

Dossier Carcinogene, mutagene en reproductietoxische stoffen (CMR-stoffen)

Opgesteld door:
Paul Scheepers
Jaap Maas
Helger Siegert
Peter Wielaard

18 februari 2009

Inhoudsopgave

1. Beschrijving onderwerp	4
1.1 Beschrijving onderwerp	4
1.1.1 Carcinogene stoffen	4
1.1.2 Mutagene stoffen	6
1.1.3 Reproductietoxische stoffen	6
1.2 Psychosociale aspecten	9
1.3 Omvang problematiek	10
1.4 Classificatie van carcinogene stoffen	11
1.5 Classificatie van mutagene stoffen	33
1.6 Classificatie van reproductietoxische stoffen	33
2. Relevante werksituaties	44
3. Inventarisatie en –evaluatie	47
3.1 Risico-inventarisatie	47
3.2 Meten	52
3.3 Blootstellingsmeting	53
3.4 Effectmeting	62
4. Wetgeving	64
4.1 Arbowet	64
4.2 Arbobesluit	64
4.2.1 Kankerverwekkende stoffen en processen	64
4.2.2 Reproductietoxische stoffen	65
4.3 Arboregelingen	65
4.3.1 Kankerverwekkende stoffen en processen	65
4.3.2 Reproductietoxische stoffen	66
4.4 Overige nationale wetgeving	66
4.5 Europese wetgeving	67
5. Beleid	67
5.1 Arboconvenanten	67
5.2 CAO-afspraken	68
5.3 Branche-afspraken	68
5.4 Standaardisatie en normalisatie	68
5.5 Certificering	68
6. Beheersmaatregelen	68
6.1 Arbeidshygiënische strategie	69
6.1.1 Bronmaatregelen	69
6.1.2 Technische maatregelen	69
6.1.3 Organisatorische maatregelen	71
6.1.4 Persoonlijke beschermingsmiddelen	73
6.2 Psychologische aspecten van beheersmaatregelen	74
6.3 Implementatie van beheersmaatregelen	74
7. Medisch onderzoek	75
7.1 Gezondheidseffecten en beroepsziekten	75
7.1.1 Gezondheidseffecten	75
7.1.2 Beroepsziekten	77
7.1.3 Kwetsbare groepen	77
7.2 Diagnostiek en behandeling/begeleiding	78
7.2.1 Diagnostiek	78
7.2.2 Behandeling en begeleiding	78
7.2.3 Preventief medisch onderzoek inclusief vroegdiagnostiek	79

8. Werkgeversverplichtingen	79
9. Werknemersverplichtingen	80
10. Werknemersrechten	80
10.1 Rechten individuele werknemer.....	80
10.2 Rechten medezeggenschapsorgaan	80
11. Praktijkverhalen	80
11.1 Gebruik van handschoenen bij het werken met koolteerzalf.....	80
11.2 Beoordeling van blootstelling van lassers aan hexavalent chroom.....	80
12. Referenties	81
12.1 Publicaties.....	81
12.2 Internet links	83
13. Referentie auteurs	84
14. Peer review	84

1. Beschrijving onderwerp

1.1 Beschrijving onderwerp

Carcinogene, mutagene en reproductietoxische (CMR) stoffen zijn stoffen die zo reactief zijn of in het lichaam zodanig geactiveerd kunnen worden dat ze soms onherstelbare schade kunnen veroorzaken. Dit kan schade zijn aan het DNA in de celkern, aan RNA of aan eiwitten, als gevolg waarvan de aansturing van celprocessen ernstig verstoord kan raken. Als cellen ontspreiden en ontsnappen aan de herstel- en controleprocessen waarover het lichaam beschikt, kunnen celwoekeringen ontstaan. Deze woekeringen of *neoplasmen* kunnen het functioneren van organen en ook het leven zelf in gevaar brengen.

Door blootstelling aan CMR-stoffen kan er ook schade ontstaan aan geslachtscellen. Ook de organen die de geslachtscellen vormen, kunnen worden beschadigd of tijdelijk worden ontregeld. Dit heeft gevolgen voor de vruchtbaarheid van zowel de man als de vrouw. Tijdens de zwangerschap kunnen sommige stoffen via de placenta de ongeboren vrucht bereiken, waardoor het gevaar bestaat dat aangeboren afwijkingen of andere ontwikkelingsstoornissen ontstaan. Na de geboorte kunnen stoffen via de moedermelk bij het kind terecht komen en ongewenste gezondheidseffecten veroorzaken.

Als het werken met CMR-stoffen onvermijdelijk is, worden hoge eisen gesteld aan de werkgever en de werknemer. Beiden hebben dan extra verantwoordelijkheden ten aanzien van gezondheidsbescherming.

De arboprofessional zal extra alert moeten zijn om zelfs de meest geringe bronnen van blootstelling op te sporen. In overleg met werkgever en werknemers zal de werkplek zo moeten worden ingericht dat de kans op blootstelling geminimaliseerd wordt.

1.1.1 Carcinogene stoffen

Een carcinogene of kankerverwekkende stof is een stof die kanker kan veroorzaken. Onder 'kanker' wordt een kwaadaardige woeking van lichaamscellen verstaan die kan uitzaaien en lichaamsfuncties ernstig kan verstoren. Hiermee is kanker een subgroep van celwoekeringen of neoplasmen, waarvan sommige ook goedaardig kunnen zijn (meestal langzamer groeiend en niet-uitzaaiend). Behalve chemische factoren zijn er soms ook andere risicofactoren op de werkplek aanwezig die een rol kunnen spelen bij het ontstaan kanker, zoals blootstelling aan [UV straling](#) en infectie met [virussen](#).

Carcinogene stoffen worden onderverdeeld in twee groepen: genotoxische carcinogenen en niet-genotoxische carcinogenen (Klaunig et al. 2008).

Genotoxische carcinogenen

Genotoxische carcinogenen veroorzaken irreversibele schade aan het DNA op basis van een *stochastisch* mechanisme (Preston and Hoffmann, 2008). Dit houdt in dat één gebeurtenis, zoals de reactie van één molecuul van de genotoxische stof met DNA dit effect teweeg kan brengen. Voorbeelden van genotoxische carcinogenen zijn benzeen, cyclofosfamide en polycyclische aromatische koolwaterstoffen.

Niet-genotoxische carcinogenen

Niet-genotoxische carcinogenen beïnvloeden celprocessen zonder het DNA direct te beschadigen. Dit kan op verschillende manieren, die tezamen *epigenetische* (= buiten de DNA-code om) mechanismen worden genoemd (Jones and Baylin (2002)). Bij deze niet-stochastische mechanismen wordt aangenomen dat er een *drempelwaarde* is: pas als de blootstelling een bepaalde kritische dosis overschrijdt treedt het effect op. Voorbeelden van niet-genotoxische werkingsmechanismen zijn celtoxiciteit, enzyminductie, peroxisoomproliferatie, binding aan receptoren, DNA-methylering en mechanismen waarbij hormonen of reactieve vormen van zuurstof een rol spelen.

Carcinogenese

Het ontstaan van kanker is een complex proces dat via verschillende stappen verloopt. Er worden drie fasen onderscheiden (Preston and Hoffmann, 2008):

- Initiatie
- Promotie

- Progressie

Initiatie

Tijdens de initiatie treedt DNA-schade op die - bij het uitblijven van adequaat herstel - wordt gefixeerd (en daarna onomkeerbaar is), waardoor deze structuurverandering kan worden doorgegeven tijdens de celdeling. Het ontstaan van DNA-schade kan een kortstondige gebeurtenis zijn, waarbij een enkel molecuul van een reactieve genotoxische stof een DNA-adduct vormt. De onomkeerbare structuurverandering van het DNA die daarop kan volgen wordt *mutatie* genoemd.

Promotie

In deze fase verandert het gemuteerde DNA niet verder; genotoxische effecten spelen in dit stadium geen rol. De meeste geïnitieerde cellen blijven inactief tot ze door promotors geactiveerd worden; zonder promotor zal een geïnitieerde cel niet overgaan naar het kankerstadium. Deze fase kan langere tijd voortduren. Promoters zetten de geïnitieerde cellen uiteindelijk aan zich te delen, zodat een voorstadium van kanker (preneoplastische laesie) kan ontstaan.

Progressie

Deze fase vormt het eindstadium van de carcinogenese. De zich ontwikkelende tumor krijgt eigenschappen die hem in staat stellen groter te worden, andere weefsels binnen te dringen en zich hier te verspreiden. In deze fase treedt er opnieuw DNA-schade op tijdens de synthese van DNA voor de dochtercellen van de zich uitbreidende woekering. Deze groei is dan inmiddels autonoom of ongeremd. Bij de DNA-schade die in deze fase optreedt, spelen stoffen met *clastogene* of chromosoombeschadigende activiteit een rol. De promotie en progressie kunnen lang duren waardoor het totale proces van de carcinogenese zich (voor de meest vormen van kanker) uitstrekt over een periode van ca. 10 tot 30 jaar. Informatie over de blootstelling zal dan ook gedurende lange tijd moeten worden vastgelegd en bewaard (werkgever) en nog lang na aanvang van de blootstelling opvraagbaar dienen te blijven (arboprofessionaal).

Herstel van DNA-schade

Het lichaam beschikt over een verfijnd mechanisme om DNA-schade te herkennen en te herstellen (*DNA-repair*). Dit gebeurt al tijdens de celdeling door DNA-polymerase. Dit enzymstelsel controleert de genetische code en herstelt de ontdekte fouten in de base-volgorde al tijdens de replicatie. Daarnaast beschikt de cel nog over verschillende enzymstelsels, die ieder gespecialiseerd zijn in een bepaald type DNA-schade.

Interindividuele verschillen in herstelcapaciteit

Er bestaan interindividuele verschillen in de effectiviteit van het herstel van DNA-schade. Daardoor is het kankerrisico niet alleen afhankelijk van de blootstelling aan carcinogene en mutagene stoffen, maar ook van kenmerken van het individu. Dit kunnen aangeboren eigenschappen zijn, zoals de borstkankergenen BRCA1 en BRCA2, maar ook verworven eigenschappen zoals een hepatitis B-infectie die het kankerrisico als gevolg van blootstelling aan aflatoxine B1 sterkt verhoogt.

Voeding en genotmiddelen

Ook de samenstelling van de voeding en genotmiddelen kunnen van invloed zijn op het ontstaan van kanker. Niet alleen vanwege de aanwezigheid van mutagene and carcinogene stoffen maar ook doordat er stoffen in voorkomen die de activiteit van belangrijke enzymstelsels kunnen verhogen. Dit wordt *enzyminductie* genoemd. Dioxine is een voorbeeld van een stof die we ongemerkt binnenkrijgen via vooral vis en zuivelproducten en die een belangrijk enzymstelsel induceert. Meer informatie is te vinden op de website van [KWF kankerbestrijding](#) of de [American Cancer Foundation](#).

Geneesmiddelen

Veel geneesmiddelen beïnvloeden op soortgelijke wijze de activiteit van enzymen die betrokken zijn bij activering van mutagene en carcinogene stoffen. Deze beïnvloeding kan in sterke mate individueel bepaald zijn. Naarmate hierover meer gegevens bekend worden, zal de arboprofessionaal in de toekomst vaker informatie moeten verzamelen over verschillen in gevoeligheid van individuen, om op basis hiervan een goede inschatting te kunnen maken van mogelijk verhoogde risico's voor individuele werknemers.

1.1.2 Mutagene stoffen

Carcinogene stoffen worden ook wel als *volledige* carcinogenen aangeduid, d.w.z. stoffen die actief zijn in zowel initiatie, promotie als progressie van kanker. Van mutagene stoffen is *alleen* de schadelijkheid tijdens de initiatie aangetoond. Deze stoffen kunnen dus wel een rol spelen bij het ontstaan van kanker, maar dan moeten ze daarnaast ook promotie- en progressieactiviteit bezitten of er moeten andere stoffen aanwezig zijn die deze rol vervullen.

Niet iedere blootstelling aan mutagene of carcinogene stoffen leidt tot het ontstaan van kanker. Het is de taak van de arboprofessional om op een voldoende genuanceerde wijze met werkgevers en werknemers te communiceren over de gezondheidsrisico's van mutagene en carcinogene stoffen

1.1.3 Reproductietoxische stoffen

Reproductietoxiciteit omvat zowel effecten op de vruchtbaarheid (voor zowel vrouw als man) als effecten vóór, tijdens en na de zwangerschap voor moeder en kind. IN de reproductie-cyclus kunnen de volgende fasen worden onderscheiden:

- Productie en rijping van sperma en eicellen
- Bevruchting
- Ontwikkeling van de ongeboren vrucht
- Geboorte
- Ontwikkeling na de geboorte, inclusief lactatie
- Productie en rijping van sperma en eicellen in het nageslacht

Voor een goed begrip van de materie is het nuttig om onderscheid te maken tussen:

- effecten op het reproductieve systeem van de vrouw (reproductive toxicity in females)
- effecten op het reproductieve systeem van de man (reproductive toxicity in males)
- aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen (developmental toxicity)
- risico's tijdens het geven van borstvoeding (adverse effects during lactation)

In de wetenschappelijke literatuur wordt nog steeds onderscheid gemaakt tussen:

- ontwikkelingstoxicologie
- reproductietoxicologie

Ontwikkelingstoxicologie

Deze indeling komt voort uit de gewoonte die vroeger bestond om toxische effecten te koppelen aan een bepaalde levensfase waarin deze effecten optreden (Robers en Kavlock, 2008). In de ontwikkelingstoxicologie (*developmental toxicology*) werden zwangere moederdieren blootgesteld aan stoffen om effecten als aangeboren afwijkingen, verminderd geboortegewicht en overlijden van nakomelingen te onderzoeken. Stoffen die in dit type onderzoek schadelijk werden bevonden werden *teratogene stoffen* genoemd.

Reproductietoxicologie

In de reproductietoxicologie (*reproductive toxicology*) werd onderzoek gedaan naar de gevolgen van blootstelling vanaf de leeftijd dat mannen en vrouwen seksueel zijn volgroeid. Dan werd er gekeken naar het succes van nakomelingschap en bijvoorbeeld naar spermakwaliteit.

Effecten in de volgende generatie

De reden om geen onderscheid meer te maken tussen ontwikkelings- en reproductietoxicologie is dat schade die kan optreden bij seksueel volgroeide individuen, gevolgen kan hebben voor de reproductie van de volgende generatie. Zo is het denkbaar dat een beroepsmatige blootstelling genetische schade kan veroorzaken aan eicellen of spermacellen die pas tot uiting komt bij de ontwikkeling van het nageslacht, bijvoorbeeld in de vorm van aangeboren afwijkingen of voortijdig overlijden van het (ongeboren kind).

Kwetsbaarheid vanaf de eerste aanleg

De aanleg van de geslachtsorganen en geslachtscellen begint al voor de geboorte en gaat door totdat een individu seksueel is volgroeid. Blootstelling voor de geboorte, maar ook blootstelling gedurende latere stadia van ontwikkeling tot en met de puberteit, kunnen blijvende effecten hebben op de geslachtsorganen, de geslachtscellen en de vruchtbaarheid (Robers en Kavlock, 2008). Blootstelling tijdens de reproductieve levensfase kan ook een schadelijk effect hebben op de geslachtscellen en de

vruchtbaarheid. Deze effecten kunnen zich soms pas openbaren op het moment dat er een kinderwens is of als er bij kinderen of jongvolwassenen kanker wordt geconstateerd die bijvoorbeeld het gevolg is van het gebruik van bepaalde geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, zoals bij de DES dochters.

Reproductietoxiciteit

In dit kennisdossier zal worden gesproken over *reproductietoxiciteit* van stoffen als er effecten op de vruchtbaarheid (van vrouw en man) als effecten vóór, tijdens en/of na de zwangerschap en geboorte voor moeder en kind kunnen optreden. Bij deze tweede categorie spelen ook stoffen een rol die aangeboren afwijkingen en andere ontwikkelingsstoornissen kunnen veroorzaken. Voor een goed begrip van de materie is het praktisch om onderscheid te maken tussen:

- effecten op het reproductieve systeem van de vrouw
- effecten op het reproductieve systeem van de man
- aangeboren afwijkingen
- risico's tijdens het geven van borstvoeding

Hierbij wordt een serie artikelen gebruikt die in 2006 is verschenen in *Occupational Medicine*. Ook wordt verwezen naar het werk van de Subcommissie Classificatie Reproductietoxische stoffen van de [Gezondheidsraad](#).

Vrouw: effecten op het reproductieve systeem van de vrouw (Figa-Talamanca 2006; Foster and Grey, 2008)

Het reproductieve systeem is complex en de effecten van omgevingsfactoren kunnen gedurende een lange periode invloed hebben op de vruchtbaarheid, het verloop van een zwangerschap en de gezondheid van het kind.

Vrouw: eicellen

Bij de geboorte zijn bij de vrouw al 400.000 eicellen in aanleg aanwezig, de zogenaamde follikels. Tijdens de puberteit is dit aantal gehalveerd en als de leeftijd van 30 jaar is bereikt is het aantal afgenomen tot zo'n 25.000. Gedurende de vruchtbare periode van ongeveer 30 jaar zullen ongeveer 400 eicellen tot volledige ontwikkeling komen. De invloed van omgevingsfactoren hierop is onbekend.

Vrouw: hormoonhuishouding

De ontwikkeling van de eicel wordt sterk door hormonen gereguleerd. De hormonale cyclus (27-28 dagen) wordt bepaald door de hormoonhuishouding. Ook de innesteling van de bevruchte eicel (7-8 dagen) en het in stand houden van het baarmoederslijmvlies gedurende de zwangerschap is afhankelijk van hormonale sturing. Verstoring van de hormoonhuishouding kan dan ook leiden tot verminderde vruchtbaarheid of vroegtijdig afgebroken zwangerschappen.

Vrouw: hormoonverstorende stoffen

Omgevingsfactoren kunnen op veel verschillende manieren invloed hebben op de hormoonhuishouding. Bij de verfijnde regeling van processen die een rol spelen voor, tijdens en na de zwangerschap vervullen hormonen een belangrijke functie. Met relatief lage concentraties van deze signaalstoffen kunnen lichaamsprocessen snel worden geactiveerd of juist stilgelegd. Hoe sterk de hormoonhuishouding beïnvloed kan worden, wordt duidelijk bij de toepassing van chemische stoffen als anticonceptiemiddelen. Bij de vrouw kan een verstoring van de hormoonhuishouding tot uiting kan komen in een verlengde tijd tot zwangerschap (zie Bretveld et al. (2006) voor een review), maar mogelijk ook leiden tot miskramen en aangeboren afwijkingen bij het kind. Meer informatie over hormoonverstorende stoffen vindt je bij de [EU](#) of bij [US EPA](#).

Lichaamsvreemde stoffen kunnen aangrijpen op grond van overeenkomsten in chemische structuur en binden aan de hormoonreceptoren. Ook natuurlijk voorkomende, maar lichaamsvreemde plantenhormonen (zogenaamde fyto-oestrogenen) en producten van schimmels (mycotoxinen) blijken hormoonverstorende eigenschappen te hebben, meestal op basis van structurele verwantschap met natuurlijke hormonen. Daarnaast zijn er ook lichaamsvreemde chemicaliën van industriële oorsprong die hormoonverstrend kunnen werken, zoals bisfenol A dat vrijkomt uit kunststoffen. Tezamen worden deze lichaamsvreemde stoffen vaak aangeduid als *xeno-oestrogenen*, hetgeen tot de misvatting kan leiden dat al deze stoffen een oestrogene activiteit zouden hebben, wat lang niet voor alle stoffen het geval is. Een betere aanduiding van deze groep stoffen is daarom *endocrine disruptors*.

Vrouw: zwangerschap

Tijdens de zwangerschap kunnen de embryonale en foetale ontwikkeling sterk beïnvloed worden door omgevingsfactoren. Fysieke belasting door tillen en onregelmatige werktijden worden gezien als belangrijke risicofactoren en de bijdrage van deze factoren is niet te onderscheiden van de blootstelling aan stoffen (Burdorf et al.,2006). Vooral tijdens de aanleg van de organen (van week 4 tot en met week 14 na de bevruchting) in de eerste vier maanden van de zwangerschap blijkt de ongeboren vrucht gevoelig voor blootstelling van de moeder aan schadelijke stoffen die de placenta kunnen passeren. Maar ook de blootstelling in de latere fase van de zwangerschap kan gevolgen hebben met name voor de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel.

Man: effecten op het reproductieve systeem (Jensen et al.,2006; Foster and Grey, 2008).

Tijdens de ontwikkeling van het sperma (spermatogenese) die bijna 3 maanden duurt, kan door blootstelling aan omgevingsfactoren schade ontstaan. Dit kan leiden tot verminderde productie van zaadcellen (spermatozoën). Ook de kwaliteit van deze zaadcellen kan worden aangetast, hetgeen tot uiting kan komen in morfologische afwijkingen, instabiel chromatine en DNA-schade. De beweeglijkheid of motiliteit kan afnemen door stapeling van toxische stoffen in weefsels waarin de spermatozoën zich ontwikkelen.

Man: hormoonhuishouding

Een ander toxiciteitsmechanisme verloopt via de hormonale sturing van de spermatogenese. De hormoonhuishouding in de testes kan onder andere worden verstoord door verminderde uitscheiding van hormonen (gereduceerde androgeenproductie door Leydig cellen of verminderde uitscheiding van inhibine B door Sertoli cellen) met gevolgen voor de ontwikkeling van de zaadcellen. Dit kunnen directe effecten zijn als gevolg van blootstelling op reproductieve leeftijd, maar ook late effecten van intra-uteriene blootstelling die kan leiden tot *testicular dysgenesis*. Deze ontwikkelingsstoornis wordt in verband gebracht met verminderde spermakwaliteit, maar ook de aangeboren afwijkingen cryptorchisme (het niet indalen van de teelballen) en hypospadie (afwijking aan de plasbuis) en testiskanker (Skakkebaek, et al. 2001).

Man: hormoonverstorende stoffen

Net als bij de hormoonhuishouding van de vrouw, kunnen lichaamsvreemde stoffen ook bij de man aangrijpen op de sturing van lichaamsprocessen, waaronder de vorming van zaadcellen. Chemicaliën van industriële oorsprong die hormoonverstorend kunnen werken, zijn onder andere weekmakers (ftalaten) en producten van verbranding van chloorhoudende kunststoffen (dioxines en polychloor-dibenzofuranen). In relatie tot werkgebonden factoren wordt vooral de blootstelling aan pesticiden zoals dibroomchloorpropana en ethyleendibromide gezien als een mogelijk risico voor de vruchtbaarheid van de man. Aanwijzingen hiervoor zijn ondermeer gevonden in epidemiologische studies naar spermakwaliteit en naar tijd tot zwangerschap (Bretveld et al. 2007; Roeleveld en Bretveld, 2008).

Man: andere oorzaken

Verminderde vruchtbaarheid van de man wordt ook in verband gebracht met andere beroepsgebonden invloeden waaronder fysische (warmte en straling) en psychologische factoren (stress). Deze factoren worden uitgebreid besproken in het overzichtsartikel van Jensen et al. (2006).

Aangeboren afwijkingen: softenon-affaire

Door de Softenon-affaire in de zestiger jaren is duidelijk geworden dat verstoring in de aanleg van ledematen kan leiden tot ernstige misvorming. Hierbij speelde het geneesmiddel thalidomide een rol. Deze werkzame stof werd onder meer voorgeschreven om de klachten van misselijkheid tijdens de zwangerschap te bestrijden. Later is ook duidelijk geworden dat blootstelling aan toxische stoffen tijdens de zwangerschap sterk van invloed kan zijn op aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen.

Aangeboren afwijkingen: DES-dochters

In de periode tussen 1940 en 1976 werden veel vrouwen in het eerste trimester van de zwangerschap behandeld met diethylstilbestrol (DES) om de kans op een miskraam te verkleinen. Eind jaren '70 werd bij dochters van deze vrouwen (ook wel DES-dochters genoemd) een sterk verhoogde kans op ontwikkeling van vaginakanker vastgesteld. Later is komen vast te staan dat dit het gevolg is van blootstelling aan DES vroeg in de zwangerschap. De invloed van andere stoffen is minder goed

gedocumenteerd maar niet minder belangrijk. Bekende risicofactoren zijn tekort aan foliumzuur en overmatige alcoholconsumptie van de moeder.

Aangeboren afwijkingen: prevalentie

Bij ongeveer 2 % van alle levend geboren kinderen komen aangeboren afwijkingen voor, maar veel embryonale afwijkingen ontsnappen aan de aandacht. Geschat wordt dat ca. 30 % van alle zwangerschappen eindigt in een miskraam, deels vanwege een afwijking van het embryo. Veel aangeboren afwijkingen worden niet herkend bij de geboorte:

- (a) omdat de afwijking zo ernstig is dat die niet verenigbaar is met het leven;
- (b) omdat door toegenomen prenatale diagnostiek soms wordt besloten een zwangerschap in een vroeg stadium te beëindigen na constatering van een ernstige afwijking en
- (c) doordat sommige effecten direct na de geboorte nog niet goed zijn vast te stellen of soms pas geregistreerd worden als de afwijking medisch ingrijpen vereist (dit kan op latere leeftijd gebeuren, zoals bij een aangeboren hartafwijking).

Ontwikkelingsstoornissen van bijvoorbeeld de stofwisseling of het centraal zenuwstelsel (leidend tot bijvoorbeeld afwijkend gedrag of een verlaagd IQ) worden veelal pas (enkele tot vele) jaren na geboorte ontdekt, evenals embryonale kindertumoren.

Een belangrijk probleem van aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen is dat er voor een groot deel van de afwijkingen geen oorzaak bekend is. Onderzoek naar aangeboren afwijkingen wordt bemoeilijkt omdat er zeer veel invloeden van belang kunnen zijn.

Aangeboren afwijkingen: relatie met werkplekfactoren onzeker

Thulstrup en Bonde hebben in 2006 de studies ten aanzien van een vijftal specifieke aangeboren afwijkingen die zijn gepubliceerd in de periode van 1966 tot eind 2004 beoordeeld. Ze hebben hierbij alleen epidemiologische studies betrokken, dus geen *case reports*. De review betrof neurale buisdefecten, gespleten lip en/of gehemelte, hartafwijkingen, urogenitale afwijkingen en ledemaatafwijkingen. De auteurs concluderen dat er aanwijzingen zijn voor een rol van beroepsmatige blootstelling van de moeder bij het ontstaan van de eerste twee groepen aangeboren afwijkingen, maar dat voor de andere afwijkingen het bewijs onduidelijk of onvoldoende is. De aanwijzingen die zijn gevonden zullen worden besproken in 3.3-3.5. Over de rol van paternale blootstelling in de etiologie van aangeboren afwijkingen bestaat nog grote onduidelijkheid hoewel ook hiervoor soms aanwijzingen gevonden worden.

Risico's tijdens het geven van borstvoeding

De hormoonhuishouding die de borstvoeding regelt is zeer complex. Ook de samenstelling van moedermelk is van groot belang voor bijvoorbeeld de vroege ontwikkeling van het immuunsysteem van het kind, maar via de moedermelk kunnen ook giftige stoffen worden doorgegeven: bekend is dat stoffen die goed oplossen in vet, via de borstvoeding door het kind kunnen worden opgenomen. Het bekendste voorbeeld is dioxine. Uit een onderzoek dat is uitgevoerd door de WHO blijkt dat de dioxinegehalten van de moedermelk van Nederlandse vrouwen tot de hoogste ter wereld behoren. Een gevolg hiervan is dat er bij deze kinderen een vertraging in de groei optreedt. Deze groeiachterstand wordt na het beëindigen van het geven van borstvoeding overigens snel weer ingelopen (Patandin et al. 1989).

Borstvoeding: andere blootstellingsroutes

Dat stoffen tijdens borstvoeding ook via andere routes het kind kunnen bereiken blijkt uit het volgende voorbeeld. Patiënten die worden ingesmeerd met koolteerzalf om hardnekkig eczeem of psoriasis te behandelen, geven deze stoffen ook door tijdens de lactatie. De opname van PAK uit de koolteer verloopt evenwel niet via de borstvoeding, maar via een andere routes, vermoedelijk via huid-huid contact en huid-mond contact tijdens het geven van de borst (Scheepers et al., accepted).

1.2 Psychosociale aspecten

Naast gezondheidskundige effecten kunnen door of tijdens het werken met CMR stoffen ook psychosociale effecten optreden. In het dossier [Algemeen Stoffenbeleid](#) worden deze effecten uitgewerkt. In dit dossier is onder andere informatie te vinden over een Engels onderzoek naar de psychosociale gevolgen van ongevallen en gezondheidsincidenten. Beschreven wordt wat de effecten zijn voor zowel het slachtoffer als voor de familie van het slachtoffer. Ook wordt stilgestaan bij de lessen die getrokken kunnen worden uit de Bijlmerramp. Angst voor een mogelijke blootstelling aan gevaarlijke stoffen of de angst die kan bestaan na een daadwerkelijke blootstelling worden eveneens

beschreven in dit algemene dossier. Werkstress kan grote gevolgen hebben voor het functioneren van medewerkers en kan leiden tot inschattingsfouten, blootstelling en ongevallen. Dit fenomeen wordt in relatie met gevaarlijke stoffen uitgewerkt in het algemene dossier. De wijze waarop medewerkers de risico's bij het werken met gevaarlijke stoffen zien (risicoperceptie) is essentieel voor het gedrag van medewerkers. In paragraaf 1.2 van het dossier [Algemeen Stoffenbeleid](#) wordt een aanzet gegeven voor de beschrijving van dit fenomeen. Bij de beschrijving van maatregelen in hoofdstuk 6 van dat dossier wordt dit verder uitgewerkt.

Diagnose kanker

Voor praktisch iedereen zal de diagnose kanker grote gevolgen hebben: men krijgt te maken met lichamelijke klachten en een besef van de persoonlijke kwetsbaarheid. Men moet vaak belastende therapieën ondergaan en ondervindt beperkingen in het sociaal functioneren. Als meest voorkomende psychische gevolgen worden angst en depressiviteit genoemd; andere veel voorkomende emotionele reacties zijn: gevoelens van nutteloosheid, schaamte, prikkelbaarheid, slapeloosheid en schuldgevoelens. Daarnaast komen gevoelens van hulpeloosheid, woede, rouw om hetgeen verloren is gegaan, lage zelfwaardering en verstoring van sociale relaties en seksueel functioneren veelvuldig voor. Veel patiënten die de diagnose kanker te horen krijgen beschouwen zich als drager van een ziekte die onvermijdelijk de dood tot gevolg zal hebben, ook al hoeft dat in een groot aantal gevallen niet zo te zijn. De specifieke individuele dreiging wordt in deze beginfase vaak overschaduwed door de feiten en (voor)oordelen die in het algemeen met kanker verbonden zijn. Relatief los van de kansen op genezing, vertonen de meeste mensen ongeveer dezelfde psychische ontreddeiding. De psychosociale problemen van kankerpatiënten hebben een eigen karakter. Dit karakter wordt vooral bepaald door het onbeheersbare van de ziekte; de angst die kanker de patiënt en anderen inboezemt; de vooroordelen die leven bij de omgeving en - zeker aanvankelijk - vaak genoeg ook bij de patiënten zelf; het agressieve karakter van de ingrepen waarmee getracht wordt de ziekte te bestrijden en de terechte onzekerheid over het uiteindelijk effect daarvan. De meestal plotselinge breuk in het levensperspectief, gevoegd bij de onzekerheid die meestal bestaat over het verdere verloop, vormt de kern van de psychosociale belasting die kankerpatiënten ervaren. (Donders, 2004)

De algemene tekst is te raadplegen in het dossier [Algemeen Stoffenbeleid](#).

1.3 Omvang problematiek

Iedereen komt dagelijks in contact met CMR-stoffen uit bijvoorbeeld voeding, medicijnen, genotmiddelen en luchtverontreiniging. Doll en Peto hebben in 1981 berekend dat de bijdrage van arbeidsomstandigheden aan het ontstaan van kanker in de Verenigde Staten 4 % bedroeg. Het is niet bekend welk aandeel de blootstelling aan chemische factoren hierin heeft naast andere bekende risicofactoren voor kanker zoals blootstelling aan UV-straling. Het is de verwachting dat dit percentage zal dalen. Is het niet door de verder dalende blootstelling op de werkplek, dan wel door de demografische ontwikkelingen door de vergrijzing. Hierdoor zal de totale sterfte aan kanker relatief in belang gaan toenemen ten opzichte van de sterfte door beroepsgebonden factoren.

In 2005 werden bij mannen 42.000 en bij vrouwen 39.000 nieuwe gevallen van kanker vastgesteld. Het kankerrisico voor mannen is daarmee iets hoger (5,2 op 1000) dan voor vrouwen (4,7 op 1000). In de meeste gevallen (90 %) ging het om de eerste keer dat kanker werd gevonden.

In 2005 stierven een kleine 40.000 personen aan de gevolgen van kanker (een toename van 0.1 % ten opzichte van 2004). Het aantal nieuwe gevallen steeg met 700 ten opzichte van 2004. Dit is een stijging van 1,5-2 % per jaar die verklaard wordt door de gevolgen van de bevolkingsgroei en de vergrijzing. Als voor deze effecten wordt gecorrigeerd stijgt het aantal nieuwe kankergevallen met ongeveer 0,5 % per jaar. In het aantal sterfgevallen is na correctie voor bevolkingsgroei en vergrijzing over de afgelopen 15 jaar een lichte daling te zien

Voor meer informatie zie [kennisnetwerk integrale kankercentra](#).

Duizenden CMR-stoffen

Vanwege de ernst van de gevolgen van kanker en effecten op het nageslacht heeft de overheid strenge eisen gesteld aan de toelating van stoffen. Producenten moeten uitgebreide toxiciteitstesten (waaronder dierproeven) uitvoeren voordat het gebruik van stoffen wordt toegelaten. Samenvoeging van alle toxiciteitsgegevens wereldwijd heeft geleid tot een [database van de FDA \(Food and Drug Administration\)](#) waarin gegevens over 7.205 stoffen zijn opgenomen, waarvan 4.961 stoffen met

gegevens over genotoxiciteit en 2.173 stoffen met gegevens over reproductietoxiciteit (Matthews E.J. et al., 2006).

Mutagene stoffen

In Nederland en de EU wordt er een lijst van mutagene stoffen bijgehouden (zie 1.5). Ook zijn er databestanden waarin de uitkomsten van gepubliceerde genotoxiciteitstesten worden verzameld (zie paragraaf 3.1).

1.4 Classificatie van carcinogene stoffen

Op 15 januari 2008 is de Nederlandse lijst van kankerverwekkende stoffen en processen gepubliceerd (Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 2008a). In deze lijst zijn opgenomen:

- de stoffen die door de [Gezondheidsraad](#) zijn geclassificeerd als kankerverwekkend en
- de stoffen die staan vermeld in de lijst van kankerverwekkende stoffen van de EU (bijlage 1 van Richtlijn 67/548/EEG). Dit zijn stoffen met de waarschuwingzinnen
 - R45 – kan kanker veroorzaken
 - R49 – kan kanker veroorzaken bij inademing

Daarnaast is er een lijst met vijf kankerverwekkende processen gepubliceerd (Staatscourant, 2009)

1. Vervaardiging van auramine.
2. Werkzaamheden die blootstelling aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen aanwezig in roet, teer of pek van steenkool, met zich brengen.
3. Werkzaamheden waarbij men wordt blootgesteld aan stof, dampen of nevels die vrijkomen bij roosting en elektroaffinatie van nikkelsteen.
4. Procédé met sterk zuur bij de fabricage van isopropylalcohol.
5. Werkzaamheden waarbij men wordt blootgesteld aan stof van hardhout^a.

^aDefinitie International Agency for Research on Cancer (IARC) van hout op basis van botanische karakteristiek: hardhout = hout van bedektzadigen. Voorbeelden van hardhout: berk, beuk, eik, els, es, esdoorn, esp, haagbeuk, iep, kastanje, kers, linde, notenboom, plataan, populier, walnoot, wilg en van tropisch hardhout: balsa, ebbe, iroko, kauriden, mahonie, mansonia, meranti, palissander, teak.

In Nederland wordt een nieuwe stof op deze lijst geplaatst op geleide van advies van de Gezondheidsraad. De adviezen over de classificatie van carcinogene stoffen worden gepubliceerd op de website van de [Gezondheidsraad](#). Op deze website zal op termijn ook een bijgewerkte (cumulatieve) lijst van de stoffen en hun classificatie verschijnen.

Nederlandse lijst met kankerverwekkende stoffen.

Zie tweejaarlijkse publicatie in de Staatscourant (15 januari 2009). Deze lijst is niet zo uitgebreid als de lijst die door de WHO wordt gehanteerd (zie tabel 2 en 3). Zo staan de volgende humane carcinogene stoffen niet op de Nederlandse lijst: minerale olie, roet en schalieolie en smeermiddelen gebaseerd op schalieolie. De volgende stoffen kunnen bij proefdieren tumoren induceren (en voor zover bekend niet bij de mens) en staan ook niet op de Nederlandse lijst: benz[a]anthraceen, 1,3-butadieen, α -chloorolueen, creosoot, ethyleendibromide, formaldehyde, insecticiden (niet-arseen-houdend), PCB's,

Welke stoffen zijn het meest relevant?

In 2004 is ook een lijst gepubliceerd met een selectie van alle voor arbeidsomstandigheden relevante stoffen die tot op dat moment waren geëvalueerd door IARC (Siemiaticky et al., 2004). In deze selectie zijn alleen die stoffen meegenomen, waaraan wereldwijd > 10.000 of in één land > 1.000 werknemers worden blootgesteld. Uitgesloten werden stoffen waaraan werknemers zelden, onregelmatig of slechts in zeer geringe mate waren blootgesteld: hormonen, farmaceutische producten, microbiologische agentia en stoffen in voedingmiddelen. Dit betekent dus dat belangrijke risicostoffen zoals cytostatica niet in deze lijst voorkomen. Voor deze risicostoffen wordt verwezen naar het dossier over [cytostatica](#). Verder is alcohol niet in de lijst opgenomen, maar in 2007 is alcohol in dranken als humaan carcinogeen geclassificeerd in IARC Monograph Vol.95, zie de [website van IARC Monographs](#). Uiteraard is alcohol wel een relevante vorm van beroepsmatige blootstelling waarover de Gezondheidsraad ook al heeft geadviseerd (zie de website van de [Gezondheidsraad](#)), maar doorgaans is de blootstelling via het werk lager dan die bij het drinken van alcoholhoudende dranken.

Wanneer wordt een stof als kankerverwekkend geclassificeerd?

De criteria die bij de classificatie van carcinogene stoffen worden toegepast, staan in tabel 1. Voor een toelichting op deze criteria wordt verwezen naar IARC (IARC 2006, zie ook de website met uitleg van [IARC Monographs Preamble](http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble). Alle door IARC tot 2003 geclassificeerde stoffen staan in alfabetische volgorde in Tabel 3. In dit overzicht staan 168 stoffen in de volgende categorieën: 28 stoffen die als humaan carcinogeen zijn beoordeeld (groep 1), 27 stoffen die als waarschijnlijk carcinogeen zijn beoordeeld (groep 2A) en 113 stoffen die als mogelijk carcinogeen zijn beoordeeld (groep 2B). Alle classificaties (inclusief classificaties die na 2003 zijn verschenen) zijn te vinden op de website van [IARC Monographs](http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble). Op 12 mei 2008 stonden er in totaal 419 stoffen in deze lijst met de classificaties 1, 2A of 2B.

Tabel 1. Wetenschappelijke basis voor de classificatie van IARC (bron: Siemiatycki et al.,2004). Zie ook <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/index.php>

Categorie	De stof, het mengsel of de blootstellingsomstandigheden zijn:	Combinaties die in deze categorie passen		
		Epidemiologisch	Dierproeven	Anders
1	Kankerverwekkend voor de mens	Voldoende	Alle aanwijzingen dragen bij	Alle aanwijzingen dragen bij
		Minder dan voldoende	Voldoende	Sterk positief
2A	Waarschijnlijk kankerverwekkend voor de mens	Beperkt	Voldoende	Minder dan sterk positief
		Onvoldoende of niet beschikbaar	Voldoende	Sterk positief
2B	Mogelijk kankerverwekkend voor de mens	Beperkt	Minder dan Voldoende	Alle aanwijzingen dragen bij
		Onvoldoende of niet beschikbaar	Voldoende	Minder dan sterk positief
		Onvoldoende of niet beschikbaar	Beperkt	Sterk positief
3	Kan niet worden geclassificeerd	Onvoldoende of niet beschikbaar	Beperkt	Minder dan sterk positief
	Niet elders geclassificeerd			
4	Waarschijnlijk niet kankerverwekkend	Suggereert afwezigheid van	Suggereert afwezigheid van	Alle aanwijzingen dragen bij

	voor de mens	carcinogeniteit	carcinogeniteit	
		Onvoldoende of niet beschikbaar	Suggereert afwezigheid van carcinogeniteit	Sterk negatief

Tabel 2: Stoffen en mengsels die door IARC zijn geclassificeerd en waaraan werknemers zijn blootgesteld (> 10.000 wereldwijd, > 1000 per land en met uitsluiting van toepassingen waarin de blootstelling als laag is ingeschat, zie tekst voor nadere uitleg). (Bron: Siemiatycki et al., 2004. In deze tabel zijn veel stoffen opgenomen die niet voorkomen in de Nederlandse lijst van kankerverwekkende stoffen en processen (aangeduid met “-“ in de kolom “NL”)

Stof of mengsel	Industrie en beroep	Tumor ^a	Humane data ^b	Proefdier-data ^b	Cat. _b	NL ^c	Bron
Acetaldehyde	Azijnzuurproductie; kleurstof-, kunststof- en synthetische rubberindustrie	-	O	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)
Acetamide	Productie; kunststof- en chemische industrie	-	N	V	2B	-	Vol.71 (1999a)
Acrylamide	Chemische industrie; water- en afvalwaterbehandeling; textiel, staal en timmerhout industrie; olieraffinage, mineraal verwerking; suiker productie, ziekenhuizen	Alvleesklier	O	V	2A	+	Vol. 60 (1994)
Acrylonitril	Productie; acryl-, textielvezel- en kunststofproductie	-	O	V	2B	+	Vol. 71 (1999a)
Aflatoxine	Veevoeder industrie; beladers; rijst- en maïs-verwerkende industrie	Lever	V	V	1	-	Vol. 82 (2002)
ortho-Aminoazotolueen	Productie, textiel en leer	-	N	V	2B	+	Vol. 8 (1975)
para-Aminoazobenzeen	Productie, textiel en leer	-	N	V	2B	+	Suppl 7 1987)
4-Aminobifenyl	Productie; kleurstof- en pigmentfabricage	Blaas	V	V	1	+	Suppl. 7 (1987)

Antimoontrioxide	Ertsverwerking; glas- en aardewerkfabricage	-	O	V	2B	-	Vol. 47 (1989c)
Aramiet	Productie; in miticiden in kassen, kwekerijen en boomgaarden	-	N	V	2B	-	Vol. 5 (1974b)
Arseen en arseen-verbindingen	Non-ferro smelterijen; productie, emballage en gebruik van arseenhoudende pesticiden; dompelbaden met bestrijdingsmiddelen om schapen te ontsmetten; winning van arseenhoudende ertsen	Huid, long, lever (angiosarcoma)	V	B	1	+	Suppl. 7 (1987)
Asbest	Mijnbouw en frezen; plaatstaalwerkers; isolatie; scheepsbouw; asbestcementindustrie	Long, mesothelium, strottenhoofd, maag-darmkanaal	V	V	1	+	Suppl. 7 (1987)
Auramine (technische kwaliteit)	Productie; textiel, kunststof en drukkerijen	-	O	V	2B	-	Suppl. 7 (1987)
Benz[a]anthraceen	Werk met verbrandingsproducten van organische stoffen; gieterijen; staalindustrie; brandweerlieden; automonteurs	Long; blaas; huid	N	V	2A	-	Vol. 32 (1983)
Benz[a]pyreen	Werk met verbrandingsproducten van organische stoffen; gieterijen; staalindustrie; brandweerlieden; automonteurs	Long; blaas; huid	N	V	1 ^d	+	Vol. 32 (1983)
Benz[b]fluorantheen	Werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	+	Vol. 32 (1983b)

Benz[j]fluorantheen	Werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	+	Vol. 32 (1983b)
Benz[k]fluorantheen	Werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	+	Vol. 32 (1983b)
Benzeen	Productie; oplosmiddelen in de schoenfabricage; chemische-, farmaceutische- en rubberindustrie; drukkerijen (rotogravure, binderijen); additief in benzine	Leukemie	V	B	1	+	Suppl. 7 (1987)
Benzidine	Productie; kleurstof en pigment fabricage	Blaas	V	V	1	+	Suppl. 7 (1987)
Benzidine-achtige kleurstoffen	Productie; gebruik in textiel-, papier-, leer-, rubber-, kunststof-, druk-, verf- en lakindustrie	Blaas	O	V	2A	+	Suppl. 7 (1987)
Benzine	Olieraffinage; transport ; auto-monteurs en pompbediendes	-	O	B	2B	-	Vol. 45 (1989b)
Benzinemotoremissies	Transport en onderhoudsmonteurs; chauffeurs ; medewerker tolweg ; verkeersregelaars	-	O	B	2B	-	Vol. 46 (1989a)
Benzofuraan	Productie; tussenproduct in coumaron-indeed hars polymerisatie; coke productie; kolenvergassing en verbranding	-	N	V	2B	-	Vol. 63. (1995a)
Beryllium	Berylliumwinning en verwerking; lucht- en ruimtevaartindustrie; elektronica en nucleaire industrie; juweliers	Long	V	V	1	+	Vol. 58 (1993)

Bis(chloor)methylether en chloormethylmethylether (technische kwaliteit)	Productie; chemisch halffabricaat; alkylerende stof; laboratorium reagens; kunststof fabricage; harsen en polymeren in ionenwisselaars	Long (havercel carcinoom)	V	V	1	+	Suppl. 7 (1987)
Bitumen (extracten van stoom- en luchtraffinage)	Productie/raffinage; wegenbouw; dakdekkers en aanbrengen van vloeren	-	O	V	2B	-	Suppl. 7 (1987)
1,3-Butadien	Chemische- en rubberindustrie	Lymfe- en bloedvormende cellen	B	V	2A	-	Vol. 71 (1999a)
Butyl hydroxycanisol (BHA)	Productie; voedingsmiddelen- en farmaceutische industrie	-	N	V	2B	-	Vol. 40 (1986b)
Captafol	Productie; fungicide	-	N	V	2A	+	Vol. 53 (1991b)
Catechol	Productie; insecticide en farmaceutische industrie; leerlooierij	-	N	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)
4-chloor-o-toluidine	Pigment en kleurstof fabricage; textiel industrie	Blaas	B	V	2A	+	Vol. 77 (2000b)
Chloor-fenoxy herbiciden	Productie; ontbladeringsmiddel	-	B	O	2B	-	Suppl. 7 (1987)
α -Chloor toluen	Productie van kleurstoffen en pesticiden	Long	B	V	2A	-	Vol. 71 (1999a)
Chloorthalonil	Productie; fungicide, bactericide en nematocide	-	N	V	2B	-	Vol. 73 (1999b)

Chlordaan	Productie; bestrijding van termieten	-	O	V	2B	-	Vol. 79 (2001b)
Chlordecone	Productie; insecticide	-	N	V	2B	-	Vol. 20 (1979a)
Chloroform	Productie van koelmiddelen; pigmenten; oplosmiddelen en pesticiden	-	O	V	2B	-	Vol. 73 (1999b)
Chloropreen	Productie; fabricage van synthetische rubber (polychloropreen)	-	O	V	2B	+	Vol. 71 (1999a)
Chroomverbindingen, hexavalent	Chromaat productie, kleurstoffen en pigmenten; galvaniseren en graving; productie van chroom-ijzer legeringen; houtverduurzaming; leerlooien; waterzuivering; inkten; fotografie, lithografie; boorvloeistof; synthetische parfums; vuurwerk; roestwering	Long, neus- bijholten	V	V	1	+	Vol. 58 (1993)
CI Acid Red 114	Productie; textiel en leer	-	N	V	2B	-	Vol. 57 (1993b)
CI Basic Red 9	Productie; textiel; drukkerijen; biologische kleuring (basische fuchsine kleurstof in laboratoria	-	O	V	2B	+	Vol.57 (1993b)
CI Basic Red 9 (met magenta)	Productie; textiel; drukkerijen; biologische kleuring (basische fuchsine kleurstof in laboratoria; fotografie	-	O	V	2B	-	Vol.57 (1993b)
CI Direct Blue 15	Productie; textiel en leer	-	N	V	2B	-	Vol. 57 (1993b)

Citrus Red No. 2	Productie; kleurstof in voedingsmiddelen	-	N	V	2B	+	Vol. 8 (1975)
Creosoot	Steenfabrieken; houtconservering	Huid	B	V	2A	-	Vol. 35 (1985)
para-Cresidine	Productie; fabricage van kleurstoffen, pigmenten en parfums	-	N	V	2B	+	Vol. 27 (1982a)
2,4-Diaminoanisool	Kleurstoffenindustrie; kappers en schoonheidsspecialisten; bontwerkers	-	N	V	2B	+	Vol. 79 (2001b)
4,4'-Diaminodifenyloether	Productie; polyamide-type harsproductie	-	N	V	2B	-	Vol. 29 (1982b)
2,4-Diaminotolueen	Productie; tussenproduct in productie van toluendiisocyanaat; pigmenten voor textiel; leer; pelzen; natuurlijke kleurstof; ontwikkelaar voor fotografie	-	N	V	2B	+	Vol. 16 (1978)
Dibenz[a,h]acridine	Productie; grondstof in kleurstofindustrie; werknemers in biochemische laboratoria; werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	+	Vol. 32 (1983b)
Dibenz[a,j]acridine	Productie; grondstof in kleurstofindustrie; medewerkers in biochemische laboratoria; werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	-	Vol. 32 (1983b)
Dibenz[a,h]anthraceen	Werk met verbrandingsproducten van organische stoffen; gieterijen; staalindustrie; brandweerlieden;	Long; blaas; huid	N	V	2A	+	Vol. 32 (1983)

	automonteurs						
Dibenzo[a,e]pyreen	Productie; medewerkers van biochemische laboratoria; werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	-	Vol.32 (1983b)
Dibenzo[a,h]pyreen	Productie; medewerkers van biochemische laboratoria; werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	+	Vol.32 (1983b)
Dibenzo[a,i]pyreen	Werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	+	Vol.32 (1983b)
Dibenzo[a,l]pyreen	Productie; medewerkers van biochemische laboratoria; werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	-	N	V	2B	-	Vol.32 (1983b)
1,2-Dibroom-3-chloorpropaan	Productie; pesticide, nematocide en grondontsmettingsmiddel (fumigant)	-	O	V	2B	+	Vol. 71 (1991a)
3,3'-Dichloorbenzidine	Productie; kleurstoffabricage	-	O	V	2B	+	Vol. 29 (1982b)
p-Dichloorbenzeen	Productie; pesticide	-	O	V	2B	-	Vol. 73 (1999b)
1,2-Dichloorethaan	Productie; schilders en meubelrestaurateurs; farmaceutische en elektronische industrie	-	O	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)
DDT (p,p'-DDT)	Productie; niet-systemisch insecticide	-	O	V	2B	-	Vol. 53 (1991b)

Dichloorvos	Productie; insecticide en miticide	-	O	V	2B	-	Vol. 53 (1991b)
Dieselbrandstof, schepen (gasolie)	Olieraffinage; scheepsbrandstof; transport	-	O	B	2B	-	Vol. 45 (1989b)
Dieselmotoremissies	Spoorwegen; beroepschauffeurs; dokwerkers; automonteurs	Long	B	V	2A	+	Vol.46 (1989a)
Diethyl sulfaat	Alcoholfabricage	-	N	V	2A	+	Vol. 71 (1999a)
Diglycidylresorcinoether	Productie; vloeistof nevel epoxyhars in elektrische -, machine -, lijm - en lamineertoepassingen	-	N	V	2B	+	Vol. 71 (1999a)
Dimethoxybenzidine (o-dianisidine)	Productie; fabricage van kleurstoffen, pigmenten; kleurstof voor leer, papier, kunststoffen, rubber, textiel en laboratoria	-	O	V	2B	+	Suppl. 7 (1987)
<i>para</i> -Dimethylaminoazobenzeen	Productie, textiel; laboratoria	-	N	V	2B	+	Vol. 8 (1975)
2,6-Dimethylaniline (2,6-xilidine)	Productie; kleurstof en farmaceutische industrie	-	N	V	2B	+	Vol. 57 (1993b)
4,4'-Dimethyleendianiline	Productie; productie van diisocyanaten, polyisocyanaten en epoxyharsen	-	N	V	2B	-	Vol. 39 (1986a)
3,3'-Dimethylbenzidine (<i>ortho</i> -toludine)	Productie; kleurstof of tussenproduct in kleurstoffen en pigment productie; polyurethaan elastomeer;	-	N	V	2B	-	Vol. 1 (1972)

	verf- en kunststofindustrie; klinische laboratoria						
Dimethylcarbamoyl chloride	Productie; fabricage van farmaceutische producten; pesticiden en pigmenten	-	O	V	2A	+	Vol. 71 (1999a)
2,4-Dinitrotolueen	Productie, fabricage van diïsocyanaten en munitie	-	O	V	2B	+	Vol. 65 (1996)
2,6-Dinitrotolueen	Productie, fabricage van diïsocyanaten en munitie	-	O	V	2B	+	Vol. 65 (1996)
1,4-Dioxaan	Productie; gechloreerde oplosmiddelen; textielverwerking; wordt gemengd met pesticiden	-	O	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)
Dioxine (2,3,7,8-tetrachloordibenzo-para-dioxine)	Productie; gebruik van chloofenolen en chloorfenoxyherbiciden; afvalverbranding; PCB productie; bleken van houtpulp en papier	Alle organen; (long, non-hodgkin lymfoom; sarcoom)	B	V	1	+	Vol. 69 (1996)
Dispers Blue 1	Productie; haarkleurmiddel; textiel en kunststof	-	N	V	2B	-	Vol. 48 (1990b)
Epichloorhydrine	Productie en gebruik van harsen, glycerine en rubber op basis van propyleen, oplosmiddel	Long; centraal zenuwstelsel	O	V	2A	+	Vol. 71 (1999a)
1,2-Epoxybutaan	Productie; metaalontvetter; kunststofindustrie	-	N	B	2B	-	Vol. 71 (1999a)
Erioniet	Afvalverwerking; riolering; landbouwafval; rookgasbehandeling; cement composiet [cement aggregates], bouwmaterialen	Mesotheloom	V	V	1	+	Vol. 68 (1997)

Ethylacrylaat	Productie; fabricage van kunststof afgietsel met acrylaat hars	-	N	V	2B	-	Vol. 39 (1986a)
Ethylbenzeen	Productie; inkt-, verf- en kunststofproductie	-	O	V	2B	-	Vol. 77 (2000b)
Ethyleendibromide	Productie; bestrijding van plagen; olieraffinage en waterafwerend maken; additief in benzine; halffabricaat en oplosmiddel in fabricage van gom, was, hars, pigmenten en farmaceutische producten	-	O	V	2A	-	Vol.71 (1999a)
Ethyleenoxide	Productie; chemische industrie; sterilisatiemiddel; (ziekenhuizen, fumigatie van specerijen)	Leukemie	B	V	1	+	Vol. 60 (1994)
Ethyleenthioureum	Productie; vulkanisatie in de rubberindustrie; fabricage van ethyleenbisdithiocarbamaat pesticiden; galvanisatie baden; pigmenten; farmaceutische producten; kunstharsen	-	O	V	2B	-	Vol. 79 (2001b)
Fenylglycidylether	Productie; epoxyhars; vormen en boetseren [casting and moulding]	-	N	V	2B	+	Vol. 71 (1999a)
Formaldehyde	Productie: pathologen, laboranten in medische laboratoria; kunststof en textielindustrie	Leukemie, neustussenschot, neus-keelholte	B	V	2A	-	Vol. 62 (1995b)
Glaswol	Productie, bouw en isolatie	-	O	V	2B	-	Vol. 81 (2002a)
Glasvezel voor speciale toepassingen zoals E-	Fabricage van gewapend glas	-	N	V	2B	-	Vol. 81 (2002a)

glas en '475' glasvezels							
HC Blue No. 1	Productie; haarkleurmiddel	-	N	V	2B	-	Vol. 59 (1993b)
Heptachloor	Productie; bestrijding van termieten	-	O	V	2B	-	Vol. 79 (2001b)
Hexachloorbenzeen	Productie; in chloorhoudende pesticiden en fungiciden; kleurstof fabricage en synthese van organische chemicaliën en rubber; weekmaker voor polyvinylchloride (PVC); houtconserveringsmiddel; bijproductie in de fabricage van een aantal chloorhoudende oplosmiddelen	-	O	V	2B	-	Vol. 79 (2001b)
Hexachloorcyclohexanen	Productie; houtwerkers; agrarische beroepen	-	O	V	2B	-	Suppl. 7 (1987)
Houtstof	Bosarbeiders en medewerkers van houtzagerijen; papier-, houtpulp- en kartonindustrie; timmerwerkplaatsen (bijv. meubelindustrie, kastenmakerij; timmerfabrieken); gebruik als vulstof in kunststof en linoleumproductie	Neusholten en neusbijholten	V	O	1	+	Vol. 62 (1995)
Hydrazine	Productie; fabricage van landbouwchemicaliën en chemische [blowing agents] blaasmiddelen; waterbehandeling; spandex vezels; raket brandstof; zuurstof vanger in waterboilers en verwarmingsystemen; gasvanger; galvanisatie van glas en kunststof; in soldeerflux; ontwikkelaar voor fotografie; reactieproduct in brandstofcellen in militaire toepassingen; reductiemiddel in; electrodevrije galvanisatie met nikkel; ketenverlenger in urethaan; textielkleurstoffen;	-	O	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)

	explosieven						
Insecticiden (niet arseenhoudend)	Productie; plaagbestrijding en agrarische personeel; werknemers in de graan- en bloemverwerkende industrie	Brein, leukemie, long, meervoudig myeloma, non-Hodgkin lymfoom	B	N	2A	-	Vol. 53 (19991b)
Isopreen	Productie; synthetische rubber en kunststofindustrie	-	N	V	2B	+	Vol. 71 (1999a)
Kaliumbromaat	Productie; bakkerijen	-	N	V	2B	+	Vol. 73 (1999b)
Keramische vezels (niet reactief)	Productie: ovenisolatie; scheepsbouw; fabricage van hittebestendige stoffen	-	O	V	2B	+	Vol. 81 (2002a)
Kobalt en Kobaltverbindingen	Winning; verwerking van koper en nikkelerts; fabricage van glas en aardewerk	-	O	V	2B	+ ^e	Vol. 52 (1991a)
Koolteer en pek	Productie van fijn-chemicaliën en koolteer-producten; [patent-fuel]; coke productie; kolenvergassing; aluminium productie; gieterijen; asfalteren en wegenbouw (dakdekkers en leidekkers)	Huid, (long, blaas)	V	V	1	+	Suppl 7 (1987)
Lasrook	Metaalverwerkende industrie	-	B	O	2B	-	Vol. 49 (1990a)
Lood en anorganische loodverbindingen	Lood smelters; loodgieters, solderen; beroepen in accu recycling en smelters	-	O	V	2B	+ ^f	Suppl. 7 (1987)
4,4'-methyleen bis(2-	Productie; fabricage van kleurstoffen en pigmenten	-	O	V	2B	-	Suppl. 7 (1987)

methylaniline)							
4,4'-methyleen-bis(2-chlooraniline (MOCA)	Vulkanisatie reagens voor daken en houtconstructies	Blaas	O	V	2A	+	Vol. 57 (1993b)
Methylkwik verbindingen	Fabricage van pesticiden en fungiciden; verfindustrie	-	O	V	2B	-	Vol. 58 (1993a)
2-Methyl-1-nitroanthraquinon [(on)zuiverheid onzeker]	Productie; synthese van anthraquinon kleurstoffen	-	N	V	2B	+	Vol. 27 (1982a)
Minerale olie (ruwe olie en tussenproducten)	Productie; gebruik als smeermiddel door metaalwerkers; machinisten en technici; drukkerijen (inktbereiding); gebruikt in cosmetica, medicijnen en farmaceutische preparaten	Huid, (blaas, long)	V	O	1	-	Suppl. 7 (1987)
Mirex	Productie; brandvertragende toevoeging; insecticide; werknemers bij de verwerking van afval met gevaarlijke stoffen	-	O	N	2B	-	Vol. (1979a)
Mosterdgas	Productie; gebruik in onderzoekslaboratoria; defensiepersoneel	Strottenhoofd (long)	V	V	1	+	Suppl. 7 (1987)
Naftaleen	Productie; insecticide, hars en farmaceutische industrie	-	O	V	2B	-	Vol. 82 (2002b)
2-Naftyamine	Productie; kleurstof en pigment fabricage	Blaas	V	V	1	+	Suppl. 7 (1987)

Natrium-ortho-fenylfenaat	Productie; fungicide; tussenproduct in chemie	-	N	V	2B	-	Vol. 73 (1999b)
Nikkelverbindingen (inclusief combinaties van nikkeloxiden en sulfides in de nikkel opwerkingsindustrie)	Nikkel opwerking en smelterijen; lassen	Long, neusholte en neusbijholte	V	V	1	+	Vol. 49 (1990)
Nikkel, metallisch en legeringen	Winning; metaalproductie; slijpen; galvaniseren; lassen	-	O	V	2B	-	Vol.49 (1990a)
Nitrilotriazijnzuur en zouten	Productie; textiel; elektro-galvanisatie; leerlooierij	-	N	V	2B	-	Vol. 71 (1999b)
2-Nitroanisol	Productie; fabricage van tussenproducten van kleurstoffen ortho-anisidine en ortho dianisidine	-	N	V	2B	+	Vol. 65 (1996)
Nitrobenzeen	Productie; fabricage van kleurstoffen, detergenten en cosmetische producten	-	N	V	2B	-	Vol. 65 (1996)
Nitrofen	Productie; herbicide	-	N	V	2B	+	Vol. 30 (1983a)
2-Nitrofluoreen	Ondergrondse mijnwerkers die gebruik maken van diesel-aangedreven machines	-	N	V	2B	+	Vol. 46 (1989a)
2-Nitropropaan	Productie, inkt, verf, explosieven industrie	-	N	V	2B	+	Vol. 71 (1999a)

1-Nitropyreen	Productie; fabricage van azidopyreen; dieselmotoremissies	-	N	V	2B	-	Vol. 46 (1989a)
4-Nitropyreen	Productie; alleen gebruik als teststof in laboratoria; voor 1980 waarschijnlijk aanwezig in roetzwart gebruikt in kopieermachines	-	N	V	2B	+	Vol. 46 (1989a)
Oil orange SS	Productie; kleurstoffen/pigmenten voor vernis, olie, vet en was	-	O	V	2B	-	Vol. 8 (1975)
Palygorskite (lange vezels > 5 µm)	Winning en verwerking; productie van vuilabsorberende vezels, kunstmest en pesticiden	-	O	V	2B	-	Vol. 68 (1997b)
Paraffine (gechloreerde paraffine tot een ketenlengte van 12 koolstofatomen)	Productie; PVC-fabricage	-	N	V	2B	-	Vol. 48 (1990b)
Polychloorbifenylen (PCBs)	Productie; fabricage van condensatoren	Lever en galgang	B	V	2A	-	Suppl. 7 (1987)
Polychloorfenolen en hun natrium zouten (co-expositie)	Productie van herbiciden; hout,- textiel- en leerfabricage	-	B	O	2B	-	Vol. 71 (1999a)
Ponceau 3R	Productie; textiel	-	N	V	2B	-	Vol. 8 (1975)
Ponceau MX	Productie; textiel; leer; inkten; papier; houtkleuring; voedingsmiddelen; biologische laboratoria	-	N	V	2B	-	Vol. 8 (1975)

Propyleenoxide	Productie; polyurethaanschuim- en glycolfabricage; fumigant	-	O	V	2B	+	Vol. 60 (1994)
Roet	Schoorsteenvegers; verwarmingsmonteurs; metselaars en helpers; slopers; isolators; brandweerlieden; metallurgen; werkzaamheden waarbij organisch materiaal wordt verbrand	Huid; long; (slokdarm)	V	O	1	-	Vol. 35 (1985)
Roetzwart (carbon black)	Productie; verf, inkt, kunststof en rubberindustrie	-	O	V	2B	-	Vol. 65 (1996)
Steenwol	Productie; thermische- of geluidisolatie	-	O	B	2B	-	Vol. 81 (2002a)
Schalieolie en smeermiddelen op basis van schalieolie	Mijnbouw en verwerking; gebruikt als brandstof of grondstof voor chemische industrie; smeermiddel in katoenindustrie	Huid	V	V	1	-	Suppl.7 (1987)
Slakkenwol voor hittewerende toepassingen	Productie; thermische of geluidisolatie	-	O	B	2B	-	Vol. 81 (2002a)
Silica, kristallijn (kwarts)	Graniet- en steenindustrie; keramiek-, glas en gerelateerde industrie; gieterijen en metallurgische industrie; schuurpapier; schuurmiddelen; bouw; landbouw	Long	V	V	1	+	Vol. 68 (1997)
Toxafeen (polychloorcamfenen)	Productie; insecticide	-	O	V	2B	-	(vol. 79 (2001b))
Trypan Blue	Productie; textiel en drukkerijen; biologische kleuring in biomedische laboratoria; gebruikt in de	-	N	V	2B	-	Vol. 8 (1975)

	oogheekunde						
(Zware) stookolie	Olieraffinage; distributie, marine; brandstof voor de meeste grote dieselmotoren op het land; brandstof voor industriële verwarmingssystemen	-	O	V	2B	-	Vol. 45 (1989b)
Styreen	Polyester kunsthars fabricage, productie van verpakkingsmaterialen en de versterkte polyesterbouw	-	B	B	2B	-	Vol. 82 (2002b)
Styreen-7,8-oxide	Productie; Fabricage van styreen glycol; fabricage van parfums; verdunningsmiddel toepassingen van epoxy-hars formuleringen; tussenproduct in fabricage van cosmetische producten; lamineren; landbouw en biologische chemicaliën; behandeling van vezels en textiel; in synthetische rubbers	-	O	V	2A	+	Vol. 60 (1994)
Tabaksrook (onvrijwillig meeroken)	Werknemers in cafés en restaurants; kantoorpersoneel	Long	V	V	1	-	Vol. 83 (2004)
Talk met asbestvezels	Fabricage van aardewerk, papier, verf en cosmetica	Long, mesothelioom	V	O	1	-	Suppl. 7 (1987)
Tetrachloorethyleen (PER)	Productie; chemische wasserijen, ontvetten van metalen	Baarmoederhals, slokdarm, non-Hodgkin lymfoom	B	V	2A	-	Vol. 63 (1995a)
Tetrachloorkoolstof	Productie; industrieel ontvetten; chemische reiniging; productie van koelmiddelen	-	O	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)

Tetranitromethaan	Productie; additief in dieselbrandstof; fabricage van springstof (TNT)	-	N	V	2B	+	Vol. 65 (1996)
4,4'-Thiodianiline	Productie, fabricage van kleurstoffen	-	N	V	2B	+	Vol. 27 (1982a)
Thioureum	Productie; afdrukcentrales foto's [photoprocessing]; kleurstoffen; rubberindustrie	-	N	V	2B	-	Vol. 79 (2001b)
Tolueen diisocyaan	Productie, productie van polyurethaan schuim en kabel isolatie; isolatie werkers; scheepsbouw	-	O	V	2B	-	Vol. 71 (1999a)
o-Toluidine	Productie, fabricage van kleurstoffen, pigmenten, en optische witmakers; farmaceutische producten en pesticiden; vulkanisatie van rubber, als reagens in klinische laboratoria, schoonmaakmiddelen en [janitors]	Blaas	B	V	2A	+	Volg. 77 (2000b)
Trichloorethyleen (TRI)	Productie; chemische wasserijen, ontvetten van metalen	Lever en galgang, non-Hodgkin lymfoom, nier	B	V	2A	-	Vol. 63 (1995a)
Tris(2,3-dibroompropyl)	Productie; gebruik in de textiel fosfaat industrie; in fenolische harsen in elektronica industrie; verf, papier coatings en rubber	-	O	V	2A	-	Vol. 71 (1999a)
Urtehaan	Productie; amino-kunsthars productie	-	N	V	2B	+	Vol. 7 (1974a)
Vinylacetaat	Productie, kunststof-, verf- en lijmindustrie	-	N	V	2B	-	Vol. 63 (1995a)

Vinylbromide	Productie; productie van vinylbromide polymeren en monoacryl vezels voor de rug van vloerbedekking; rubber en kunststofindustrie	-	N	V	2A	+	Vol. 71 (1999a)
Vinylchloride	Productie; productie van PVC en copolymeren; gebruikt als koelmiddel tot 1974; extractiemiddel; in drijfgassen	Lever: angiosarcoma (hepatocellulair)	V	V	1	+	Suppl.7 (1987)
Vinylfluoride	Productie; polyvinyl fluoride en fluorpolymeer productie;	-	N	V	2A	-	Vol. 63 (1995a)
Zwavelzuur en nevel van sterke anorganische zuren met zwavelzuur	Pekelen; staalindustrie; petrochemische industrie; fosfaat kunstmestproductie	Strottenhoofd, (long)	V	N	1	+	Vol. 54 (1992)

^a Sterk bewijs tenzij tussen haakjes (dan alleen suggestief); ^b V = voldoende bewijs; B = beperkt bewijs; N = niet beschikbaar; O = onvoldoende (zie tabel 2 voor uitleg); ^c NL = komt voor op de Nederlandse lijst van kankerverwekkende stoffen en processen (2008); ^d in een recente re-evaluatie door IARC is de classificatie voor benzo[a]pyreen veranderd van groep 2A in groep 1); ^e kobaltacetaat, kobaltcarbonaat, kobaltdichloride, kobaltnitraat, kobaltsulfaat; loodchromaat en loodhydrogeenarsenaat;

1.5 Classificatie van mutagene stoffen

Er wordt binnen de EU een lijst bijgehouden met mutagene stoffen in bijlage I van Richtlijn nr. 67/548/EEG. Deze lijst is overgenomen in de Staatscourant (meest recente versie van 15 januari 2009). De stoffen op deze lijst zijn ingedeeld in categorie 1 en 2 mutageen volgens de criteria van bijlage VI bij Richtlijn nr. 67/548/EEG van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967. Deze lijst is niet volledig en het is niet bekend of deze criteria voldoen naar de huidige maatstaven in de wetenschap.

1.6 Classificatie van reproductietoxische stoffen

De Gezondheidsraad heeft de Commissie Reproductietoxische Stoffen ingesteld. Deze commissie is in 2005 overgegaan in de Subcommissie Classificatie Reproductietoxische Stoffen (SCRS), een Subcommissie van de Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (GBBS). Deze commissie classificeert volgens EU-richtlijnen. Voor meer informatie over de werkwijze wordt verwezen naar de specifieke adviezen (paragraaf 1.2 en bijlage C in elk advies). Van alle stoffen die zijn geïdentificeerd, is een rapport te vinden op de website van de [Gezondheidsraad](#). Gezondheidsraad zal een cumulatieve lijst publiceren van alle classificaties. Bij deze classificatie wordt (in overeenstemming met richtlijn 93/12/EEC) onderscheid gemaakt tussen:

- Effecten op de vruchtbaarheid van de man of vrouw
- Effecten op de ontwikkeling van het kind (developmental toxicity)

Effecten op de vruchtbaarheid van de man of vrouw

Hieronder vallen effecten op libido, seksueel gedrag, alle invloeden op vorming van spermatozoën of eicellen, alle invloeden op de hormoonhuishouding of een fysiologische respons die een nadelige invloed heeft op het vermogen tot bevruchting, de bevruchting als zodanig of de ontwikkeling van de bevruchte eicel tot en met de implantatie van de bevruchte eicel.

Effecten op de ontwikkeling van het kind (developmental toxicity)

In de ruimste zin van het woord betreft het hier elk effect dat leidt tot een verstoring van de normale ontwikkeling. Dit geldt zowel voor effecten die veroorzaakt zijn of die zich voordoen vóór de geboorte als effecten die pas ná de geboorte tot uiting komen. Dit is inclusief embryotoxische/foetale toxische effecten zoals een verminderd geboortegewicht, remming van groei of ontwikkeling, orgaan toxiciteit, overlijden, miskramen, aangeboren afwijkingen, afwijkingen in het functioneren, defecten die zich openbaren tijdens of na de geboorte en een verstoorde normale fysieke en mentale ontwikkeling tot en met de puberteit.

Classificatie in Nederland

Het voorkomen van bovenstaande invloeden wordt geëvalueerd op basis van gepubliceerde dierexperimentele en humane studies (epidemiologisch onderzoek) die worden gevonden in on-line databestanden. In de conclusies van haar rapporten hanteert de Gezondheidsraad standaardzinnen (o.a. gebruikt in tabel 5). Tussen vierkante haken zijn de verschillende formuleringen weergegeven die voor verschillende effecten kunnen worden gebruikt:

- O - Niet te classificeren wegens onvoldoende gegevens
- N - Voldoende bewijs om de stof niet op te nemen in de classificatie (onder dit effect)
- Cat 1 – Stoffen waarvan bekend is dat zij bij de mens de [vruchtbaarheid schaden/ontwikkelingsstoornissen veroorzaken]
- Cat 2 – Stoffen die dienen te worden beschouwd alsof zij bij de mens [de vruchtbaarheid schaden/ontwikkelingsstoornissen veroorzaken/effecten hebben tijdens de lactatie]

- Cat 3 – Stoffen die reden geven tot bezorgdheid voor de mens ten aanzien van [de vruchtbaarheid/ontwikkelingsstoornissen]
- R60 - Kan de vruchtbaarheid schaden
- R61 - Kan het ongeboren kind schaden
- R62 - Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid
- R63 - Mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind
- R64 - Kan schadelijk zijn via de borstvoeding

Het ministerie houdt de niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen bij. Dit is een compilatie van stoffen met een van bovenstaande R-zinnen aangevuld met classificaties uitgevoerd door de Gezondheidsraad. Deze lijst wordt tweejaarlijks ververst in de Staatscourant (meest recente versie is van 15 januari 2009).

Classificatie van reprotoxiciteit in de VS

In de Verenigde Staten wordt sinds 1998 een vergelijkbaar programma uitgevoerd in het kader van het National Toxicology Programme (NTP), door het Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR). Het werkprogramma en de werkwijze zijn te raadplegen op de website van de [CERHR](#). Van alle stoffen die geëvalueerd zijn, wordt het rapport op voornoemde website gepubliceerd.

CERHR gebruikt de volgende classificaties voor zowel aangeboren afwijkingen als reproductietoxiciteit in proefdieronderzoek (Shelby et al. 2005; Jahnke et al. 2005):

- Clear evidence of adverse effects
- Some evidence of adverse effects
- Limited evidence of adverse effects
- Insufficient evidence for a conclusion
- Limited evidence of no adverse effects
- Some evidence of no adverse effects
- Clear evidence of no adverse effects

CERHR gebruikt de volgende classificaties voor zowel aangeboren afwijkingen als reproductietoxiciteit voor de mens:

- Serious concern for adverse effects
- Concern for adverse effects
- Minimal concern for adverse effects
- Negligible concern for adverse effects
- Insufficient hazard and/or exposure data

Hieronder volgen eerst de stofgroepen die zijn geclassificeerd op basis van publicaties. Daarna worden in tabel 4 de classificaties van reproductietoxische stoffen door de Gezondheidsraad en de CERHR weergegeven, voor zover relevant voor de werksituatie.

Tabel 3: Groepen stoffen die op grond van gepubliceerde humane studies in verband worden gebracht met reproductietoxisch effecten.

Stofgroep	Toepassingen	Aangeboren afwijking en zwangerschaps-uitkomst	Effecten op de vruchtbaarheid	Effecten tijdens de lactatie	Bron
Anesthesiegassen	OK-personeel	Miskraam	Verminderd	-	Figià-Talamanca, 2006
Cytostatica	Medewerkers van oncologie-afdeling in ziekenhuis	Miskraam	Verminderd	-	Figià-Talamanca, 2006
Pesticiden	Land- en tuinbouw	Hart, ledematen	Verminderde spermakwaliteit; verminderde vruchtbaarheid (verlengde tijd tot zwangerschap voor het eerste kind)	-	Figià-Talamanca, 2006; Bretveld et al., 2007; Roeleveld en Bretveld, 2008; Perry MJ, 2008
Kleurstoffen	Textielindustrie	Hartafwijkingen		-	Figià-Talamanca, 2006
Oplosmiddelen	Verfindustrie, bouw, metaalindustrie, drukkerijen, fabricage van schoenen en schoenreparatie, etc.	Voor sommige middelen zijn er zwakke aanwijzingen voor effecten op het nageslacht	Voor sommige middelen zijn er zwakke aanwijzingen voor effecten op de vruchtbaarheid	-	Gezondheids-raad, 2008

Tabel 4: Chemische factoren die in verband worden gebracht met aangeboren afwijkingen en verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw (Thulstrup en Bonde, 2006; Figià-Talamanca, 2006; CERHR; Gezondheidsraad). De evaluaties van Prozac, Ritalin en babyvoeding op basis van sojamelk door CERHR zijn in dit overzicht niet opgenomen omdat ze niet zo relevant zijn in de werksituatie.

Stof	CAS	Toepassing	Humaan			Dierproeven		Bron
			Zwangerschaps-uitkomst en aangeboren afwijkingen	Effecten op de vruchtbaarheid	Effect tijdens lactatie	Zwangerschaps-uitkomst en aangeboren afwijkingen (dierproeven)	Effecten op de vruchtbaarheid	
Acrylamide	79-06-1	Fabricage van polymeren en gels, bindmiddel in cement	Some concern	Minimal concern	- ^a	Clear evidence (males);	Clear evidence (males); Some evidence (females)	CERHR 2004
1-Broompropan	75-26-5	Oplosmiddel; productie van farmaca, insecticiden, smaak- en geurstoffen	Serious concern (18-381 ppm)	Serious concern (18-381 ppm)	-	Clear evidence	Clear evidence	CERHR 2002
2-Broompropan	75-26-3	Halffabrikaat in organische synthese Oplosmiddel/schoonmaakmiddel Elektronische	Insufficient hazard exposure data; Miskraam	Minimal to some concern	-	Limited evidence	Clear evidence (>100 ppm)	CERHR 2002; Figià-Talamanca, 2006

		industrie						
Bisfenol A	80-05-7	Polycarbonaat kunststoffen en epoxyhars	Minimal concern	Minimal concern (females)	-	-	-	CERHR 2007
Butylbenzylftalaat	85-68-7	Weekmaker	Minimal concern	Negligible concern (males); insufficient hazard and/or exposure data (females)	-	Clear evidence	Some evidence (males); Limited evidence (females)	CERHR 1999
Cyclohexanol	108-93-0	Kunststofindustrie (nylon)	O	Cat 3; R62	O	-	-	Gezondheidsraad 2004
DDT en DDE	50-29-3 en 72-55-9	Insecticide in agriculture and homes	-	Verminderd	-	-	-	Figlià-Talamanca, 2006
Dichloormethaan	75-09-2	Metaalindustrie, bouw, als onvettings- en oplosmiddel en als grondstof voor synthese in diverse branches	O	Cat 2; R60	-	-	-	Gezondheidsraad 2004
Di(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)	117-81-7	Weekmaker in kunststoffen	Insufficient evidence for a conclusion	Insufficient evidence for a conclusion	-	Clear evidence of adverse effects	-	CERHR 2005

Diehyleenglycol mono methylether	111-77-3	Remvloeistof in auto's	Cat 2; ; R61	O	O	N	-	Gezondheidsraad 2003
Diehyleenglycol mono ethylether	111-90-0	Remvloeistof in auto's	O	O	O	N	N	Gezondheidsraad 2003
Diehyleenglycol mono n-butylether	112-34-5	Remvloeistof in auto's	O	O	O	N	N	Gezondheidsraad 2003
Diisodecylftalaat	26761-40-0 68515-49-1	Weekmaker	Minimal concern for adverse effects	Neglibible concern for adverse effects	-	Clear evidence of adverse effects	Some evidence of <u>no</u> adverse effects	CERHR 2000
Diisononylftalaat	28553-12-0 68515-48-0	Weekmaker	Minimal concern for adverse effects	Minimal concern for adverse effects	-	Sufficient evidence for adverse effects	Clear evidence of <u>no</u> adverse effects	CERHR 2000
Di-n-butylftalaat	84-74-2	Weekmaker	Some concern for adverse effects at high exposures (~100 µg/kg/dag) Minimal concern for adverse effects (~2-10 µg/kg/dag)	Neglibible concern for adverse effects	-	Clear evidence of adverse effects	Clear evidence of adverse effects	CERHR 2000

Di-n-hexylftalaat	84-75-3	Weekmaker	Insufficient hazard and/or exposure data	Insufficient hazard and/or exposure data	-	Limited evidence of adverse effects	Clear evidence of adverse effects	CERHR 2000
Di-n-octylftalaat	117-84-0	Weekmaker	Insufficient hazard and/or exposure data	Negligible concern for adverse effects	-	Limited evidence of adverse effects	Some evidence of <u>no</u> adverse effects	CERHR 2000
Ethyleen glycol	107-21-1	Antivriesmiddel	Negligible concern for adverse effects	Negligible concern for adverse effects	-	Clear evidence of adverse effects at high oral doses	Some evidence of <u>no</u> adverse effects	CERHR 2005
Ethyleenglycol ethers (EGEE en EGME) ^b	110-80-5 en 109-86-4	Verf- en onderhoudswerkzaamheden in de halfgeleiderindustrie	V	V (man)	-	V (vrouw)	V (man)	Gezondheidsraad 2008
Ethyleenoxide	75-21-8	Tandartspraktijk	O; Miskraam; vroeggeboorte	Cat 2; R60	O	-	-	Gezondheidsraad 2001; Figià-Talamanca, 2006
Ethylmethaan sulfonaat	62-50-0	-	Cat 3; R63	Cat 2; R60	O	-	-	Gezondheidsraad 2004
Formaldehyde	50-00-0	Houtverwerking, mortuaria, snijzalen	-	Verminderd	-	-	-	Figià-Talamanca, 2006

Genistein (isoflavone)	446-72-0	Voedingsmiddelen-industrie	Insufficient hazard and/or exposure data	Insufficient hazard and/or exposure data	-	Clear evidence of adverse effects	Clear evidence of adverse effects	CERHR 2006
Hydroxyurea of hydroxycarbamide	127-07-1	Cytostaticum	Concern for adverse effects	Minimal concern for adverse effects (male)	-	-	-	CERHR 2007
Isopropyl-methaansulfonaat	926-06-7	Biomedisch onderzoek	Cat 3; R63	Cat 3; R62	O	-	-	Gezondheidsraad 2004
Koolstofdissulfide	75-15-0	Kunststofindustrie		Hormoonverstorend	-	-	-	Figlià-Talamanca, 2006
Koper sulfonaat	7758-98-7	Roestwerend middel	Cat 3; R63		N	-	-	Gezondheidsraad 1999
Kwik	7439-97-6	Tandartsassistenten	Miskraam	Verminderd	-	-	-	Figlià-Talamanca, 2006
Lood	7439-92-1	Accufabrieken, solderen, e.d.	Laag geboortegewicht; Neuraalbuidefecten	Verminderd	-	-	-	Figlià-Talamanca, 2006
Methanol	67-56-1	Verfindustrie: als oplosmiddel ververdunner en antivries in diverse	Cat 2; R61; Concern of adverse effects	O; Negligible concern for	O	Clear evidence of adverse	Insufficient evidence for a	Gezondheidsraad 2006; CERHR 2002

		branches; grondstof in de synthese van formaldehyde, metacrylaat, methylamines, e.d.	(exposure of pregnant women to acutely toxic or near toxic doses) Minimal concern for adverse effects (exposure resulting in blood methanol levels of < 10 mg/L blood)	adverse effects (males) Insufficient hazard and/or exposure data (females)		effects	conclusion (females) Some evidence for <u>no</u> adverse effects (males)	
Mierenzuur	64-18-6	Leerindustrie, textielindustrie, rubberindustrie, veevoederindustrie (als conserveringsmiddel bij bereiding van kuilvoer)	O	O	O	O	O	Gezondheidsraad 2006
Propyleenglycol	57-55-6	Antivries, koelmiddel en in verf; product van onverzadigde polyester harsen	Negligible concern for adverse effects	Negligible concern for adverse effects	-	Clear evidence of <u>no</u> adverse effects	Clear evidence of <u>no</u> adverse effects	CERHR 2003
Selenium	7782-49-2	Toevoeging in voedingsmiddelenindustrie; katalysator, electronica, fotografie	N	O	R64	-	-	Gezondheidsraad 1999

Styreen	100-42-5	Polyesterbouw	O	O	O	-	-	Gezondheidsraad 2001; CERHR 2005
Tetrachloor-ethyleen	127-18-4	Chemische wasserijen	Zwakke aanwijzingen voor een verhoogde kans op een miskraam	O	-	-	-	Figià-Talamanca, 2006; Gezondheidsraad 2008
Tolueen	108-88-3	Verfindustrie, drukkerijen	Cat 3; R63; Er zijn voldoende aanwijzingen dat tolueen de kans op een miskraam vergroot ^c ; er zijn zwakke aanwijzingen dat de kans op kinderleukemie is verhoog	O	O	O	N	Gezondheidsraad 2001; Gezondheidsraad 2008
Trichloorazijnzuur	76003-9	Kunststofindustrie, metaalindustrie, productie van herbiciden	Cat 2; R61	O	O	-	-	Gezondheidsraad 2006
Trichloorethyleen	79-01-6	Metaalindustrie	Cat 2; T; R61	N	O	-	-	Gezondheidsraad 2003
Xyleen	1330-20-7	Verdunner in verf	Cat 3. R63; Zwakke	O	O	Aanwijzingen niet sterk	-	Gezondheidsraad 2001; Gezondheidsraad 2008

			aanwijzingen voor een verhoogde kans op een miskraam			genoeg		
--	--	--	--	--	--	--------	--	--

^a- De stof is voor dit effect niet geëvalueerd en de informatie is in het betreffende document niet ontsloten; ^b EGME = 2-methoxyethanol en EGEE = 2-ethoxyethanol; ^c Niet alleen de blootstelling van zwangere vrouwen kan gevolgen hebben voor het nageslacht. Er zijn ook zwakke aanwijzingen dat als mannen vóór de bevruchting worden blootgesteld aan toluen (bijvoorbeeld tijdens verf- en onderhoudswerkzaamheden) de kans op een miskraam bij hun partner eveneens verhoogd is (Gezondheidsraad, 2008)

In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van stoffen die in verband worden gebracht met een verminderde vruchtbaarheid van de man. Er zijn maar weinig stoffen goed onderzocht, waaronder een aantal pesticiden. Voor drie pesticiden is een effect bij de mens vastgesteld (Bretveld, 2007). Voor veel pesticiden die worden verdacht van een mogelijk effect op de spermatogenese, zijn er te weinig data of spreken de uitkomsten van verschillende studies elkaar tegen (carbaryl en de organofosforesters methylparathion, ethylparathion en metamidofos, 2,4-dichlorfenoxyzijnzuur en thiocarbamaat molinaat. Zie ook de arbokennisdossiers 'bestrijdingsmiddelen' en 'biociden' op [arbokennisnet](#).

Tabel 6: Chemische factoren die een verminderde vruchtbaarheid voor de man kunnen veroorzaken (Bretveld et al.,2007)

Stof	Toepassing	Effect
Dibroomchloorpropan	Bestrijding van nematoden (aaltjes)	Steriliteit, verminderde spermakwaliteit: verminderde beweeglijkheid, morfologische afwijkingen
Ethyleendibromide	Bodem en gewasontsmetting (fumigant)	Verminderde spermakwaliteit (verminderde beweeglijkheid en viabiliteit, morfologische afwijkingen,) en kwantiteit
Chlordecone (Kepone)	Fabricage van insecticiden	Verminderde spermakwaliteit: verminderde beweeglijkheid en morfologische afwijkingen

2. Relevante werksituaties

In allerlei branches worden werknemers blootgesteld aan CMR-stoffen. In tabel 7 is een overzicht gegeven van branches en beroepen die op basis van de evaluaties door IARC worden genoemd als belangrijk in relatie tot een kankerrisico voor de werknemers (Siemiatycki et al.,2004). Slechts voor een beperkt aantal stoffen en processen zijn er voldoende aanwijzingen gevonden om de uitoefening van een beroep in verband te brengen met een verhoogd kankerrisico.

Tabel 7. Branches en beroepen die door IARC zijn ingedeeld bij Categorie 1, 2A of 2B (bron: Siemiatycki et al.,2004). Industrieën die in Nederland niet voorkomen (zoals mijnbouw, aurumine- en magenta-productie) zijn weggelaten.

Branche	Verdachte stof(fen)	Kanker (sterk bewijs tenzij anders aangegeven)	Cat.	IARC publicatie
Aluminium	Vluchtige pek, PAK, aromatische amines	Long, blaas	1	Suppl. 7 (1987) ^a
Schoenreparatie	Leerstof, benzeen en andere oplosmiddelen	Leukemie, neus, en bijholten van de neus, blaas ^b	1	Suppl. 7 (1987)
Kapperszaken	Kleurstoffen (aromatische amines, aminofenolen met waterstofperoxide), oplosmiddelen, drijfgassen, aerosolen	Blaas ^b , long ^b , non-Hodgkin lymfoom ^b , eierstokken ^b	2A	Vol.5 (1993)
Cokes productie	Koolteerdampen	Huid (inclusief scrotum), blaas ^b , nier ^b	1	Suppl. 7 (1987)
Chemische wasserijen	Oplosmiddelen en andere chemicaliën die worden gebruikt bij [spotting]	Niet bekend	2B	Vol. 63 (1995)
Drukkerijen	Oplosmiddelen, inkten	Niet bekend	2B	Vol. 65 (1996)
Glas	Lood, arseen, antimoonoxiden, silica, asbest en andere metaaloxiden, PAK	Long ^b	2A	Vol. 58 (1993)
IJzer en staal gieterijen	PAK, silica, metaaldampen, formaldehyde	Long	1	Suppl. 7 (1987) ^a

Kolenvergassing	Koolteer, koolteerdampen, PAK	Huid (inclusief scrotum), blaas, long	1	Vol. 34 (1984) ^a
Meubel- en kastenmaker	Houtstof	Neus en neusbijholten	1	Suppl. 7 (1987)
Olieraffinaderijen	PAK	Niet bekend	2B	Vol. 45 (1989)
Rubber	Aromatische amines, oplosmiddelen	Blaas, long, maag ^b , slokdarm ^b , leukemie ^b ,	1	Suppl. 7 (1987)
Schilder	Niet bekend	Long, blaas ^b , maag ^b	1	Vol.47 (1989) ^c
Textiel	Textielstof tijdens fabricage; pigmenten en oplosmiddelen gebruik in kleur- en printbehandelingen	Niet bekend	2B	Vol. 48 (1990)
Timmerfabrieken	Houtstof	Niet bekend	2B	Suppl. 7 (1987)
Zure nevels; productie van isopropanol (sterke zuren)	Diisopropylsulfaat, isopropyl olie, zwavelzuur	Bijholten van de neus, strottehoofd, long ^a	1	Suppl. 7 (1987)

^aRe-evaluatie Vol. 92 (in voorbereiding); ^cRe-evaluatie Vol. 98 (in voorbereiding)

^bBewijs is niet sterk maar aangeduid als 'suggestief'

Voor effecten op de reproductie zijn er geen lijsten beschikbaar van beroepen en branches. De beroepen genoemd in Tabel 8 zijn ontleend aan gepubliceerde overzichten in de internationale wetenschappelijke literatuur. In deze bronnen is slechts over één branche voldoende consensus, wat betreft mogelijke risico's voor het reproductieve systeem van de man: de agrarische sector (Tabel 9).

Tabel 8: Sectoren met een mogelijk verhoogd risico op verminderde vruchtbaarheid en effecten op het nageslacht als gevolg van blootstelling van de moeder.

Branche	Effecten bij geboorte en aangeboren afwijkingen	Effecten op de vruchtbaarheid	Bron
Arsenicum smelterij	Verminderd geboortegewicht, verhoogde kans op miskraam ^a	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Chemische industrie	Verminderd geboortegewicht	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)

Chemische wasserijen	Verhoogde kans op miskraam	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Agrarische sector (incl. visserij)	Aangeboren afwijkingen van hart ^b en longen, spier-skelet plasbuis en geslachtsorganen	Verminderde vruchtbaarheid	Shephard LH en Lemire RJ (2007); Thulstrup en Bonde (2006)
Agrarische sector	Miskraam ^d	Onvruchtbaarheid	Figià-Talamanca, (2006)
Gezondheidszorg	Neuraalbuisdefecten ^{b,c}	-	Thulstrup en Bonde (2006) Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Kapperszaken	Aangeboren afwijkingen aan het hart	-	Thulstrup en Bonde (2006)
Kunststoffen-industrie	Verhoogde kans op miskraam; laag geboortegewicht; doodgeboorte en niet gespecificeerde aangeboren afwijkingen	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Laboratorium	Artresia ^e van maag-darmkanaal, miskraam en doodgeboorten	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Metaalindustrie, laswerkplaatsen	Verhoogde kans op een miskraam	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Leerlooier/schoenmaker	Aangeboren afwijkingen (w.o. hartafwijkingen); verzwakte foetus	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007); Thulstrup en Bonde (2006)
Rubber	Verhoogde kans op een miskraam	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007)
Schoonmaak	Neuraalbuisdefecten ^b	-	Thulstrup en Bonde (2006)
Verpleegkundigen ^f	Neurale buisdefecten, afwijkingen aan ledematen en miskramen	-	Shephard LH en Lemire RJ (2007); Thulstrup en Bonde (2006)

^a Mogelijk ook door effecten via de vader die in dezelfde sector werkzaam is.

^b Bewijs niet sterk door geringe frequentie aangeboren afwijkingen in blootstellingsgroep;

^c Mogelijke bijdrage van fysieke belasting en onregelmatige werktijden

^d Werk in kassen (tuinbouw)

^e Afsluiting of ontbreken van een doorgang

^f Ook andere werkgebonden factoren dan blootstelling aan stoffen kunnen hebben bijgedragen.

Tabel 9: Sectoren met een verhoogd risico voor verminderde vruchtbaarheid en effecten op het nageslacht als gevolg van blootstelling van de vader (Bretveld, et al.,2007; Roeleveld en Bretveld, 2008).

Branche	Verdachte stof(fen)	Effecten op de vruchtbaarheid
Agrarische sector	Pesticiden	Verminderde spermakwaliteit; verminderde vruchtbaarheid (verlengde tijd tot zwangerschap voor het eerste kind)

3. Inventarisatie en –evaluatie

3.1 Risico-inventarisatie

Registratie van CMR-stoffen

Bedrijven die met CMR-stoffen werken moeten een register bijhouden met informatie over

- Identiteit
- Gevaren
- Motivatie
- Plaats
- Hoeveelheid
- Werkzaamheden
- Aantal werknemers
- Registratie
- Blootstellingwijze
- Maatregelen

Identiteit

De RIE moet volledig zijn ten aanzien van:

- Stoffen die op de lijst van kankerverwekkende stoffen staan met Einecs- en CAS-nummer;
- Preparaten en mengsels waarin deze stoffen voorkomen (> 0.1 w% in vloeistoffen en vaste stoffen of > 0.02 vol.% in gasvormig mengsel) met de handelsnaam en de chemische namen van de componenten inclusief de gewichtspersentages van deze componenten;
- Processen die op de lijst van kankerverwekkende processen staan en een opsomming stoffen die bij kankerverwekkende processen (kunnen) vrijkomen inclusief Einecs- en CAS-nummers;
- Stoffen die mutageen zijn;
- Stoffen die reproductietoxisch zijn.

Deze laatste drie categorieën stoffen zijn van belang voor het beschermen van de vruchtbaarheid van man en vrouw, de zwangere vrouw, het ongeboren kind en de zuigeling die moedermelk krijgt (Paul, 2005).

Gevaren

Opgave van gevarenklassen waarin stoffen volgens EU richtlijn 67/548 worden ingedeeld.

Voor ieder van deze eenvoudige of meervoudige CMR-stoffen moet geregistreerd zijn of:

- er wettelijke grenswaarden zijn;
- de stof een H-indicatie heeft (in belangrijke mate via de huid kan worden opgenomen).

Motivatie

Een organisatie of bedrijf moet aangeven waarom de kankerverwekkende stof wordt toegepast.

Voorbeelden van motivaties kunnen zijn (Zawierko et al.,2005):

- Productie of toepassing van stoffen die worden gebruikt voor de behandeling van kanker. Veel van deze stoffen zijn CMR-stoffen
- Het productieproces levert zonder de toepassing van de kankerverwekkende stof niet een gelijkwaardig eindproduct; zo is bijvoorbeeld de aanwezigheid van benzeen in benzine noodzakelijk en het vrijkomen van chroomverbindingen bij het lassen van RVS onvermijdelijk.
- De kankerverwekkende stof wordt in een laboratorium als teststof of standaard gebruikt.

Plaats

De afdelingen binnen een bedrijf of organisatie waar de CMR-stoffen worden opgeslagen en toegepast.

Hoeveelheid

De hoeveelheid van de stof die aanwezig is en de hoeveelheid die op jaarbasis wordt gebruikt of geproduceerd. Ook de frequentie van het gebruik van de CMR-stoffen moet worden opgegeven.

Werkzaamheden

Bij welke werkzaamheden/handelingen wordt blootstelling verwacht.

Aantal werknemers

Werknemers die werken met de CMR-stoffen, inclusief diegenen die slechts incidenteel met deze stoffen in aanraking kunnen komen zoals onderhoudswerkers.

Registratie

Als met blootstellingsonderzoek is vastgesteld dat werknemers worden blootgesteld aan CMR-stoffen, moeten de namen van deze werknemers worden opgenomen in een register. Bij iedere naam wordt de blootstelling vermeld aan de CMR-stoffen waarmee wordt gewerkt. Werknemers moeten inzage hebben in deze lijst.

Blootstellingswijze

Bij het beschrijven van de blootstelling wordt uitgegaan van de situatie dat er geen beschermende maatregelen zouden zijn getroffen. Hieronder wordt de opnameroute aangegeven en wordt co-expositie vermeld, met name voor stoffen die een versterkende werking op de CMR-stoffen kunnen

uitoefenen. De blootstellingssituatie kan verder worden omschreven op basis van

- fysisch-chemische eigenschappen van de stof
- aggregatietoestand en gevolgen voor het vrijkomen van de stof
- mate waarin stoffen vrijkomen
- aard van de verrichte handelingen (geautomatiseerd of handmatig)
- open of gesloten systeem

Maatregelen

Een overzicht van de genomen beheersmaatregelen zoals:

- gesloten systeem
- bron- en ruimteafzuiging
- beschikbare persoonlijke beschermingsmiddelen
- afspraken en procedures

Actualiseren

De RIE moet tenminste twee keer per jaar worden bijgesteld wanneer

- er nieuwe stoffen worden gebruikt;
- stoffen die al worden gebruikt verschijnen op of verdwijnen van de lijst van kankerverwekkende stoffen en processen (tabel 1a en 1b) die twee keer per jaar wordt ververs
- de inhoud van taken of werkzaamheden verandert

Carcinogene stoffen

Voor de risico-inventarisatie is het allereerst van belang na te gaan welke stoffen en processen in Nederland zijn aangemerkt als carcinogeen (zie tabellen 1a en 1b). Buiten Nederland zijn er nog belangrijke internationale classificaties zoals bij [IARC Monographs](#). Als de classificaties tegenstrijdig zijn, wordt aangeraden de stof als kankerverwekkend te beschouwen.

Mutagene stoffen

Voor het grote aantal mutagene stoffen bestaat geen lijst die van toepassing is op de Nederlandse situatie. Voor een overzicht over de mutageniteit van stoffen wordt verwezen naar de GENETOX database van de [National Library of Medicine](#). Dit gegevensbestand geeft een overzicht van alle gepubliceerde testresultaten van genotoxiciteitstesten. Dit zijn testen waarbij bacteriecellen of zoogdiercellen in een weefselweek in contact zijn gebracht met de stof. Voor de interpretatie van dit soort testen moet een toxicoloog worden ingeschakeld. Voor een vertaalslag van deze toxiciteitsgegevens naar de toepassing van mutagene stoffen op de werkplek is een arbeidstoxicoloog de aangewezen deskundige om een inschatting te maken van de risico's. Uiteraard is het ook mogelijk af te gaan op informatie die is verstrekt door de leverancier van de stoffen (veiligheidsinformatiebladen), maar deze informatie is mogelijk niet altijd compleet en bijgewerkt. Ook ontbreekt vaak de verwijzing naar een wetenschappelijke publicatie.

Reproductietoxische stoffen

Stoffen en stofgroepen waarvan er een vermoeden bestaat van reproductietoxiciteit of gezondheidseffecten na blootstelling via borstvoeding, zijn samen met de adviezen van de Gezondheidsraad en de Amerikaanse classificatie van het CERHR opgenomen in tabel 4, 5 en 6 van dit kennisdossier (bijgewerkt tot en met september 2008). Voor zover classificaties niet coherent zijn, wordt aangeraden de classificatie te volgen die uitgaat van het hoogste risiconiveau.

Berekening van het kankerrisico

Voor blootstelling aan genotoxische carcinogenen wordt aangenomen dat er geen veilige grens bestaat. In Nederland gaat de Gezondheidsraad uit van een lineaire extrapolatie van het geaccepteerde gezondheidsrisico naar een gezondheidskundig onderbouwde advieswaarde voor een veilige concentratie op de werkplek (Gezondheidsraad, 1995). Het gezondheidsrisico dat geaccepteerd wordt, is een *verhoogd* risico van 4×10^{-3} tengevolge van een blootstelling gedurende 40 jaar (waarin 48 weken/jaar, 5 dagen/week en 8 uur/dag is gewerkt). Dit wordt het actieniveau genoemd. Dit komt overeen met een risico van 1 op de 10.000 per jaar voor werknemers die zijn blootgesteld aan een concentratie die overeen komt met de voorgestelde gezondheidskundige advieswaarde. Het streefrisico ligt een factor 100 lager, op 4×10^{-5} voor een blootstelling gedurende het gehele arbeidleven, hetgeen overeenkomt met een risico van 1 op 1.000.000 per jaar. Deze toetswaarden zijn niet het resultaat van wetenschappelijk onderzoek, maar vastgesteld door de overheid in samenspraak met sociale partners, verenigd in de Stichting van de Arbeid. Hieronder wordt het afleiden van een gezondheidskundige advieswaarden voor genotoxische en niet-genotoxische stoffen uiteengezet.

Genotoxische stoffen

Voor het berekenen van een grenswaarde heeft de Gezondheidsraad een procedure vastgesteld die uitgaat van een lineaire extrapolatie van het risico met behulp van een lijn die wordt getrokken door de oorsprong (Gezondheidsraad, 1995). Dit wordt een conservatieve benadering genoemd omdat dit een vereenvoudiging is van de werkelijkheid (waarin voor de meeste stoffen een concaaf verloop van de curve wordt verwacht). Het is dus *a priori* bekend dat deze methode de sterkte van de kankerverwekkende activiteit van een stof (bij een lage dosis) enigszins overschat. Bij het gebruik van deze methode worden geen veiligheidsfactoren gehanteerd voor de vertaalslag van toxiciteitsgegevens uit dierproeven naar de mens (tenzij verschillen zijn aangetoond).

Geen drempelwaarde

Vanwege het ontbreken van een drempelwaarde, wordt bij de blootstellingsbeoordeling uitgegaan van een zo laag mogelijke blootstelling, overeenkomstig het ALARA principe (as low as reasonably achievable). Gezondheidskundige advieswaarden die overeenkomen met het actieniveau (4×10^{-3}) en streefrisico (4×10^{-5}) zijn belangrijke ijkpunten. Voor het bepalen van de kankerverwekkende eigenschappen wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van gegevens bij de mens. Pas als er onvoldoende gegevens bekend zijn of de beschikbare informatie niet van voldoende kwaliteit is, worden diergegevens gebruikt.

Geschikte gegevens uit dierstudies

Dierstudies worden alleen voor een gezondheidskundig advies gebruikt als de blootstellingsduur tenminste een kwart en de studieduur tenminste de helft bedraagt van de levensduur van de gebruikte diersoort. Verder is afgesproken dat zowel kwaadaardige als goedaardige tumoren worden meegerekend. De goedaardige tumoren worden ook in beschouwing genomen omdat zij zich zouden

kunnen transformeren in kwaadaardige tumoren of omdat ze de functie van organen kunnen verstoren (zie hoofdstuk 9).

Nederlandse lijst met grenswaarden voor genotoxische stoffen

In 2008 is de nieuwe lijst grenswaarden voor kankerverwekkende stoffen (zie tabel 9a) gepubliceerd in de [Staatscourant](#) (2008b). Let op: het gaat om een formele publicatie in de Staatscourant: de inhoud van deze link wordt niet bijgewerkt. Mogelijk verschijnt er op vernieuwde de website van de [Gezondheidsraad](#) een bijgewerkte cumulatieve lijst van classificaties van genotoxische stoffen en stoffen waarvoor risicogetallen zijn berekend. Deze lijst is op dit moment nog niet beschikbaar.

Niet-genotoxische stoffen

Voor CMR-stoffen die niet-genotoxisch zijn, kan worden uitgegaan van grenswaarden die zijn afgeleid van een *no adverse effect level* (NOAEL). Deze toxicologische parameter kan worden afgeleid uit proefdierstudies als de hoogst geteste dosis, waarvoor geen statistisch significante toename van het schadelijke effect is gevonden ten opzichte van een controlegroep (een groep dieren die onder dezelfde omstandigheden is onderzocht maar die niet is blootgesteld aan de teststof). Voor zover alleen toxiciteitsgegevens uit dierproeven beschikbaar zijn, is het hanteren van veiligheidsfactoren voor tussen-soort verschillen (interspecies een factor 10) en verschillen in gevoeligheid binnen de soort (intraspecies, ook een factor 10) gebruikelijk. Soms worden nog andere extra veiligheidsfactoren gebruikt.

Nederlandse lijst niet-genotoxische stoffen

In 2008 is de nieuwe lijst grenswaarden voor kankerverwekkende stoffen met een drempelwaarde (zie tabel 9b) gepubliceerd in de [Staatscourant](#) 2008b). Let op: het gaat om een formele publicatie in de Staatscourant: de inhoud van deze link wordt niet bijgewerkt. Mogelijk verschijnt er op vernieuwde de website van de [Gezondheidsraad](#) een bijgewerkte cumulatieve lijst van classificaties van genotoxische stoffen en stoffen waarvoor risicogetallen zijn berekend. Deze lijst is op dit moment nog niet beschikbaar.

Tabel 9a. Lijst met wettelijke grenswaarden voor kankerverwekkende stoffen, vastgesteld volgens de risicobenadering (Bron: Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 2008)

ISO-naam van de stof	CAS nummer mg/m ³	TGG 8 uur mg/m ³	TGG 15 min	H
Acrylamide	79-06-1	0,16	-	H
Aflatoxines	-	0,005 ¹	-	-
Arseenpentoxide (als As)	1303-28-2	0,025	0,05	-
Arseentrioxide (als As)	1327-53-3	0,025	0,05	-
Arseenzuur (als As)	7778-39-4	0,025	0,05	-
In water oplosbare Zouten van arseenzuur (als As)	-	0,025	0,05	-
In water onoplosbare zouten van arseenzuur (als As)	-	0,05	0,1	-
Asbest, zie Arbobesluit artikel 4.46	-	-	-	-
Azathioprine	446-86-6	0,005	-	-
Aziridine	151-56-4	0,0009	-	-
Benzo(a)pyreen	50-32-8	550 ⁷	-	-
Bariumchromaat (als Cr)	10294-40-3	-	0,025	-
Benzeen	71-43-2	3,25	-	H
Benzine ²	240	480	-	-
1,3-Butadieen	106-99-0	46,2	-	-
Calciumchromaat (als Cr)	13765-19-0	-	0,01	-
Carbadox	6804-07-5	0,003	-	-
4-Chloor-o-fenyleendiamine	95-83-0	0,2	-	-
Chroom(III)chromaat (als Cr)	24613-89-6	-	0,01	-
Chroom(VI)-oplosbare verbindingen	-	0,025	0,05	H
Chroomtrioxide (als Cr)	1333-82-0	0,025	0,05	-
Cisplatin	15663-27-1	0,00005	-	-
Dacarbazine	4342-03-4	0,0009	-	-
1,2-Dibroomethaan	106-93-4	0,002	-	-
1,2-Dichloorethaan	107-06-2	7	-	-
2,2'-Dichloor-4,4'-methyleendianiline	101-14-4	0,02	-	H
Epichloorhydrine	106-89-8	1,9	-	-
1,2-Epoxypropaan	75-56-9	6	-	-
Ethanol	64-17-5	260	1.900	H
Ethyleenoxide	75-21-8	0,84	-	-
Hardhoutstof ³	-	2	-	-
Keramische vezels	-	0,5 ⁴	-	-
Loodchromaat (als Cr)	7758-97-6	-	0,025	-
2-Methylaziridine	75-55-8	0,61	-	-
4,4'-Methyleendianiline	101-77-9	0,2	-	H
Metronidazol	443-48-1	0,00012	-	-
2-Nitropropaan	79-46-9	0,036	-	-
N-Nitrosodimethylamine	62-75-9	0,0002	-	-
PAK afkomstig van steenkool	-	550 ⁵	-	H
Procarbazine hydrochloride	366-70-1	0,002	-	-
Strontiumchromaat (als Cr)	7789-06-2	-	0,01	-
1,2,3-Trichloorpropaan	96-18-4	0,108	-	H
Urethaan	51-79-6	0,002	-	-
Vinylbromide	593-60-2	0,012	-	-
Vinylchloridemonomeer	75-01-4	7,77	-	-
Zinkchromaat (als Cr)	13530-65-9	-	0,01	-

¹ µg/m³; ² Als brandstof voor verbrandingsmotoren. Dit mengsel wordt als kankerverwekkend ingedeeld indien het benzeengehalte groter is dan 0,1%; ³ Definitie van hardhout volgens IARC van hout op basis van botanische karakteristiek: hout van bedektzadigen = hardhout;

⁴ Respirabele vezels per cm³ lucht, TGG 8 uur; ⁵ als benzo[a]pyreen in ng/m³;

Tabel 9b. Lijst met wettelijke grenswaarden voor kankerverwekkende stoffen, vastgesteld op basis van het drempelwaarde-effect (Bron: Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 2008)

ISO-naam van de stof	CAS nummer	TGG 8 uur mg/m ³	TGG 15 min mg/m ³	H
Cadmiumchloride (als Cd)	10108-64-2	0,005	-	-
Cadmiumoxide (rook) (als Cd)	1306-19-0	0,005	-	-
Cadmiumsulfaat (als Cd)	10124-36-4	0,005	-	-
Hexachloorbenzeen	118-74-1	0,03	-	-
Silicium(di)oxide:				
– kwarts	14808-60-7	0,075 ¹	-	-
– cristoballiet	14464-46-1	0,075 ¹	-	-
– tridymiet	15468-32-3	0,075 ¹	-	-

¹ Voor respirabel stof

3.2 Meten

Bij het meten van CMR-stoffen is het van belang de identiteit van de stof met grote betrouwbaarheid te kunnen vaststellen. Voorkomen moet worden dat één van de onderstaande situaties optreedt:

Fout-negatieve uitslag – de stof is *wel* aanwezig maar wordt niet gevonden of minder extreem: de blootstelling wordt *onderschat*

Fout-positieve uitslag – de stof is *niet* aanwezig, maar de testuitkomst is positief of minder extreem: de meetmethode *overschat* de werkelijke blootstelling

Vooraf bij het meten van complexe mengsels en procesemissies is het gebruik van 'positieve identificatie' stand-der-techniek. Zo is het van belang de blootstelling aan benzeen te meten bij blootstelling aan benzinedampen of uitstoot van tweetact of viertact (Otto-)motoren.

Analysetechnieken

Voor het meten van CMR-stoffen zijn verschillende analysetechnieken voorhanden, w.o. massa spectrometrie (GC-MS of LC-MS) voor organische stoffen, induced-coupled plasma massa spectrometrie (ICPMS) voor metalen, röntgen-diffractie (XRF) voor kristallijne materialen zoals kwarts en beoordeling onder een microscoop voor natuurlijke en kunststof vezels. Voor sommige specifieke stoffen zijn ook andere technieken voldoende betrouwbaar, zoals fluorescentie-detectie (Flu), chemiluminescentie-detectie (CL) of electrochemische detectie (EC).

Het gebruik van 'direct-reading' instrumenten (zoals een foto-ionisatiedetector of infrarood-detector) biedt onvoldoende informatie over de identiteit van een CMR-stof.

Complexe mengsels

Voor het beoordelen van blootstelling aan complexe mengsels zoals procesemissies, waaronder verbrandingsproducten is het van belang de keuze voor een chemische merker goed te overwegen. Voor verschillende mengsels is ervaring opgedaan met het gebruik van merkers voor CMR-stoffen (bijvoorbeeld benzo[a]pyreen en pyreen voor PAK, 1-nitropyreen voor dieselmotoremissies en TCDD voor mengsels van polychloordibenzodioxines).

Analyse in een laboratorium

Het gebruik van bovenstaande analysemethoden maakt het verzamelen van gassen, dampen en deeltjes op een vaste drager voor off-line analyse noodzakelijk. Hierbij is het van belang rekening te houden met chemisch omzettingen tijdens het proces van monsternamen, opslag en voorbereiding tijdens laboratoriumanalyse. Stoffen als aldehyden en isocyanaten moeten vaak al chemisch gemodificeerd worden om verliezen door chemische reacties te voorkomen.

3.3 Blootstellingsmeting

Aard, mate en duur

Bepaald moet worden aan welke kankerverwekkende stoffen de werknemers worden blootgesteld, bij welke werkzaamheden en bij welke taken en de wijze waarop de blootstelling plaatsvindt:

- door inademing;
- door huidcontact;
- of door ontoereikende persoonlijke hygiëne (inslikken).

Metten of schatten

Bepaling van de blootstelling is verplicht voor kankerverwekkende stoffen en processen (zie 6). Hoewel de regelgeving het doen van een *expert judgement* niet uitsluit, is het aan te raden een kwantitatieve bepaling van de blootstelling uit te voeren. In deze paragraaf wordt uitgegaan van de situatie, dat al vaststaat dat een werknemer met een CMR-stof in contact komt. De mogelijkheden van omgevingsmetingen, persoonsgebonden metingen en biologische monitoring zullen hieronder worden besproken.

De beoordeling van blootstelling kan in vier stappen worden uitgevoerd (Zawierko, 2005):

1. globale inschatting
2. onderbouwde inschatting
3. meten
4. toetsen aan grenswaarden

Globale inschatting

Er wordt informatie verzameld over de volgende

- aantal en locaties van emissiebronnen
- hoeveelheden die vrij kunnen komen
- verspreiding en ventilatie
- afstand van werknemers tot de emissiebronnen
- blootstellingsduur
- wijze waarop taken worden uitgevoerd

Onderbouwde inschatting

Voordat metingen worden gedaan kan de blootstelling worden ingeschat op basis van:

- metingen die eerder zijn uitgevoerd bij hetzelfde bedrijf
- metingen die zijn uitgevoerd in andere vergelijkbare situaties
- berekeningen met computermodellen aan de hand van realistische blootstellingsscenario's

Meten

Metingen volgens NEN-EN689 (zie hieronder).

Toetsen aan grenswaarden

Voor veel mutagene en reproductietoxische stoffen zijn geen publieke grenswaarden beschikbaar. In veel gevallen zullen grenswaarden worden vastgesteld door producenten/ leveranciers, branches of door individuele bedrijven die deze stoffen toepassen. Overschrijding van deze grenswaarden is een overtreding die onmiddellijk moet leiden tot het nemen van maatregelen (zie hoofdstuk 4 van dit dossier). Voor CMR-stoffen is het noodzakelijk ook een blootstelling onder de gestelde grenswaarde verder naar beneden te brengen, zo laag als technisch mogelijk is (ALARA principe).

Foutenbronnen

CMR-stoffen zijn vaak reactieve stoffen die snel kunnen reageren op of in het lichaam. Deze reactiviteit kan de arboprofessionals parten spelen bij het onderzoek. Het kan gaan om het een reactie met filter of adsorbens, ongewenste polymerisatie, of reacties met andere stoffen in het mengsel. Soms zijn problemen te voorkomen door de keuze van filtermateriaal of adsorptiemateriaal. In andere gevallen moet gekozen worden voor fixatie van een reactieve stof door chemische binding aan een reagens waarmee een filter is geïmpregneerd (bijvoorbeeld voor de meting van isocyanaten en aldehydes).

Luchtmetingen

Metingen van luchtconcentraties op vaste plekken in de werkruimte zijn nuttig ter ondersteuning van persoonsgebonden metingen (zie hieronder), bijvoorbeeld om te bepalen hoe groot een procesemissie is. Omdat de grenswaarden relatief laag zijn, lukt het vaak niet om binnen een werkperiode voldoende lucht aan te zuigen met behulp van een pomp die meegedragen wordt (vaak 0.1-5 L/min). Vaste meetopstellingen maken het gebruik van een groter debiet mogelijk ($10^1 - 10^3$ L/min) waardoor het technisch haalbaar is stoffen tot op een niveau van ng/m^3 in de lucht aan te tonen.

Voor reproductietoxische stoffen is het kwantificeren van kortdurende blootstelling van belang. Om dezelfde als hierboven beschreven reden van beperkte gevoeligheid, kan het nodig zijn een taakgerichte meting te doen bij een hoger debiet. Zo is het mogelijk een inschatting te kunnen maken van blootstelling aan stoffen waarvan bekend is dat kortdurende blootstelling ernstige schade kan veroorzaken tijdens de zwangerschap (bijvoorbeeld bij methanol of methyleenchloride).

Veegproeven

Voor stoffen die niet alleen via de luchtwegen worden opgenomen is het nemen van veegproeven van besmette oppervlakken een mogelijkheid om de besmetting van de werkplek te onderzoeken. Voor de uitvoering van dit soort testen en de interpretatie van de uitkomsten wordt verwezen naar het dossier over [cytostatica](#).

Persoonsgebonden metingen

Afhankelijk van de relevante blootstellingsroute wordt bij voorkeur gebruik worden gemaakt van luchtmetingen, metingen op de huid of [biologische monitoring](#).

Persoonsgebonden luchtmetingen

Voor metingen aan de persoon kan zowel actieve als passieve monsterneming worden toegepast. Bij actieve monsterneming wordt de lucht over een filter of door een adsorptiebuisje geleid. Aerosolen, gassen en dampen kunnen zo in de ademzone (binnen een straal van ca. 30 cm van de mond/neus) worden verzameld. Het gebruik van gaswasflesjes (impingers) is voor persoonsgebonden metingen niet handig omdat er vloeistof in het flesje zit die er uit kan lopen als de werknemer voorover buigt. Ook is er het risico van breuk. Veel gemakkelijker is het gebruik van diffusiebadges die vooral voor vluchtige organische stoffen zijn ontwikkeld. Praktijkmetingen laten evenwel zien dat uitkomsten van diffusiebadges niet altijd corresponderen met actieve monsterneming. Mogelijk leiden temperatuureffecten en de invloed van luchtstromingen rond het lichaam van de werknemer tot afwijkingen ten opzichte van de actieve monsterneming.

Metingen op de huid

Stoffen die weinig vluchtig zijn en waarvoor huidabsorptie een belangrijke opnameroute is, kan de besmetting van badges of pads op de huid een indicatie geven van de hoeveelheid die op de huid komt. Er is veel ervaring met het gebruik van deze methode voor het bepalen van de huidbesmetting met pesticiden en PAK. Alternatieven voor het gebruik van badges of pads zijn het uitvoeren van plakproeven (tape stripping) en het afwassen van contaminanten van het huidoppervlak met een geschikte vloeistof.

Biologische monitoring

In situaties waarin inwendig opname op basis van omgevingsmetingen of persoonsgebonden metingen niet wordt verwacht, blijkt dat stoffen soms toch worden opgenomen. Dit heeft vaak te maken met opname via routes die moeilijker zijn te onderzoeken zoals door absorptie via de huid of het maag-darmkanaal. Ook kunnen blootstellingsscenario's vaak ingewikkeld zijn als stoffen via contactoverdracht (bijvoorbeeld hand-mond contact) of als gevolg van slechte persoonlijke hygiëne worden opgenomen. Er zijn voorbeelden bekend waaruit blijkt dat stoffen na het werk bijvoorbeeld worden opgenomen tijdens het omkleden en douchen. Juist bij CMR-stoffen is het nuttig de inwendige blootstelling te bepalen in combinatie met bovengenoemde methoden waarbij de uitwendige blootstelling in kaart wordt gebracht. Als een metaboliet of adduct (een reactieproduct met DNA of een eiwit) als biomarker wordt gekozen, geeft biomonitoring ook inzicht in de mate waarin een stof biologisch beschikbaar is en wordt geactiveerd (Scheepers, in druk). Deze bioactivering is afhankelijk van de erfelijke eigenschappen, maar kan ook worden beïnvloed door gelijktijdige blootstelling aan stoffen die de biotransformatie veranderen (bijvoorbeeld co-expositie op de werkplek of gebruik van medicijnen). Voor veel CMR-stoffen zijn inmiddels biologische grenswaarden beschikbaar in

Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten (zie tabel 10). De Europese Unie kent ook een stelsel met dergelijke waarden (biological limit values, BLVs).

Tabel 10: Achtergrondwaarden en biologische grenswaarden voor CMR-stoffen.

Stof	Biomarker	Monsterneming	Grens-waarde	Bron	Achtergrondwaarde BIOMONECS	Opmerking
Aniline [62-53-3]	Aniline in urine	Einde werktijd	-	ACGIH 2008	29.1 µmol/mol	Niet kwantitatief
		Einde werktijd	1 mg/L	DFG 2000		
	Aniline uit hemoglobine in bloed	Einde werktijd	-	ACGIH 2008	-	Niet kwantitatief
		Einde werktijd	100 µg/L	DFG 2000	-	Mag meerdere werkdagen worden bepaald
	Para-aminofenol in urine	Einde werktijd	50 mg/L (achtergrond)	ACGIH 2008	-	Niet specifiek; niet kwantitatief
Arseen (elementair en wateroplosbare anorganische verbindingen)	Anorganisch arseen plus gemetyleerde metabolieten in urine	Einde werkweek	35 µg/L (achtergrond)	ACGIH 2008	20.4 µg/L; 23.0 µg/g creatinine	Exclusief gallium arsenide en arsine
Benzeen [71-43-2]	Benzeen in ademlucht	Einde werktijd	-	-	0.1 pmol/L	-
	S-phenylmercaptuur-zuur in urine	Einde werktijd	20 µg/g kreatinine (achtergrond)	ACGIH 2008	3.1 µmol/mol	
	t,t-muconzuur	Einde werktijd	500 µg/g kreatinine (achtergrond)	ACGIH 2008	0.26 mmol/mol	
1,3-Butadieen [106-99-0]	1,2-Dihydroxy4-(N-acetylcysteiny)taan in urine	Einde werktijd	2.5 mg/L (achtergrond)	ACGIH 2008	-	Semikwantitatief
	Mengsel van N-1 en N-2-(hydroxybutenyl)valine hemoglobine adducten	Einde werktijd (is niet kritisch)	2.5 pmol/g Hb	ACGIH 2008	-	Semikwantitatief

	in bloed					
Butylbenzylftalaat [85-68-7]	Mono-n-butylftalaat in urine	Einde werktijd	-	-	116 µg/L 146 µg/g kreatinine	-
	Mono-benzylftalaat in urine	Einde werktijd	-	-	29.7 µg/L; 28.0 µg/g kreatinine	-
Cadmium [7414-43-9]	Cadmium in urine	Niet kritisch	5 µg/g kreatinine (achtergrond)	ACGIH 2008	0.36 µg/L; 0.39 µg/g creatinine	
	Cadmium in urine	Niet kritisch	5 µg/L (achtergrond)	ACGIH 2008	-	
Chroom VI; wateroplosbare rook	Totaal chroom in urine	Einde werktijd aan het eind van de werkweek	25 µg/L	ACGIH 2008	0.39 µg/L 0.42 µg/g creatinine	
	Totaal chroom in urine	Einde werktijd aan het eind van de werkweek	10 µg/L	ACGIH 2008	0.39 µg/L 0.42 µg/g creatinine	
Cyclohexanol [108-93-0]	1,2-Cyclohexaandiol in urine	Einde werktijd aan het eind van de werkweek	-	ACGIH 2008	-	Niet specifiek, niet kwantitatief
	Cyclohexanol in urine	Einde werktijd aan het eind van de werkweek	-	ACGIH 2008	-	Niet specifiek, niet kwantitatief
Dichloormethaan [75-09-2]	Dichloormethaan in urine	Einde werktijd	0.3 mg/L	ACGIH 2008	-	DFG: Semikwantitatief
	Dichloormethaan in bloed	Einde werktijd	1 mg/L	DFG 2000	-	-

	CO Hb	Einde werktijd	5 %	DFG 2000	-	-
Diethylhexylftalaat [117-81-7]	5-oxo-MEHP ^a in urine	Einde werktijd	-	-	82,6 µg/L; 72,3 µg/g kreatinine	-
	MEHP ^a in urine	Einde werktijd	-	-	25,1 µg/L; 26,3 µg/g kreatinine	-
	5-hydroxy-MEHP ^a in urine	Einde werktijd	-	-	99,6 µg/L; 109 µg/g kreatinine	-
	5-carboxy-MEHP ^a in urine	Einde werktijd	-	-	142 µg/L; 152 µg/g kreatinine	-
2-ethoxyethanol (EGEE) en 2-ethoxyethyl acetaat (EGME)	2-ethoxyazijnzuur in urine	Einde werktijd aan het eind van de werkweek	100 mg/g kreatinine	ACGIH 2008	-	-
Ethyleen glycol monoethyl ether [110-80-5]	Ethoxyazijnzuur in urine	Einde werktijd	50 mg/L	DFG 2000	-	DFG: Voor meerdaagse blootstelling einde van enkele werkperiodes
Ethyleen glycol monobutyl ether en ethyleen glycol monobutyl ether acetaat [111-76-2 en 112-07-220]	Butoxyazijnzuur	Na enkele werkperiodes	100 mg/L	DFG 2000	-	-
Koolstofdisulfide [75-15-0]	2-Thiothiazolidine-4-carboxylzuur (TTCA) in urine	Einde werktijd	5 mg/g	ACGIH 2008	-	-
			4 mg/g	DFG 2000	-	-
Koolmonoxide [630-90-7]	Carboxyhemoglobine	Einde werktijd	3,5 % van hemoglobine (achtergrond)	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet specifiek
	Carboxyhemoglobine	Einde werktijd	5 % van	DFG 2000	-	-

			hemoglobine			
	Koolmonoxide in uitademingslucht	Einde werktijd	20 ppm (achtergrond)	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet specifiek
Lood [7439-92-1]	Lood in bloed	Niet kritisch	30 µg/100 ml ^a	ACGIH 2008, CDC 1991	-	Moeders in de vruchtbare leeftijd met lood-in- bloed-waarden > 10 µg/100 ml lopen risico een kind te baren met een gehalte > 10 µg/100 ml; als het gehalte lood in bloed bij het kind boven deze waarde blijft loopt het kind kans op een ontwikkelingsachterstand. De lood-in-bloed-waarde van deze kinderen moet nauwkeurig worden gevolgd en blootstelling aan lood uit het milieu dient te worden voorkomen.
			400 µg/L	-	-	300 µg/L (vrouwen < 45 j)
Methanol [67-56-1]	Methanol in urine	Einde werktijd	15 mg/L (achtergrond)	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet specifiek
			30 mg/L	DFG 2000	-	Voor meerdaagse blootstelling aan het eind van enkele werkperiodes
2-methoxyethanol (EMGE) [109-86-4] en 2-methoxyethylacetaat (EGMEA) [110-49-6]	2-methoxy azijnzuur in urine	Einde werktijd aan het einde van de werkweek	-	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet kwantitatief

Polycyclische aromatische koolwaterstoffen	1-hydroxypyreen in urine	Einde werktijd	-	ACGIH 2008	0.09 µmol/mol	ACGIH: Niet kwantitatief
Styreen [100-42-5]	Amandelzuur en fenylglyoxyzuur in urine	Einde werktijd	400 mg/g kreatinine	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet specifiek
			600 mg/g kreatinine	DFG 2000	-	DFG: Na enkele werkperiodes
	Sytreen in veneus bloed	Einde werktijd	0.2 mg/L	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet kwantitatief
Tetrachloorethyleen [127-18-4]	Tetrachloorethyleen in uitademingslucht	Voor aanvang van de laatste werkperiode van de werkweek	5 ppm	ACGIH 2008	1 pmol/L	-
	Tetrachloorethyleen in bloed	Voor aanvang van de laatste werkperiode van de werkweek	0.5 mg/L	ACGIH 2008	-	-
	Trichloorazijnzuur in urine	Einde werktijd op de laatste werkdag van de week	3.5 mg/L	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet kwantitatief; Niet specifiek
Tetrachloorkoolstof [56-23-5]	Tetrachloorkoolstof in bloed	Einde werkperiode	70 µg/L	DFG 2000	-	-
Tolueen [108-88-3]	Tolueen in ademlucht	Einde werktijd	-	-	1 pmol/L	-
	Tolueen in bloed	Einde werkperiode	1.0 mg/L	DFG 2000	-	-
	o-cresol in bloed	Einde werkperiode	3.0 mg/L	DFG 200	-	Voor meerdaagse blootstelling aan het eind van enkele werkperiodes

Trichloorethyleen [78-01-6]	Trichloorethyleen in uitademingslucht	Voor aanvang van de laatste werkperiode van de werkweek	-	ACGIH 2008	1 pmol/L	ACGIH: Niet kwantitatief
	Trichloorethyleen in bloed	Voor aanvang van de laatste werkperiode van de werkweek	-	ACGIH 2008	-	ACGIH: Semi-kwantitatief
	Trichloorethanol in bloed	Einde werktijd op de laatste werkdag van de week	0.5 mg/L	ACGIH 2008	-	Niet specifiek
	Trichloorazijnzuur in urine	Einde werktijd op de laatste werkdag van de week	15 mg/L	ACGIH 2008	-	ACGIH: Niet kwantitatief; Niet specifiek
1,1,1-Trichloorethaan [71-55-6]	1,1,1-Trichloorethaan in bloed	Na enkele werkperiodes, aan het begin van de volgende werkdag	550 µg/L	DFG 2000	-	-
Xylenen [1330-20-7]	Xyleen in ademlucht	Einde werktijd	-	-	1 pmol/L	-
	Xyleen in bloed	Einde werktijd	1,5 mg/L	DFG 2000	-	-
	Methylhippuurzuren in urine	Einde werktijd	1,5 g/g kreatinine	ACGIH 2008	-	-
			2 g/L	DFG 2000	-	-

^amono-(2-ethylhexyl)ftalaat;

3.4 Effectmeting

De gezondheidseffecten van mutagene en carcinogene stoffen worden meestal pas vastgesteld als de blootstelling al gedurende lange tijd heeft plaatsgevonden en de effecten inmiddels onomkeerbaar zijn geworden. In deze paragraaf zijn daarom alleen meetmethodes opgenomen die een rol kunnen spelen bij de primaire preventie van gezondheidseffecten door het bepalen van subklinische veranderingen. Dit zullen in de meeste gevallen zogenaamde *vroege effecten* zijn. Dat wil zeggen dat biologische veranderingen worden bepaald in de keten tussen oorzaak en effect, maar die echter niet onherroepelijk leiden tot schade: bijvoorbeeld een DNA-adduct of chromosoomschade die hersteld kan worden (zie 1.1). Deze eindpunten hebben een relatie met blootstelling, biologische beschikbaarheid en bioactivering. In enkele gevallen is ook een relatie tussen deze biomarkers en kanker in epidemiologisch onderzoek gevonden. In deze paragraaf zullen met name deze epidemiologisch gevalideerde biomarkers worden besproken.

Adducten

Adducten zijn additieproducten aan lichaamseigen macromoleculen (DNA, eiwit) die ontstaan door binding van een reactief tussenproduct aan bepaalde reactieve groepen in het macromolecuul. Als dit adduct chemisch stabiel is kan het worden gemeten in lichaamscellen met een celkern, zoals perifere witte bloedcellen die kunnen worden geïsoleerd uit bloed. Het adductgehalte geeft informatie over de inwendige dosis, biologische beschikbaarheid en biologische activering van stoffen en is daarmee een nuttige biomarker voor de blootstelling van een werknemer. In werknemers is het niet mogelijk adducten te bepalen in de organen waar de schade optreedt (doelorganen) zoals long, lever en nier. Er zijn wel vorderingen met het bepalen van adducten in de huid of in wangslim.

Adducten aan DNA

Op populatieniveau blijkt het DNA-adductgehalte ook geassocieerd te zijn met effecten zoals het risico op longkanker (Pelusso et al.,2005).

De meeste adducten worden herkend en verdwijnen binnen enkele uren tot dagen door reparatie door enzymen. Sommige specifieke adducten zoals die van PAK en sommige fosfotriesteradducten zijn langer (in de orde van maanden) in het lichaam aan te tonen (Scheepers et al.,2008).

Diverse typen DNA-adducten kunnen zeer gevoelig worden gemeten in witte bloedcellen met behulp van ³²P-postlabelling of met behulp van vloeistofchromatografie en massa-spectrometrie (LC-MS). Deze analysetechnieken zijn gevoeliger geworden waardoor het in bepaalde gevallen mogelijk is 1 adduct per 10 miljard nucleotiden te detecteren.

Adducten aan eiwitten

Voor eiwitadducten zijn net als voor DNA adducten relaties gevonden tussen het niveau van de biomarker en het kankerrisico (Veglia et al. 2008).

Voor eiwitadducten zijn geen herstelmecanismen aanwezig. Mits chemisch stabiel, is een eiwitadduct daarom aan te tonen zolang het eiwit in het lichaam circuleert. Voor plasma-eiwitten is dit ongeveer een maand. Voor hemoglobine-eiwitten komt de levensduur overeen met de levensduur van de rode bloedcel (4 maanden). Hiermee geeft het adductgehalte dus niet alleen informatie over recente blootstelling, maar ook over blootstelling die al weken tot maanden eerder heeft plaatsgevonden.

Eiwitadducten kunnen gevoelig worden gemeten in bloed of bloedfracties met behulp van vloeistof- of gaschromatografie in combinatie met massaspectrometrie of met behulp van immunochemische technieken.

Het onderzoek naar eiwitadducten gaat ook in de richting van eiwitten die heel lang in het lichaam circuleren, zoals bijvoorbeeld histonen die voorkomen in de celkern (Scheepers et al.,2008).

Cytogenetische schade

Chromosoomschade zoals aberraties (breuken), uitwisseling van stukjes DNA tussen de beide DNA strengen (sister chromatid exchange) en andere vormen van schade (micronuclei en Comets) zijn biomarkers voor biochemische effecten, die geïnduceerd kunnen zijn door de blootstelling aan CMR-stoffen.

Deze effecten kunnen niet zondermeer als schadelijk worden bestempeld. In een individu hoeft de aanwezigheid van dit soort genetische schade niet te leiden tot het ontstaan van kanker omdat het lichaam beschikt over een hele batterij herstelmechanismen (zie hieronder). Een belangrijke reden om toch naar deze eindpunten te kijken, is dat ze op populatieniveau mogelijk een indicatie geven van het kankerrisico. Dit is in epidemiologisch onderzoek bijvoorbeeld aangetoond voor *chromosoom-aberraties* (Norppa et al.,2006, Hagmar et al.,1994).

Het is denkbaar dat cytogenetische schade die optreedt in ei- of spermacellen gevolgen kan hebben voor de vruchtbaarheid en ook zou kunnen leiden tot aangeboren afwijkingen. Hierover is nog weinig bekend.

Bovengenoemde testen kunnen gedaan worden op basis van bloedmonsters, waaruit de witte bloedcellen zijn geïsoleerd. Voor het uitvoeren van de test is veel deskundigheid vereist die niet voor al deze markers in Nederland beschikbaar is. Daarnaast blijkt dat effecten vaak pas bij relatief hoge of zeer hoge blootstelling worden gevonden. Op dit moment worden de meeste studies gedaan in Centraal en Oost Europa en in Azië.

Een belangrijk probleem bij de interpretatie van deze biomarkers is dat informatie over de stoffen of producten die deze schade hebben veroorzaakt niet is af te leiden uit de testuitslagen. Daarom kan dit onderzoek alleen nuttige informatie opleveren in goed gestandaardiseerde studies, waarin een werknemers op groepsbasis worden vergeleken met een controlegroep. En ook dan blijven er onzekerheden bestaan over een oorzakelijk verband tussen de blootstelling aan CMR-stoffen en het optreden van deze effecten.

Gevoeligheid voor mutagene stoffen

Het kwantificeren van chromosoombreuken kan ook gebruikt worden als een indirecte maat voor DNA herstelcapaciteit. Deze capaciteit wordt ook wel *mutageen-sensitiviteit* genoemd en is sterk genetisch bepaald. De mutageen-sensitiviteit is daarmee een belangrijke individueel bepaalde risicofactor in het ontstaan van kanker (Wu et al.,2005).

Genexpressie

De blootstelling aan CMR-stoffen kan leiden tot veranderingen in de expressie van genen die een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van kanker, bij de ontwikkeling van geslachtscellen of tijdens de groei van het ongeboren kind. Met behulp van nieuwe technieken is het mogelijk te kijken naar patronen van genexpressie. Er zijn al enkele wetenschappelijke studies verricht waarin veranderende expressiepatronen in voor kanker belangrijke genen zijn gevonden.

Tijd tot zwangerschap

Voor reproductietoxische stoffen zijn er verschillende mogelijkheden voor het meten van effecten van omgevingsfactoren. Een veel gebruikte functionele maat om de vruchtbaarheid te kwantificeren is de *tijd tot zwangerschap* (time to pregnancy, TTP). De verdeling van de TTP binnen een populatie is een goede maat voor de vruchtbaarheid van deze populatie. Deze informatie is gemakkelijk te verzamelen in vragenlijstonderzoek en doorgaans voldoende betrouwbaar (Jensen et al.,2006). In de TTP komen een aantal biologische processen samen van zowel de moeder als de vader. Er moeten extra gegevens bij de vrouw en de man worden verzameld om oorzaken van afwijkingen in deze uitkomstmaat te kunnen achterhalen.

Zaadkwaliteit

Er zijn verschillende kenmerken van zaadcellen die kunnen worden gebruikt om de kwaliteit van het ejaculaat te beoordelen. De belangrijkste zijn: volume van het ejaculaat (ml), sperma concentratie (aantal zaadcellen in miljoenen per ml), percentage zaadcellen met normale morfologie en het percentage zaadcellen met normale beweeglijkheid. Morfologie en motiliteit moeten op het oog worden beoordeeld, hetgeen kan leiden tot systematische verschillen tussen de waarnemingen van verschillende onderzoekers. Er zijn grote verschillen tussen individuen, maar er treedt ook aanzienlijke variatie in spermakwaliteit op in de tijd (seksuele activiteit, duur van onthouding, beroep, leeftijd, ziekte, medicatie, voeding, roken, stress en seizoenseffecten op het moment dat het monster wordt verzameld). De bereidheid om ejaculaat te verzamelen is meestal niet hoger dan 40 – 60 % van de onderzoeks populatie (Jensen et al.,2006).

Andere eindpunten

Er zijn nog meer mogelijkheden om het verloop en de uitkomst van de zwangerschap te registreren zoals de functie van de ovaria, het optreden van miskramen, aangeboren afwijkingen of ontwikkelingsstoornissen, afwijkingen van het geboortegewicht, vroeggeboorte en doodgeboorte.

4. Wetgeving

Het overzicht van wetteksten is grotendeels gebaseerd op de specificatie van wettelijke bepalingen zoals weergegeven in de Arbo Informatiebladen no. 6 en no. 12 (Zwawierko, 2005; Paul, 2005). Een goed overzicht van wetgeving over [kankerverwekkende en mutagene stoffen](#) en over [reprotoxische stoffen](#) op Arboportaal.

4.1 Arbowet

Artikel 3: Arbobeleid

Artikel 5: Inventarisatie en evaluatie van risico's

Artikel 8: Voorlichting en onderricht

4.2 Arbobesluit

4.2.1 Kankerverwekkende stoffen en processen

Sinds 2002 vallen kankerverwekkende stoffen en processen alsmede mutagene stoffen onder de algemene regelgeving over 'Gevaarlijke stoffen'. Hiermee is ook de regeling over vinylchloride monomeer komen te vervallen. In het Arbobesluit staan nog wel een aantal verbodsbepalingen. Afdeling 2 gaat in zijn geheel over aanvullende voorschriften voor kankerverwekkende of mutagene stoffen en kankerverwekkende processen. Voor de letterlijke tekst wordt verwezen naar [overheid.nl](#) (zoeken op 'kankerverwekkende stoffen' of 'zwangerschap' in de tekst).

Benzeen

Het gebruik van producten die een concentratie van 1 % of hoger bevatten, zijn niet toegestaan, tenzij dit gebeurt in een gesloten systeem. Benzeen mag wel worden gebruikt bij andere toepassingen dan als oplosmiddel, reinigingsmiddel of verdunningsmiddel.

Asbest

Voor deze verbodsbepaling wordt verwezen naar het dossier over [asbest](#).

Zandsteen en zandstralen

Voor deze verbodsbepaling wordt verwezen naar het dossier over [kwarts](#).

Andere verboden stoffen

De productie en het gebruik van de volgende stoffen is verboden:

- Propaansulton
- 2-naftylamine inclusief zouten
- 4-aminobifenyl inclusief zouten
- Benzidine inclusief zouten
- 4-nitrobifenyl inclusief zouten

Specifieke eisen voor mutagene en carcinogene stoffen

In Arbobesluit gelden verder specifieke eisen ten aanzien van mutagene en kankerverwekkende stoffen en processen:

- Artikel 4.2a Nadere voorschriften risico-inventarisatie en –evaluatie, aanvullende registratie
- Artikel 4.10 Arbeidsgezondheidskundig onderzoek, dossiers en registratie
- Artikel 4.11 Definities
- Artikel 4.13 Nadere voorschriften risico-inventarisatie en –evaluatie
- Artikel 4.15 Lijst van werknemers
- Artikel 4.16 Grenswaarden
- Artikel 4.17 Voorkomen van blootstelling: vervangen

- Artikel 4.16 Doeltreffende beheersing van de blootstelling aan kankerverwekkende stoffen door gebruik van ademhalingsbeschermingsmiddelen
- Artikel 4.19 Informatie voor werknemers bij het werken met kankerverwekkende en mutagene stoffen
- Artikel 4.20 Hygiënische beschermingsmaatregelen
- Artikel 4.23 Uitvoering en inhoud van onderzoek

4.2.2 Reprotoxische stoffen

In het Arbobesluit gelden verder specifieke eisen ten aanzien van specifieke risico's:

- Artikel 1.1 Definities algemeen, lid 5b en 5c
- Artikel 1.41 Inventarisatie en evaluatie
- Artikel 1.42 Organisatie van de arbeid
- Artikel 3.48 Rustruimten
- Artikel 4.2a Nadere voorschriften risico-inventarisatie en –evaluatie, aanvullende registratie
- Artikel 4.13 Nadere voorschriften risico-inventarisatie en –evaluatie
- Artikel 4.108 Lood: Tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding mag niet worden gewerkt met loodwit, metallisch lood en zijn ion-verbindingen.

4.3 Arboregelingen

4.3.1 Kankerverwekkende stoffen en processen

Grenswaarden

De lijst met grenswaarden voor kankerverwekkende stoffen en processen (zie tabel 9a en b) staat in bijlage XIII (Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Staatscourant van 22 april 2008)

Definities

Op grond van EU-regels worden in alle lidstaten dezelfde definities gebruikt voor kankerverwekkende en mutagene stoffen.

- Enkelvoudige stof
Dit is een stof die is ingedeeld in categorie 1 of 2 volgens bijlage VI van de richtlijn 67/548/EG of in bijlage 1 van richtlijn 2004/37/EG. Stoffen die hieronder vallen zijn opgenomen in de Nederlandse lijst van kankerverwekkende stoffen en processen (zie tabel 1a van dit kennisdossier).
- Meervoudige stof (mengsel of preparaat)
Dit zijn een of meer enkelvoudige stoffen (zie hierboven) waarvoor geldt dat het gaat om:
 - > 0.02 v % in een gasvormig mengsel
 - > 0.1 w % in een vloeibaar of vast mengsel

Er wordt van een kankerverwekkend proces (zie tabel 1b van dit kennisdossier) gesproken als bij een proces kankerverwekkende stoffen kunnen vrijkomen op grond van bijlage 1 van EU richtlijn 2004/37/EG of op grond van een classificatie door de Gezondheidsraad.

Aanwijzing kankerverwekkende processen

In artikel 4.20c zijn per 1 mei 2000 drie processen aangewezen als kankerverwekkende processen.

Dit zijn processen waarbij de volgende mengsels van stoffen vrijkomen:

- Dieselmotoremissies (zie [dossier fijnstof](#))
- een mengsel van N-[3-hydroxy-2-(2-methylacryloylaminomethoxy)propoxymethyl]-2-methylacrylamide en N-[2,3-bis-(2-methylacryloylaminomethoxy)propoxy-methyl]-2-methylacrylamide en methacrylamide en 2-methyl-N-(2-methylacryloylaminomethoxymethyl)acrylamide en N-(2,3 dihydroxypropoxy-methyl)-2-methylacrylamide, of;
- C.I. Basic Violet 3 met 0,1% of meer Michlers keton.

Recirculatie

Sinds 2004 is hergebruik van lucht die kankerverwekkende stoffen bevat niet langer verboden (artikel 4.18): Lucht mag worden gerecirculeerd zolang het gehalte van de kankerverwekkende stof 10 % van de grenswaarde niet overschrijdt (zie sectie 8.1.2 van dit kennisdossier)

Beleidsregels

De volgende beleidsregels zijn van toepassing op kankerverwekkende en mutagene stoffen:

- Beleidsregel 4.18 -1 Doeltreffende beheersing van blootstelling aan kankerverwekkende stoffen
- Beleidsregel 4.18 -2 Voorkoming of beperking van blootstelling aan kankerverwekkende stoffen en schadelijk geluid bij de APK-keuring van dieselmotoren
- Beleidsregel 4.18 -3 Gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen bij overschrijding van de grenswaarde bij werkzaamheden met asbest en asbesthoudende producten
- Beleidsregel 4.18 -4 Doeltreffende beheersing van blootstelling aan kristallijn, respirabel kwarts in de bouw
- Beleidsregel 4.18 -5 Doeltreffende beheersing van de blootstelling aan cytostatica in Ziekenhuizen
- Beleidsregel 4.19 Informatie voor werknemers bij het werken met kankerverwekkende en mutagene stoffen
- Beleidsregel 4.60 Het be- en verwerken van zandsteen en monumenten.

4.3.2 Reproductietoxische stoffen

Beleidsregels

De volgende beleidsregels zijn van toepassing op kankerverwekkende en mutagene stoffen:

- Beleidsregel 1.42 Organisatie van de arbeid van zwangere werknemers en werknemers tijdens de lactatie
- Beleidsregel 8 Voorlichting in en onderricht aan zwangere werknemers en werknemers tijdens de lactatie

4.4 Overige nationale wetgeving

Onderstaande wetgeving heeft direct of indirect gevolgen voor werkzaamheden met CMR-stoffen:

Wet milieugevaarlijke stoffen

Binnen deze wet zijn de volgende besluiten en regels over verpakking van belang:

- Verpakking en aanduiding milieugevaarlijke stoffen en preparaten
- Nadere regels 'verpakking en aanduiding milieugevaarlijke stoffen

Arbeidstijdenwet

Deze wet bevat een aantal regels met betrekking tot zwangerschap, bevalling en lactatie:

Artikel 4.5: Arbeid en zwangerschap

Artikel 4.6: Bevalling

Artikel 4.7: Arbeid na bevalling

Artikel 4.8: Voedingsrecht

Ziektewet

Artikel 29 en 29a

Burgerlijk Wetboek

Artikel 7:629

Artikel 7:667, lid 8

Artikel 7:670, lid 2 en 7

Wet arbeid en zorg

Hoofdstuk 3 en 6

4.5 Europese wetgeving

Voor het zoeken naar en binnen onderstaande richtlijnen kunt u gebruik maken van [EU Lex](#).

Bescherming van werknemers

De bescherming van werknemers is geregeld in Richtlijn 2004/37/EG (29 april 2004).

Algemene richtlijn voor gevaarlijke stoffen

Wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen met betrekking tot de indeling, verpakking en etikettering van gevaarlijke stoffen staan in Richtlijn 67/548/EEG (27 juli 1967). Deze richtlijn is in de loop van de tijd voortdurend aangepast aan nieuwe inzichten.

Algemene preparaten richtlijn

Deze richtlijn bevat soortgelijke bepalingen als de algemene gevaarlijke stoffenrichtlijn maar dan voor preparaten (Richtlijn 99/45/EG, 31 mei 1999).

Veiligheids- of gezondheidssignalering

Deze richtlijn bevat minimumvoorschriften voor de veiligheids- en gezondheidssignalering (Richtlijn 92/58/EEG)

Informatie gevaarlijke preparaten

De richtlijn gaat over de wijze waarop informatie over gevaarlijke preparaten in een systeem wordt bijgehouden (Richtlijn 93/112/EEG, 10 december 1993).

Lijst van stoffen en processen

De bescherming van werkneemsters in de zwangerschap, na de bevalling en tijdens de borstvoeding is geregeld in Richtlijn 92/85/EEG (19 oktober 1992). Vanuit deze richtlijn wordt in Bijlage I weer doorverwezen naar andere richtlijnen, waarvan er twee gaan over gevaarlijke stoffen (Richtlijn 67/548/EEG en 90/394/EEG). In Richtlijn 92/85/EEG heeft de EU een niet-limitatieve lijst van agentia, procedés en arbeidsomstandigheden met gezondheidsrisico's gepubliceerd. Deze lijst is hieronder aangevuld met andere stofspecifieke bepalingen (in 93/21/EEG en 90/394/EEG) Met betrekking tot stoffen worden de volgende factoren gespecificeerd:

Risico's voor zwangere vrouwen:

- Stoffen met R40, R45, R4, R60, R61, R62, R63 en R64 (93/21/EEG)
- Vervaardiging van auramine (90/394/EEG)
- Werkzaamheden waarbij men wordt blootgesteld aan polycyclische aromatische koolwaterstoffen aanwezig in route, teer, pek, dampen of stof met steenkool (90/394/EEG)
- Werkzaamheden waarbij met wordt blootgesteld aan stof, dampen of nevels die vrijkomen bij roosting en elektroraffinage van nikkelsteen (90/394/EEG)
- Procédé met sterk zuur bij de fabricage van isopropylalcohol (90/394/EEG)
- Kwik en kwikderivaten (92/85/EEG)
- Antimitotische geneesmiddelen. Dit zijn geneesmiddelen die de mitose remmen of verhinderen zoals paclitaxel (taxol) (92/85/EEG)
- Koolmonoxide (92/85/EEG)

Risico's voor zwangere vrouwen en voor vrouwen tijdens het geven van borstvoeding:

- Lood en loodderivaten, voor zover deze agentia door het menselijk organisme kunnen worden geabsorbeerd (92/85/EEG)

5. Beleid

5.1 Arboconvenanten

In een aantal convenanten zijn afspraken gemaakt over omgaan met gevaarlijke stoffen. De teksten van deze convenanten zijn [hier](#) te vinden. Hieronder worden enkele voorbeelden van afspraken gegeven.

Cytostatica en anesthesiegassen

De [academische ziekenhuizen](#) hebben onderling afspraken gemaakt over hoe veilig te werken met cytostatica en anesthesiegassen.

Kwartsstof

Binnen de bouw zijn er afspraken gemaakt over het werken met [kwartsstof](#)

Oplosmiddelen

In de [meubelindustrie](#) zijn afspraken gemaakt over het werken met oplosmiddelen. Ook de [Vereniging van Verf- en Drukinktfabrikanten](#) heeft een arboconvenant afgesloten over oplosmiddelen.

5.2 CAO-afspraken

In sommige CAO's zijn passages opgenomen over het omgaan met chemische stoffen. Over het algemeen gaat het over verwijzingen naar wettelijke voorschriften. Bij het bepalen van acties op het gebied van chemische stoffen is het aan te raden de CAO te raadplegen. De letterlijke teksten van CAO's zijn [hier](#) te downloaden.

5.3 Branche-afspraken

Er kunnen afspraken op brancheniveau worden gemaakt bijvoorbeeld over onderzoek naar de blootstelling en risico's van CMR-stoffen. Deze afspraken vragen echter, gelet op de verschillen in de branches, elk om een geheel eigen aanpak. Het ligt voor de hand dat het maken van afspraken op bedrijfsniveau minder moeilijkheden zal geven dan het maken van dezelfde afspraken op brancheniveau, gezien het verschil in complexiteit tussen de twee niveaus. Het is aan te bevelen om in het geval van afspraken op brancheniveau in ieder geval een dusdanig raamwerk van afspraken te formuleren dat een aantal zaken vastgelegd zijn. Hierbij gaat het om onderwerpen als: de doelstelling(en) van het onderzoek, de uitvoerende instantie, de planning, de financiering en wat gaat gebeuren met de resultaten. Indien mogelijk kan op bedrijfsniveau een verder invulling aan dit raamwerk worden gegeven.

Een voorbeeld van een afspraak binnen een branche is een verbod op de toepassing van steenkoolteer bereid uit steenkolen binnen de bouw. Dit heeft vooral gevolgen voor de wegenbouw waar teer in de vorige eeuw werd toegepast als hechtmiddel op de toplaag, voordat split wordt gestrooid. Tegenwoordig worden alleen nog producten verwerkt op basis van olie (o.a. bitumen). In de jaren '80 van de vorige eeuw werd koolteer nog gebruikt op polderwegen en dijken. Een andere toepassing van teer is de (inmiddels uitgefaseerde) toepassing van creosoot als houtverduurzamingsmiddel.

5.4 Standaardisatie en normalisatie

Voor CMR-stoffen gelden dezelfde standaarden en normen als voor de meeste andere stoffen, met betrekking tot bijvoorbeeld het meten van blootstelling (EN 689 en EN 481).

5.5 Certificering

Voor vragen rondom classificatie van stoffen en vragen over de gezondheidsrisico's voor werknemers van stoffen waarvoor geen grenswaarden bekend zijn, kan advies worden ingewonnen bij toxicologen. Binnen dit beroep beschikken personen met kennis over gezondheidsrisico's van stoffen over een Europees certificaat 'European Registered Toxicologist (ERT)' dat is verleend onder auspiciën van [Eurotox](#). De belangen rond certificering worden in Nederland behartigd door de [Nederlandse Vereniging voor Toxicologie](#). Toxicologen zijn werkzaam bij universiteiten, RIVM, grote chemiebedrijven en bij verschillende adviesorganisaties.

6. Beheersmaatregelen

Voor de beheersing van de gezondheidsrisico's voor CMR-stoffen wordt de arbeidshygiënische strategie gevolgd. In dit hoofdstuk zullen een aantal verfijningen van deze aanpak worden toegelicht, waaronder extra eisen ten aanzien van bijvoorbeeld ventilatie en extra eisen aan de doeltreffendheid van de beheersmaatregelen.

Doeltreffendheid

Er is van doeltreffende beheersing van het risico geen sprake zolang (Zawierko, 2005):

- De grenswaarde overschreden wordt;
- Er technische mogelijkheden zijn om de blootstelling nog verder te verlagen volgens het ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principe
- Zolang er nog huidcontact met de stof mogelijk is (CMR-stoffen met een van de volgende R- en/of S-zinnen: R21, R24, R27, R35, R38, R43, S36 en S37).
- Zolang er nog oogcontact met de stof mogelijk is (CMR-stoffen met een van de volgende R- en/of S-zinnen: R34, R35, R36 R41, S39)

Deze interpretatie van 'doeltreffende beheersing' wordt gegeven in beleidsregel 4.18 voor mutagene en carcinogene stoffen, maar het lijkt verstandig deze beleidsregel ook toe te passen op reproductietoxische stoffen.

6.1 Arbeidshygiënische strategie

6.1.1 Bronmaatregelen

Er worden verschillende bronmaatregelen onderscheiden:

- Eliminatie of substitutie
- Gesloten systeem
- Beperken van de emissie
- Bronafzuiging

Eliminatie of substitutie

Vanwege de ernstige en meestal irreversibele effecten van CMR-stoffen moet de afweging over mogelijke eliminatie van producten die CMR-stoffen bevatten zorgvuldig worden gemaakt. Soms is het mogelijk CMR-stoffen uit producten te weren, zoals benzeen uit oplosmiddelmengsels. Het kan nodig zijn voor een bepaald type product een andere leverancier te benaderen.

Zeker als de CMR-stof als verontreiniging in een industrieel product aanwezig is (soms zelfs met een gehalte onder de rapportagegrens van 0.1 %!), is kan overleg met de producent of leverancier leiden tot aanpassingen in het product.

Voor producten die worden gerecycled is het van belang alert te blijven op de aanwezigheid van sporen CMR-stoffen, zoals methanol als verontreiniging in technische alcohol en benzeen in gerecyclede schoonmaakmiddelen op basis van alifatische en aromatische koolwaterstoffen.

Ook de mogelijkheid van vervanging van een CMR-stof door een minder schadelijke stof moet worden onderzocht. In laboratoriumtoepassingen is hiermee het gebruik van CMR-stoffen als benzeen en koolstofdисульфide te vermijden.

Gesloten systeem

Met een gesloten systeem wordt een gesloten procesinstallatie bedoeld die het vrijkomen van CMR-stoffen op de werkplek voorkomt. Let op dat ook bij een dergelijke installatie soms blootstelling kan optreden, bijvoorbeeld bij het nemen van monsters, bij het spoelen als onderdeel van een productwissel of voor andere onderhoudswerkzaamheden.

Beperken van de emissie

Voor alle toxische stoffen maar voor CMR-stoffen in het bijzonder, geldt dat beperking van de hoeveelheid aanwezige en gebruikte stoffen een belangrijke strategie is om de blootstelling te verminderen.

6.1.2 Technische maatregelen

Bronafzuiging

Is het vrijkomen van CMR-stoffen tijdens het productieproces niet te voorkomen, dan is het afzuigen van de emissies aan de bron geboden. Het afvoeren van deze stoffen naar buiten is voor de werknemers de beste oplossing, maar dit kan soms stuiten op bezwaren van milieuregelgeving.

Behandeling van de emissies door filtering van stofdeeltjes of adsorptie van gassen en dampen is dan de aangewezen weg. Bronafzuiging is effectiever dan ruimteafzuiging. Als bronafzuiging niet voldoende effectief is kan een combinatie van bron- en ruimteafzuiging nodig zijn (zie hieronder).

Ventilatie en recirculatie

Ruimteventilatie kan het beste worden toegepast in combinatie met bronafzuiging. De afgevoerde lucht moet dan worden gefilterd of gezuiverd en mag alleen onder strikte voorwaarden opnieuw worden gebruikt voor *recirculatie*. Het recirculeren van afgezogen lucht is gezien de risico's van CMR-stoffen niet wenselijk, tenzij kan worden aangetoond dat de concentratie op de werkvloer ver onder de grenswaarde blijft.

Volgens de wet mogen stoffen alleen worden teruggevoerd in de ruimte als kan worden aangetoond dat de concentratie in deze ruimte ten hoogste 10 % bedraagt van de grenswaarde voor die stof (zie 6.7 van dit dossier). Hiervoor kan een publieke grenswaarde worden gehanteerd, maar ook een door de producent of branche vastgestelde private of bedrijfsgrenswaarde.

Deze eisen gelden voor mutagene, carcinogene en sensibiliserende stoffen met de volgende R-zinnen:

- R42 – kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing
- R43 – kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid
- R45 – kan kanker veroorzaken
- R46 – kan kanker veroorzaken bij inademing
- R49 – kan erfelijke genetische schade veroorzaken

Het lijkt verstandig om een dergelijke redenering ook te volgen bij reproductietoxische stoffen (hoewel dit niet in het arbobesluit is opgenomen).

Aparte werkruimte

Het concentreren van handelingen met CMR-stoffen op één afdeling of in één ruimte kan de risico's van blootstelling inperken. Alle technische voorzieningen kunnen dan in deze ruimte worden aangebracht. Dit geldt o.a. voor een systeem van onderdruk voor die ruimten waar CMR-stoffen aanwezig zijn of vrijkomen. Bij de toegang naar deze ruimten kunnen voorzieningen voor persoonlijke hygiëne worden aangebracht zoals sluisen met voorzieningen voor omkleeden en douchen (zie hieronder).

Gevarezone

De ruimte waar met mutagene en kankerverwekkende stoffen gewerkt wordt, moet worden aangeduid als gevarezone met een bord met een doodshoofd met daaronder de tekst "Kankerverwekkende stoffen – verboden voor onbevoegden". In deze zone is eten en drinken niet toegestaan. In deze 'blootstellingszone' moeten de vereiste kleding en beschermingsmiddelen worden gedragen. Deze middelen mogen niet meegenomen worden buiten deze zone.

Wasgelegenheid

Om te voorkomen dat besmetting met CMR-stoffen naar huis wordt meegenomen moet de werknemer eventuele lichaamsbesmetting kunnen afwassen in een daarvoor geschikte was- en doucheruimte

Kledingberging

Bij het uitvoeren van werkzaamheden waarbij direct contact met CMR-stoffen niet is uit te sluiten moet werkkleding worden gedragen. Kleding waarin gewerkt is mag niet mee naar huis worden genomen. De kleding wordt op het werk opgeborgen in een aparte kast en moet met enige regelmaat worden gereinigd (afhankelijk van de intensiteit van het gebruik) in het bedrijf of door een wasserij. Privékleding moet gescheiden worden bewaard. De omkleedruimte moet zo zijn ingericht en georganiseerd dat kruisbesmetting wordt voorkomen.

Toiletten en urinoirs

Deze voorzieningen moeten vanuit de werkruimte gemakkelijk bereikbaar zijn en er moeten voorzieningen aanwezig zijn om de handen te wassen.

Ruimte voor zwangere vrouwen en moeders

Er moet een ruimte beschikbaar zijn waar een zwangere werkneemster kan rusten en waar een moeder in alle rust moedermelk kan kolven. Ten aanzien van het werken met CMR-stoffen is het voor

het kolven van belang dat de werkneemster in de gelegenheid wordt gesteld om voldoende persoonlijke hygiëne te betrachten, zoals omkleden en douchen. Als deze ruimte niet beschikbaar kan worden gesteld, moet de moeder in de gelegenheid worden gesteld om haar kind thuis te voeden of thuis de moedermelk te verzamelen. Tijdens het geven van borstvoeding kunnen CMR-stoffen het kind bereiken, niet alleen via de moedermelk maar ook door huid-huid en/of huid-mondcontact (Scheepers et al., in press).

Calamiteiten

Er wordt een inschatting gemaakt van calamiteiten die mogelijk kunnen optreden. Door technische maatregelen en instructies wordt gestreefd naar het voorkómen van onbeheersbare situaties. Medewerkers weten wat zij moeten doen bij een onverwachte situatie waarbij CMR-stoffen vrijkomen. Er is een ontruimingssignaal en een ontruimingsplan. Dit wordt geoefend. Tijdens een incident worden sommige afspraken zoals betreding van werkruimtes door bijvoorbeeld hulpverleners tijdelijk opgeschort.

Denk bij de preparatie aan de volgende zaken (Zawierko, 2005, Scheepers et al., 2007):

- De medewerker die het incident ontdekt waarschuwt directe collega's en slaat alarm volgens de voorgeschreven procedure (telefonisch of bijvoorbeeld door een brandmelder in te schakelen). Via de receptie of portier wordt een deskundige ingeschakeld. Zo nodig wordt onmiddellijk hulp van buiten ingeroepen (112 bellen).
- Beslis meteen over de noodzaak tot ontruiming en bekijk de mogelijkheid om het incident te beperken, zoals het dichtdraaien van een gaskraan of andere afsluiter. Beoordeel of daarvoor extra persoonlijke beschermingsmiddelen nodig zijn.
- Probeer zo snel mogelijk te ontsmetten als wanneer sprake is van huidcontact. Verwijder eerst alle besmette kleding en sieraden (luchtdicht verpakken in een plastic zak). Ontsmet in principe altijd met lauwwarm water om onderkoeling te voorkomen, bijvoorbeeld onder een douche. Verleen eerste hulp aan de slachtoffers.
- Geef informatie aan hulpverleners en ziekenhuis over de toedracht van het incident
- Geef documenten zoals productveiligheidsbladen, etiket of lege verpakkingen mee met het slachtoffer als het slachtoffer wordt overgebracht naar het ziekenhuis.
- Geef ook telefonisch informatie door aan het ziekenhuis zoals de naam van een gevaarlijke stof, het UN- of CAS-nummer en informatie over de samenstelling van een industrieel product. Geef de naam van een contactpersoon van het bedrijf door.
- Geef informatie door over hoogte en duur van blootstelling en de vermoedelijke opnameroute. Geef ook een nauwkeurige beschrijving van de waargenomen gezondheidsklachten.

6.1.3 Organisatorische maatregelen

Arbeidsomstandighedenbeleid

Zoals vastgelegd in artikel 3 lid 1 van de Arbowet zal elke werkgever voor het werken met CMR-stoffen een duidelijk beleid moeten voeren, waarin de arboprofessional een taak heeft.

Een zwangerschapsbeleid gaat over de risico's voor (Paul, 2005):

- de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen;
- de zwangere werkneemster;
- het ongeboren kind;
- de werkneemster in de periode na de bevalling en tijdens borstvoeding;
- de borstvoeding en de zuigeling.

Informatie over zwangerschap

Informatie die de werkneemster moet verstrekken (Paul, 2005):

- Informatie over de zwangerschap (uitgerekende datum van de bevalling)
- Het moment van opnemen van het zwangerschaps- en bevallingsverlof van 16 weken
- Het moment van bevalling
- Het geven van borstvoeding en eventueel kolven van moedermelk

Voorlichting

Voorlichting wordt gegeven op tenminste drie momenten:

- Bij indiensttreding
- Binnen twee weken na melding van de zwangerschap

- Vlak voor aanvang van het zwangerschapsverlof

Bij indiensttreding

Als nieuwe werknemers aan de slag gaan op een afdeling waar met CMR-stoffen wordt gewerkt, is goede voorlichting al bij indiensttreding vereist. Dit betreft uitleg over wat de verschillen zijn tussen mutagene en kankerverwekkende stoffen en processen, maar ook aandacht voor stoffen die invloed hebben op de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen en beiden krijgen uitleg over de mogelijke risico's van stoffen voor de vruchtbaarheid. Vrouwen én mannen met een kindervens kunnen zich melden. Als in het werk risico's voor de vruchtbaarheid aanwezig (kunnen) zijn, worden maatregelen getroffen om deze blootstelling te voorkomen. Aan vrouwen wordt bovendien uitleg gegeven over het zwangerschapsbeleid met daarin de beheersmaatregelen. De werkneemster wordt gevraagd haar zwangerschap in een zo vroeg mogelijk stadium te melden.

Na melding van de zwangerschap

Op het moment dat een werkneemster melding maakt van zwangerschap wordt aanvullend binnen twee weken voorlichting gegeven over de mogelijke risico's van het werken met CMR-stoffen en de mogelijkheid van (tijdelijk) vervangend werk.

Voor aanvang van het zwangerschapsverlof

Vlak voor de aanvang van het zwangerschapsverlof wordt voorlichting gegeven over de mogelijkheid dat de moeder tijdens de periode van lactatie haar moedermelk kolft en de voorzieningen die de werkgever daarvoor beschikbaar heeft. Ook wordt de werkneemster hierbij geïnformeerd over het belang van persoonlijke hygiëne tijdens het kolven van de moedermelk

Privacy

Kindervens en zwangerschap behoren tot het domein van de privacy van werknemers. Werknemers kunnen niet verplicht gesteld worden deze informatie met anderen te delen. Juist daarom is het van groot belang dat de betrokkenen goed op de hoogte zijn van de mogelijke risico's van het werken met CMR-stoffen. Dit bewustzijn kan worden vergroot in de voorlichting.

Opleiding

Het uitvoeren van bepaalde werkzaamheden buiten de reguliere werktijden kan het aantal personen dat wordt blootgesteld sterk beperken. Als bronmaatregelen niet mogelijk zijn kunnen deze risico-handelingen door een beperkt aantal goed getrainde personen wordt uitgevoerd.

Maatregelen

In de wet- en regelgeving worden vier niveaus van maatregelen onderscheiden (Paul et al.,2005):

- wegnemen van gevaren
- tijdelijk aanpassen van de arbeid of van de werk- en rusttijden
- tijdelijk geven van andere arbeid
- tijdelijk vrijstellen van het verrichten van arbeid

Net als bij het hanteren van de arbeidshygiënische strategie mag een werkgever pas uitwijken naar een lager niveau als de maatregelen op het hogere niveau niet mogelijk zijn met inachtneming van het redelijkerwijs principe. Hieronder wordt verstaan dat hierbij ook economische, operationele en technische aspecten worden meegewogen.

Wegnemen van gevaren

Voor deze maatregel wordt verwezen naar de arbeidshygiënische strategie.

Aanpassen van werkinhoud, werk- en rusttijden

Het beperken van de duur van de blootstelling aan CMR-stoffen zal niet in alle gevallen het gewenste effect hebben. Van kankerverwekkende stoffen is bekend dat reductie van blootstellingsduur niet altijd leidt tot een proportionele reductie van het risico. Uit proefdieronderzoek blijkt dat veel afhangt van de hoogte van de blootstelling (vooral bij het optreden van blootstellingspieken). Hetzelfde geldt in nog sterkere mate voor stoffen die schadelijk zijn tijdens de zwangerschap. Vooral het stadium van de zwangerschap bepaalt het risico. Het optreden van pieken in de blootstelling in een kritische fase van de ontwikkeling van het ongeboren kind kan schade veroorzaken.

Vervangend werk

Het bieden van vervangende werkzaamheden kan een goede maatregel zijn als onzekerheid bestaat of de maatregelen, genoemd onder niveau 2 wel voldoende bescherming bieden. Uiteraard wordt bij de keuze voor deze maatregel ook de invloed van andere dan chemische factoren meegewogen (belasting van het bewegingsapparaat, blootstelling aan trillingen en ultrageluid, e.d.).

Vrijstelling van arbeid

In het uiterste geval kan een beroep worden gedaan op de Ziektewet.

Specifieke maatregelen

In Arboinformatie 12 over Zwangerschap en arbeid (Paul, 2005) is een niet-limitatieve lijst van specifieke beheersmaatregelen opgenomen. Over gevaarlijke stoffen worden drie maatregelen genoemd die op CMR-stoffen van toepassing zijn:

- Het verbieden van werk met loodwit, metallisch lood en zijn ionverbindingen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding
- Het voorkomen van blootstelling aan stoffen die de gezondheid van de werkneemster in de zwangerschap en de periode van borstvoeding, alsook de gezondheid van het (ongeboren) kind kunnen schaden.
- Het beoordelen van noodzakelijke persoonlijke beschermingsmiddelen op comfort en bruikbaarheid tijdens de zwangerschap (met het oog op de mogelijk verminderde belastbaarheid).

6.1.4 Persoonlijke beschermingsmiddelen

Pas als bronmaatregelen, technische en organisatorische maatregelen niet mogelijk zijn of niet afdoende bescherming bieden, wordt de werknemer zelf 'aangepast' aan de omstandigheden door het dragen van persoonlijke beschermingsmiddelen. Doorgaans zijn dit geen structurele taken, maar kortdurende handelingen die veel kennis en vaardigheden vereisen. Deze middelen mogen dan ook niet als blijvende beheersmaatregel worden gezien.

Alleen beschermingsmiddelen met het hoogste beschermingsniveau worden toegepast, maar bij de keuze moet ook rekening worden gehouden met de arbeidsbelasting van de werknemer (Zawierko, 2005). Bij de keuze van persoonlijk beschermingsmiddelen zijn er verschillende overzichten die zijn gebaseerd op de EU-richtlijn V/E/3 (o.a. Beer et al., 2008)

Ademhalingsbescherming

Een volgelaatmasker met een P3 SL-stofffilter dat voldoet aan de NEN-EN143 of een filter met een vergelijkbare nominale protectiefactor is geschikt. Let op dat dit beschermingsmiddel niet toereikend is als de verontreiniging meer dan 1 v% bedraagt. De pasvorm van het volgelaatmasker op het aangezicht moet kritisch worden beoordeeld, vooral bij personen met aangezichtsbehaaring en voor bril dragers. De keuze van materiaal zoals kleding en handschoenen is voor de betreffende situatie en betreffende producten getest. Naast het correct in gebruik nemen van deze voorzieningen wordt vaak vergeten dat het grootste risico optreedt bij het uittrekken van de besmette beschermingsmiddelen aan het eind van de werkperiode. De effectiviteit van de ademhalingsbescherming kan worden geverifieerd door het uitvoeren van biologische monitoring (metingen in lichaamsvloeistoffen of ademlucht, Scheepers, in druk).

Huidbescherming

De keuze van het beschermingsmateriaal wordt afgestemd op de (alle) stoffen die in het product voorkomen. Contact met chemicaliën kan het materiaal aantasten. Verlies van stevigheid of elasticiteit kan scheuren veroorzaken. De doorslagtijd is van belang bij het beoordelen van de bescherming als functie van de duur van de blootstelling. Informatie over doorslagtijden is voor veel chemicaliën terug te vinden in een databestand van het Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) [Chemical Protective Clothing](#). De effectiviteit van de huidbescherming kan worden geverifieerd door het uitvoeren van biologische monitoring (metingen in lichaamsvloeistoffen of ademlucht).

Persoonlijke hygiëne

Voor het veilig werken met CMR-stoffen gelden dezelfde richtlijnen als voor het werken met andere toxische stoffen:

- Niet eten, drinken en roken op de werkplek

- Handen wassen
- Geen werkkleding en persoonlijke beschermingsmiddelen meenemen naar toiletten en ruimtes waar gepauzeerd wordt

6.2 Psychologische aspecten van beheersmaatregelen

Belangrijk aspect bij het treffen van beheersmaatregelen is de perceptie van het gevaar, de blootstelling aan CMR stoffen en de gevolgen daarvan, bij de doelgroep. Over deze risicoperceptie is bij de beschrijving van psychosociale aspecten al kort stilgestaan. Risicoperceptie wordt verder uitgewerkt in het dossier [algemeen stoffenbeleid](#). Hiernaast wordt in dit algemene dossier stilgestaan bij de mogelijkheden om over risico's te communiceren (risicocommunicatie) en zodoende de perceptie te beïnvloeden. Aspecten die naar voren komen zijn in dit deel van het algemene dossier onder andere:

- De woordvoerder in het communicatieproces
- Doelstellingen van het proces
- Doelgroep
- Verwachtingen
- Eenduidigheid
- Openheid

Naast risicoperceptie en –communicatie wordt in het dossier “Algemeen Stoffenbeleid” ook stilgestaan bij het begrip veiligheidscultuur en een methodiek om het gedrag met betrekking tot veiligheid te beïnvloeden (Behaviour Based Safety).

Zie voor een algemene beschrijving van psychosociale aspecten van beheersmaatregelen het dossier [algemeen stoffenbeleid](#).

6.3 Implementatie van beheersmaatregelen

Invoering van het maatregelen ten aanzien van CMR-stoffen vereist dat de afspraken bij alle betrokkenen bekend zijn. Goede afstemming over het hoe en waarom, is nodig voordat de maatregelen in praktijk worden gebracht. Deze afstemming kan het beste bereikt worden door alle partijen te betrekken bij het overleg over het werken met CMR-stoffen. Werknemers moeten vanuit hun kennis over de mogelijke gevaren voldoende gemotiveerd zijn om zo met de stoffen te werken dat hun gezondheid niet in gevaar komt. Het is hierbij van belang dat de werknemers de gevaren goed kennen maar dat bij het werken angst of ongerustheid geen rol speelt, want dit kan juist leiden tot stress en vergroot de risico's dat er fouten worden gemaakt.

Ook de controle op de effectiviteit van de maatregelen (bijvoorbeeld door metingen te verrichten) moet van tevoren worden besproken met alle betrokkenen. Welke toetswaarden worden gebruikt? Wie heeft inzage in de testuitslagen?

Helaas bestaat er geen “altijd goed” recept voor de implementatie van beheersmaatregelen. Wel zijn er verschillende uitgangspunten en werkwijzen die de kansen op een succesvolle introductie doen toenemen. In het arbokennisdossier ‘algemeen stoffenbeleid worden verschillende van deze uitgangspunten en werkwijzen uitgewerkt. Zo wordt hier onder andere stilgestaan bij de volgende aspecten:

- Commitment
- Communicatie
- Rol van leidinggevenden
- Individuele verschillen

Bij het invoeren van maatregelen is het niet alleen van belang om oog te hebben voor de structuur van een organisatie en de samenhang tussen verschillende maatregelen maar ook voor het stadium van ontwikkeling in een organisatie. In het [algemeen stoffenbeleid](#), paragraaf 6.3 worden deze zaken verder uitgewerkt.

Bij de beïnvloeding van gedrag kan gebruik gemaakt worden van verschillende mechanismen. In het algemene dossier worden onder andere attributie en risicoperceptie beschreven. Verder wordt verwezen naar achterliggende stromingen en invloeden. Tot slot wordt in het dossier “[Algemeen](#)

[Stoffenbeleid](#)" stilgestaan bij de programma's Versterking van Arbeidsveiligheid (SZW) en Hearts and Minds.

7. Medisch onderzoek

Hoewel de rol van de bedrijfsartsen belangrijk is bij het detecteren van gezondheidsklachten, ligt de nadruk bij het CMR-dossier op preventie, d.w.z. aan de het begin van de gezondheidseffect keten.

De bedrijfsarts is meestal meer gesitueerd aan de achterkant van de gezondheidseffect keten. De bedrijfsarts heeft ten aanzien van CMR-stoffen de volgende taken:

- Hij ziet er op toe dat alle medische aspecten voldoende zijn meegenomen in de RI&E.
- Hij zorgt ervoor dat werknemers die (tijdelijk) verminderd belastbaar zijn (zoals minderjarigen en zwangeren) niet worden blootgesteld.
- Hij is verantwoordelijk voor een nauwgezette (periodieke) monitoring van de gezondheid van de werknemers.

Het spreekt vanzelf dat het system staat of valt met een goede registratie van de gebruikte CMR-stoffen en van de producten en de procesemissies waarin deze stoffen voorkomen. Indien er vanuit de literatuur specifieke relaties bekend zijn tussen bepaalde CMR-stoffen en medische manifestaties (zoals bepaalde typen kanker of onvruchtbaarheid), dan moet daar actief op worden gescreend.

Omdat het vele jaren kan duren voordat bepaalde oncologisch aandoeningen zich ontwikkelen moeten de registratie en de surveillance aan speciale eisen voldoen.

7.1 Gezondheidseffecten en beroepsziekten

Voor mutagene en carcinogene stoffen zal kanker als beroepsziekte worden toegelicht.

In Nederland krijgen vrouwen op steeds latere leeftijd kinderen. Ze blijven vaak langer in hun zwangerschap doorwerken om na hun bevalling een langer bevallingsverlof te hebben. Ondanks goede perinatale zorg zijn er problemen zoals een toename van de zuigelingensterfte in bepaalde gebieden in Nederland.

7.1.1 Gezondheidseffecten

Hieronder worden achtereenvolgens de gezondheidseffecten beschreven voor kankerverwekkende en mutagene stoffen (kankerrisico) en de effecten van reproductietoxische stoffen (uiteenlopende effecten).

Kanker

Kanker verwijst meestal naar kwaadaardige of maligne tumoren, maar ook benigne of goedaardige tumoren kunnen gezondheidsschade veroorzaken. Beide typen tumoren zullen hieronder worden besproken.

Kwaadaardige tumoren

Kwaadaardige of maligne tumoren vormen een heterogene groep met de onderstaande kenmerken:

- Meestal niet ingekapseld
- Respekteert niet de anatomische grenzen tussen organen en weefsels (invasief)
- Snel groeiend, hoge delingsfrequentie
- Slecht histologisch gedifferentieerd
- Vermogen tot uitzaaiing

Binnen de groep van maligne tumoren worden de volgende soorten onderscheiden op basis van het weefsel waarin ze ontstaan:

- Carcinomen – epitheliale tumoren zoals bijvoorbeeld adenocarcinoom en plaveiselcarcinoom
- Sarcomen – mesenchymale tumoren
 - Fibrosarcoom
 - Chondrosarcoom en mesothelioom
- Blastomen, gliomen
 - Neuroblastomen
 - Medullablastomen, e.d.

- Hematologische tumoren
 - Leukemie
 - Hodgkin, e.d.

Goedaardige tumoren

Benigne of goedaardige tumoren zijn woekeringen die veel langzamer groeien dan maligne tumoren, niet doorgroeien in andere weefseltypen (niet invasief) en niet uitzaaien. Ook zonder deze 'kwaadaardige' eigenschappen kunnen benigne tumoren een gezondheidsrisico vormen, bijvoorbeeld omdat ze ruimte innemen en daardoor het functioneren van organen kunnen verstoren. Zo kan een goedaardige tumor in de buurt van de hersenen, hart of longen zelfs dodelijk zijn. Tenslotte zijn er nog goedaardige gezwellen die kunnen transformeren in een kwaadaardige tumor. Een voorbeeld van een dergelijke zogenaamde premaligne tumor is de darmpoliep, die daarom verwijderd moet worden voordat transformatie is opgetreden.

Reproductietoxische effecten

Voor reproductietoxische stoffen zullen de volgende effecten worden besproken:

- Verminderde vruchtbaarheid
- Miskraam
- Vroeggeboorte
- Aangeboren afwijkingen
- Borstvoeding

Verminderde vruchtbaarheid

Ongeveer 15% van de paren met kinderwens ondervinden problemen met de vruchtbaarheid. In Nederland krijgen vrouwen op steeds latere leeftijd kinderen

Miskraam

Er is sprake van een miskraam, wanneer een zwangerschap eindigt voor de 20e week van de zwangerschap (Oppenraaij, 2008) gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie en de vrucht spontaan wordt uitgedreven, inclusief chorionvlokken en decidua (Bleker et al. 2005).

De oorzaak van een miskraam kan in ruim 90% van de gevallen worden toegeschreven aan aanlegstoornissen van de vrucht. Deze stoornissen ontstaan voor een deel door delingsfouten in het aantal dragers van erfelijke informatie (chromosoomafwijkingen).

Voor spontane abortus zijn de volgende risicofactoren bekend:

- Een verhoogde maternale leeftijd (>35 jaar),
- Hyperhomocysteïnemie en de
- Ziekte van Wilson (koperstapelingsziekte in de lever)

De rol van onderstaande risicofactoren is nog niet opgehelderd:

- Myomen (vleesbomen)
- congenitale uterusafwijkingen
- intra-uteriene adhesies (verklevingen in de baarmoeder)
- congenitale infecties
- antifosfolipidensyndroom
- familiale trombofilie

Na drie miskramen neemt het risico op een volgende miskraam toe en is verder onderzoek gewenst.

Vroeggeboorte

Men spreekt van vroeggeboorte (synoniemen *partus praematurus* of *preterm delivery*), wanneer de bevalling plaatsvindt vóór de 37e week van de zwangerschap gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie (Bleker et al., 2005).

Mogelijke oorzaken, naast blootstelling aan CMR-stoffen, van vroeggeboorte zijn:

- afwijkingen van het intra-uterine milieu
- ziekte van de foetus
- abnormale rek van de uterus (bijvoorbeeld bij meerlingen)
- cervixinsufficiëntie

- zwaar werk
- stress

Vooral de laatste twee factoren kunnen werkgebonden zijn. In veel gevallen blijft de oorzaak onbekend.

Aangeboren afwijkingen

Een aangeboren afwijking is een afwijking of aandoening waarmee men geboren wordt (Bleker et al.,2005). De symptomen, klachten of lichamelijke afwijkingen zijn dus aanwezig bij de geboorte, maar hoeven niet altijd direct opgemerkt te worden.

Een aangeboren afwijking kan erfelijk zijn, maar kan ook tijdens de zwangerschap zijn ontstaan. Erfelijke aandoeningen en aangeboren afwijkingen zijn dus niet hetzelfde.

Enkele voorbeelden van aangeboren afwijkingen:

- hazenlip
- syndroom van Down
- klompvoet
- open ruggetje
- niet-indalen van de teelballen bij jongens
- vergroeiing van de plasbuis bij jongens

Een aangeboren afwijking kan te maken hebben met verschillende factoren. Meestal is er niet één enkele factor aan te wijzen, maar is de aangeboren afwijking multifactorieel (een gevolg van een complex samenspel van factoren). Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen genetische en niet-genetische oorzaken.

Onder deze laatste categorie vallen onder andere omgevingsfactoren waaraan de moeder -en daarmee de foetus- tijdens de zwangerschap blootstaat/-stond. Gedacht moet dan worden aan aandoeningen van de moeder, zoals:

- diabetes mellitus,
- schildklierafwijkingen
- vitaminegebrek
- infecties (bijvoorbeeld rode hond, Listeria, toxoplasmose, Parvo 19 en Cytomegalovirus)

Meer informatie is te vinden. op de [Zwangerschapmaatregelenkaart](#) of in het [Zwangerschap & infectieziekten achtergronddocument](#).

Goede en preconceptionele adviezen en frequente medische zwangerschapsbegeleiding door een verloskundige of gynaecoloog kunnen helpen bij de preventie.

Borstvoeding

Ongeveer 77% van de vrouwen starten aansluitend aan de bevalling met borstvoeding. Aan het einde van het bevallingsverlof, drie maanden later, geeft nog 35% borstvoeding. Indien er een (theoretische) kans bestaat op overdracht van de CMR-stoffen via de moedermelk moet overwogen worden de werkneemster gedurende de borstvoedingperiode vrij te stellen van haar werkzaamheden.

7.1.2 Beroepsziekten

Voor meer algemene gegevens over beroepsziekten van gevaarlijke stoffen in algemene zin, zie het dossier [gevaarlijke stoffen](#), hoofdstuk 7. Op de website van het Nederlands centrum voor Beroepsziekten (NCvB) kunnen [registratierichtlijnen](#) gevonden worden. Raadpleeg ook [Reproductiestoornissen](#) en [beroepsgebonden tumoren](#),.

7.1.3 Kwetsbare groepen

Voor algemene informatie over kwetsbare groepen, zie het dossier [gevaarlijke stoffen](#), hoofdstuk 7.

Iedereen met blootstelling aan CMR-stoffen loopt een risico klachten te ontwikkelen. Met andere woorden, iedereen is kwetsbaar en blootstelling moet dan ook zoveel mogelijk voorkomen worden. Risicogroepen met daar bovenop nog een verhoogde kwetsbaarheid zijn (niet limitatief):

- Cliënten met pre-carcinomateuze aangeboren aandoeningen zoals Porphyria Cutanea Tarda, mutaties in DNA-herstelgenen etc.;
- Cliënten die oncologisch behandeld zijn met bijvoorbeeld cytostatica of die bestraald zijn;
- Subfertiele cliënten die en/of bezig zijn met een infertiliteitstraject;
- Werknemers met diabetes, schildklier-aandoeningen etc. (zie gezondheidseffecten).

Voor zwanger vrouwen moeten extra maatregelen overwogen worden, zie verder paragraaf 7.2.2 in dit dossier.

7.2 Diagnostiek en behandeling/begeleiding

De mogelijkheden voor diagnostisch onderzoek zijn afhankelijk van de stoffen waaraan blootstelling plaatsvindt en de daarbij beschreven medische effecten. Een goede registratie en surveillance is hierbij belangrijk. Voor algemene informatie over de rol van de bedrijfsarts, risico naar collega's en derden, medische beperkingen etc. wordt verwezen naar het dossier over [gevaarlijke stoffen](#), hoofdstuk 7.

7.2.1 Diagnostiek

De mogelijkheden voor diagnostisch onderzoek zijn afhankelijk van de stoffen waaraan blootstelling plaatsvindt en de daarbij beschreven medische effecten. Een goede registratie en surveillance is hierbij belangrijk. Zie voor de criteria punt 7.1.2.

7.2.2 Behandeling en begeleiding

Vergiftiging

Indien er sprake is van geringe klachten is de eerste interventie het stoppen van de blootstelling en observeren of de klachten verdwijnen. Dit gebeurt in overleg met de bedrijfsarts. Desgewenst kan informatie worden ingewonnen bij het [Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum \(NVIC\)](#) of bij een arbeidstoxicoloog. Bij klachten van acute toxiciteit dient de blootgestelde verwezen te worden naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor verder medisch onderzoek en observatie. Zorg ervoor dat informatie over de stoffen of het product waaraan de werknemer is blootgesteld wordt meegestuurd naar het ziekenhuis (Scheepers et al, 2007). Alle informatie over een accidentele blootstelling aan CMR-stoffen wordt opgenomen in het medisch dossier.

Voor cytostatica, zie [hier](#). Verder, voor risico's specifiek voor huisartsen, zie [SBOH](#).

RAAK-principe

In de "handreiking arbomaatregelen Zwangerschap & Arbeid" (FNV bondgenoten 2008) wordt het RAAK-principe gehanteerd (zie tabel 11). Het uitgangspunt van deze handreikingen, die een gezamenlijk initiatief is van de stichting van de arbeid, wordt uitgegaan dat naast de reguliere arbo-beschermingsmaatregelen, bij zwangerschap nog extra inspanningen vereist zijn.

Het RAAK-principe moet door de werkgever worden toegepast als een medewerker meldt zwanger te zijn of borstvoeding wil geven. Het principe moet er toe leiden dat de zwangere werkneemster op een verantwoorde wijze (dus zonder eventuele effecten op de zwangerschap, het ongeboren kind, de borstvoeding en de zuigeling) haar werk kan blijven doen. Indien dit redelijkerwijs niet mogelijk is, kan overwogen worden (als alle andere alternatieven onderzocht zijn), de werkneemster tijdelijk vrij te stellen van arbeid.

Tabel 11: RAAK principe voor begeleiding van zwangere vrouwen (FNV Bondgenoten, 2008)

	Aspect	Voorbeeld
R	Risico's wegnemen binnen eigen functie en de eigen werkplek	In algemene zin, geen blootstelling aan CMR stoffen. Voor werknemer in de zorg: geen ploegen- en nachtdiensten draaien. Voor oncologie verpleegkundigen: geen blootstelling aan cytostatica.

A	Aanpassen van het werk en/of aanpassen van de werk- en rusttijden	Extra ondersteuning, rustigere werkplek, meer pauzes etc.
A	Ander werk. Let op: Ander werk gaat verder dan alleen aanpassen van de eigen functie.	Een medewerker die tijdelijk alleen administratieve werkzaamheden gaat verrichten.
K	Keerpunt in de benadering, namelijk het vrijstellen van het verrichten van arbeid	Dit volgt als blijkt dat er onvoldoende mogelijkheden zijn om de werkzaamheden zodanig passend te maken. In dat geval kan besloten worden de zwangere werkneemster volledig vrij te stellen van arbeid

Bedrijfsgeneeskundige richtlijnen

De Nederlandse vereniging van arbeids- en bedrijfsgeneeskunde heeft een aantal richtlijnen ontwikkeld, gericht op diverse arbeidsgerelateerde aandoeningen. De richtlijn [zwangerschap en postpartum](#) is ook relevant is in het kader van CMR-stoffen.

Bedrijfsgeneeskundige richtlijnen

Naast bovengenoemde richtlijnen zijn er nog een groot aantal andere richtlijnen beschikbaar bij de [NVAB](#).

7.2.3 Preventief medisch onderzoek inclusief vroegdiagnostiek

Omdat de stoffen toxisch zijn, is het uitgangspunt geen of een zeer geringe blootstelling. Dit is echter niet altijd mogelijk. Periodiek gericht preventief medisch onderzoek (PMO) kan helpen de gezondheid van de medewerkers te bewaken. Middels een aanstellingskeuring kan de individuele uitgangssituatie worden vastgelegd en met het PMO kan dit over de tijd vervolgd worden.

Aanstellingskeuring

Tenzij er sprake is van aparte wetgeving, is een aanstellingskeuring altijd op vrijwillige basis. Zie hiervoor de richtlijn [aanstellingskeuringen](#) en ook het dossier [gevaarlijke stoffen](#).

Kan aan de orde zijn in situaties waar er met beschermende pakken gewerkt moet worden en met gezichtsmaskers. Een inspanningstest, zoals bij de brandweer, kan dan onderdeel uitmaken van een procedure.

Bedrijfsartsen werkzaam in risicobedrijven of branches waarin gewerkt wordt met CMR-stoffen worden geadviseerd zelf actief op zoek te gaan naar werknemers met eventuele (beginnende) klachten. Het onderzoek kan worden uitgevoerd door middel van vragenlijsten, aangevuld met lichamelijk onderzoek. Algemene informatie Preventief medisch onderzoek (PMO): zie het dossier [gevaarlijke stoffen](#), hoofdstuk 7.

Algemene informatie biologische monitoring: zie dossier "gevaarlijke stoffen". Ingeval van blootstelling aan CMR-stoffen, geen gronden voor biologische monitoring, tenzij er sprake is van een calamiteit of bij werknemers met bepaalde medische aandoeningen. Zie verder PMO.

Algemene informatie vroegdiagnostiek: zie het dossier [gevaarlijke stoffen](#), hoofdstuk 7.

8. Werkgeversverplichtingen

De werkgeversverplichtingen komen voort uit wetgeving (Zie hoofdstuk 6). Kortweg dient de werkgever beleid te voeren waarbij werkdruk en beheersmaatregelen in ieder geval terugkomen in de RI&E en in voorlichting & onderricht. (Beleidsregel 11 van de arbowet)

9. Werknemersverplichtingen

De werknemer is verplicht zich als een 'goed werknemer' te gedragen. Wat dat inhoudt, staat niet omschreven. Het betekent bijvoorbeeld dat u zich moet houden aan de werkvoorschriften van de werkgever en dat u verplicht bent mee te werken aan uw re-integratie.

10. Werknemersrechten

10.1 Rechten individuele werknemer

De werkgever moet een lijst met medewerkers bijhouden die (kunnen) worden blootgesteld aan kankerverwekkende stoffen onder vermelding van de blootstelling die zij hebben ondergaan. Deze lijst ligt ter inzage voor alle medewerkers.

10.2 Rechten medezeggenschapsorgaan

Indien zich een abnormale toename van de blootstelling voordoet, wordt de ondernemingsraad of personeelsvertegenwoordiging geïnformeerd met betrekking tot mogelijke oorzaken van de toename. Het medezeggenschapsorgaan ontvangt ook informatie over de maatregelen die zijn genomen om de oorzaken weg te nemen en blootstelling zoveel mogelijk te voorkomen of te beperken.

11. Praktijkverhalen

11.1 Gebruik van handschoenen bij het werken met koolteerzalf

Huidcontact met koolteer

In het ziekenhuis komen verpleegkundigen in direct contact met koolteerzalf bij het aanbrengen van deze zalf op de huid van patiënten met bepaalde huidziekten. Aangezien de zalf kankerverwekkende bestanddelen zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK) bevat, is de vraag gerechtvaardigd of de verpleegkundigen wel voldoende beschermd zijn. In overleg met het ziekenhuis en de betrokken verpleegkundigen werd een onderzoek gestart (Scheepers et al., geaccepteerd).

Verbetering huidbescherming

Met onderzoek op de werkvloer werd aangetoond dat deze stoffen niet in de lucht voorkomen. Wel werden pyreen en benzo[a]pyreen op de huid van de verpleegkundigen gevonden. In de urine van de werknemers werd een verhoogde uitscheiding van 1-hydroxypyreen (een metaboliet van pyreen) gevonden, waarmee het vermoeden van huidopname werd bevestigd. Deze uitkomsten werden met de verpleegkundigen besproken en een van de conclusies was dat de huidbescherming zou kunnen worden verbeterd.

Vermindering blootstelling

Introductie van nieuwe handschoenen en mouwbeschermers liet zien dat de huidbesmetting van pyreen en benzo[a]pyreen met 97 % was afgenomen. De uitscheiding van 1-hydroxypyreen in de urine was met een factor twee tot ongeveer gelijk aan het achtergrondniveau dat wordt verklaart door inname van PAK uit de woonomgeving en uit voeding. Door betrokkenheid van de verpleegkundigen bij het urineonderzoek en de gunstige uitslagen waren de verpleegkundigen extra gemotiveerd om de huidbeschermingsmiddelen op een goede manier te gebruiken.

11.2 Beoordeling van blootstelling van lassers aan hexavalent chroom

Lassen en chroom

Lassers worden blootgesteld aan lasrook waarin chroomverbindingen kunnen voorkomen. Bepaalde chroomverbindingen kunnen ernstige weefselschade veroorzaken zoals kanker. Bij lassen zijn vooral

de hexavalente chroomverbindingen van belang. Die ontstaan vooral bij het lassen van roestvrij staal en hooggelegeerd staal.

Blootstelling aan hexavalent chroom

In een onderzoek bij 53 lassers (Scheepers et al., 2008) is gevonden dat in de ademzone van alle lassers chroom wordt gevonden. Concentraties hexavalent chroom variëren sterk afhankelijk van het lasproces. De vraag is bij welke processen chroom door de lassers wordt opgenomen en wanneer sprake is van opname van hexavalent chroom.

Chroom in urine

Om de opname te bepalen wordt urine en bloed verzameld. Uit de analyse van de urine blijkt dat alle lassers een verhoogd gehalte chroom in de urine hebben door jarenlange blootstelling aan chroomhoudende metalen. Controlepersonen die niet in de metaalsector werken hebben geen aantoonbare hoeveelheden chroom in de urine. Alleen bij het lassen van roestvrij staal wordt een toename van chroom gemeten bij het vergelijken van de gehalten chroom in de ochtend- en middagurine. Hiermee wordt aangetoond dat lassers van roestvrij staal chroom opnemen. Het lassen van weekstaal en hoog-gelegeerd staal gaat niet gepaard met een stijging van de uitscheiding van chroom over de werkperiode.

Chroom in bloed

De gehalten chroom in bloed van lassers zijn iets hoger dan in het bloed van de controlepersonen. Dit duidt op een snelle uitscheiding van een deel van de chroomhoudende stoffen. De gehalten hexavalent chroom in bloed zijn nauwelijks verhoogd ten opzichte van de controlegroep. Dit betekent dat de kankerverwekkende vorm van chroom nauwelijks verhoogd is ten opzichte van de achtergrondblootstelling door luchtverontreiniging en voeding.

Lashelm met aangedreven filter

Uit metingen buiten en binnen de laskap blijkt dat een lashelm met een aangedreven filter bijzonder effectief is in het verminderen van de blootstelling van lasrook, chroom en ook van de hexavalente vorm van chroom.

Gebruik van de lashelm

De meeste lassers van roestvrij staal droegen een lashelm met een aangedreven filter. Tijdens het onderzoek gebleken dat deze helm niet altijd goed gedragen wordt. Het komt voor dat lassers te snel na het uitschakelen van de lasapparatuur de lashelm omhoog klappen. Hierdoor worden de hoge concentraties schadelijke lasrook die kort na beëindiging van het lasproces aanwezig zijn in de ademzone ingeademd.

Tel eerst tot 10

Beter is het om na het uitschakelen van het lasapparaat nog even te wachten met het openen van de lashelm: Tel tot 10 voordat je de lashelm opent en verminder daarmee de blootstelling.

12. Referenties

12.1 Publicaties

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2008) TLVs and BEIs Base don documentation of the Treshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati.
2. Bleker MJ, Evers JLH, Henriksen TB. (2005) Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens. Elsevier Gezondheidszorg, Maarssen.
3. Bretveld R, Brouwers M, Ebsich I, Roeleveld N (2007) Influence of pesticides on male fertility. Scand J Work Environ Health 33:13-28.
4. Burdorf A, Figà-Talamanca I, Kold Jensen T, Thulstrup AM (2006) Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. Occupational Medicine 56:515-520.
5. De Beer FM, Muis D, Verstraeten WThAB (2008) PBM-gids. Kluwer, Deventer
6. DFG (2000) List of MAK and BAT values. Wiley-VCH, Weinheim.
7. Doll R and Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 66:1191-1208.

8. Donders, J.P.H. (2004). Narratieve reconstructie bij mensen met kanker. Proefschrift Univesiteit Tilburg.
9. Foster PMD and Gray Jr LE (2008) Toxic responses of the reproductive system. In: Curtis D. Klaassen et al.,(ed.) Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 7th ed., Mc Graw Hill, New York.
10. Gezondheidsraad (2008) Occupational exposure to organic solvents: effects on human reproduction. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/11OSH.
11. Gezondheidsraad (1995) Calculating cancer risk due to occupational exposure to genotoxic carcinogens. Report 1995/06 WGD, The Hague.
12. Hagmar L, Brøgger A, Hansteen I-L, Heim S, Høgstedt, Knudsen L, Lambert B, Linnainma K, Mitelman F, Nordenson I, Reuterwall C, Solomaa S, Skerfving S, Sorsa M (1994) Cancer risk in humans predicted by increased levels of chromosomal aberrations in lymphocytes: Nordic study group on the health risk of chromosome damage. *Cancer research* 54:2919-2922.
13. IARC/WHO (2006) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Preamble. Lyon.
14. Jahnke GD, Iannucci AR, Scialli AR, Shelby MD (2005) Center for the evaluation of risks to human reproduction – The first five years. *Birth Defects Research (Part B)* 74:1-8.
15. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M (2006) The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med* 56:544-533.
16. Jones PA and Baylin SB (2002) The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews Genetics* 3:415-428.
17. Klaunig JE and Kamendulis LM (2008) Chemical carcinogenesis. In: Curtis D. Klaassen et al.,(ed) Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 7th ed, Mc Graw Hill, New York.
18. Matthews EJ, Kruhlak N.L., Cimino M.C., Benz R.D, Contrera JF (2006) An analysis of genetic toxicity, reproductive and developmental toxicity, and carcinogenicity data: I. Identification of carcinogens using surrogate endpoints. *Reg. Toxicol Pharmacol* 44:83-96.
19. Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. (2008) Wijziging Arbeidsomstandig-hedenwet. *Staatscourant*, 78:9-10 (22 april 2008).
20. Norppa H, Bonassi S, Hansteen IL, Hagmar L, Strömberg U, Rössner P, Boffetta P, Lindholm C, Gundy S, Lazutka J, Cebulka-Wasilewska A, Fabianova E, Sram RJ, Knudsen LE, Barale R, Fucic A (2006) Chromosomal Aberrations and SCEs as biomarkers of cancer research. *Mutation Res* 600:37-45.
21. Oppenraaij RHF, van Goddijn M, Lok CAR, Exalto N (2008) De jonge zwangerschap: revisie van de Nederlandse benamingen voor klinische en echoscopische bevindingen. *Ned Tijdschr Geneesk*, 152:20-24.
22. Patandin S, Koopman-Esseboom C, de Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ (1998) Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 44:538-545.
23. Paul JA (2004) Richtlijn voor de arbocatalogus. *Arbo informatie* 12: Zwangerschap en arbeid. Derde herziene druk. Sdu Uitgevers, Den Haag. 45 pp.
24. Pieters MN, Janssen P, Piersma A, Klaus M (2006) Overzicht van voor de voortplanting giftige stoffen en werkplekken – een eerste aanzet. RIVM, Bilthoven. Rapport no. 329999001/2006 (Deze studie is niet gebruikt voor dit kennisdossier)
25. Preston RJ and Hoffmann GR (2008) Genetic toxicology. In: Curtis D. Klaassen et al.,(ed) Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 7th ed, Mc Graw Hill, New York.
26. Robers J.M. and Kavlock RJ (2008) Developmental Toxicology In: Curtis D. Klaassen et al.,(ed) Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons 7th ed, Mc Graw Hill, New York.
27. Roeleveld N, Bretveld R (2008) The impact of pesticides on male fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:229-233.
28. Scheepers PTJ, Ruijten M, Smid T (2007) *Praktijkgids Arbeidshygiëne – Incidenten met gevaarlijke stoffen: preparatie, interventie en gezondheidsonderzoek*. Kluwer, Alphen a/d Rijn, 180 pp.
29. Scheepers PTJ, Heussen GAH, Peer PGM, Verbist K, Anzion R, Willems J (2008) Characterization of exposure to total and hexavalent chromium of welders using biological monitoring. *Toxicol. Lett.* 187:185-190.
30. Scheepers PTJ, van Houtum JLM, Rob RP, Anzion BM, Harder R, van der Valk PGM, Uptake of pyrene in a breast-fed child of a mother treated with coal tar. *Pediatric Dermatol* (accepted).
31. Scheepers PTJ, van Houtum JLM, Anzion RBM, Bos RP, Van der Valk, Occupational exposure of dermatology nurses to polycyclic aromatic hydrocarbons following application of coal tar ointments – use of biological monitoring to evaluate effectiveness of skin protection. *Scand J Work Environ*

- Health (accepted).
32. Scheepers PTJ, Biomarkers of exposure to carcinogens. In: Ballantyne B, Marrs T, Syversen T (eds) General and Applied Toxicology, 3rd edition, John Wiley and Sons, Chichester, UK (in press).
 33. Shelby MD (2005) National Toxicology Program Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: guidelines for CERHR Expert Panel Members. Birth Defects Research (Part B) 74:9-16.
 34. Shephard TH and Lemire RJ (2007) Catalog of teratogenic agents. 12th Edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
 35. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreuille B, Lakhani R, Campbel S, Rousseau M-C, Boffetta P (2004) Listing Occupational Carcinogens. Environ Health Perspect 112 :1447-1459.
 36. Skakkebaek et al. (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 16:972-988.
 37. Stijkel A. (1992) Een reprotox instrument. Hulpmiddel voor bedrijfsgezondheidsdiensten ter advisering van werkgevers en werknemers in zake het beheer en voorkomen van resproxisico's in arbeidssituaties, Den Haag: Arbeidsinspectie, Min SZW rapport no. S 138-2. [NB: deze studie is niet gebruikt voor dit kennisdossier]
 38. Staatscourant (2009) Actualisering Lijst kankerverwekkende stoffen, Lijst mutagene stoffen, en niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen. Staatscourant no. 660, 15 januari. p 1-16.
 39. Thulstrup AM, Bonde JP (2006) Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. Occupational Medicine 56:532-543.
 40. Veglia F, Loft S, Matullo G, Peluso M, Munnia A, Perera F, et al, (2008) DNA adducts and cancer risk in prospective studies a pooled analysis and a meta-analysis. Carcinogenesis (advance access)
 41. Zawierko JF (2005) Richtlijn voor de arbocatalogus. Arbo informatie 6 - Werken met kankerverwekkende stoffen en processen. Derde herziene druk. Sdu Uitgevers, Den Haag. 60 pp.

12.2 Internet links

1. American Cancer Society: <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp>
2. Arboconventanten, MInisterie van SZW: <http://www.arboconvenanten.szw.nl/>
3. Arboconvenant Academische Ziekenhuizen: <http://www.arboconvenantacademischeziekenhuizen.nl> >
4. Arboconvenant Afbouw en Onderhoud: <http://www.samenbeter.info>
5. Arboconvenant Meubelindustrie: <http://www.gewoondoenu/html/arboconvenant.htm>
6. Arboconvenant Vereniging van Verf- en Drukinktfabrikanten: <http://www.vvuf.nl/>
7. CAREX: <http://www.ttl.fi/Internet/English/Organization/Collaboration/Carex/netherlands.htm>
8. Centre for the Evaluation of Risk to Human Reproduction (CERHR) : <http://cerhr.niehs.nih.gov/>
9. Deutsche Forschungsgemeinschaft: <http://www.dfg.de>
10. EUR-Lex, de toegang tot het recht van de Europese Unie: <http://eur-lex.europa.eu/nl/index.htm>
11. Endocrine Disrupter Screening Program (US/EPA): <http://www.epa.gov/scipoly/oscpendo/index.htm>
12. Endocrine Disrupters Website (EU): http://ec.europa.eu/environment/endocrine/index_en.htm
13. EUROTOX: <http://www.eurotox.com>
<http://cerhr.niehs.nih.gov/>
14. Gezondheidsraad: <http://www.gr.nl>
15. FNV Bondgenoten: CAO-afspraken: : http://www.fnvbondgenoten.nl/vraagbaak/download_cao/
16. FNV Bondgenoten (2008) Alles over werken en zwangerschap. <http://www.arbobondgenoten.nl/arbothem/zwangerschap/zwangerschapsbrochure.pdf>
17. FNV bondgenoten (2008) Handreiking Arbo-maatregelen Zwangerschap & Arbeid. http://www.arbobondgenoten.nl/arbocatalogus/star/concept_handreiking_arbomaatregelen_zwangerschap_apri08.pdf
18. Food and Drug Administration (FDA): http://www.fda.gov/Cder/Offices/OPS_IO/genrepcar.htm
19. IARC Monographs: <http://monographs.iarc.fr>
20. Integrale Kanker Centra: Kennisnetwerk: <http://www.ikcnet.nl/index.php>
21. International Chemical Safety Cards (Dutch version): <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/dutch.html>
22. KWF Kankerbestrijding: <http://www.kwfkankerbestrijding.nl/index.jsp>
23. Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC): <http://www.vergiftigingen.info>
24. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): chemical protective clothing <http://www.cdc.gov/niosh/ncpc/ncpc1.html>

25. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Pocket Guide to Chemical Hazards (NPG): <http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>
26. Nederlandse Vereniging voor Toxicologie (NVT): <http://www.toxicologie.nl>
27. Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB): NVAB-richtlijnen <http://nvab.artsennet.nl/>
28. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten: Registratierichtlijnen Beroepsziekten: <http://www.beroepsziekten.nl/>
29. Sociaal Economische Raad: http://www.ser.nl/~media/Files/Internet/Grenswaarden/Staatscourant/staatscourant20080422_78.ashx>
30. Toxnet (National Library of Medicine): <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
31. Occupational Safety and Health Guidelines for Chemical Hazards: <http://www.cdc.gov/niosh/95-121.html>
32. Wetgeving Nederlands overheid: <http://wetten.overheid.nl/>

13. Referentie auteurs

Paul Scheepers (arbeidshygiënist)

Jaap Maas (bedrijfsarts)

Helger Siegert (arbeids- en organisatiedeskundige)

Peter Wielaard (veiligheidskundige)

14. Peer review

Dit arbodossier is beoordeeld door

Dr. R. Baan. IARC, Lyon, (mutagene en carcinogene stoffen)

Dr. N. Roeleveld, UMC St Radboud Afdeling Epidemiologie, Biostatistiek en HTA (reproductietoxische stoffen)