



Advies 16251A01 Indicatief MTR lucht voor kristallijn silica

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/260301/24/CC
Dossiercode	16251
Rapportnummer	2024-1086
Datum aanvraag	03-01-2022*
Datum rapportage	A00: 13-11-2024 A01: 18-03-2025
Auteur	Liesbeth Geraets
Toetser, datum	Peter Bos, 29-10-2024
Goedkeuring, datum	Martine Bakker, 13-11-2024
Versie en status RIVM-advies	A00 – Getoetst volgens interne RIVM-procedure, nog niet besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> A01: Dit advies vervangt versie A00 van 13-11-2024. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen naar aanleiding van bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> , de conclusie is niet veranderd.

* betreft de oorspronkelijke aanvraag naar aanleiding waarvan advies 16040A00 (d.d. 15-08-2022) opgesteld is. Huidig advies betreft een actualisatie van dit advies.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof	2
3.2	Toepassing van de stof.....	5
4	Toxicologische informatie.....	5
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	5
4.2	Relevante toxicologische informatie	9
4.3	Evaluatie.....	14
5	Conclusies	18
6	Status van dit advies/disclaimer	18
	Referenties	19
	Bijlage 1. Afkortingen	21

1 Inleiding

Het RIVM heeft een aanvraag ontvangen voor een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$) voor kristallijn silica waaronder kwarts (CAS 14808-60-7). Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is aangevraagd door het bevoegd gezag voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning.

Per 1 januari 2024 is de Omgevingswet in werking getreden. Bijlage VIa van het Besluit activiteiten leefomgeving vermeldt 'immissiegrenswaarden'. Op de website Risico's van Stoffen blijven we gemakshalve de term 'MTR' en 'norm' gebruiken. Omwille van de leesbaarheid spreken we ook in dit advies over 'MTR's' en 'normen'. De hier afgeleide $i\text{-MTR}$'s zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van milieukwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 6).

2 Werkwijze

De afleiding van het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is beschreven in deel 3 van de online handleiding voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹. Het $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is gebaseerd op de indicatieve gezondheidskundige grenswaarde voor inhalatie ($i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde handleiding.

3 Informatie over de stof

3.1 Kenmerken van de stof

Silica, oftewel silicium dioxide (SiO_2), komt van nature voor in kristallijne en amorfe (niet-kristallijne) vormen. De meest voorkomende vormen van kristallijn silica zijn kwarts (CAS 14808-60-7), cristobaliet (CAS 14464-46-1) en tridymiet (CAS 15468-32-3). Deze drie vormen worden in dit advies beschouwd. Deze vormen verschillen onderling in kristalstructuur.

In tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van kristallijn silica (i.e. kwarts, cristobaliet en tridymiet) samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2023) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website (geraadpleegd op 20-09-2024).

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

Tabel 1. Identiteit en status

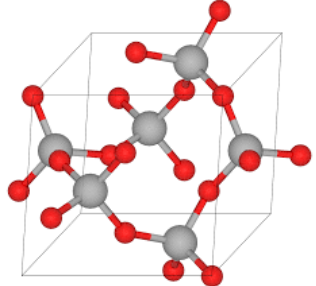
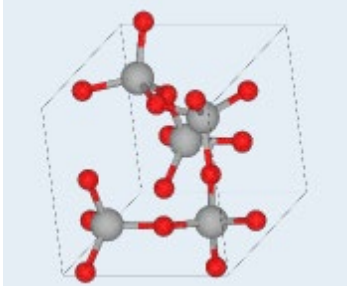
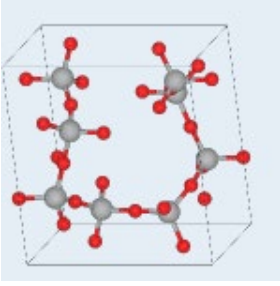
Stofnaam	kwarts	cristobaliet	tridymiet
IUPAC-naam	dioxosilaan	dioxosilaan	dioxosilaan
Synoniemen	kristallijn silicium dioxide	kristallijn silicium dioxide	kristallijn silicium dioxide
CAS-nummer	14808-60-7	14464-46-1	15468-32-3
Geharmoniseerde classificatie ²	-	-	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ³	Carc. 1A (H350); Carc. 1B (H350); Carc. 2 (H351); Muta. 2 (H341); STOT RE 1 (H372); STOT RE 2 (H373); STOT SE 1 (H370); STOT SE 2 (H371); STOT SE 3 (H335); Acute Tox. 4 (H302); Acute Tox. 4 (H332); Eye Irrit. 2 (H319); Skin Irrit. 2 (H315)	Carc. 1A (H350); Carc. 2 (H351); Muta. 2 (H341); STOT RE 1 (H372); STOT RE 2 (H373); STOT SE 1 (H370); STOT SE 3 (H335); Acute Tox. 4 (H332); Skin Irrit. 2 (H315); Skin Sens. 1B (H317); Eye Irrit. 2 (H319)	Carc. 1 A (H350); Carc. 2 (H351); STOT RE 1 (H372); STOT RE 2 (H373)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁴	Deze stof wordt als ZZS geïdentificeerd omdat in EU verordening 2017/2398/CE ⁵ staat dat er voldoende bewijs is dat respirabel kristallijn silicastof carcinogeen is	Deze stof wordt als ZZS geïdentificeerd omdat in EU verordening 2017/2398/CE ⁵ staat dat er voldoende bewijs is dat respirabel kristallijn silicastof carcinogeen is	Deze stof wordt als ZZS geïdentificeerd omdat in EU verordening 2017/2398/CE ⁵ staat dat er voldoende bewijs is dat respirabel kristallijn silicastof carcinogeen is
Molecuulformule	SiO ₂	SiO ₂	SiO ₂
Smiles	O=[Si]=O	O=[Si]=O	O=[Si]=O

² Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

⁴ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

⁵ RICHTLIJN (EU) 2017/2398 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 12 december 2017 tot wijziging van Richtlijn 2004/37/EG betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan carcinogene of mutagene agentia op het werk

Stofnaam	kwarts	cristobaliet	tridymiet
Structuurformule			

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het ATSDR (2019)

Eigenschap	Kwarts	Cristobaliet	Tridymiet	opmerking
Molecuulgewicht [g/mol]	60,1	60,1	60,1	
Oplosbaarheid in water [mg/L]	Niet oplosbaar	Niet oplosbaar	Niet oplosbaar	Bij 20°C
Dampspanning [Pa]	Verwaarloosbaar	Verwaarloosbaar	Verwaarloosbaar	Bij 20°C
Henry-coëfficiënt [$\text{Pa m}^3/\text{mol}$]	Geen data	Geen data	Geen data	
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	Geen data	Geen data	Geen data	

Voor kristallijn silica als anorganische deeltjes met variabele fysisch-chemische eigenschappen kan geen steady-state verdeling berekend worden. Er kan verwacht worden dat de uitgestoten kwartsdeeltjes overwegend in/op de bodem terecht komen.

3.2 Toepassing van de stof

Kristallijn silica is een belangrijke component van zand en gravel zoals gebruikt voor wegenbouw en betonconstructies (IARC, 2012; ATSDR, 2019). De afgelopen tien tot twintig jaar is het gebruik van kwartscomposiet toegenomen, bijvoorbeeld in werkbladen voor keukens en badkamers (Gezondheidsraad, 2024).

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel 3 staan de beschikbare gezondheidkundige grenswaarden van kristallijn silica (waaronder kwarts, cristobaliet en tridymiet) samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van kristallijn silica waaronder kwarts, cristobaliet en tridymiet

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Gezondheidsraad (1992)	OEL (occupational exposure limit): 0,075 mg/m ³ (8-uur tgg)	Dit betreft een advies voor een grenswaarde voor de werkplek, gericht op de preventie van silicose (stoflong) en daarmee ook de preventie van longkanker. Deze advieswaarde geldt voor de <i>respirabele</i> fractie ⁶ van drie vormen van kristallijn silica, namelijk kwarts, cristobaliet en tridymiet . De gezondheidsraad heeft haar advies in 2024 geactualiseerd.

⁶ De respirabele fractie is de fractie van het inhaleerbare stof dat kan doordringen tot in de longblaasjes (alveoli)

Gezondheidsraad (1998)	-	Dit betreft een advies ten aanzien van de carcinogeniteit van beroepsmatig ingeademd kwartsstof. Geconcludeerd werd dat ingeademd kwartsstof bij de mens kankerverwekkend is en dat er sprake is van een niet-stochastisch genotoxisch werkingsmechanisme. De gezondheidsraad heeft haar advies in 2024 geactualiseerd.
US EPA (1996)	-	Modelberekeningen op basis van werkerdata resulteerden in een geschat risico op silicose van kleiner dan 3% bij levenslange (continue) blootstelling aan $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kristallijn silica voor de algemene bevolking.
DFG (2000)	-	Dit betreft een advies voor een grenswaarde voor de werkplek voor drie vormen van kristallijn silica, namelijk kwarts, cristobaliet en tridymiet. De stof is als kankerverwekkend beschouwd. DFG leidt geen grenswaarden af voor kankerverwekkende stoffen.
WHO (2000)	-	WHO verwijst in haar evaluatie van kwarts naar de modelberekeningen van US EPA (1996).
SCOEL (2003)	OEL: $<0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$ (8-uur tgg)	Dit betreft een advies voor een grenswaarde voor de werkplek, gericht op de preventie van silicose en daarmee ook de preventie van longkanker. Deze advieswaarde geldt voor de <i>respirabele</i> fractie van drie vormen van kristallijn silica, namelijk kwarts, cristobaliet en tridymiet.

RIVM (2010)	-	RIVM heeft in 2010 gesteld dat er geen MTR_{lucht} voor kwarts afgeleid kon worden, omdat op basis van de beschikbare data geen no-effect-levels afgeleid konden worden.
IARC (2012)	-	Dit betreft een advies ten aanzien van de indeling voor carcinogeniteit van kristallijn silica. Kristallijn silica in de vorm van kwarts en cristobaliet is door IARC ingedeeld in groep 1 ('carcinogenic to humans'). Voor tridymiet is gesteld dat het bewijs (in proefdieren) beperkt is.
ATSDR (2019)	-	ATSDR heeft gesteld dat er voor kristallijn silica waaronder kwarts, cristobaliet en tridymiet geen inhalatie 'Minimal Risk Levels' (MRL) afgeleid kunnen worden, omdat op basis van de beschikbare data geen no-effect-levels afgeleid konden worden.
RIVM (2022)		RIVM heeft in 2022 gesteld dat er, in lijn met ATSDR (2019), geen $i-MTR_{lucht}$ afgeleid kon worden voor kwarts .

Gezondheidsraad (2024)*/**	<u>Streefrisiconiveau</u> 4 extra gevallen van sterfte aan longkanker door 40 jaar beroepsmatige blootstelling per 100.000 werkenden (4×10^{-5}) = 0,00038 mg/m ³ 8 uur tgg <u>Verbodsrisoniveau</u> 4 extra gevallen van sterfte aan longkanker door 40 jaar beroepsmatige blootstelling per 1.000 werkenden (4×10^{-3}) = 0,0363 mg/m ³ 8 uur tgg	Dit betreft een advies voor een grenswaarde voor de werkplek voor de <i>respirabele</i> fractie van kristallijn silica, waaronder kwarts, cristobaliet en tridymiet . Aanvullend is het werkingsmechanisme voor de carcinogeniteit geëvalueerd: geconcludeerd werd dat respirabel kristallijn silica longkanker kan veroorzaken via een indirect genotoxisch mechanisme (waarbij de stof niet zelf de celkern kan binnendringen en schade aan het DNA kan toebrengen), maar dat een direct genotoxisch mechanisme ook mogelijk is.
----------------------------	--	--

tgg: tijd gewogen gemiddelde

* Dit betreft een gezamenlijk advies van de commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad en de Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals.

** In tabel IIIA van Gezondheidsraad (2024) wordt een overzicht van andere aanbevolen of wettelijke OEL's gepresenteerd. Opgemerkt wordt dat niet al deze OEL's op gezondheidkundige wijze afgeleid zijn (met expliciete keuze van een Point of Departure) maar soms op basis van een 'weight of evidence' of pragmatisch gekozen zijn. Voor enkele OEL's is bijvoorbeeld ook de technische haalbaarheid meegewogen.

RIVM heeft in 2022 onderzocht of het mogelijk was een i-MTR_{lucht} voor kwarts af te leiden. In dat advies werd geconcludeerd dat voor kwarts geen i-MTR_{lucht} afgeleid kon worden. Hierbij werd gesteld dat:

- er onzekerheid is of silicose (oftewel stoflong) voorafgaat aan longkanker als gevolg van blootstelling aan kwarts, en of preventie van silicose door begrenzing van de blootstelling aan kwarts tegelijkertijd ook preventief werkt op de inductie van longkanker;
- op basis van de beschikbare gegevens niet aan te geven is bij welke levenslange concentratie het risico voor silicose afwezig zou zijn. ATSDR (2019) had destijds ook gesteld dat een gezondheidkundige norm voor inhalatie van kristallijn silica voor de algemene bevolking niet afgeleid kan worden vanwege de ernstige aard van silicose en de onzekerheden gerelateerd aan de identificatie van een no-effect level;
- het buiten de scope van de afleiding van een i-MTR_{lucht} valt om een uitgebreide beoordeling en modellering uit te voeren van de actuele, beschikbare kwantitatieve blootstellings-response data;

- de Gezondheidsraad op dat moment bezig was met een actualisatie van haar advies voor een grenswaarde op de werkplek. De verwachting was dat de volgende aspecten meegenomen zouden worden:
 - de blootstellings-respons relaties van silicose en longkanker in hun onderlinge relatie (i.e. volgtijdelijkheid van het optreden van silicose en longkanker);
 - genotoxisch werkingsmechanisme van longkanker;
 - kwantificering van de blootstellings-respons relatie.

Aanbevolen was om de mogelijkheid voor de afleiding van een i-MTR_{lucht} opnieuw te bezien na het beschikbaar komen van de evaluatie van de Gezondheidsraad gericht op een grenswaarde voor de werkplek. Deze evaluatie is sinds 10 september 2024 beschikbaar. Huidig RIVM-advies betreft een actualisatie van het RIVM-advies uit 2022.

4.2 Relevante toxicologische informatie

De toxicologische informatie voor kristallijn silica bestaat voornamelijk uit onderzoeken op de werkplek, welke zich richten op de zogenaamde respirabele fractie (i.e. de fractie van het inhaleerbare stof dat kan doordringen tot in de longblaasjes (alveoli)). Silicose en longkanker vormen de grootste zorg voor de gezondheid als gevolg van blootstelling aan kristallijn silica (ATSDR, 2019; Gezondheidsraad, 2024).

De informatie over gezondheidseffecten zoals hieronder beschreven is primair gebaseerd op reviews van internationaal gerenommeerde organisaties (waaronder de recente evaluaties van het International Agency for Research on Cancer (IARC, 2012), het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2019), en de Gezondheidsraad (2024)).

Opgemerkt wordt dat in deze reviews veelal kristallijn silica beschouwd wordt waarbij drie verschillende vormen meegenomen zijn: kwarts, cristobaliet en tridymiet.

4.2.1 Kinetiek

ATSDR (2019) vat de kinetiek als volgt samen⁷:

Absorptie:

- Inhalatie: Absorptie van silicaverbindingen na inhalatie is de meest bestudeerde route van absorptie.
 - Er is geen kwantitatieve schatting voor de absorptie van silica beschikbaar. Het feit dat silica in de urine van werkers wordt aangetroffen geeft aan dat kristallijn silica geabsorbeerd wordt na inhalatie blootstelling.
 - De respirabele fractie van silica wordt geklaard uit de longen door de afvoer via de lymfe, via macrofaag-fagocytose en -migratie, en de opwaarts gerichte mucociliaire stroom.
 - Vanwege de beperkte oplosbaarheid is het oplossen van kristallijn silica gevolgd door de absorptie vanuit de luchtwegen, niet de belangrijkste route voor opname.

⁷ Hierbij wordt door ATSDR opgemerkt dat het woord 'silica' refereert naar alle typen silicadeeltjes (zowel kristallijn silica als SAS, i.e. synthetisch amorf silica); de informatie die gericht is op een specifiek subtype (bijvoorbeeld kristallijn silica) wordt als zodanig gespecificeerd

- Geïnhaleerde kristallijn silicadeeltjes kunnen na beëindiging van de blootstelling jarenlang in de longen aanwezig blijven.
- Oraal: Alhoewel beperkt, laat informatie uit een dierstudie zien dat absorptie van silica verbindingen na orale blootstelling verwaarloosbaar is.
- Dermaal: Hoewel er geen studies gevonden zijn waarin de opname van silicaverbindingen door de huid is onderzocht, wordt verwacht dat de opname via de huid verwaarloosbaar zal zijn.

Distributie: Zowel humane als dierstudies laten zien dat geïnhaleerd kristallijn silica gedistribueerd wordt naar de nieren, lymfeknopen, bloed, lever en milt. Informatie over distributie na orale of dermale blootstelling is niet gevonden.

Metabolisme: Geabsorbeerde silicaverbindingen worden niet gemetaboliseerd.

Excretie: Silica is aangetroffen in de urine van werkers die blootgesteld zijn aan kristallijn silica. Uitscheiding na orale blootstelling vindt voornamelijk plaats via de faeces. Er is geen informatie gevonden over de uitscheiding van silicaverbindingen na blootstelling via de huid.

4.2.2

Herhaalde blootstellingsdata

Blootstelling aan kristallijn silica op de werkplek kan bij de mens silicose veroorzaken (ATSDR, 2019; Gezondheidsraad, 2024).

Diep in de longen kunnen kristallijn silica-deeltjes bindweefselvorming (fibrose) veroorzaken en daardoor onomkeerbaar de longfunctie aantasten. Deze progressieve aandoening wordt aangeduid als silicose. Het aangetaste longweefsel kan minder zuurstof opnemen en wordt minder elastisch, met als gevolg kortademigheid, benauwdheid, hoesten en pijn op de borst. In een vergevorderde fase kan silicose leiden tot overlijden ten gevolge van longfalen.

Epidemiologische onderzoeken tonen over het algemeen aan dat silicose geassocieerd is met hogere blootstellingsniveaus aan respirabel kristallijn silica. Dit blijkt uit de gepoolde analyse van 't Mannetje et al. (2002; zoals geciteerd door Gezondheidsraad (2024)), waarin het verhoogde risico op silicose met name hoog was bij een cumulatieve blootstelling aan respirabel kristallijn silica van meer dan 28,10 mg/m³ jaar ('rate ratio' = 63,63 (95% betrouwbaarheidsinterval 19,87-203,8)). Echter ook bij lagere blootstellingsniveaus aan respirabel kristallijn silica (cumulatieve blootstelling 0,99-1,97 mg/m³ jaar) werd een verhoogd risico op silicose waargenomen, 'rate ratio' = 3,39 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,42-8,08). Zowel SCOEL (2003) als recenter ATSDR (2019) concludeerden dat het niet mogelijk was om een drempelwaarde of een no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) voor silicose vast te stellen, omdat silicose en overlijden als gevolg van silicose werden waargenomen voor de laagste gerapporteerde cumulatieve blootstellingsniveaus.

De afgelopen jaren zijn veel gevallen van silicose gemeld bij werknemers die kwartscomposiet producten bewerken of werkzaam zijn in de fabricage van kwartscomposiet producten. Kwartscomposiet-gerelateerde silicose komt relatief veel voor onder jongere werknemers

en kent een sneller ziektebeloop dan de meest voorkomende vorm van silicose, chronische silicose (Gezondheidsraad, 2024).

Naast silicose, kan kristallijn silica ook andere (niet kanker-gerelateerde) effecten veroorzaken in de longen, zoals ontstekingen, lymfknoopfibrose, COPD ('Chronic Obstructive Pulmonary Disease'; chronisch obstructief longlijden) en longemfyseem (ATSDR, 2019; Gezondheidsraad, 2024).

Er is een relatie aangetoond tussen blootstelling aan kristallijn silica op de werkplek en het ontstaan van nieraandoeningen en auto-immuunaandoeningen. Echter deze relaties zijn niet in alle studies aangetoond (ATSDR, 2019).

Een breed scala aan nierpathologie (siliciumnefropathie genoemd) is in verband gebracht met beroepsmatige blootstelling aan kristallijn silica, waaronder acute en chronische nefritis/nefroze, nierfalen, glomerulonefritis en nierschade geassocieerd met auto-immuunziekten. Het risico op nieraandoeningen en sterfte als gevolg hiervan neemt toe met cumulatieve blootstelling aan kristallijn silica. Een vergelijking van blootstelling-respons gegevens voor effecten op de nieren en silicose laat zien dat nieraandoeningen doorgaans optreden bij hogere cumulatieve blootstellingsniveaus dan silicose (ATSDR, 2019; Gezondheidsraad, 2024).

Blootstelling aan kristallijn silica is geassocieerd met een verhoogd risico op een aantal auto-immuunaandoeningen waaronder systemische sclerose (scleroderma), reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, ANCA ('Antineutrophil Cytoplasm Antibody')-gerelateerde vasculitis, en sarcoïdosis. Vergeleken met silicose is de incidentie van auto-immuunaandoeningen laag (ATSDR, 2019; Gezondheidsraad, 2024).

Ook lijkt er een relatie te zijn tussen hart- en vaatziekten en beroepsmatige blootstelling aan kristallijn silica (Gezondheidsraad, 2024).

Zie paragraaf 4.2.4 voor informatie over carcinogeniteit.

4.2.3 *Reproductietoxiciteit*

Gegevens over de mogelijke reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit van kristallijn silica zijn beperkt (Gezondheidsraad, 2024; ATSDR, 2019). Alhoewel één enkele case-control studie suggereert dat er een mogelijke toename van het risico op spontane abortus is in relatie tot een hoog silicagehalte in drinkwater, is het vertrouwen in deze studie en haar bevindingen laag (ATSDR, 2019).

4.2.4 *Genotoxiciteit en carcinogeniteit*

De beschikbare data laten zien dat kristallijn silica voor zoogdiercellen een genotoxische stof is. Hierbij kunnen mutageniteit, clastogeniteit en DNA-schade veroorzaakt worden (ATSDR, 2019).

Zie verder de sectie 'Werkingsmechanisme t.a.v. carcinogeniteit'.

Respirabel kristallijn silica in de vorm van kwarts, cristobaliet en tridymiet is in Nederland opgenomen op de SZW-lijst van

kankerverwekkende stoffen⁸, naar aanleiding van een advies van de Gezondheidsraad (1998). Kristallijn silica in de vorm van kwarts en cristobaliet is door het IARC ingedeeld als een Groep 1 carcinogeen ('carcinogenic to humans'). IARC stelt hierbij dat er voor kwarts en cristobaliet voldoende bewijs is voor de carcinogeniteit in mensen, en voor kwarts tevens voldoende bewijs in proefdieren. Voor cristobaliet en tridymiet stelde IARC dat het bewijs in proefdieren beperkt is (IARC, 2012).

Proefdierstudies gericht op de carcinogeniteit van kristallijn silica hebben laten zien dat kwarts na inhalatie-blootstelling en intratracheale toediening longtumoren veroorzaakt in de rat, maar niet in muis of hamster. In verschillende studies in ratten zijn daarnaast maligne lymfomen gevonden na intrapleurale toediening van kwarts. Dit type tumoren kwam ook voor in een studie in muizen na subcutane toediening van kwarts. Lymfomen als gevolg van blootstelling aan tridymiet en cristobaliet zijn waargenomen in slechts een enkel experiment (IARC, 2012).

Daarnaast laten werker-epidemiologische studies een relatie zien tussen blootstelling aan kristallijn silica-stof (specifiek kwarts en cristobaliet) en een verhoogde kans op longkanker. Het sterkste bewijs hiervoor is afkomstig van gepoolde en meta-analyses. Kanker in andere orgaansystemen is, vergeleken met longkanker, minder diepgaand onderzocht op basis van humane data (IARC, 2012).

Voor longkanker rapporteerden epidemiologische onderzoeken ook een verhoogd risico bij relatief lage blootstellingsniveaus aan respirabel kristallijn silica. Ge et al. (2020; zoals geciteerd door Gezondheidsraad (2024)) rapporteerden odds ratio's voor sterfte aan longkanker variërend van 1,15 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,04-1,27) voor de laagste blootstellingscategorie (>0-0,39 mg/m³-jaar) tot 1,45 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,31-1,60) voor de hoogste blootstellingscategorie categorie (≥2,4 mg/m³-jaar).

4.2.5 *Werkingsmechanisme t.a.v. carcinogeniteit*

In het verleden heeft de Gezondheidsraad gesteld dat de carcinogeniteit van kwarts beschouwd kon worden als een niet-stochastisch genotoxisch proces, hetgeen wil zeggen dat uitgegaan werd van een drempelwaarde-effect (Gezondheidsraad, 1998).

Zowel IARC als de Gezondheidsraad hebben in hun actualisaties uit respectievelijk 2012 en 2024 het werkingsmechanisme voor de carcinogeniteit opnieuw beschouwd.

Op basis van haar meest recente evaluatie komt IARC (2012) tot drie mogelijke mechanismen voor de carcinogeniteit van kristallijn silica in ratten:

1. Blootstelling aan kristallijn silica belemmert de macrofaag-gemedieerde klaring van deeltjes in de alveoli. Hierdoor stapelt kristallijn silica in de longen. Dit resulteert in activatie van de macrofagen alsmede ook langdurige afgifte van chemokines en cytokines. Langdurige inflammatie wordt in ratten gekarakteriseerd door neutrofielen die oxidanten genereren die genotoxiciteit, schade

⁸ <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2024-20739-n1.html>

en proliferatie van de longepitheelcellen induceren. Dit kan resulteren in de ontwikkeling van longkanker.

2. Extracellulaire vorming van vrije radicalen door kristallijn silica zorgt voor uitputting van de antioxidanten in de 'lung-lining fluid'. Dit resulteert in schade aan de epitheelcellen gevolgd door proliferatie van de epitheelcellen.
3. Kristallijn silica -deeltjes worden opgenomen door de epitheelcellen. Dit resulteert in het genereren van intracellulaire vrije radicalen welke genotoxiciteit induceren.

Op basis van de huidige experimentele rattendata met inhalatie-blootstelling en intratracheale instillatie, beschouwt IARC (2012) het eerstgenoemde mechanisme als de belangrijkste. De andere twee mechanismen kunnen niet uitgesloten worden. IARC (2012) stelt verder dat het niet bekend is welke van deze mechanismen optreden bij mensen die blootgesteld worden aan kristallijn silica-stof. En tevens is niet bekend welk mechanisme verantwoordelijk is voor het induceren van lymfomen in ratten en muizen na intrapleurale en subcutane toediening met kristallijn silica-stof.

In lijn met IARC concludeert de Gezondheidsraad (2024) in haar recente advies dat respirabel kristallijn silica longkanker kan veroorzaken via een indirect genotoxisch mechanisme (waarbij de stof niet zelf de celkern kan binnendringen en schade aan het DNA kan toebrengen), maar dat een direct genotoxisch mechanisme ook mogelijk is. Dit baseert zij op het volgende:

- Respirabel kristallijn silica kan schade veroorzaken aan longcellen door een ontstekingsreactie te veroorzaken waarbij er te veel instabiele moleculen vrijkomen in het lichaam, ook wel vrije radicalen of oxidanten genoemd. Een voorbeeld hiervan zijn reactieve zuurstofradicalen. Als er niet genoeg antioxidanten aanwezig zijn om deze vrije radicalen te elimineren, ontstaat oxidatieve stress. Dit leidt tot schade aan cellen en weefsel, waardoor uiteindelijk het DNA van de longcellen beschadigd raakt.
- Vrije radicalen kunnen echter ook direct aan het oppervlak van respirabel kristallijn silica-deeltjes gevormd worden. Deze vrije radicalen kunnen wel binnendringen in de celkern en schade aanrichten aan het DNA. Dit betekent dat de mogelijkheid van een direct genotoxisch mechanisme van respirabel kristallijn silica (vanwege de vorming van vrije radicalen aan het oppervlak) niet kan worden uitgesloten.

Op basis van deze inzichten gaat Gezondheidsraad (2024) uit van een niet-drempelwaarde benadering in haar recente afleiding van een grenswaarde voor de werkplek.

4.2.6 *Relatie tussen silicose en longkanker*

Relevant te weten is in hoeverre silicose voorafgaat aan longkanker als gevolg van blootstelling aan kristallijn silica, en of preventie van silicose door begrenzing van de blootstelling aan kristallijn silica tegelijkertijd ook preventief werkt op de inductie van longkanker.

In het verleden stelde SCOEL (2003) dat de epidemiologische studies laten zien dat de incidentie van longkanker vooral toeneemt bij werkers met silicose. Preventie van silicose werd dan ook door SCOEL (2003) genoemd als een eerste stap in de verlaging van het risico op

longkanker. Ook de Gezondheidsraad (1992) stelde in haar eerdere advies dat preventie van silicose door begrenzing van de blootstelling aan de stof tegelijkertijd ook preventief werkt op de inductie van longkanker. WHO (2000) wees er eerder op dat niet duidelijk is of bij de mens een drempel voor blootstelling aan kwarts bestaat waar beneden geen risico voor silicose en/of longkanker meer aanwezig is, dit vanwege onduidelijkheid ten aanzien van het werkingsmechanisme en of silicose voorafgaat aan het ontstaan van longkanker.

IARC (2012) doet in haar recente beoordeling geen expliciete uitspraak over of silicose voorafgaat aan het ontstaan van longkanker. IARC (2012) stelt dat de aanwezigheid van silicose in een individu een biomarker is van hoge blootstelling aan kristallijn silica-stof. Studies met individuen met silicose kunnen daarom nuttige informatie opleveren over het risico op longkanker gerelateerd aan blootstelling aan kristallijn silica. Beschikbare meta-analyses, uitgezonderd degene gericht op individuen zonder silicose, lieten een verhoogd longkanker-risico zien. Hierbij werd door IARC (2012) opgemerkt dat studies die hun analyses beperken tot individuen zonder silicose daarmee ook de range van kristallijn silica-blootstelling verkleinen (aangezien individuen met de hoogste blootstelling hierdoor mogelijk weggelaten worden). Daarentegen meldt ATSDR (2019) dat resultaten van een cohortonderzoek (Liu et al. (2013), zoals geciteerd door ATSDR (2019)), onder meer dan 30.000 werknemers in China, laten zien dat blootstelling aan kwarts geassocieerd is met longkanker in afwezigheid van silicose.

Omdat een aantal eerdere onderzoeken geen consistente relatie vonden tussen blootstelling aan respirabel kristallijn silica en longkanker zonder dat er ook silicose is aangetoond, heeft de Gezondheidsraad in haar recente advies ook het verband tussen silicose en longkanker onderzocht. De Gezondheidsraad (2024) stelt nu dat:

- Uit recent onderzoek blijkt dat werknemers die worden blootgesteld aan respirabel kristallijn silica een verhoogd risico hebben op het krijgen van longkanker, ook als er geen silicose is aangetoond.
- Onderzoek heeft echter ook uitgewezen dat silicosepatiënten een extra hoog risico hebben op het krijgen van longkanker.
- NFA/Saber et al. (2021) stelt dat er bewijs is dat beroepsmatige blootstelling aan respirabel kristallijn silica in vergelijkbare mate morbiditeit en mortaliteit van silicose en longkanker veroorzaakt. Gezondheidsraad (2024) is het eens met NFA dat respirabel kristallijn silica in ongeveer dezelfde mate zowel silicose als longkanker kan veroorzaken.

4.3 Evaluatie

Voor kristallijn silica (waaronder kwarts, cristobaliet en tridymiet) zijn er in Nederland geen gezondheidkundige normen voor de algemene bevolking beschikbaar. Zoals eerder aangegeven is veel van de informatie afkomstig van onderzoeken op de werkplek. Voor de werkerssituatie zijn wel gezondheidkundige normen voor kristallijn silica beschikbaar. Deze grenswaarden voor de werkplek gelden voor een blootstellingsduur van 8 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 40 jaar en zijn van toepassing op de respirabele fractie. In Nederland is er de publieke grenswaarde voor de werkplek van 0,075 mg/m³ voor de

respirabele fractie van drie vormen van kristallijn silica-stof, namelijk kwarts, cristobaliet en tridymiet (gebaseerd op een Gezondheidsraad-advies uit 1992, uitgaande van een drempelwaarde-effect)^{9,10}. In Europa geldt de BOEL ('Binding Occupational Exposure Limit') van 0,1 mg/m³ als wettelijke grenswaarde voor kristallijn silica¹¹. Bij de vaststelling van deze BOEL is gebruik gemaakt van de door SCOEL (2003) afgeleide OEL ('Occupational Exposure Limit') van <0,05 mg/m³ en een hieraan gerelateerde impact assessment¹².

Enkele jaren geleden heeft ook ATSDR (2019) gekeken naar de mogelijkheid tot afleiding van gezondheidkundige normen voor inhalatie van kristallijn silica voor de algemene bevolking ('Minimal Risk Level', MRL). Zij stellen dat epidemiologische studies van de werkplek laten zien dat silicose al optreedt bij de laagste geschatte cumulatieve blootstellingsniveaus zoals gerapporteerd in die studies. Silicose wordt beschouwd als een ernstig gezondheidsschadelijk effect welke mogelijk kan resulteren in sterfte door ademhalingsfalen of longkanker. Gezien de onzekerheden gerelateerd aan de identificatie van een 'no-effect level', heeft ATSDR voor geen enkele blootstellingsduur (i.e. 'acute duration', 'intermediate duration', 'chronic duration') een MRL afgeleid.

Recent heeft de Gezondheidsraad (2024) haar advies voor een grenswaarde op de werkplek voor respirabel kristallijn silica waaronder kwarts, cristobaliet en tridymiet geactualiseerd op basis van de huidige inzichten met betrekking tot de schadelijkheid van deze stof. Hieronder volgt een korte beschrijving van deze afleiding en daarbij gemaakte overwegingen en keuzes (Gezondheidsraad, 2024):

- Longkanker is geselecteerd als het kritisch effect:
Respirabel kristallijn silica kan in ongeveer dezelfde mate zowel silicose als longkanker veroorzaken. Beide ziekten zijn daarom initieel overwogen als kritisch gezondheidseffect. De Gezondheidsraad heeft uiteindelijk besloten om longkanker als kritisch gezondheidseffect te hanteren. Ze is van mening dat de diagnostiek evenals de registratie van longkanker beter is dan die van silicose, en vindt het beschikbare bewijs voor de blootstelling-responsrelatie tussen respirabel kristallijn silica en longkanker overtuigender. Ze gaat ervan uit dat het opstellen van gezondheidkundige advieswaarden op basis van longkanker ook zal beschermen tegen andere nadelige gezondheidseffecten ten gevolge van beroepsmatige blootstelling aan respirabel kristallijn silica.
- Een risicobenadering is gehanteerd:
Respirabel kristallijn silica kan longkanker veroorzaken via een indirect genotoxisch mechanisme (waarbij de stof niet zelf de celkern kan binnendringen en schade aan het DNA kan toebrengen), maar een direct genotoxisch mechanisme is ook mogelijk. Daarom is uit voorzorg gekozen voor een risicobenadering (geen drempelwaarde)

⁹ Zoals eerder genoemd wordt dit advies voor een grenswaarde op de werkplek op dit moment geactualiseerd door de Gezondheidsraad.

¹⁰ <https://wetten.overheid.nl/BWBR0008587/>

¹¹ EU (2004). Richtlijn 2004/37/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 betreffende de bescherming van de werknemers tegen de risico's van blootstelling aan carcinogene of mutagene agentia op het werk. Geconsolideerde versie 08/04/2024.

¹² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52016SC0152&from=EN>

voor respirabel kristallijn silica. Hierbij wordt aangenomen dat elk niveau van blootstelling, hoe laag ook, risico geeft op kanker. De risicobenadering is gericht op het zo veel mogelijk beperken van het risico op kanker door op risico gebaseerde blootstellingsconcentraties af te leiden.

- De risicoanalyse is gebaseerd op een gepoolde analyse van Ge et al. (2020; zoals geciteerd door Gezondheidsraad):
 - Ge et al. onderzochten de relatie tussen longkanker en respirabel kwarts. Meetgegevens over andere kristallijne polymorfen dan kwarts waren beperkt, met als resultaat dat Ge et al. alleen gegevens over kwarts gebruikten.
 - Deze studie is gekozen omdat deze gegevens bevat van bijna 40.000 deelnemers vanuit met name Europese landen. Daarnaast bevat deze studie informatie over roken en gelijktijdige blootstelling aan andere longkankerverwekkende stoffen op de werkplek, waardoor bij de analyse van de relatie tussen kwarts en longkanker rekening kon worden gehouden met de mogelijke beïnvloeding door deze factoren. Ook bevat de studie gegevens over meer recentere blootstellingsmetingen en is deze studie representatiever geacht voor de Nederlandse en Scandinavische beroepsbevolking vergeleken met de andere beschikbare studies.
 - In de risicoanalyse is gebruik gemaakt van de levensverwachting op basis van zogeheten overlevingstabellen ('life tables')¹³. In het geval van kwarts wordt voor elke leeftijd berekend hoe groot de kans op overlijden is door longkanker (gecorrigeerd voor sterfte door andere doodsoorzaken).
- Op basis van bovenstaande zijn door Gezondheidsraad (2024) de volgende blootstellingsconcentraties berekend voor respirabel kwarts in de lucht (ademzone):
 - Streefrisiconiveau: 4 extra gevallen van sterfte aan longkanker door 40 jaar beroepsmatige blootstelling per 100.000 werknemers (4×10^{-5}) = 0,00038 mg/m³
 - Verbodsrisoniveau: 4 extra gevallen van sterfte aan longkanker door 40 jaar beroepsmatige blootstelling per 1.000 werknemers (4×10^{-3}) = 0,0363 mg/m³De concentraties zijn tijdgewogen gemiddelde concentraties over een 8-urige werkdag.
- Gezien dat epidemiologisch onderzoek aangetoond heeft dat kwarts, cristobaliet en tridymiet over het algemeen dezelfde toxische en

¹³ Een levenstabel beschrijft voor elke leeftijd de sterfte- en overlevingspatronen van proefpersonen in een fictief cohort, gevolgd vanaf de geboorte (algemene bevolking) of het betreden van de arbeidsmarkt (werkerpopulatie). Leeftijdsspecifieke sterftecijfers door alle oorzaken en specifiek door kanker worden vervolgens gebruikt om de kans op overlijden en de kans op overlijden aan (of het oplopen van) kanker te schatten in specifieke leeftijdsintervallen, op voorwaarde dat ze aan het begin van het interval nog in leven zijn. Uitgaande van twee hypothetische cohorten van (alle) blootgestelde en niet-blootgestelde proefpersonen, kunnen deze berekeningen worden gebruikt om het cumulatieve risico op overlijden door kanker in elk van de cohorten te schatten. Het extra risico op overlijden door kanker als gevolg van de blootstelling kan vervolgens worden geschat door het cumulatieve risico op kanker in het niet-blootgestelde cohort af te trekken van dat in het blootgestelde cohort.

kankerverwekkende eigenschappen hebben, heeft de Gezondheidsraad dezelfde risiconiveaus voor blootstelling voor alle drie de vormen van respirabel kristallijn silica (kwarts, cristobaliet en tridymiet) geadviseerd.

In 2022 werd door RIVM geconcludeerd dat voor kwarts geen $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ afgeleid kon worden (zie paragraaf 4.1). De evaluatie van de Gezondheidsraad (2024) en de daarin uitgevoerde risicoanalyse voor respirabel kwarts biedt de mogelijkheid om een $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ af te leiden. De volgende aspecten zijn hierin meegenomen:

- Als de beschikbare informatie wijst op carcinogeniteit van de stof en genotoxiciteit als onderliggend mechanisme niet kan worden uitgesloten, is het $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ de concentratie in lucht die hoort bij het beleidsmatig vastgestelde acceptabel risiconiveau van 1×10^{-4} .
- De door de Gezondheidsraad afgeleide risiconiveaus betreffen tijdgewogen gemiddelde concentraties over een 8-urige werkdag, behorende bij 40 jaar beroepsmatige blootstelling van 40 uur (i.e. 5 dagen) per week, gedurende 48 weken per jaar. Deze dienen omgerekend te worden naar een continue levenslange blootstelling (24 uur per dag, 7 dagen per week, 52 weken per jaar, 75 jaar) voor de algemene bevolking (cf. ECHA, 2012). Hierbij wordt aangenomen dat voor genotoxisch carcinogenen de cumulatieve, geïnhaleerde dosis (gekoppeld aan het ingeademde volume) de relevante blootstellingsmaat is.
- Een assessment factor voor intraspecies verschillen wordt cf. de handreiking (zie hoofdstuk 2) niet toegepast.
- De Gezondheidsraad heeft in haar risicoanalyse gebruik gemaakt van een 'lifetable' (overlevingstabel) analyse. Ondanks het feit dat een lineaire modelvergelijking werd gebruikt, wijken de kankerrisicowaarden tussen het streefrisiconiveau (4×10^{-5}) en het verbodsrisiconiveau (4×10^{-3}) enigszins af van het veronderstelde factor 100-verschil tussen de twee aanbevolen kankerrisicowaarden.

Uitgaande van het verbodsrisiconiveau van $0,0363 \text{ mg/m}^3$, kan het $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ als volgt berekend worden:

- Voor de algemene bevolking komt een risiconiveau van 4×10^{-3} overeen met $0,00638 \text{ mg/m}^3$, i.e. $0,0363 \text{ mg/m}^3 \times [10 \text{ m}^3 \text{ voor de werker} / 20 \text{ m}^3 \text{ voor de algemene bevolking}] \times [5 \text{ dagen} / 7 \text{ dagen}] \times [48 \text{ weken voor de werker} / 52 \text{ weken voor de algemene bevolking}] \times [40 \text{ jaar voor de werker} / 75 \text{ jaar voor de algemene bevolking}]$
- Dit kan vervolgens omgerekend worden naar een risiconiveau van 1×10^{-4} voor de algemene bevolking overeenkomend met $0,00016 \text{ mg/m}^3$, i.e. $0,00638 / 40$.

Het $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ voor kwarts is $0,00016 \text{ mg/m}^3$, oftewel $0,16 \text{ } \mu\text{g/m}^3$, en dit $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ is van toepassing op de respirabele fractie.

Hierbij wordt het volgende opgemerkt:

- In lijn met de Gezondheidsraad (2024) kan hetzelfde $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ voor alle drie de vormen van kristallijn silica geadviseerd worden. Voor het $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ betekent dit dat de $0,16 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ betrekking heeft op de **som** van kwarts, cristobaliet en tridymiet.
- Indien de schatting van de immissieconcentratie het totaal aan kristallijn silica (i.e. kwarts, cristobaliet en tridymiet) betreft en zich niet beperkt tot de respirabele fractie, dan omvat de schatting van

de blootstelling van de algemene bevolking ook grotere kristallijn silica-deeltjes welke minder diep in de luchtwegen kunnen doordringen. In dat geval wordt het toetsen aan het in dit advies afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{inhalatie}}$ (welke van toepassing is op de respirabele fractie) als conservatief beschouwd.

5 Conclusies

In onderstaande tabel is het geadviseerde $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ weergegeven. De risicogrenzen voor de lucht zijn direct gerelateerd aan gezondheidkundige effecten op de mens na blootstelling. Het $i\text{-MTR}_{\text{humanaan}}$ voor inhalatie wordt direct gebruikt als $i\text{-MTR}$ voor lucht. Hierbij is uitgegaan van een additioneel kankerrisiconiveau van 1 op 10.000 per leven (1×10^{-4}).

Stof (Cas nr.)	$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$
Kristallijn silica:	0,16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Deze waarde geldt voor de som van de drie vormen van kristallijn silica, i.e. kwarts (CAS 14808-60-7), cristobaliet (CAS 14464-46-1), trydimiet (CAS 15468-32-3)

Dit $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ is van toepassing op de respirabele fractie. Indien de schatting van de immissieconcentratie het totaal aan kristallijn silica betreft en zich niet beperkt tot de respirabele fractie, dan omvat de schatting van de blootstelling van de algemene bevolking ook grotere kristallijn silica-deeltjes welke minder diep in de luchtwegen kunnen doordringen. In dat geval wordt het toetsen aan het in dit advies afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ (welke van toepassing is op de respirabele fractie) als conservatief beschouwd.

Kristallijn silica waaronder kwarts, cristobaliet en trydimiet is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De overheid streeft ernaar ZZS uit de leefomgeving te weren. Voor ZZS geldt een minimalisatieverplichting.

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het genoemde MTR is een advieswaarde. Het ministerie kan het RIVM-advies gebruiken om indicatieve milieukwaliteitsnormen vast te stellen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

ATSDR (2019). Toxicological Profile for Silica. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2019.
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp211.pdf>

DFG (2000). Silica, crystalline: quartz dust, cristobalite dust and tridymite dust (respirable fraction). MAK Value Documentation, 2000. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb0sio2fs-te0014>

ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: characterization of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258

ECHA (2023). Registration dossier quartz (lead registrant). Gepubliceerd 27 mei 2028, laatste aanpassingen 2 mei 2023.
https://chem.echa.europa.eu/100.035.329/dossier-view/3c102c24-b93c-40c0-9b1a-628e2fa0de26/6f62a773-4f2f-4c05-8565-aeb752374d9b_6f62a773-4f2f-4c05-8565-aeb752374d9b?searchText=14808-60-7

Gezondheidsraad (1992). Health-based recommended occupational exposure limits for crystalline forms of silicon dioxide (free silica). Dutch expert committee for occupational standards. Report RA 5/92. September 1992.

Gezondheidsraad (1998). Dutch expert Committee on Occupational Standards; Committee on the evaluation of the carcinogenicity of chemical substances. 1998. Quartz. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Rapportnr. 1998/02 WGD. Gezondheidsraad, Rijswijk, Nederland.

Gezondheidsraad (2024). Respirable crystalline silica. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2024; publication no. 2024/13.
<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2024/09/10/respirable-crystalline-silica> ¹⁴

IARC (2012). Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite.
<https://publications.iarc.fr/120>

¹⁴ Dit betreft een gezamenlijk advies van de commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad en de Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Dit advies is ook gepubliceerd via: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/handle/2077/83372/AoH_2024_58_2.pdf?sequence=1&isAllowed=y

RIVM (2010). Afleiding MTR_{lucht} voor kristallijn kwarts. RIVM Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting. PORS no 12638A00 [Niet gepubliceerd].

RIVM (2022). Indicatief MTR_{lucht} voor kwarts (kristallijn silica). Advies 16040A00 [niet gepubliceerd].

Saber AT, Jacobsen NR, Hadrup N, Danielsen P, Poulsen SS, Hougaard KS, et al. (2021). Respirable quartz and other crystalline silica polymorphs: scientific basis for setting an health based occupational exposure limit. Copenhagen, Denmark: National Research Centre for the Working Environment (NFA).

SCOEL (2003). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Silica, Crystalline (respirable dust). SCOEL/SUM/94, November 2003

SZW-lijst (2024). SZW-lijst met kankerverwekkende stoffen en processen, mutagene of voor de voortplanting giftige stoffen, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Staatscourant nr 20739, 16 juli 2024.

US EPA (1996). Ambient levels and noncancer health effects of inhaled crystalline and amorphous silica: health issue assessment. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (Publication No. EPA/600/R-95/115; National Technical Information Service Publication No. PB97-188122).

US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

WHO (2000). Concise International Chemical Assessment Document 24. CRYSTALLINE SILICA, QUARTZ. World Health Organization (WHO), Geneva. <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad24.pdf>

Bijlage 1. Afkortingen

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BOEL	Binding Occupational Exposure Limit
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
IARC	International Agency for Research on Cancer
MRL	Minimal Risk Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
OEL	Occupational Exposure Limit
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Levels
tgg	tijdgewogen gemiddelde
US EPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organisation
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht