit een onderzoek bij overgevoeligen (bij 1 mg/liter was er geen reactie). Het gevonden maximum in tatoeagekleurstoffen van 94 mg/kg ligt hier duidelijk boven en de conclusie is dan ook dat nikkel-overgevoeligen een grote kans op allergische reacties hebben bij deze concentratie.

Voor **selenium** zijn beschikbare gegevens over mogelijke dermale reacties niet geheel eenduidig. In arbeidssituaties zouden dermale reacties zijn opgetreden maar dermale testen met seleniumbevattende antiroos-shampoos lieten geen nadelige effecten zien. Of bij het gevonden maximum in tatoeagekleurstoffen van 6970 mg/kg een risico voor lokale schadelijke reacties bestaat, is op basis hiervan niet met enige zekerheid te zeggen. Voor **strontium**, **tellurium** en **tin** ontbreken gegevens over de lokale werking op of in de huid waardoor geen uitspraak mogelijk is voor deze metalen. Voor **titanium** suggereert het toelaatbaar geachte gebruik van het oxide in zonnebrandmiddelen de afwezigheid van enig risico maar beperkt in vitro onderzoek met huidcellen met datzelfde oxide wijst op toxische reacties onder invloed van zonlicht. Het is niet bekend of dat laatste effect zich ook voordoet in vivo. De conclusie voor titanium is dat het risico onbekend is.

Ook voor **vanadium** ontbreken gegevens over de lokale werking op of in de huid waardoor geen uitspraak mogelijk is voor deze metalen. Voor **zink** wordt geen risico

verwacht. Zinkoxide, de vorm die voorkomt in tatoeagevloestoffen, is namelijk niet huidirriterend of sensibiliserend. Voor **zirkonium** tenslotte zijn er relatief veel gegevens die gegenereerd zijn in verband met de toepassing in cosmetica (voornamelijk deodoranten). Bepaalde zirkoniumzouten veroorzaken op de huid allergische persistente epitheloïde granulomen, zo is bekend uit het toxicologische dossier dat werd beoordeeld door het Scientific Committee for Cosmetic and Non-Food Products for Consumers in 1998. Of dergelijke effecten zich ook kunnen voordoen met de zouten die worden toegepast in tatoeagekleurstoffen is onbekend.

Het is nuttig het bovenstaande af te zetten tegen de praktijkervaringen met betrekking tot metalen in tatoeagevloestoffen als oorzaak voor toxische reacties. Aberer en Kraenke (2003) geven een overzicht van de in de medische literatuur gemelde gevallen van dermale sensibilisatie. Aanwezigheid van kwik in een rode kleurstof leidde tot allergische huidreacties bij contact met kwikverbindingen via andere blootstellingsroutes. Verontreiniging met zeswaardig chroom van een groene kleurstof van Cr(III)oxide leidde na zeer lange tijd tot eczematuze dermatitis. Aanwezigheid van cobalt in een lichtblauwe kleurstof leidde tot een sarcoïde allergische huidreactie en cadmiumsulfide in gele kleurstof veroorzaakte zwelling en jeuk bij contact met zonlicht. De auteurs schatten de incidenties van schadelijke huidreacties bij permanente tatoeages overigens als zeer laag in.

5. Conclusies

- Voor de aangetroffen metalen verwachten we geen inwendige gezondheidseffecten op langere duur. De enige uitzondering hierop is chroom. Wanneer chroom aanwezig is in zeswaardige toestand kunnen dergelijke gezondheidseffecten zich namelijk wel voordoen. Daarnaast verwachten we voor zeswaardig chroom ook een genotoxisch-carcinogeen risico (grootte niet kwantificeerbaar). Is chroom aanwezig als driewaardig chroom, dan verwachten we geen gezondheidseffecten.
- De extra lichaamsbelasting aan metalen uit tatoeages is gering tot zeer gering ten opzichte van de normale achtergrondexpositie voor de meeste metalen. Voor gallium kan echter een verdubbeling van de achtergrond optreden terwijl voor aluminium, chroom (zowel driewaardig als zeswaardig chroom), tellurium, titanium en zirkonium de extra belasting zeer veel groter is dan de normale achtergrond.
- De mogelijke lokale effecten door metalen in tatoeages zijn op dit moment slechts zeer beperkt te beoordelen omdat de daartoe benodigde informatie ontbreekt. Voor veruit de meeste metalen is geen enkele uitspraak mogelijk. Voor chroom (zeswaardig) en nikkel schatten we de kans op lokale reacties hoog in. Dit is een classificatie op basis van drie grove, kwalitatieve risicoklassen: laag-midden-hoog. De kans op lokale reacties voor cobalt achten we 'midden' en die voor aluminium, koper en zink 'laag'. Voor cadmium lijkt de kans ook laag maar voor het sulfide is bekend dat interactie met zonlicht kan leiden tot zwelling en jeuk. Ook kobalt en kwik kunnen ook leiden tot allergische huidreacties, zo is bekend uit de dermatologische praktijk.

Referenties

Aberer, W. en Kraenke, B. (2003) Overview of allergic reaction resulting from tattoos. In: Proceedings on the Workshop on Technical/Scientific and Regulatory Issues on the Safety of Tattoos, body Piercing and related practices, held in Ispra Italy 6-7 May 2003.

Buuren, R. van (2003) Persoonlijke communicatie (e-mail bericht d.d. 24 april 2003).

IHCP (2003) Risks and health effects from tattoos, body piercing and related practices. Final Draft dated 5 May 2003. European Commission, Institute for Health and Consumer Protection, Physical and Chemical Exposure Unit.

Reus, H.R., Buuren, R.D. van (2001) Kleurstoffen voor tatoeage en permanente make-up. Keuringsdienst van Waren rapport nr. ND COS 012, d.d. November 2001.

Bijlage 1

Aluminium

Aluminium and aluminiumverbindingen zijn beoordeeld door de WHO in 1996, 1997 en 1998 en door de Amerikaanse ATSDR in 1999.

Normale blootstelling

Aluminium is het meest voorkomende metaal in de aardkorst, waarvan het niet minder dan 8% uitmaakt. Het komt voor als silicaten, oxiden en hydroxiden, gecombineerd met andere elementen zoals natrium en fluoride en ook als complex met organisch materiaal. Aluminium komt voor in het drinkwater in concentraties tot ongeveer 0,2 mg/liter. Metingen in voedsel uitgevoerd in een groot aantal landen laten gemiddelde dagelijkse innames zien rond 5 mg/dag (WHO, 1998).

Op basis van deze gegevens wordt de totale achtergrondblootstelling aan aluminium voor de Nederlandse bevolking wordt geschat op 80 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologie

De doelorganen voor aluminiumtoxiciteit zijn het zenuwstelsel en het skelet. In proefdieren werd encephalopathie gevonden met histopathologische afwijkingen in hersencellen. Deze bevindingen vormen deels de basis voor het vermoeden dat aluminium in drinkwater een risicofactor is voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer bij de mens. In een groot aantal epidemiologische studies werd dit mogelijke verband nader onderzocht. De WHO (1998) concludeerde uit deze gegevens dat een causaal verband onwaarschijnlijk is maar, aan de andere kant, ook weer niet geheel kan worden uitgesloten. Osteomalacie (beenverweking) is beschreven in zowel proefdieren als mensen. Het effect doet zich voor bij 100 tot 200 mg/kg botweefsel.

Voor aluminium is een voorlopige chronische grenswaarde bekend van 7 mg/kg lichaamsgewicht/week, afgeleid door de WHO/JECFA. Deze waarde werd berekend op basis van een NOAEL van 3% natriumaluminiumfosfaat in het voer van honden (JECFA, 1989). De Amerikaanse ATSDR leidde een orale grenswaarde af voor exposities met een duur van 1 tot 7 jaar, van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag op basis van een NOAEL van 62 mg/kg lichaamsgewicht uit een studie in muizen (ATSDR, 1999).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Voor de mens zijn de gegevens schaars. Aluminiumverbindingen worden op grote schaal gebruikt in anti-transpiratiemiddelen, voor zover bekend zonder dat zich

schadelijke effecten voordoen. Sommige individuen echter zijn overgevoelig voor deze producten en mogelijk dat de huidroodheid die zij ervaren gerelateerd is aan aluminiumblootstelling. Sommige aluminiumzouten (chloride, nitraat) zijn bij zeer hoge concentraties (10%) beschadigend voor de huid gebleken in proefdieren. Diverse andere zouten (sulfaat, acetaat, chloorhydraat) echter lieten dit effect echter niet zien. Verdere proefdierdata ontbreken (ASTDR, 1999).

Kinetiek

Studies bij de mens wijzen erop dat aluminium in het maagdarmkanaal slechts voor een zeer gering deel wordt geabsorbeerd. In de meeste studies werden percentages van 0,1 tot 0,3% gevonden. Uit beter beschikbare chemische verschijningsvormen zoals aluminiumcitraat kan de absorptie hoger zijn, namelijk tot 1% (ATSDR, 1999).

Bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI wordt een absorptie aangenomen van 0,3%.

Referenties

ATSDR (1999) Toxicological profile for aluminium. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated July 1999.

IPCS (1997) Environmental Health Criteria no. 194 – Aluminium. WHO/IPCS Geneva, 1997.

JECFA (1989) Monograph on Aluminium. WHO Food Additives Series no. 24.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

WHO (1998) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition .Addendum to Volume 2. WHO, Geneva, 1998.

Bijlage 2

Arseen

Over de toxicologie van arseen en arseenverbindingen bestaat een zeer uitgebreide literatuur. Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Het RIVM heeft arseen voor het laatst beoordeeld in 2001 (RIVM, 2001). Een zeer uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (1999).

Normale blootstelling

Anorganisch arseen komt van nature voor in bodem en gesteente. In rotsen kunnen achtergrondconcentraties voorkomen van 200 tot 900 mg/kg. In sommige bodems komen concentraties voor van procenten. Voedsel is de voornaamste bron voor expositie aan anorganisch arseen. Op basis van dieetstudies uitgevoerd in diverse landen is de Nederlandse dagelijkse inname van totaal arseen geschat op 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Naar schatting 25% hiervan is anorganisch arseen, overeenkomend met 0,3 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Toxicologie

Anorganisch arseen, zo is bekend uit epidemiologische studies, kan bij orale opname huidtumoren veroorzaken. Het mechanisme van dit effect verloopt waarschijnlijk via een niet-genotoxisch mechanisme. Dit betekent dat beneden een bepaalde drempelinname er geen risico zal bestaan voor tumorvorming. Niet-carcinogene effecten van arseen doen zich voor in de huid en in het maagdarmkanaal. Hyperpigmentatie van de huid is het gevoeligste effect. Hiervoor zijn humane NOAELs beschikbaar van 0,9 tot 3 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Het RIVM heeft een chronische orale grenswaarde voorgesteld van 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze waarde werd afgeleid door een veiligheidsfactor van 2 toe te passen op een eerdere grenswaarde van 2,1 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze factor werd noodzakelijk geacht omdat deze eerdere grenswaarde onvoldoende beschermend was tegen huideffecten (RIVM, 2001).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Arbeidstoxicologische gegevens suggereren dat anorganisch arseen op de huid overgevoelighedsreacties kan veroorzaken. Enkele studies in cavia's echter, lieten geen effecten zien (ATSDR, 1999).

Kinetiek

De mate absorptie van anorganisch arseen in het maagdarmkanaal is sterk afhankelijk van de oplosbaarheid in water. Goed oplosbare verbindingen worden vrijwel volledig

opgenomen (tot 95%) terwijl slecht oplosbare zouten slechts voor 25% worden geabsorbeerd. Bij inname van arseen als deel van matrices zoals stofdeeltjes, grond of veen, is de absorptie nog lager, maximaal 10%.

De TDI van 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag is afkomstig uit epidemiologische studies waarin arseen aanwezig was in het drinkwater. Uit dit medium wordt arseen goed geabsorbeerd en daarom wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI een hoge absorptie aangenomen van 95%.

Referenties

ATSDR (1999) Toxicological profile for arsenic. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated July 1999.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

Bijlage 3

Barium

Barium en bariumverbindingen zijn beoordeeld door de US-EPA in 1998 en door de WHO in 2001. Het RIVM beoordeelde de stof in 1991 en opnieuw in 2001 (kader: bodeminterventiewaarden).

Normale blootstelling

Barium is van nature aanwezig in de aardkorst in een gehalte van ongeveer 0,05%. De meest voorkomende vormen zijn als bariumsulfaat en bariumcarbonaat. Deze vormen zijn slecht in water oplosbaar. Andere bariumzouten zoals bariumchloride en bariumnitraat lossen goed op in water. Barium komt voor in oppervlaktewater en in drinkwater (natuurlijk voorkomen). Voor drinkwater in Nederland worden concentraties opgegeven van gemiddeld 230 µg/liter (metingen uit 1989) (WHO, 1996). Ook in voedsel komt barium voor. Metingen uit 1994 wijzen op een totale dagelijkse inname via het dieet in Nederland van gemiddeld 480 µg/persoon (maximum 1260 µg/persoon) (RIVM, 1998).

De totale achtergrondblootstelling aan barium voor de Nederlandse bevolking wordt geschat op 9 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Toxicologie

Het doelorgaan voor bariumtoxiciteit is het cardiovasculaire systeem. Dit werd gevonden in diverse oudere rattenstudies en ook bij de mens na acute blootstelling aan hoge doseringen. In recentere rattenstudies echter, uitgevoerd in het kader van het Amerikaanse National Toxicology Program, was een verhoogd niergewicht het kritische effect.

In 1991 leidde het RIVM een orale grenswaarde (TDI) af van 20 µg/kg lichaamsgewicht/dag op basis van een NOAEL van 0,21 mg/kg lichaamsgewicht uit een humane vrijwilligerstudie. In dit experiment kregen gezonde vrijwilligers 5 mg barium/liter (als bariumchloride) in hun drinkwater gedurende 4 weken, gevolgd door 4 weken 10 mg/liter. Er werd geen effect op bloeddruk en hartritme gevonden. De NOAEL in deze studie was 10 mg/liter, overeenkomend met 0,21 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Bij een hernieuwde beoordeling door het RIVM in 2001 werd deze waarde gehandhaafd. De WHO (2001) beveelt exact dezelfde grenswaarde aan (op basis van dezelfde NOAEL). De US-EPA daarentegen leidde een waarde van 70 µg/kg lichaamsgewicht/dag af. Deze organisatie gebruikte dezelfde NOAEL als het RIVM maar achtte een lagere veiligheidsfactor voldoende. In een recente publicatie van Dallas en Williams (2001) wordt gesteld dat de NOAELs in

proefdieren zoals gevonden in chronische NTP-studies in ratten en muizen, een betere basis vormen voor de afleiding van de een chronische orale grenswaarde dan de op sommige punten beperkte humane data (kleine studiepopulatie, korte blootstellingduur, onzekerheid over daadwerkelijke bariumname). De laagste NOAEL uit de NTP studies bedroeg 60 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Met de gebruikelijke veiligheidsfactor van 100 resulteert een grenswaarde van 600 µg/kg lichaamsgewicht/dag (Dallas en Williams, 2001)

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Voor dit eindpunt zijn nauwelijks gegevens beschikbaar. Een dermale studie met bariumcarbinaat in ratten en konijnen suggereert dat dit zout huidirriterend kan werken (concentratie onbekend). Sensibilisatiegegevens ontbreken (ATSDR, 1992).

Kinetiek

Voor wat betreft de daadwerkelijke systemische belasting met barium (de interne dosis) bij de genoemde NOAEL en de op basis daarvan afgeleide grenswaarde, is de absorptie van barium in het maagdarmkanaal de cruciale bepalende factor. In het kritische experiment was barium in opgeloste vorm aanwezig in het drinkwater. Bij deze opnamevorm is de biobeschikbaarheid naar verwachting hoog. Slecht oplosbaar barium (bijvoorbeeld bariumsulfaat) wordt, zo is bekend, nauwelijks opgenomen in het lichaam. In een aantal dierexperimenten is de absorptie van barium onderzocht. De gevonden absorptiepercentages vertoonden een grote variabiliteit. Niet alleen de oplosbaarheid is een belangrijke factor, maar ook de matrix waarin de toegediende stof zich bevindt (vanuit een complexe voedselmatrix is de absorptie laag), de leeftijd van de dieren (jonge dieren lijken meer te absorberen) en ook nutritionele status van de dieren. De gevonden absorptiepercentages variëren van 85% tot 0,7%. Voor slecht oplosbare verbindingen is de gedoseerde hoeveelheid een belangrijke factor. Met het maagzuur kan omzetting naar het goed oplosbare bariumchloride plaatsvinden, welke omzettingroute bij hogere doseringen verzadigd is. Bijgevolg kunnen slecht oplosbare verbindingen bij zeer lage doseringen toch goed worden opgenomen.

Op basis van het bovenstaande lijkt het redelijk om bij het bepalen van de interne dosis bij de humane NOAEL en bij de TDI, een relatief hoge absorptie aan te nemen van 10%.

Referenties

ATSDR (1992) Toxicological profile for barium. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated July 1992.

Dallas, C.E., Williams, P.L. (2001) Barium: Rationale for a new oral reference dose. Journal of Toxicology and Environmental Health Part B-Critical Reviews (oct-dec) 4 (4): 395-429.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (1998) Duplicaat 24-uursvoedingen 1994 - Inname aan calcium, magnesium, barium, strontium en mangaan. RIVM rapport nr. 515004008, d.d. juli 1998.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

US-EPA (1998) IRIS-file voor Barium and compounds. Derivation of RfD, last revised 30-3-1998.

US-EPA (1999) Toxicological review of Barium and Compounds. In support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), dated january 1999.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

WHO (2001) Barium and Barium Compounds. IPCS CICAD No. 33, 2001.

Bijlage 4

Cadmium

Over de toxicologie van cadmium en cadmiumverbindingen bestaat een zeer uitgebreide literatuur. Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Het RIVM heeft cadmium voor het laatst beoordeeld in 2001 (RIVM, 2001). In EU kader loopt de beoordeling in het kader van het Bestaande Stoffen-programma. Een verdere uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (1999).

Nomale blootstelling

Cadmium komt in geringe concentraties (0,1 tot 1 ppm) voor in de aardkorst. Voor niet-rokers is de belangrijkste expositieroute de voeding. In een 24 uursdieetonderzoek uitgevoerd door het RIVM (RIVM, 1998b), was de dagelijkse inname door mannen (n=62) gemiddeld 11,4 µg (range 3,4-29,0 µg) en door vrouwen (n=63) 10,2 µg (range 3,6-27,1 µg). Rokers inhaleren daarnaast een aanzienlijke hoeveelheid cadmium, naar schatting 1-3 µg/pakje sigaretten (in het lichaam opgenomen hoeveelheid). Metingen van cadmiumconcentraties in lichaamsvloeistoffen laten zien dat roken de normale lichaamsbelasting ongeveer verdubbelt, met gemiddelde concentraties in nieren van 15-20 mg/kg nat gewicht in niet-rokers en 30-40 mg/kg nat gewicht voor zware rokers op de leeftijd van 50 tot 60 jaar (ATSDR, 1999).¹

De totale achtergrondblootstelling aan cadmium voor de Nederlandse bevolking (niet-rokers) wordt geschat op rond 0,2 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Cadmiumconcentraties in het bloed zijn een indicator voor de recente blootstelling. Normaalwaarden voor niet-rokers variëren van 0,4 tot 1,0 µg/liter terwijl voor rokers 1,4 tot 4 µg/liter wordt opgegeven. In bepaalde gebieden kan als gevolg van milieuverontreiniging de concentratie oplopen tot meer dan 10 µg/liter (ATSDR, 1999).

Toxicologie

Voor cadmium zijn een aantal gezondheidseffecten beschreven. Het belangrijkste en gevoeligste daarvan is de niertoxiciteit. Langdurige blootstelling induceert irreversibele tubulaire nefropathie die zich kan ontwikkelen tot nierinsufficiëntie. De schadelijke werking van cadmium op de nieren is onderzocht in een groot aantal

¹ De externe belasting via voeding is veel groter dan via roken maar de als gevolg van de grotere absorptie in de longen draagt roken toch evenveel bij.

humane studies. Op basis van alle studies samen werd door Järup et al. (1998) geconcludeerd dat bij 50 mg cadmium/kg (ww) in de nierschors (corresponderend met een cadmiumuitscheiding in de urine van ongeveer 2,5 µg/g creatinine) nog niereffecten optreden bij een gering percentage van de bevolking (naar schatting 4%). Bij 125 mg/kg in de nierschors zou 10% van de bevolking effecten ondervinden. Järup et al. (1998) concluderen dat om tubulaire schade die zich kan ontwikkelen tot een klinische ziektebeeld te voorkomen, de cadmiumconcentraties in nieren beneden 50 mg/kg dienen te blijven (cadmium in urine beneden 2,5 µg/g creatinine). Op basis van een gedetailleerde analyse van alle humane studies concluderen ze dat het kritische niveau van 50 mg/kg in de nierschors bereikt wordt na ongeveer 45 jaar blootstelling aan 50 µg/dag (circa 1 µg/kg lichaamsgewicht). Door grote bevolkingsgroepen in Europa en elders wordt het kritische niveau al benaderd, wat de noodzaak van het gevoerde reductiebeleid duidelijk maakt.

De WHO-JECFA heeft in 1989 geconcludeerd dat om te voorkomen dat de kritische concentratie in de nierschors van 50 mg/kg wordt overschreden, de orale inname niet hoger mag zijn dan 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze waarde werd afgeleid met behulp van een orale absorptie van 5% en een dagelijkse uitscheiding van 0,005% van de lichaamsbelasting. Aldus resulteerde een *provisional tolerable weekly intake* van 7 µg/kg lichaamsgewicht. In 1993 werd deze PTWI bevestigd.

Omdat de recentere studies erop wijzen dat bij 50 mg/kg in de nierschors een gering deel van de bevolking al een schadelijk effect ondervindt, heeft het RIVM in 2001 de waarde van 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag verlaagd tot 0,5 µg/kg lichaamsgewicht/dag (overeenkomend met een wekelijkse inname van 3,5 µg/kg lichaamsgewicht).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Dermaal contact met cadmium lijkt niet te leiden tot overgevoeligheidsreacties, zo kan worden opgemaakt uit beschikbare gegevens. Bij dermatitis- en eczeempatiënten was pas bij 2% cadmiumchloride huidirritatie waarneembaar (geen effect bij 1%). Een test in cavia's met dezelfde stof (concentratie 0,5%) was negatief (geen effect). Het is bekend dat individuen die in het bezit zijn van gele tatoeages waarin cadmiumsulfide aanwezig is, onder UV-licht zwelling van de omringende huid kunnen vertonen. De oorzaak van dit effect kan echter gelegen zijn in de fotoconductiviteit van het pigment en hoeft derhalve geen directe immunologische reactie te betekenen (ATSDR, 1999).

Kinetiek

Na orale inname wordt cadmium slechts voor een zeer gering deel in het lichaam opgenomen. De matrix van waaruit opname plaatsvindt is hierbij een belangrijke bepalende factor. Vanuit het voedsel, een complexe matrix, is de opname lager dan vanuit het drinkwater. Ook de fysiologische status is een zeer belangrijke variabele.

De ijzerstatus heeft een sterke invloed op de mate van absorptie. Over het algemeen passeert het overgrote deel (>90%) van de ingenomen hoeveelheid het maagdakanaal zonder te worden opgenomen in het lichaam. De JECFA geeft voor orale route een absorptiepercentage van 5%.

Na absorptie wordt cadmium in het bloed gebonden aan hoogmoleculaire eiwitten, vnl. albumine. In de lever vindt vervolgens binding aan metallothioneïne (MT) plaats. Het gevormde Cd-MT-complex wordt vanuit de lever geredistribueerd naar diverse organen en weefsels, voornamelijk naar de nieren. In de nieren komt een deel van het gebonden cadmium vrij en vindt zijn weg naar de gevoelige cellulaire membranen in de tubuli. Door beschadiging daarvan ontstaat, bij voldoende hoge en langdurige expositie, de kenmerkende tubulaire nefropathie. In de nieren heeft cadmium een zeer lange halfwaardetijd, namelijk van 10 tot 30 jaar. Deze lange halfwaardetijd verklaart de continue accumulatie van cadmium tot op de leeftijd van ongeveer 50 jaar.

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de PTWI een absorptie aangenomen van 5%.

Referenties

ATSDR (1999) Toxicological profile for cadmium. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated July 1999.

EU (2001) Draft Risk Assessment Report on cadmium oxide and cadmium metal, Draft dated October 2001.

Järup, L. et al. (1998) Health effects of cadmium exposure – a review of the literature and a risk estimate. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* volume 24, supplement 1.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (1998) Duplicaat 24-uurs voedingen 1994 – inname van lood en cadmium. RIVM rapport nr. 515004 007 d.d. juli 1998.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 5

Chroom

Over de toxicologie van chroom en chroomverbindingen bestaat een zeer uitgebreide literatuur. Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Het RIVM heeft chroom voor het laatst beoordeeld in 2001 (RIVM, 2001). In EU kader is de beoordeling in het kader van het Bestaande Stoffenprogramma recent afgerond (EU, 2002). De WHO heeft de orale toxiciteit beoordeeld ten behoeve van de drinkwaternormering (WHO, 1996). Een verdere, zeer uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (2000).

Bij chroom is de redoxtoestand een belangrijke bepalende factor voor de toxicologische potentie. Zeswaardig chroom is veel toxischer dan de andere dominante vorm, het driewaardige ion. In alle reviews, en ook in het onderstaande, worden beide vormen daarom apart besproken.

Normale blootstelling

Driewaardig chroom

Het voedsel is veruit de belangrijke bron van chroom voor de algemene bevolking. Chroom in het dieet is waarschijnlijk bijna geheel aanwezig als Cr(III). Door het RIVM is de totale achtergrondblootstelling voor Cr(III) geschat op 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Zeswaardig chroom

Voor Cr(VI) wordt aangenomen dat de concentraties in voedsel verwaarloosbaar zijn. Via de lucht is de blootstelling voor de algemene bevolking naar schatting in de range van 0,0057 tot 0,43 ng/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Toxicologie

Driewaardig chroom

Driewaardig chroom speelt een rol in het metabolisme van glucose, eiwit en vet en is derhalve een voor de mens essentieel element. De behoefte voor volwassenen wordt geschat op 0,5 tot 2 µg/dag (geabsorbeerde hoeveelheid).

Er zijn geen bruikbare humane data voor driewaardig chroom. De uitgevoerde proefdierstudies, zo werd geconcludeerd in de recente RIVM-beoordeling, wijzen erop dat de toxiciteit afhankelijk is van de wateroplosbaarheid. In deze proeven waren overigens nauwelijks toxicologische effecten waarneembaar (de afgeleide NOAELs waren de enige of de hoogste dosering). Voor oplosbare Cr(III)-verbindingen werd een chronische orale grenswaarde (TDI) voorgesteld van 5 µg/kg

lichaamsgewicht/dag terwijl voor onoplosbare Cr(III)-verbindingen een waarde van 5 mg/kg lichaamsgewicht/dag werd voorgesteld (RIVM, 2001).

Zeswaardig chroom

Zeswaardig chroom bezit een veel grotere toxische potentie dan driewaardig chroom. De stof induceert overgevoeligheid, vooral na inhalatie maar mogelijk ook bij orale opname. Het kritische effect is de carcinogeniteit. Zeswaardig chroom is een bewezen humaan carcinogeen bij inhalatie. De inductie van de tumoren verloopt via een genotoxische mechanisme, zo wijzen de genotoxiciteitsexperimenten uit. Voor de orale route moet er in principe worden uitgegaan van eenzelfde genotoxisch carcinogene werking. In RIVM (2001) werd geconcludeerd dat dit risico niet gekwantificeerd kan worden vanwege het ontbreken van adequate data voor deze route. In een recente beoordeling door de California EPA echter, wordt wel een berekening gegeven. Deze is gebaseerd op een oude drinkwaterstudie in muizen waarin voormaagtumoren werden waargenomen. De afgeleide cancer slope factor bedroeg 0,19 per mg/kg lichaamsgewicht/dag (Cal-EPA, 1999). Op basis van deze slope factor wordt het risico-niveau van 1 op de miljoen/leven bereikt bij een inname 5,3 ng/kg lichaamsgewicht/dag. Omrekening van deze orale schattingswaarde naar de interne dosis ten behoeve van extrapolatie naar andere toedieningroutes is niet zinvol omdat de waargenomen tumoren als een *portal of entry effect* beschouwd moeten worden. Precies hetzelfde argument geldt voor inhalatoire slope factor voor Cr(VI) die is afgeleid op basis van het voorkomen van longtumoren bij de mens. De conclusie is daarom dat bij andere blootstellingsroutes dan oraal of inhalatoir er een carcinogeen risico te verwachten is, maar dat op basis van de huidige informatie de grootte van dit risico niet in te schatten is.

Voor niet-carcinogene effecten door Cr(VI) is door het RIVM (2001) een chronische orale grenswaarde (TDI) voorgesteld van 5 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Dermaal contact met chroomverbindingen kan leiden tot huidirritatie en huidsensibilisatie. De beschikbare gegevens zijn beoordeeld in ATSDR (1999), RIVM (1995) en RIVM (2001). Irritatie door Cr(VI) kan tot zeer ernstige beschadiging van de huid leiden, zelfs tot gaten in de huid. Huidbeschadiging door Cr(VI) komt algemeen voor onder werknemers in de chromaatverwerkende industrie. De NOAEL voor dit effect is niet bekend. In proefdieren leidde applicatie van 0,45 of 1,9 mg Cr(VI) op de gescarificeerde huid tot zweervorming. Voor zover bekend is de potentie van Cr(III) voor dergelijke effecten veel geringer. Naast de irriterende werking bezit Cr(VI) een zeer sterke sensibiliserende werking op de huid. Het voorkomen van overgevoeligheid voor chroom onder de algemene bevolking is geschat op 0,7%. Voor het induceren van deze overgevoeligheid zijn aanzienlijk hogere concentraties nodig dan voor het opwekken van reactie bij reeds gesensibiliseerden. Op basis van

studies bij mensen is geschat dat voor inductie concentraties van 1750 tot 7000 mg/liter nodig zouden zijn. Voor het opwekken reacties bij overgevoeligen ligt de drempel veel lager. In RIVM (1995) worden hiervoor drempelconcentraties van 0,8 tot 26 mg/liter op gegeven. Net zoals bij de irritatie is Cr(III) veel minder potent in het veroorzaken van dermale overgevoeligheid dan Cr(VI).

Een belangrijk lokaal effect dat zich kan voordoen bij intradermale expositie aan met name zeswaardig chroom is tumorvorming. Voor enkele zouten van zeswaardig chroom zijn enkele subcutane carcinogeniteitsstudies beschikbaar. Daarin werden hoge concentraties/doseringen getest (oplossingen van tientallen procenten of doseringen van enkele milligrammen) en werden hoge incidenties lokale tumoren waargenomen (IARC, 1990).

Kinetiek

Driewaardig chroom

Na orale inname wordt driewaardig chroom slechts voor gering deel geabsorbeerd. In vrijwilligersproeven werden absorptiepercentages gevonden variërend van 0,13 tot 2,8%. In deze experimenten werd chroom meestal toegediend in water. De mate van absorptie was groter bij lage innameniveaus dan bij hogere (ATSDR, 2000).

Zeswaardig chroom

Het zeswaardige ion wordt beter geabsorbeerd in het maagdarmkanaal dan het driewaardige. Reductie van dit ion tot het driewaardige in het maagsap echter, heeft een beperkende werking op de hoeveelheid die daadwerkelijk in de bloedcirculatie terecht komt. In een vrijwilligersexperiment uit 1996 werd bij rechtstreekse toediening van Cr(VI) in het duodenum tot 10% van de dosis geabsorbeerd (tegenover 0,5% voor Cr(III)). Bij normale inname door de mond was het absorptiepercentage voor Cr(VI) in deze studie slechts 2,1%. Overall werden met Cr(VI) in vrijwilligersexperimenten absorptiepercentages gevonden variërend van 0,5% tot 18% (ATSDR, 2000). Via de inhalatoire opnameroute wordt Cr(VI) beter opgenomen. RIVM (2001) vermeldt een absorptiepercentage van 30%.

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI een absorptie aangenomen van 0,13% voor Cr(III) en 2% voor Cr(VI).

Referenties

ATSDR (2000) Toxicological profile for chromium. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated September 2000.

Cal-EPA (1999) Public health goal for Chromium in drinking-water. Office of Environmental Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency. Report dated February 1999.

EU (2002) Risk Assessment Report on chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate, potassium dichromate, Final report dated January 2002.

IARC (1990) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 49: Chromium, Nickel and Welding. IARC Lyon, France.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (1995) Gezondheidsrisico's van houtverduurzamingsmiddelen: Oriënterende evaluatie voor CCA-zouten. Adviescentrum Toxicologie rapport d.d. november 1995.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 6

Gallium

De toxicologie van gallium is slechts beperkt onderzocht. Galliumnitraat wordt in de medische wereld gebruikt om hypercalcemie te bestrijden. Bij die toepassing (intraveneus) is gebleken dat gallium toxisch werkt op de nieren. Reviews door bekende nationale en internationale instanties zijn niet beschikbaar voor gallium.

Normale blootstelling

Gallium maakt naar schatting 5 ppm uit van de aardkorst. Het komt onder andere voor in uien, vis en vlees. De totale inname via voedsel is geschat op 0,22 tot 0,7 µg/kg lichaamsgewicht/dag (HSDB, 2002).

Toxicologische kenmerken

Gallium kan zoals gezegd toxisch werken op de nieren. Oraal is de stof zeer weinig toxisch, zo blijkt uit de hoge tot zeer hoge orale LD50-waarden. Adequate toxicologische studies waaruit NOAELs kunnen worden afgeleid ontbreken echter.

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Gallium is in staat dermatitis te veroorzaken, zo vermeldt Sax (1999). Verdere gegevens hierover ontbreken echter.

Kinetiek

De absorptie van gallium in het maagdarmkanaal is zeer laag, zo suggereren de schaarse orale data. Na opname in het lichaam wordt een deel van het gallium ingebouwd in botten.

Referenties

HSDB (2002) Hazardous Substances Data Bank – Gallium compounds. Reviewed by SRP on 1/26/2002.

Sax (1999) Sax's dangerous properties of industrial materials, 10th Edition, R. J. Lewis (ed.). John Wiley & Sons, Inc.

Bijlage 7

Kobalt

Kobalt en kobaltverbindingen zijn beoordeeld door de ATSDR in 2001. Het RIVM beoordeelde de stof in 1991 en opnieuw in 2001 (kader: bodeminterventiewaarden).

Normale blootstelling

De veruit belangrijkste bron voor achtergrondblootstelling is het voedsel. In Nederland wordt de inname geschat op rond 20 µg/dag, overeenkomend met ongeveer 0,3 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Toxicologische kenmerken

Kobalt is een essentieel element voor de mens. De dagelijkse behoefte wordt geschat op 0,012 tot 0,2 µg (RIVM, 2001).

De belangrijkste toxische effecten na orale inname zijn cardiomyopathie en polycythemie (vermeerdering van erythrocyten). Wegens deze laatste eigenschap is kobalt medisch toegepast tegen anemie. De hoeveelheid toxicologisch onderzoek is relatief beperkt. In 1991 leidde het RIVM een chronische orale grenswaarde af van 1,4 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze waarde was gebaseerd op NOAELs 1 mg/kg lichaamsgewicht in vee en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag voor jong vee. In 2001 werd deze waarde gehandhaafd. De ATSDR (2001) leidde een semichronische grenswaarde af van 10 µg/kg lichaamsgewicht/dag op basis van een humane LOAEL voor de inductie van polycythemie van 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag (ATSDR, 2001).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Dermaal contact met kobalt kan leiden tot een overgevoeligheidsreactie, zo is bekend uit *patch studies* bij de mens (dermale of intradermale toediening). De dosis-responsrelatie voor dit effect is echter onbekend (ATSDR, 2001). In de medische literatuur is een geval beschreven van een allergische reactie op kobaltblauw in een tatoeage (Aberer en Kraenke, 2003).

Kinetiek

De absorptie van kobalt in het maagdarmkanaal is zeer variabel. De chemische vorm waarin het kobalt aanwezig is, is een belangrijke bepalende factor. Ook de nutritionele status is van invloed, speciaal de ijzerstatus. Bij de mens werden absorptiepercentages variërend van 18 tot 97% gevonden (ATSDR, 2001).

Bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI wordt een absorptie aangenomen van 18%.

Referenties

Aberer, W. en Kraenke, B. (2003) Overview of allergic reaction resulting from tattoos. In: Proceedings on the Workshop on Technical/Scientific and Regulatory Issues on the Safety of Tattoos, body Piercing and related practices, held in Ispra Italy 6-7 May 2003.

ATSDR (2001) Toxicological profile for Cobalt. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Draft dated September 2001.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

Bijlage 8

Koper

Over de toxicologie van koper en koperverbindingen bestaat een omvangrijke wetenschappelijke literatuur. Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Recentelijk heeft de EU een beoordeling van de orale toxiciteit gepubliceerd (SCF, 2003). Het RIVM heeft koper voor het laatst beoordeeld in 2001 (RIVM, 2001). Ook de WHO heeft de orale toxiciteit beoordeeld ten behoeve van de drinkwaternormering (WHO, 1996, 1998). Een zeer uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (2002).

Normale blootstelling

Koper komt van nature voor in drinkwater en voedsel. De voornaamste bronnen in het voedsel zijn orgaanvlees, zeevoedsel, noten en zaden en granen. De totale dagelijkse koperinname in Nederland bedraagt gemiddeld 1,4 mg voor een volwassene (97,5-percentiel 2,8 mg) (SCF, 2003). Op basis hiervan kan de totale achtergrondblootstelling aan koper voor de Nederlandse bevolking geschat worden op 20 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

Koper speelt een rol in normale fysiologie van dier en mens en is derhalve een essentieel element. Op basis van evaluaties uit het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten wordt dagelijkse behoefte voor een volwassene wordt geschat op 0,9 tot 1,2 mg/dag (SCF, 2003).

De orale toxiciteit van koper varieert van diersoort tot diersoort. Schapen zijn zeer gevoelig voor koper. Ratten daarentegen zijn relatief ongevoelig. Bij de mens heeft chronische kopervergiftiging de lever als doelorgaan terwijl acute effecten zich vooral voordoen in het maagdarmkanaal in de vorm van lokale irritatie in combinatie met misselijkheid. Voor de acute effecten is een humane NOAEL bekend van 4 mg/liter fleswater. Voor het afleiden van een veilige chronische dosis (de Tolerable Upper Intake Level, UL) gebruikte de SCF een chronische humane NOAEL voor levereffecten van 10 mg/dag. Met een onzekerheidsfactor van 2 werd een UL van 5 mg/dag afgeleid (overeenkomend met 70 µg/kg lichaamsgewicht/dag).²

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

In kwalitatieve zin is bekend dat sommige individuen overgevoeligheidsreacties kunnen ontwikkelen na dermaal contact met koper als metaal. Kwantitatieve gegevens

daarover ontbreken echter. Irritatie komt niet voor, voor zover bekend (ATSDR, 2002).

Kinetiek

De absorptie van koper in het maagdarmkanaal is afhankelijk van de dosis en de koperstatus van het individu. In een studie was bij lage totale koperinname de absorptie 55,6% terwijl bij hoge koperinname slechts 12,4% werd geabsorbeerd. Bij typische diëten in de Westerse wereld wordt de absorptie op 30-40% geschat (SCF, 2003).

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de UL van 0,07 mg/kg lichaamsgewicht/dag een retentie aangenomen van 12%.

Referenties

ATSDR (2002) Toxicological profile for Copper. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated September 2000.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

SCF (2003) Opinion of the Scientific Committee on the Tolerable Upper Intake Level of Copper, d.d. 5 March, 2003.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

WHO (1998) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition .Addendum to Volume 2. WHO, Geneva, 1998.

² Dit de helft van de de TDI die door het RIVM in 2001 voorgesteld werd (140 µg/kg lichaamsgewicht).

Bijlage 9

Kwik

Over de toxicologie van kwik en kwikverbindingen bestaat een zeer uitgebreide literatuur. Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Het RIVM heeft kwik voor het laatst beoordeeld in 2001 (RIVM, 2001). De WHO heeft de orale toxiciteit beoordeeld ten behoeve van de drinkwaternormering (WHO, 1996). Een zeer uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (1999).

Bij kwik dient onderscheid gemaakt te worden tussen organisch kwik (methylkwik), metallisch kwik en kwikzouten. In het huidige kader gaat het alleen om de laatste vorm.

Normale blootstelling

Blootstelling aan anorganisch kwik (kwikzouten) vindt alleen plaats via het voedsel. In RIVM (2001) wordt deze inname geschat op 0,02 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

Er zijn geen bruikbare humane data voor anorganisch kwik als zout. Uit proefdierstudies blijkt dat het kritische effect bij orale inname niertoxiciteit is. In chronische experimenten in rat en muis werd hiervoor een NOAEL van 0,23 mg Hg/kg lichaamsgewicht/dag gevonden. Op basis van deze NOAEL heeft het RIVM een chronische orale grenswaarde voorgesteld van 2 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001). Specifiek voor kortdurende exposities tot 14 dagen heeft de US-ATSDR (1999) een grenswaarde afgeleid van 7 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze waarde was gebaseerd op een NOAEL van 0,93 mg Hg/kg lichaamsgewicht/dag uit een 14-dagenexperiment in ratten. Ook in deze studie niertoxiciteit het kritische effect.

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Het is bekend dat dermaal contact met kwik kan leiden tot contact dermatitis. De dosis-reponsrelatie voor dit effect is echter onvoldoende gekarakteriseerd. In een publicatie waarin een overgevoeligheidsreactie werd beschreven in een tatoeage als gevolg van de aanwezigheid van kwiksulfide werd gesuggereerd dat deze reactie te wijten was een omzettingsproduct van kwik in de huid en niet aan kwiksulfide zelf (ATSDR, 1999). Gegevens over irritatie ontbreken.

Kinetiek

De absorptie na orale inname van anorganische kwikzouten is slechts zeer beperkt onderzocht in mensen. Resultaten van proefdierstudies wijzen op absorptiepercentages van 10-30%. Bij toediening in water drinkwater zijn nog iets hogere percentages gevonden, namelijk 30-40%. De resultaten van een muizenstudie wijzen erop dat bij zeer jonge dieren de orale absorptie aanzienlijk groter is dan bij volwassen dieren (ATSDR, 1999).

Bij het bepalen van de interne dosis bij de orale grenswaarden wordt een absorptie aangenomen van 10%.

Referenties

ATSDR (1999) Toxicological profile for mercury. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated March 1999.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 10

Lood

Ook over de toxicologie van lood en loodverbindingen bestaat een zeer omvangrijke wetenschappelijke literatuur. Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Het RIVM heeft lood voor het laatst beoordeeld in 2001 (RIVM, 2001). De WHO heeft de orale toxiciteit beoordeeld ten behoeve van de drinkwaternormering (WHO, 1996). Een zeer uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (1999).

Normale blootstelling

De Gezondheidsraad (1997) heeft de totale loodbelasting via water bodem en lucht kinderen in de leeftijdsgroep van 1 tot 4 jaar, geschat op 2,0 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Voor kinderen boven deze leeftijd en voor volwassenen werd expositie geschat op 0,64 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

De dosis-reponsrelatie voor lood is bestudeerd in vele humane epidemiologische onderzoeken. Op basis van dit onderzoek is vrij nauwkeurig bekend bij welke loodconcentraties in het bloed zich effecten voordoen. Bij hogere Pb-niveaus in het bloed wordt de heemsynthese (bloedaanmaak) aangetast. Dit doet zich voor vanaf ongeveer 400 µg/liter in kinderen en vanaf 800 µg/liter bij volwassenen. Al bij lagere concentraties wordt het neurologisch functioneren verstoord. Dit is meetbaar als een verminderd IQ, namelijk een vermindering van 1-3 punten voor elke toename in concentratie van 100 µg/liter. Dit is waargenomen in het concentratiegebied tot 250 µg/liter. De gegevens bieden geen uitsluitsel over de vraag of hiervoor een drempelconcentratie bestaat (een concentratie in het bloed waarbeneden geen effect meer voorkomt). In proefdierstudies zijn nadelige effecten in cognitieve functies al aangetoond bij loodconcentraties in het bloed van 110-150 µg/liter. Zeer ernstige schade (zoals hersenbeschadiging) doet zich pas voor bij 1000 µg/liter.

Door de WHO is geconcludeerd dat tot 50 µg Pb/liter bloed geen gezondheidsschade te verwachten is. In 1986 stelde de WHO een *provisional tolerable weekly intake* (PTWI) voor van 25 µg/kg lichaamsgewicht voor kinderen. Het uitgangspunt hierbij was dat elke toename in loodconcentratie in bloed vermeden moet worden. De reden hiervoor was dat in talrijke stedelijke gebieden er geen enkele veiligheidsmarge bestaat tussen de actuele loodconcentraties in het bloed en de grens van 50 µg/liter (deze grens wordt zelfs vaak overschreden). De afleiding gebeurde op basis van een metabolisme-experiment bij jonge kinderen waarbij gebruik werd gemaakt van een absorptiepercentage voor Pb uit voedsel van 40% en een netto-retentie van 30%. In

1993 werd deze PTWI ook van toepassing verklaard op volwassenen (vanwege de aangetoonde gevoeligheid van de ongeboren vrucht). In RIVM (2001) is deze benadering overgenomen. Uitgedrukt als dagelijkse dosis komt de PTWI overeen met 3,6 µg/kg lichaamsgewicht (RIVM, 2001).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Voor lood zijn geen dermale irritatie- en sensibilisatiestudies uitgevoerd.

Kinetiek

De matrix waarin het ingenomen lood zich bevindt is een belangrijke variabele voor de mate van absorptie naar de bloedbaan. De absorptie vanuit het dieet is voor volwassenen naar schatting ongeveer 10% en voor jonge kinderen ongeveer 50% (RIVM, 2001). In vastende proefpersonen (volwassenen) zijn na ingestie van wateroplosbare loodzouten in water, percentages tot 70% gevonden. Bij gelijktijdige inname van een maaltijd was dit slechts 3-15% (ATSDR, 1999).

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI een retentie aangenomen van 30%.

Referenties

ATSDR (1999) Toxicological profile for lead. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated July 1999.

Gezondheidsraad (1997) Lood in Drinkwater. Gezondheidsraad. Commissie Lood in Drinkwater, rapport nr. 1997/07, Den Haag.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (1998) Duplicaat 24-uurs voedingen 1994 – inname van lood en cadmium. RIVM rapport nr. 515004 007 d.d. juli 1998.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 11

Mangaan

Mangaan en mangaanverbindingen zijn beoordeeld door WHO in 1996 (in het kader van het *drinkwater guideline* programma). Daarnaast zijn er evaluaties door de US-EPA (1996) en door de ATSDR (2000).

Normale blootstelling

Mangaan is een veel voorkomend element in de aardkorst. Het komt van nature voor in drinkwater en voedsel. Als typische concentraties in drinkwater worden concentraties van 4-30 µg/liter opgegeven (WHO, 1996). Voedsel is de belangrijkste bron voor de normale achtergrondbelasting. Metingen uit 1994 wijzen op een totale dagelijkse inname via het dieet in Nederland van gemiddeld 3560 µg/persoon (maximum 8640 µg/persoon) (RIVM, 1998). Op basis hiervan kan de totale achtergrondblootstelling aan mangaan voor de Nederlandse bevolking geschat worden op 50 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Toxicologische kenmerken

Mangaan speelt een rol in normale fysiologie van dier en mens en is derhalve een essentieel element. De veilige en adequate dagelijkse inname wordt door het *Scientific Committee Food* van de EU geschat op 1 tot 10 mg/dag (SCF, 1993).

Orale toxiciteitsgegevens voor mangaan zijn relatief schaars. Er is een epidemiologisch onderzoek uitgevoerd in Griekenland onder de bevolking van drie gebieden met verschillende concentraties mangaan in het drinkwater (namelijk 3,6-14,6 µg/liter, 81,6-252,6 µg/liter en 1600-2300 µg/liter). In deze studie werd bij de hoogste concentratie een verhoging in het voorkomen van neurologische symptomen gevonden. De US-EPA concludeerde dat deze studie suggereert dat zich bij innamenniveaus die de nutritionele behoefte slechts licht overschrijden al nadelige effecten kunnen voordoen (US-EPA, 1996).

De US-EPA (1996) stelt een chronische orale grenswaarde voor van 10 mg/dag (0,14 mg/kg lichaamsgewicht/dag). Deze waarde is afgeleid op basis van de ervaringskennis dat zich bij daadwerkelijk innames tot op dat niveau geen problemen voordoen. Omdat er aanwijzingen zijn dat bij relatief lage concentraties in het drinkwater al schadelijke defecten mogelijk zijn, stelt de US-EPA voor om bij het voorkomen van mangaan in drinkwater en bodem een veiligheidsfactor van 3 toe te passen op de grenswaarde. Bij het voorkomen in het dieet kan die factor achterwege blijven, zo luidt de aanbeveling. De WHO (1996) heeft een vergelijkbare benadering

gekozen. Op basis van een inname van 12 mg/dag waarbij zich in de praktijk geen schadelijke effecten hebben voorgedaan, werd een grenswaarde van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag voorgesteld. Met een onzekerheidsfactor van 3 werd vervolgens een veilige waarde voor drinkwater afgeleid (WHO, 1996).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Er zijn geen studies waarin de mogelijke effecten bij dermaal contact met anorganisch mangaan onderzocht zijn. Beschikbare studies met organische mangaanverbindingen zijn hier niet relevant.

Kinetiek

De absorptie van mangaan in het maagdarmkanaal is variabel maar typische gemiddelde waarden liggen rond de 3 tot 5% (ATSDR, 2000). De gelijktijdige aanwezigheid, in de matrix waarin het mangaan voorkomt, van andere ionen is een belangrijke factor voor de mate waarin absorptie optreedt. Uit ijzer-deficiënte diëten is de mangaanabsorptie verhoogd. Ook tussen het calciumgehalte en opname van mangaan bestaat een omgekeerd evenredige relatie. Er zijn aanwijzingen dat jonge dieren meer mangaan absorberen dan volwassen dieren (ATSDR, 2000).

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI van 0,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag een retentie aangenomen van 3%.

Referenties

ATSDR (2000) Toxicological profile for Manganese. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated September 2000.

RIVM (1998) Duplicaat 24-uursvoedingen 1994 - Inname aan calcium, magnesium, barium, strontium en mangaan. RIVM rapport nr. 515004008, d.d. juli 1998.

SCF (1993) Report of the Scientific Committee for Food (Thirty-first series). Nutrient and Energy Intakes for the European Community. Commission of the European Communities, Brussels, Luxembourg, 1993.

US-EPA (1996) IRIS-file voor Manganese. Derivation of RfD, last revised 5-1-1996.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 12

Nikkel

Een groot aantal reviews door nationale en internationale instanties is beschikbaar. Het RIVM heeft nikkel beoordeeld in 1992 en in 2001 (RIVM, 1992, 2001). De WHO heeft de orale toxiciteit beoordeeld ten behoeve van de drinkwaternormering (WHO, 1998). Een verdere, zeer uitgebreide review is die van de Amerikaanse ATSDR (1997).

Normale blootstelling

Het voedsel is de belangrijkste bron van normale achtergrondblootstelling. Daarnaast vindt er ook enige blootstelling via de lucht plaats, vooral in industriegebieden. Het roken van sigaretten levert extra blootstelling op. In RIVM (2001) wordt de totale achtergrondbelasting voor de algemene bevolking in Nederland geschat op 4 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

Via de orale route heeft nikkel een relatief geringe toxiciteit. In een chronische experiment in ratten met toediening in het voor deed zich groeivertraging en veranderingen in orgaangewichten voor bij 50 mg/kg lichaamsgewicht. De NOAEL in deze proef was 5 mg/kg mg/kg lichaamsgewicht. Vergelijkbare bevindingen werden gemaakt in een semichronische proef in ratten met toediening per maagsonde. Ook in deze proef was de NOAEL 5 mg/kg bw/dag (US-EPA, 1996; RIVM, 2001). Op basis van de chronische NOAEL is een chronische orale grenswaarde afgeleid van 50 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Het is bekend dat orale opname van nikkel een dermale overgevoeligheidsreactie teweeg kan brengen, en wel al bij zeer lage doses. De laagste bekende effectdoserings voor inductie van een reactie bij reeds gesensibiliseerden is 9 µg/kg lichaamsgewicht/dag (ATSDR, 1997).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Nikkel veroorzaakt bij de mens contactallergie. Naar schatting 5% van de bevolking in de westerse wereld is overgevoelig voor nikkel (www.allergyclinic.co.nz/guides/34.html). Met name het dragen van lichaamsspiercings is daarbij risicovol. Wanneer iemand eenmaal gesensibiliseerd is, blijft hij of zij over een zeer lange periode overgevoelig. Het laagste bekende effectniveau zoals vastgesteld in patch-testen bij overgevoeligen bedraagt 5 mg/liter. Bij 1 mg/liter werd geen effect waargenomen (RIVM, 2001).

Kinetiek

Nikkel als zout wordt slechts voor een gering deel opgenomen wanneer het aanwezig is in voedsel. Hiervoor worden percentages gerapporteerd van 0,7 tot 4,3%. Vanuit het drinkwater wordt aanzienlijk meer opgenomen, namelijk tot $27 \pm 17\%$. Deze waarden zijn gevonden in studies bij de mens. In ratten werd bij toediening in het voer (als oplosbaar nikkel) 1 tot 10% geabsorbeerd (ATSDR, 1997).

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI een retentie aangenomen van 1%.

Referenties

ATSDR (1997) Toxicological profile for nickel. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated September 1997.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-toetsingswaarden. RIVM rapport nr. 725201005 d.d. 9 februari 1991.

RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM rapport nr. 71701025, d.d. maart 2001.

US-EPA (1996) IRIS-file voor Nickel, soluble salts. Derivation of RfD, last revised 12-1-1996.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

WHO (1998) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . Addendum to Volume 2. WHO, Geneva, 1998.

Bijlage 13

Selenium

De toxicologie van selenium is beoordeeld door diverse nationale en internationale instanties. Het RIVM heeft selenium beoordeeld in 1998 (RIVM, 1998). De WHO heeft de orale toxiciteit beoordeeld ten behoeve van de drinkwaternormering (WHO, 1996). Een verdere evaluatie van de orale toxiciteit is die door het Wetenschappelijk Comité van de EU (SCF, 2000). Een zeer uitgebreide review tenslotte is vervaardigd door de Amerikaanse ATSDR (2001).

Normale blootstelling

Het voedsel is de belangrijkste bron van normale achtergrondblootstelling. Selenium komt in voedsel grotendeels voor als organische verbindingen. De gemiddelde dagelijkse inname in Nederland bedraagt 50-54 µg/dag voor een volwassene (SCF, 2000). In RIVM (1998) wordt de totale achtergrondbelasting voor de algemene bevolking in Nederland geschat op 1 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

Selenium is een essentieel element voor mens en dier. De dagelijkse aanbevolen hoeveelheid varieert van 20 to 55 µg/dag voor diverse bevolkingsgroepen (mannen, vrouwen, zwangeren) (SCF, 2000).

Selenose is de ziekte die ontstaat wanneer humane populaties chronisch teveel selenium binnen krijgen. In diverse gebieden in de wereld zijn de natuurlijke concentraties in bodem en drinkwater zo hoog dat onder de plaatselijke bevolking selenose voorkomt. Het voedsel is in die gebieden de voornaamste bron van blootstelling. Het ziektebeeld bestaat uit verkleuring van de huid, tand- en haarafwijkingen, neurologische symptomen en leverafwijkingen. In een epidemiologische studie uitgevoerd in China, was de LOAEL 1,26 mg/dag en de NOAEL 0,85 mg/dag. Op basis van deze NOAEL is een TDI afgeleid van 5 µg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 1998). De SCF leidde op basis van dezelfde NOAEL een Tolerable Upper Intake Level van 300 µg/dag (equivalent met 4,3 µg/kg lichaamsgewicht/dag) (SCF, 2000).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

De schaarse gegevens die beschikbaar zijn niet geheel eenduidig. In arbeidssituaties zouden dermale reacties zijn opgetreden. In dermale testen met seleniumbevattende antiroos-shampoos echter werden geen nadelige effecten waargenomen (ATSDR, 2001).

Kinetiek

Selenium wordt relatief goed opgenomen vanuit het maagdarmkanaal, zo blijkt uit de schaarse gegevens die beschikbaar zijn op dit punt. In ratten zijn percentages van 80 tot 100% gevonden (ATSDR, 2001).

Op basis van het bovenstaande wordt bij het bepalen van de interne dosis bij de TDI een retentie aangenomen van 80%.

Referenties

ATSDR (2001) Toxicological profile for Selenium – Draft for Public Comment. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated September 2001.

RIVM (1998) Maximum permissible risk levels for Human Intake of Soil Contaminants – Fourth Series of compounds. RIVM rapport nr. 711701004, d.d. maart 1998.

SCF (2000) Opinion of the Scientific Committee on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium, d.d. 19 October, 2000.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 14

Strontium

De toxicologie van strontium werd beoordeeld door de US-EPA in 1996 en door de ATSDR in 2001. Van het RIVM bestaat alleen een oude evaluatie uit 1989.

Normale blootstelling

Strontium is een in de aardkorst veel voorkomend element. Het lijkt in chemisch opzicht op calcium. Voedsel en drinkwater zijn de relevante bronnen voor normale achtergrondblootstelling. Metingen uit 1994 wijzen op een totale dagelijkse inname via het dieet in Nederland van gemiddeld 1310 µg/persoon (maximum 3610 µg/persoon) (RIVM, 1998).

Op basis hiervan wordt de achtergrondblootstelling geschat op 18 µg/kg lichaamsgewicht.

Toxicologische kenmerken

Strontium kan in de fysiologie de rol van calcium overnemen. Het wordt ingebouwd in de botten. Abnormale skelet-ontwikkeling is het belangrijkste toxicologische effect van strontium. Skeletafwijkingen deden zich voor bij jonge ratten na 20 dagen toediening bij 550 mg Sr/kg lichaamsgewicht/dag (LOAEL). De NOAEL in jonge ratten was 140 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Bij volwassen ratten was de NOAEL 690 mg Sr/kg bw/dag. Op basis van de NOAEL van 140 mg/kg werd een subchronische grenswaarde afgeleid van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag (ATSDR, 2001). De US-EPA leidde op basis van dezelfde studie een chronische grenswaarde af van 0,6 mg/kg bw/dag (US-EPA, 1996).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Geen gegevens beschikbaar.

Kinetiek

De mate van absorptie voor strontium is onderzocht in diverse studies bij humane vrijwilligers. In deze studies werden absorptiepercentages gevonden van 11 tot 25% (ATSDR, 2001).

Voor het bepalen van de interne dosis bij de chronische orale grenswaarde wordt een absorptie aangenomen van 11%.

Referenties

ATSDR (2001) Toxicological profile for Strontium. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Draft dated July 2001.

RIVM (1989) Strontiumchloride en strontiumacetaat in tandpasta. Interne Notitie RIVM d.d. 8 maart 1989.

RIVM (1998) Duplicaat 24-uursvoedingen 1994 - Inname aan calcium, magnesium, barium, strontium en mangaan. RIVM rapport nr. 515004008, d.d. juli 1998.

US-EPA (1996) IRIS-file voor Strontium. Derivation of RfD, last revised 12-1-1996.

Bijlage 15

Tellurium

Met tellurium is slechts een beperkte hoeveelheid toxicologisch onderzoek uitgevoerd. De enige beschikbare review is die van het RIVM uit 1998.

Normale blootstelling

Tellurium komt van nature voor in de aardkorst. Het lijkt in chemisch opzicht op selenium. Voedsel is voor zover bekend de bron voor normale achtergrondblootstelling. Via die route zou ongeveer 1,4 µg/kg lichaamsgewicht/dag worden opgenomen, zo blijkt uit de enige beschikbare opgave (uit de VS) (RIVM, 1998).

Toxicologische kenmerken

Voor zover bekend is tellurium geen essentieel element voor mens en/of dier.

Er zijn nauwelijks humane data voor tellurium. Studies in proefdieren lieten effecten in lever en nieren zien. Ook deden zich effecten op het zenuwstelsel voor. Betrouwbare NOAELs voor deze effecten ontbreken echter. In teratogeniteitstudies in ratten (toediening gedurende de zwangerschap) bleek metallisch tellurium een teratogene werking te hebben bij doseringsniveaus van ≥ 3000 mg/kg voer. De NOAEL in deze studies bedroeg 30 mg/kg voer (gelijk aan 2,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag). Op basis van de waarde heeft het RIVM een TDI afgeleid van 2 µg/kg lichaamsgewicht (RIVM, 1998).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Geen gegevens beschikbaar.

Kinetiek

Oplosbare zouten van tellurium worden voor $25 \pm 10\%$ opgenomen in het maagdarmkanaal. Voor metallisch tellurium is opname geringer (10%) (RIVM, 1998).

Voor het bepalen van de interne dosis bij de chronische orale grenswaarde wordt een absorptie aangenomen van 10%.

Referenties

RIVM (1998) Maximum permissible risk levels for Human Intake of Soil Contaminants – Fourth Series of compounds. RIVM rapport nr. 711701004, d.d. maart 1998.

Bijlage 16

Tin

Voor anorganisch tin zijn de volgende toxicologische reviews van beschikbaar: RIVM (1991), ATSDR (1992), WHO/JECFA (1982, 1989, 2001) en WHO (1996).

Normale blootstelling

De voornaamste bron voor tin is door migratie van tin naar ingeblikt voedsel. In een Nederlandse *total diet study* werd een maximuminname gevonden van 9,8 mg/dag (0,14 mg/kg lichaamsgewicht). Deze waarde werd in 1991 gebruikt als maat voor de totale achtergrondblootstelling (RIVM, 1991).

Toxicologische kenmerken

Tin geen essentieel element voor mens en/of dier.

Anorganisch tin heeft een lage toxiciteit. Het enige effect bij de mens is acute irritatie van het slijmvlies in het maagarmkanaal (chronische effecten doen zich voor zover bekend niet voor). Dit is waargenomen bij consumenten die vruchtensappen uit blik dronken waarin hoge tinconcentraties aanwezig waren. Het effect doet zich voor bij concentraties vanaf 200 mg/kg product. In proefdieren werd bij hoge doseringen anemie, lever- en nierschade waargenomen. In een chronische proef in raten met toediening aan het voer was de NOAEL 400 mg/kg voer (equivalent met 20 mg/kg lichaamsgewicht/dag). Op basis van het niveau van 200 mg/kg voedsel leidde de WHO/JECFA in 1982 een TDI af van 2 mg/kg lichaamsgewicht/dag, een waarde die bij latere beoordelingen werd bevestigd (WHO/JECFA, 1989, 2001). Het RIVM heeft deze TDI in 1991 overgenomen.

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Geen gegevens beschikbaar.

Kinetiek

Tin en anorganische tinverbindingen worden slecht opgenomen in het maagarmkanaal. In de uitgevoerde proefdierstudies (humane data ontbreken) was het absorptiepercentages meestal beneden de 5% (WHO, 1996).

Voor het bepalen van de interne dosis bij de chronische orale grenswaarde wordt een absorptie aangenomen van 5%.

Referenties

ATSDR (1992) Toxicological profile for Tin. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, dated September 1992.

RIVM (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. RIVM rapport nr. 725201005.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

WHO/JECFA (1982) WHO Food Additives Series no. 17.

WHO/JECFA (1989) WHO Food Additives Series no. 24.

WHO/JECFA (2001) WHO Food Additives Series no. 46.

Bijlage 17

Titanium

Voor titanium en titaniumverbindingen zijn toxicologische reviews beschikbaar van WHO (1982) en US-EPA (1998).

Normale blootstelling

Titanium is het acht na meest voorkomende element in de aardkorst. Het komt voornamelijk voor als het oxide. Titaniumdioxide wordt als witte kleurstof gebruikt in verf, kunsttanden, plastic, cosmetica en voedsel. Metallisch titanium wordt onder andere gebruikt in chirurgische implantaten en medische protheses.

Het voedsel is de voornaamste bron voor titaniumexpositie (natuurlijk voorkomen). Per dag wordt naar schatting zo'n 300-400 µg ingenomen (WHO, 1982).

Toxicologische kenmerken

Titanium is voor zover bekend geen essentieel element voor mens en/of dier.

Titanium heeft een zeer geringe toxiciteit. Zo liet een Amerikaanse studie in het kader van het National Toxicology Program geen verhoogde mortaliteit of toxiciteit en geen carcinogeniteit van het voeren van 2,5 en 5% titaniumdioxide in het dieet van ratten en muizen (US-EPA, 1998).

Voor titanium is geen TDI bekend. Een indicatieve waarde van 12 mg/kg lichaamsgewicht/dag kan worden afgeleid op basis van een NOAEL in de rat van 25000 mg/kg voer (1250 mg/kg lichaamsgewicht).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Het gebruik in medische protheses en in cosmetica (onder andere titaniumoxide in zonnebrandmiddelen) zonder dat daarvan schadelijke gevolgen bekend zijn, suggereert dat titanium bij dermaal contact geen reactie teweegbrengt.³ In vitro onderzoek in humane huidcellen echter wijst erop dat TiO₂ in combinatie met zonlicht cytotoxiciteit kan veroorzaken (Wamer et al., 1998). In vivo studies waarin dit mogelijke effect onderzocht is, ontbreken.

³ Titaniumdioxide is als veilig beoordeeld door het SCCNFP van de EU ten behoeve het gebruik in zonnebrandmiddelen. Conform de normale procedure van het Comité was deze beoordeling gebaseerd op een toxicologisch dossier maar de samenstelling van dat dossier is onbekend (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out135_en.html).

Kinetiek

Titanium wordt slecht opgenomen in het maagdarmkanaal. Op basis van gemeten concentratie in urine in combinatie met de normale inname, is een absorptiepercentage van 3% geschat. (WHO, 1982).

Voor het bepalen van de interne dosis bij de indicatieve TDI wordt een absorptie aangenomen van 3%.

Referenties

US-EPA (1998) Titanium Dioxide. Exemption from the Requirement of a Tolerance. Federal Register: March 25, 1998 (Volume 63, Number 57).

Wamer, Wayne G. and Rong Rong Wei. Cosmetics Toxicology Branch, OCAC/CFSAN/ Food and Drug Administration, Washington DC. 20204. FDA Science Forum 1998.

<http://www.cfsan.fda.gov/~frf/forum98/i11wamer.htm>

WHO (1982) Environmental Health Criteria no 24 – Titanium. WHO Geneva.

Bijlage 18

Vanadium

Voor vanadium en vanadiumverbindingen zijn toxicologische reviews beschikbaar van ATSDR (1992), WHO (1988), ORNL (1991) en RIVM (1998).

Normale blootstelling

Vanadium komt voor zes verschillende oxidatietoestanden, geïncorporeerd in talloze chemische verbindingen. Voedsel is de primaire bron voor achtergrondblootstelling. In RIVM (1998) wordt deze inname geschat op 0,3 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

Vanadium is mogelijk een essentieel element voor mens en/of dier maar definitief bewijs daarvoor ontbreekt (RIVM, 1998).

Over de orale toxiciteit van vanadium bij de mens is slechts zeer weinig informatie beschikbaar. Proefdierstudies van langere duur wezen op effecten op onder andere nieren en milt. In diverse studies in ratten bleek vanadium een schadelijk effect te hebben op het nageslacht bij toediening gedurende de paring en de dracht. Teratogeniteit deed zich voor bij doses van $\geq 37,5$ mg/kg lichaamsgewicht/dag. Vertraagde ontwikkeling was waarneembaar bij doses $\geq 2,1$ mg/kg lichaamsgewicht/dag. Op basis van deze laatste LOAEL heeft het RIVM een TDI vastgesteld van 2 µg/kg lichaamsgewicht (RIVM, 1998).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Geen gegevens beschikbaar.

Kinetiek

Vanadium wordt slecht opgenomen in het maagdarmkanaal. Bij de mens zijn absorptiepercentages gevonden van 0,5 tot 2% (ORNL, 1991).

Voor het bepalen van de interne dosis bij de indicatieve TDI wordt een absorptie aangenomen van 2%.

Referenties

RIVM (1998) Maximum permissible risk levels for Human Intake of Soil Contaminants – Fourth Series of compounds. RIVM rapport nr. 711701004, d.d. maart 1998.

ORNL (1991) Toxicity Summary for Vanadium. At:
http://risk.lsd.ornl.gov/tox/profiles/vanadium_f_V1.shtml

US-EPA (1998) Titanium Dioxide. Exemption from the Requirement of a Tolerance. Federal Register: March 25, 1998 (Volume 63, Number 57).

WHO (1988) Environmental Health Criteria no 81 - Vanadium. WHO Geneva.

Bijlage 19

IJzer

Voor ijzer en ijzerverbindingen zijn toxicologische reviews beschikbaar van WHO (1983) en WHO (1996).

Normale blootstelling

IJzer komt in aardkorst voornamelijk voor als oxide. Voeding is primaire bron voor achtergrondblootstelling. Een groot aantal voedingsmiddelen bevat concentraties van 10 tot 150 mg/kg. De dagelijkse inname in Nederland, zoals bepaald door het RIVM over jaar 1994, bedroeg gemiddeld 9,6 mg/persoon (range 3,9 tot 24,9 mg) (RIVM, 1996). Voor een volwassene van 70 kg komt het gemiddelde overeen met 140 µg/kg lichaamsgewicht/dag.

Toxicologische kenmerken

IJzer is een essentieel element voor alle levende organismen. De minimum dagelijkse behoefte voor de mens varieert afhankelijk van leeftijd, geslacht fysiologische status van 10-50 mg/dag (WHO, 1996).

Bij de mens kunnen ijzerdoses vanaf 40 mg/kg lichaamsgewicht dodelijk zijn. Innames van 0.4-1 mg/kg lichaamsgewicht/dag leiden niet tot schadelijke effecten in gezonde personen. Teneinde te beschermen tegen overmatige ijzerafzetting in het lichaam heeft de WHO/JECFA in 1983 een voorlopige TDI voorgesteld van 0,8 mg/kg lichaamsgewicht/dag (WHO/JECFA, 1983).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Geen gegevens beschikbaar.

Kinetiek

De ijzerabsorptie in het maagdarmkanaal is afhankelijk van fysiologische status van het individu en daarnaast ook van de matrix van waaruit de absorptie plaatsvindt. Vanuit vlees wordt ijzer beter in het lichaam opgenomen dan vanuit plantaardige voedingsmiddelen (tot 20% uit vlees, tot 10% uit plantaardig voedsel) (WHO/JECFA, 1983).

Voor het bepalen van de interne dosis bij de indicatieve TDI wordt een absorptie aangenomen van 10%.

Referenties

WHO/JECFA (1983) Food Additives Series no 18.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 20

Zink

De toxicologie van zink werd beoordeeld door het RIVM in 1991 en opnieuw in 2001 (kader: Bodeminterventiewaarden). Zink is ook beoordeeld door de WHO in 1996.

Normale blootstelling

Voedsel is de voornaamste bron voor normale achtergrondblootstelling. Metingen uit 1994 wijzen op een totale dagelijkse inname via het dieet in Nederland van gemiddeld 9,26 mg/persoon (maximum 22,7 mg/persoon) (RIVM, 1996).

Op basis hiervan wordt de achtergrondblootstelling geschat op 130 µg/kg lichaamsgewicht.

Toxicologische kenmerken

Zink is een essentieel element voor de mens. De dagelijkse behoefte wordt geschat op 15-22 mg/dag (WHO, 1996).

De toxische effecten van zink bij langdurige blootstelling aan hoge orale doses ontstaan door koperdeficiëntie. De LOAEL hiervoor bij de mens bedraagt 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Met behulp van een veiligheidsfactor van 2 werd op basis daarvan een chronische orale grenswaarde afgeleid van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag (RIVM, 2001).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Dermale applicatie van zinkoxide bevordert de heling van brandwonden en andere wonden. Zinkoxide is niet irriterend of sensibiliserend voor de huid (EU, 2001).

Kinetiek

De mate van absorptie van zink is sterk variabel. Afhankelijk van het dieet en de dosis loopt dit uiteen van 8 tot 81%. Volgens ATSDR (1994) is de absorptie in personen met een adequaat dieet 30 tot 40%. Personen die zink-deficiënt zijn zullen hogere percentages absorberen.

Voor het bepalen van de interne dosis bij de chronische orale grenswaarde wordt een absorptie aangenomen van 30%.

Referenties

ATSDR (1994) Toxicological profile for Zinc. US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, report dated May 1994.

EU (2001a) Risk Assessment Zinc Metal. Draft of November 2001. EU Existing Substances Programme.

EU (2001b) Risk Assessment Zinc Oxide. Draft of November 2001. EU Existing Substances Programme.

RIVM (1996) Duplicaat 24-uursvoedingen 1994 - inname van zink. RIVM rapport nr. 515004005, d.d. december 1996.

WHO (1996) Guidelines for Drinking-water quality - Second Edition . WHO, Geneva, 1996.

Bijlage 21

Zirkonium

De orale toxicologie van zirkonium werd beoordeeld door het RIVM in 1993 (kader: EU Wetenschappelijk Comité Verpakkingsmiddelen). De enige andere review is die door het SCCNFP van de EU (Scientific Committee on Cosmetic and Non-Food Products).

Normale blootstelling

Zirkonium komt in de natuur vooral voor als $ZrSiO_4$ en ZrO_2 . Voedsel is de voornaamste bron voor normale achtergrondblootstelling. De dagelijkse inname voor een volwassene wordt geschat op 3,5 mg (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht/dag) (RIVM, 1993).

Toxicologische kenmerken

Zirkonium is niet essentieel voor de mens; het wordt als fysiologisch inert beschouwd (RIVM, 1993).

De orale toxiciteit van zirkonium en –verbindingen is slechts beperkt onderzocht. De resultaten wijzen op een geringe systemische toxiciteit. Gerapporteerde orale LD50 waarden variëren van 2500 tot 10000 mg/kg lichaamsgewicht. De zeer beperkte subchronische toxiciteitsstudies die beschikbaar zijn, suggereren eveneens een slechts geringe toxiciteit. Betrouwbare NOAELs die de basis zouden kunnen vormen voor een orale grenswaarde ontbreken echter (RIVM, 1993).

Lokale effecten bij (intra)dermaal contact

Complexe zirkoniumverbindingen worden sinds lang gebruikt in cosmetische huidproducten zoals gezichtspoeders en deodoranten. Het is bekend dat deze toepassing kan leiden tot allergische persistente epitheloïde granulomen in de behandelde huid, speciaal door natriumzirkoniumlactaat. In de evaluatie door de SCCNFP werden mede op basis hiervan slechts bepaalde zirkoniumverbindingen toelaatbaar geacht in deodoranten (SCCNFP, 1998). Welke studies met intradermale applicatie van zirkoniumverbindingen deel uitmaakten van de beoordeling door het SCCNFP, is niet op te maken uit de zeer summiere rapportage door dit comité.

Kinetiek

Na orale inname wordt zirkonium slechts voor een zeer gering deel geabsorbeerd in het lichaam. In een balansstudie met $ZrCl_4$ werd een absorptiepercentage gevonden van 0,001%. Wanneer het eenmaal in het bloed aanwezig is kan zirkonium

doordringen in de hersenen en in de ongeboren vrucht. Opslag in het lichaam vindt plaats in het botweefsel (RIVM, 1993; SSCNFP, 1998).

Referenties

SCCNFP (1998) Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic and Non-Food Products intended for Consumers concerning Zirconium and compounds adopted by the Plenary Session of the SCCNFP of 21 January 1998.

RIVM (1993) Zirconium (monograph). Prepared by RIVM for EEC SC-Food Working-Group Packaging Materials, d.d. March 1993.