

Factsheet

Metaal – Arseen

Laatste update: 08/2019

Biomerkers, matrix en blootstellingstermijn die wordt gemeten:

- Totaal arseen
- Anorganisch arseen: As III en As V (arseenzuur)
- Organisch arseen: arsenobetaine, arsenocholine, dimethylarseen (DMA) en monomethylarseen (MMA)
- Toxisch relevant arseen (TRA): som As III, As V, DMA, MMA
- Inorganisch arseen As(iAs): som As III en As V

Metten van totaal arseen en arseen metabolieten (As III, As IV, DMA en MMA) in urine geeft een idee van recente blootstelling (1-2 dagen). Concentraties arseen in haar en vingernagels geven een idee van hoge blootstelling tijdens de afgelopen 6 tot 12 maanden (ATSDR, 1998).

Omdat arseen uit het bloed wordt verwijderd in enkele uren, reflecteren deze metingen enkel zeer recente blootstelling (Tam et al. 1979; Vahter 1983).

Aanbevolen doelgroep en matrix

Individuele urinestalen. Relevant in alle leeftijdsgroepen vermits het recente blootstelling aangeeft (As stapelt niet op).

Wat is arseen? Wat zijn de toepassingsgebieden?

Arseen is een metaal dat van nature in hoge concentraties voorkomt in de bodem en in het grondwater in sommige streken. Arseen werd in de geneeskunde gebruikt als behandeling van syfilis. In de 19de eeuw werd koperarsenaat gebruikt als kleurstof in snoepjes. In de 20ste eeuw werd loodarsenaat gebruikt als pesticide in de fruitteelten toegepast en als een behandelingsmiddel van hout, om het rotten tegen te gaan (chromium koper arsenaat, CCA). Meer dan 90% van het gebruik van arsenic trioxide in de USA betrof de productie van houtbeschermingsmiddelen.

Tegenwoordig wordt arseen nog gebruikt in halfgeleiders (galliumarsenide) met toepassingen in led's en zonnecellen en als lichtgevoelige laag in kopieermachines, faxen en laserprinters en in legeringen voor lood-zuur batterijen van voertuigen. Verschillende organische arseenverbindingen worden nog steeds gebruikt (alleszins in de USA) als herbiciden en als antimicrobiële additieven voor diervoeder (<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2-c2.pdf>). Het gebruik van anorganisch arseen in de landbouw is echter verdwenen rond 1960. Arseen wordt ook gebruikt in de geneeskunde indien geen antibiotica beschikbaar zijn of als de patiënten immuun zijn geworden. Arseentrioxide wordt in de hematologie gebruikt voor behandeling van leukemie, arseentrijodide (inwendig) voor behandeling van borstkanker, lepra en huidziekten en arseensulfide wordt uitwendig gebruikt bij huidziekten (psoriasis).

Factsheet

Metaal – Arseen

Anorganisch arseen wordt in het lichaam omgezet in organische verbindingen, waaronder monomethylarseen (MMA) en dimethylarseen (DMA).

Verwachte blootstellingswegen naar de mens

Voeding (rijst, granen, vlees, vis en gevogelte), drinkwater, inademing (mengstalenrapport) o.a. van stofdeeltjes (bodem, lucht). Inademen van houtstof en van rook afkomstig van de verbranding van met arseen behandeld hout. Leven in gebieden met hoge concentraties aan natuurlijk voorkomend arseen. Recyclage van met arseen behandeld hout kan arseen in het milieu doen terechtkomen. (ECHA 2009).

Werken in het smelten van koper, lood of glas, in de behandeling van hout, of bij het toepassen van pesticiden.

De minder toxische organische vormen arsenobetaine en arsenocholine zijn voornamelijk afkomstig van vis consumptie.

Adviezen om de blootstelling aan arseen te beperken

Putwater gebruikt als drinkwater dient getest te worden op gehalte aan arseen.

Volgens de Belgische Hoge Gezondheidsraad dient het eten van rijst beperkt tot één maal per week, vooral voor jonge kinderen.

Wanneer arseen behandeld hout gebruikt wordt in bouw of renovatieprojecten dienen maatregelen getroffen te worden om blootstelling aan zaagsel en houtstof te voorkomen. Arseen behandeld hout mag niet gebruikt worden als brandstof en mag niet gecomposteerd worden.

Indien men leeft in een gebied met arseenverontreiniging dienen maatregelen genomen om contact met bodem (grond) en stof, en dan vooral ingestie van stof via hand-mond contact (vooral belangrijk bij kinderen), te voorkomen. Frequent handen wassen is noodzakelijk.

Bij het werken in het smelten van koper, lood of glas, in de behandeling van hout, of bij het toepassen van pesticiden dient tijdens de beroepswerkzaamheid aangepaste kleding gedragen. Deze kleding dient gereinigd te worden voor ze verontreiniging van de woning kan veroorzaken, en thuis dient kleding gedragen die niet in contact komt met de omstandigheden in de werkplaats. (<https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=18&tid=3>).

Mogelijke gezondheidsrisico's:

Acuut toxisch: gastro-intestinale, cardiovasculaire, neurologische, hematologische en respiratoire effecten (HSDB).

Chronische blootstelling via inademing geeft vooral irritatie van de huid en van de mucieuze membranen, chronische blootstelling via voeding en drinkwater geeft vooral gastrointestinaal effecten, perifere neuropathie, huidproblemen (pigmentatie, keratinisatie).

Chronische blootstelling kan ook het risico op cardiovasculaire ziekten, hypertensie, en diabetes doen toenemen (Zhou et al., 2018).

Er zijn recente aanwijzingen dat As ook specifieke schadelijke effecten kan veroorzaken bij kinderen (lagere IQ scores, Calderon et al., 2001, Tsai et al., 2003; Tolins et al., 2014). Perinatale blootstelling aan arseen is neurotoxisch in ratten, en vermindert het geheugen en het vermogen te leren, onder meer door verstoring van het Cholinergisch and Dopaminergisch Systeem (Chandravanshi et al., 2019). Een systematische review studie kwam tot het besluit dat een dosis van of 0.0004-0.001 mg/kg/day of 0.4 µg/kg/dag tot 1 µg/kg/dag geen waarneembare neurotoxische effecten zou hebben op kinderen (Tsuji et al., 2015).

Anorganisch arseen wordt geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens (IARC groep 1, 1987) en is onder meer geassocieerd met longkanker, huidkanker, blaaskanker, nierkanker, prostaatcancer, leverkanker (Roy et al., 2018; Zhou et al., 2018). De mechanismen die een rol spelen in de inductie van kanker door arseen zijn veelzijdig en omvatten genotoxiciteit, inductie van oxidatieve stress, veranderingen in de DNA methylatie en het epigenoom, verstoring van signaal transductie ketens, verstoring van DNA herstel en ontregeling van miniRNA's (van Breda et al., 2015; Suzuki et al., 2016; Bach et al., 2016; Cardoso et al., 2018).

Bij proefdieren blijkt arseen teratogeen, en veroorzaakt abortus en doodgeboortes.

Er zijn aanwijzingen dat As hormoonverstorende eigenschappen heeft en o.a. interfereert met de transcriptie van de oestrogeen receptor en andere steroid receptoren (Davey 2007), wat op een mogelijk andere werkingsmechanisme wijst dan bij huidletsels en carcinogeniciteit (S.V.S. Rana, 2014).

Monomethyl arseen (MMA) is bij proefdieren vooral toxisch voor het gastrointestinaal systeem. Daarnaast kan MMA ook toxische effecten hebben op de schildklier, op de fertiliteit en de ontwikkeling. MMA bleek niet carcinogeen te zijn bij proefdieren (<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2-c2.pdf>).

Dimethyl arseen (DMA) is bij proefdieren vooral toxisch voor de nieren en de blaas, maar minder voor het gastrointestinaal systeem. Ook effecten op de schildklier en op de ontwikkeling worden beschreven. Er zijn duidelijke aanwijzingen voorde carcinogeniciteit van DMA bij de rat (<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2-c2.pdf>).

De voornaamste bezorgdheid voor de gezondheid heeft te maken met de kankerverwekkende eigenschappen van arseen.

Factsheet

Metaal – Arseen

Hoog blootgestelde groepen:

Personen die leven in gebieden met hoge concentraties aan natuurlijk voorkomend arseen.

Personen die werken in het smelten van koper, lood of glas, in de behandeling van hout, of bij het toepassen van pesticiden.

Gevoelige groepen:

Zwangere vrouwen en kinderen

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

Het biologisch halfleven in de mens van anorganisch As bedraagt tussen 2 en 4 dagen (German Federal Environmental Agency, 2003), As wordt voornamelijk uitgescheiden via urine (WHO). Het half-leven van As in urine is 4 dagen (Lauwerys & Hoet, 2001). As in bloed wordt op slechts enkele uren tijd gemetaboliseerd (ATSDR, 2007; Vahter 1983).

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Anorganisch arseen kan door de placentabarière en accumuleert selectief in het neuroepithelium van de ontwikkelende foetus (Hanlon & Ferm, 1977; Lindgren et al., 1984). Het is in moedermelk aanwezig in lage concentraties (Greanjean et al., 1995; Vahter, 2009).

Richtlijnen voor interne blootstelling:

In het boek van Lauwerys en Hoet uit 2001, wordt voor niet beroepsmatig blootgestelde personen een normaal verwachte waarde voor anorganische As < 1.5

$\mu\text{g/g}$ creatinine en voor TRA (=anorganisch As + MMA + DMA) $\leq 15 \mu\text{g/L}$ (geen recente consumptie van zeevruchten) vooropgesteld (Lauwerys & Hoet, 2001).

De beschikbare gezondheidskundige richtwaarde voor de algemene bevolking, nl. de Biomonitoring Equivalent (BE), voor TRA is $6,4 \mu\text{g/L}$ (Hays et al., 2010).

Factsheet

Metaal – Arseen

Andere BEs kunnen hieruit afgeleid worden:

	BE alle leeftijden >6 jaar	BE specifiek 11-16 jaar
TRA	6.4 µg/L	5.62 µg/L
MMA	1.6 µg/L	1.38 µg/L
DMA	3.52 µg/L	3.13 µg/L
iAs (= As III +IV)	1.28 µg/L	1.11 µg/L
Som iAs en MMA	2.88 µg/L	2.49 µg/L

Een toxische limiet voor As in urine bestaat niet.

De referentie waarde voor beroepsblootstelling aan totaal arseen bedraagt < 40 µg/g creatinine.

Wetgevend kader:

2010:

Richtlijn 2010/75/EU: Emissiegrenswaarden voor de som van arseen en arseenverbindingen:

Uit afvalverbrandingsinstallaties: 0,5 mg/Nm³

Voor lozing van afvalwater van reiniging van afgassen: 0,15mg/l

2009:

De migratielimieten van arseen uit speelgoed (Richtlijn 2009/48/EC):

3.8 mg /kg in droog, bros, poederachtig of flexibel speelgoedmateriaal

0.9 mg/kg in vloeibaar of kleverig speelgoedmateriaal

47 mg/kg in afgekrabd speelgoedmateriaal.

2008:

VLAREBO: Streefwaarde in bodem en grondwater

2006:

in de handel brengen en gebruik van arseenverbindingen voor technische vooruitgang (Richtlijn 2006/139/EG)

zuiverheidseisen levensmiddeladditieven (Richtlijn 2006/129/EG, Richtlijn 2006/128/EG, Richtlijn 2006/33/EG)

maximumgehalten bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen (Verordening 1881/2006)

2004:

luchtkwaliteit (Richtlijn 2004/107/EG)

Factsheet

Metaal – Arseen

2003:

- ongewenste stoffen in diervoeding (Richtlijn 2003/100/EG)
- natuurlijk mineraalwater en bronwater (Richtlijn 2003/40/EG)
- op de markt brengen en gebruik van blauwe kleurstof (Richtlijn 2003/3/EG)
- op de markt brengen en gebruik van arseen (Richtlijn 2003/2/EG)

Classificatie

ECB: T;R23/25 (toxisch bij inademen en inslikken) – N; R50-53 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan schadelijke lange-termijn effecten veroorzaken in waterig milieu)

GHS:

H301: toxisch bij ingestie

H331: toxisch bij inademing

H400: zeer toxisch voor aquatische ecosystemen

H410: zeer toxisch voor aquatische ecosystemen met langdurige effecten



Samengevat: De emissienormen voor arseenverbindingen zijn vervat in de Europese regelgeving. Streefwaarde voor bodem en grondwater zijn opgenomen in de VLAREBOregelgeving.

Factsheet

Metaal – Arseen

Vergelijkende metingen:

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix		Waarde ^a	Jaar
Pasgeborenen	m/v	navelstrengbloed	TAs	0.54 µg/l	'08-'09 ¹
14-15	m/v	urine	TAs	9.3 µg/g crt	'08-'09 ¹
20-40	m/v	urine	TAs	15.9 µg/g crt	'08-'09 ¹
14-15	m/v	urine	TRA	3.6 µg/g crt	'08-'09 ¹
20-40	m/v	Urine	TRA	3.7 µg/g crt	'08-'09 ¹
14-15	m/v	bloed	TAs	0.78 µg/L	'12-'16 ²
14-15	m/v	urine	As(III)	0.143 µg/L	'12-'16 ²
14-15	m/v	urine	As(V)	0.179 µg/L	'12-'16 ²
14-15	m/v	urine	DMA	3.45 µg/L	'12-'16 ²
14-15	m/v	urine	MMA	0.569 µg/L	'12-'16 ²
14-15	m/v	urine	TRA	4.69 µg/L	'12-'16 ²
pasgeborenen	m/v	navelstrengbloed	TAs	0.706 µg/L	'12-'16 ²
50-65	m/v	urine	TAs	25 µg/L	'12-'16 ²

¹(Vrijens et al., 2014)

²De Craemer et al., 2017

^a: geometric mean

Internationale vergelijking:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix		Waarde	Jaar	Land
23-62	m	urine	As(III)	<LOD	'96-'97	Duitsland
23-62	m	urine	As(V)	<LOD	'96-'97	Duitsland
58.8	m	urine	As (III+V)	204 ^a nmol/L	<1997	Denemarken
57.5	v	urine		150 ^a nmol/L	<1997	Denemarken
18-69	m/v	urine	TAs	3.08 µg/g crt	1998	Duitsland
18-45	v	urine	TAs	55.8 ^a µg/L	'98-'00	Chili
61-65	m	urine	TAs	83.9a µg/g crt	'99-'00	Chili
61-65	m	urine	TAs	36.9 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
61-65	m	urine	TAs	30.8 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
13-15	m	urine	TAs	69.7 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix		Waarde	Jaar	Land
13-15	m	urine	TAs	26 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
13-15	m	urine	TAs	17.5 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
22-58	m	urine	TAs	62.1 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
22-58	m	urine	TAs	18.5 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
22-58	m	urine	TAs	18.9 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
6-12		urine	TAs	4.8 ^b µg/L	'01-'02	Duitsland
9-11		urine	TAs	4.6 ^b µg/L	'02-'03	Duitsland
5-7	m/v	urine	As (III+V)	5.69 ^a µg/L	<2004	Duitsland
6-12		urine	TAs	15 µg/L	<2004	Duitsland
6-11	m/v	urine	TAs Arsenob etaine DMA	8.25 µg/g crt <LOD 4.43 µg/g crt	'03-'04	USA ⁵
12-19	m/v	urine	TAs Arsenob etaine DMA	6.11 µg/g crt <LOD 2.74 µg/g crt	'03-'04	USA ⁵
>19	m/v	urine	TAs Arsenob etaine DMA	8.64 µg/g crt 1.79 µg/g crt 3.79 µg/g crt	'03-'04	USA ⁵
6-9	m/v	urine	iAs (III+V)	1.0 µg/l	<2005	China ⁷
			MMA	2.9 µg/l		
			DMA	29.3 µg/l		
			TAs	34.5 µg/l		
31-39	m/v	urine	iAs (III+V)	0.4 µg/l	<2005	China ⁷
			MMA	0.8 µg/l		
			DMA	7.7 µg/l		
			TAs	9.1 µg/l		

Factsheet

Metaal – Arseen

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix		Waarde	Jaar	Land
20-77	m/v	urine	iAs (III+V)	29.43 µg/l	2005	India ⁶
			MMA	23.25 µg/l		
			DMA	134.6 µg/l		
			TAs	187.5 µg/l		
31.8	m	urine	TAs	17.3 ^b µg/g crt	<2006	UK
31.8	v	urine	TAs	16.9 ^b µg/g crt	<2006	UK
12-75		urine	TAs	1.29 ^b µg/g crt	<2006	Spanje
13-71 maanden		urine	TAs	13.55 µg/L	<2006	USA
3-14	m/v	urine	TAs	4.5 µg/l	<2006	Duitsland ¹
18-74	m/v	urine	TAs	11.96 µg/g crt	2006	Frankrijk ²
18-74	m/v	urine	As (III+V+MMA+DMA)	3.34 µg/g crt	2006	Frankrijk ²
>21 Low Seafood diet	m/v	urine	iAs (III+V)	0.63 µg/l	2006	Puerto Rico ⁹
			MMA	1.2 µg/l		
			DMA	10.1 µg/l		
			arsenobetaine	14.3 µg/l		
			TAs	24.8 µg/l		
>21 High Seafood diet	m/v	urine	iAs (III+V)	0.41 µg/l	2006	Puerto Rico ⁹
			MMA	1.5 µg/l		
			DMA	10.9 µg/l		
			arsenobetaine	30.5 µg/l		
			TAs	43.4 µg/l		
20-34	m/v	bloed	TAs	2.34 µg/l	<2010	Italië ³
30-49	m/v	bloed	TAs	2.66 µg/l	<2010	Italië ³
50-64	m/v	bloed	TAs	3.94 µg/l	<2010	Italië ³
>20	m/v	urine	As III	<LOD ^b	2009-2010	NHANES, USA ⁴
			As V	<LOD ^b		
			DMA	3.5 µg/l ^b		

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix		Waarde	Jaar	Land
			MMA	<LOD ^b (1.02 µg/l ^c)		
			arsenob etaïne	0.94 µg/l ^b		
			TAs	8.15 µg/l ^b		
>18	m/v	urine	iAs III	0.11 µg/l ^b	'12-'13	UK ⁸
			iAs V	<LOD (0.23 µg/l ^d)		
			MMA	0.56 µg/l ^b		
			DMA	2.44 µg/l ^b		
			arsenob etaïne	3.87 µg/l ^b		
>20	m/v	urine	As III	<LOD ^b (<0.48)	'11-'12	NHANES, USA ¹⁰
			As V	<LOD ^b (<0.87)		
			DMA	3.44 ^b (nt rokers) 2.93 ^b (rokers)		
			MMA	<LOD ^b (<0.89)		
			arsenob etaïne	<LOD ^b (<1.19)		
			TAs	6.57 ^b (nt rokers) 5.68 ^b (rokers)		
pasgeborenen	m/v	navel- streng- bloed	TAs	1 µg/l	2011	Jamaica ¹¹
pasgeborenen	m/v	navel- streng- bloed	TAs	2,84 µg/l	2006- 2007	China ¹²

^a rekenkundig gemiddelde; ^b mediaanwaarde; ^c 75th percentiel; ^d 95th percentiel

Uit Van Den Heuvel et al., (2007) en ¹Schulz et al. (2009); ²Fréry et al. (2011); ³De Felip et al. (2014); ⁴Aylward et al., (2014); ⁵(Caldwell et al., 2009); ⁶(Hata et al., 2012); ⁷(Sun et al., 2007); ⁸(Leese et al., 2014); ⁹(Mansilla-Rivera et al., 2014); ¹⁰(CDC, augustus 2014); ¹¹(Rahbar et al., 2015); ¹²(Wang et al., 2008)

Samenvattend kan gesteld worden dat de inwendige blootstelling aan arseen eerder hoger is dan in sommige andere westerse landen, maar dat die blootstelling lager is dan in sommige niet Westerse landen.

Referenties

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1998) *Toxicological Profile for Arsenic* (Draft). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2005) *Toxicological profile for arsenic*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007). Toxicological profile for Arsenic. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html#bookmark10>
- Aylward LL, Ramasamy S, Hays SM, Schoeny R, Kirman CR. Evaluation of urinary speciated arsenic in NHANES: issues in interpretation in the context of potential inorganic arsenic exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 69(1):49-54.
- J. Bach, J. Peremarti, B. Annangi, R. Marcos, and A. Hernandez. Oxidative DNA damage enhances the carcinogenic potential of in vitro chronic arsenic exposures. *Arch.Toxicol.* 90 (8):1893-1905, 2016.
- J. Bierkens, B. De Raeymaecker, C. Cornelis, G. Schoeters, R. Hooghe, S. Verbeiren (2006) Voorstel voor herziening bodemsaneringsnormen voor arseen. Eindrapport. Vito, december 2006.
- Begerow, J., Dunemann, L. and Sur, R. 2012. Arsenic species (As(III), As(V), monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid) [Biomonitoring Methods, 2000]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 97–117.
- Borgoño JM, Venturino H, Vicent P. (1980). [Clinical and epidemiological study of arsenism in northern Chile.] *Rev Med Chile* 108:1039-1048. (Spanish).
- California Environmental Protection Agency (CalEPA). *Technical Support Document for the Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels*. . Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley, CA. 2008.
- Calderón J, Navarro ME, Jimenez-Capdeville ME, Santos-Diaz MA, Golden A, Rodriguez-Leyva I, Borja-Aburto V, Díaz-Barriga F. *Environ Res.* (2001). Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res.* 85(2):69-76
- A. P. F. Cardoso, L. Al-Eryani, and J. C. States. Arsenic-Induced Carcinogenesis: The Impact of miRNA Dysregulation. *Toxicol.Sci.* 165 (2):284-290, 2018.
- Cebrián ME, Albores A, Aguilar M, et al. (1983). Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 2:121-133.
- Caldwell, K. L., Jones, R. L., Verdon, C. P., Jarrett, J. M., Caudill, S. P., & Osterloh, J. D. (2009). Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and

- Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 19(1), 59–68.
- Davey, J.C., J. E. Bodwell, J. A. Gosse, and J. W. (2007); Arsenic as an Endocrine Disruptor: Effects of Arsenic on Estrogen Receptor-Mediated Gene Expression In Vivo and in Cell Culture, *Hamilton Toxicol. Sci.*, 98(1): 75 - 86.
- De Craemer Sam, Kim Croes , Nicolas van Larebeke , Stefaan De Henauw , Greet Schoeters , Eva Govarts d,Ilse Loots , TimNawrot , Vera Nelen, Elly Den Hond , Liesbeth Bruckers , Yue Gao,Willy Baeyens. 2017. Metals, hormones and sexual maturation in Flemish adolescents in threecross-sectional studies (2002–2015) *Environment International* 102 (2017) 190–199
- Deelstra, H., Massart, D.L., Van Peteghem, C. (1996). Een actiegericht food monitoring programma. Federale Diensten voor Wetenschappelijke, Technische en Culturele aangelegenheden, Impuls Programma: Gezondheidsrisico i.v.m. voeding (1990-1995).
- DG Health and Consumer Protection (2004) Assessment of dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU Member States. Reports on tasks for scientific cooperation Task 3.2.11.
- De Felip, E., Bianchi, F., Bove, C., Cori, L., D'Argenzio, A., D'Orsi, G., ... di Domenico, A. (2014). Priority persistent contaminants in people dwelling in critical areas of Campania Region, Italy (SEBIOREC biomonitoring study). *The Science of the Total Environment*, 487, 420–35.
- Dakeishi, M., Murata, K., Tamura, A., & Iwata, T. (2006). Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen. *Risk Analysis : An Official Publication of the Society for Risk Analysis*, 26(1), 115–23.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009). Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal* 2009; 7(10):1351
- EPA. (U.S. Environmental Protection Agency) (1988). Inorganic arsenicals; Intent to cancel registrations for pesticide products registered for nonwood preservative use; conclusion of special review. U.S. Environmental Protection Agency. *Fed Regist* 53(126):24787-24796.
- EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (1999). *Integrated Risk Information System (IRIS) on Arsenic*. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC.
- EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (2000), Chronic Toxicity Summary: Arsenic and Arsenic Compounds. Office of Environmental Health Hazard Assessment.
- ECHA 2009. report: DATA ON MANUFACTURE, IMPORT, EXPORT, USES AND RELEASES OF: DIARSENIC TRIOXIDE (CAS NO: 1327-53-5); DIARSENIC PENTAOXIDE (CAS NO: 1303-28-2); LEAD HYDROGEN ARSENATE (CAS NO: 7784-40-9); AND TRIETHYL ARSENATE (CAS NO: 15606-95-8), AS WELL AS INFORMATION ON POTENTIAL ALTERNATIVES TO THEIR USE. <http://echa.europa.eu>
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G, Guldner L. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement – Volet environnemental de l'Étude

- nationale nutrition santé – Premiers résultats. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, septembre 2010, 12 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr
- German Federal Environmental Agency (2003) Substance Monograph: arsenic – reference value in urine. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2003. 46 (12):1098-1106
- Grandjean P, Weihe P, Needham LL, et al. 1995. Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk. *Environ Res* 71(1):29-38.
- Hanlon DP, Ferm VH. 1986a. Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. I. Subchronic exposure to arsenate utilizing constant rate administration. *Environ Res* 40:372-379.
- Haque R, Mazumder DN, Samanta S, et al. 2003. Arsenic in drinking water and skin lesions: Doseresponse data from West Bengal, India. *Epidemiology* 14(2):174-182.
- Harrington JM, Middaugh JP, Morse DL, et al. (1978). A survey of a population exposed to high concentrations of arsenic in well water in Fairbanks, Alaska. *Am J Epidemiol* 108(5):377-385.
- Hata, A., Yamanaka, K., Habib, M. A., Endo, Y., Fujitani, N., & Endo, G. (2012). Arsenic speciation analysis of urine samples from individuals living in an arsenic-contaminated area in Bangladesh. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 17(3), 235–45.
- Hays SM, Aylward LL, Gagné M, Nong A, Krishnan K. Biomonitoring equivalents for inorganic arsenic. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 58(1):1-9.
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank). Arsenic Compounds. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 84.
- IARC. (International Agency for Research on Cancer) (2004). Overall evaluations of carcinogenicity to humans: As evaluated in IARC Monographs volumes 1-82 (at total of 900 agents, mixtures and exposures). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>. February 15, 2005.
- IRIS (Integrated Risk Information System) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>
- JECFA (2006) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA 1956-2005)
- KB (2002) Koninklijk Besluit van 11 maart 2002 betreffende de bescherming van de gezondheid en de veiligheid van de werknemers tegen de risico's van chemische agentia op het werk. (B.S. 14.3.2002, Ed. 2; erratum: B.S. 26.6.2002, Ed. 2)
- Lauwerys, R.R. & P. Hoet (2001) Industrial Chemical exposure: guidelines for biological monitoring. Third edition.
- Leese, E., Morton, J., Tan, E., Gardiner, P. H. E., & Carolan, V. A. (2014). μ LC-ICP-MS determinations of unexposed UK urinary arsenic speciation reference values. *Journal of Analytical Toxicology*, 38(1), 24–30.

- Lindgren A, Danielsson BRG, Dencker L, et al. 1984. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: Distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* 54:311-320.
- Mansilla-Rivera, I., Nazario, C. M., Ramírez-Marrero, F. A., Crespo, C. J., & Rodríguez-Sierra, C. J. (2014). Assessing arsenic exposure from consumption of seafood from Vieques-Puerto Rico: a pilot biomonitoring study using different biomarkers. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 66(2), 162–75.
- C. S. Muenyi, M. Ljungman, and J. C. States. Arsenic Disruption of DNA Damage Responses- Potential Role in Carcinogenesis and Chemotherapy. *Biomolecules*. 5 (4):2184-2193, 2015.
- NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health)
<http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>
- OSHA (Occupational Safety and Health Administration) <http://www.osha.gov/index.html>
- Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U., Heudorf, U., & Wilhelm, M. (2009). Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003-2006 (GerES IV). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(6), 637–47.
- Rana, S. V. S. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals--a review. *Biological Trace Element Research*, 160(1), 1–14 (2014)
- Rahbar, M., Samms-Vaughan, M., Dickerson, A., Hessabi, M., Bressler, J., Desai, C., ... Boerwinkle, E. (2015). Concentration of Lead, Mercury, Cadmium, Aluminum, Arsenic and Manganese in Umbilical Cord Blood of Jamaican Newborns. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(5), 4481–4501.
- J. S. Roy, D. Chatterjee, N. Das, and A. K. Giri. Substantial Evidences Indicate That Inorganic Arsenic Is a Genotoxic Carcinogen: a Review. *Toxicol.Res.* 34 (4):311-324, 2018.
- Southwick JW, Western AE, Beck MM, et al. 1981. Community health associated with arsenic in drinking water in Millard County, Utah. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory. EPA600/181064. PB82108374.
- Sun, G., Xu, Y., Li, X., Jin, Y., Li, B., & Sun, X. (2007). Urinary arsenic metabolites in children and adults exposed to arsenic in drinking water in Inner Mongolia, China. *Environmental Health Perspectives*, 115(4), 648–52.
- T. Suzuki, S. Takumi, K. Okamura, and K. Nohara. [Biological effects of arsenic and diseases: The mechanisms involved in arsenic-induced carcinogenesis]. *Nihon Rinsho* 74 (7):1207-1213, 2016.
- Tam GKH, Charbonneau SM, Bryce F, et al. 1979. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 50:319-322.
- M. Tolins, M. Ruchirawat, and P. Landrigan. The developmental neurotoxicity of arsenic: cognitive and behavioral consequences of early life exposure. *Ann.Glob.Health* 80 (4):303-314, 2014.
- Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. *Neurotoxicology*. 2003 Aug;24(4-5):747-53. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence.

- J. S. Tsuji, M. R. Garry, V. Perez, and E. T. Chang. Low-level arsenic exposure and developmental neurotoxicity in children: A systematic review and risk assessment. *Toxicology* 337:91-107, 2015.
- Vahter M. 1983. Metabolism of arsenic. In: Fowler BA, ed. Biological and environmental effects of arsenic. New York, NY: Elsevier Science Publishers, 171-198.
- Valentine JL, Reisbord LS, Kang HK, et al. (1985). Arsenic effects on population health histories. In: Mills CF, Bremner I, Chesters JK, eds. Trace elements in man and animals - TEMA 5: Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals. Slough, UK: Commonwealth Agricultural Bureaux, 289-294.
- S. G. van Breda, S. M. Claessen, K. Lo, Herwijnen M. van, K. J. Brauers, S. Lisanti, D. H. Theunissen, D. G. Jennen, S. Gaj, T. M. de Kok, and J. C. Kleinjans. Epigenetic mechanisms underlying arsenic-associated lung carcinogenesis. *Arch.Toxicol.* 89 (11):1959-1969, 2015.
- Van Den Heuvel, R., Bayens, W., Den Hond, E., Colles, A., Koppen, G. en G. Schoeters (2007) Biomerkermetingen in mengstalen van Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma Milieu & Gezondheid (2002-2006). Vito-rapport 2007/TOX/R/022.
- Vlaamse regering (2002) Besluit van de Vlaamse regering van 13 december 2002 houdende reglementering inzake de kwaliteit en levering van water bestemd voor menselijke consumptie (BS.28.I.2003).
- VMM (2004). Luchtkwaliteit in het Vlaamse Gewest, Jaarverslag immissiemeetnetten, kalenderjaar 2003 en Meteorologisch jaar 2003-2004, VMM, Erembodegem, België.
- Vrijens Jan; Martine Leermakers; Michel Stalpaert; Greet Schoeters; Elly Den Hond; Liesbeth Bruckers; Ann Colles; Vera Nelen; Els Van Den Mieroop; Nicolas Van Larebeke; Ilse Loots; Willy Baeyens 2014. Trace metal concentrations measured in blood and urine of adolescents in Flanders, Belgium: reference population and case studies Genk-Zuid and Menen. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* ISSN 1438-4639 - 217:4-5(2014), p. 515-527.
- WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2001). Arsenic and arsenic compounds. *Environmental Health Criteria* 224, 1-501.
- WHO: http://www.euro.who.int/document/aig/6_1_arsenic.pdf
- Zaldívar R. 1974. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol* 151:384-400.
- Q. Zhou and S. Xi. A review on arsenic carcinogenesis: Epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 99:78-88, 2018.at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9646532>