



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Meta-analyse van epidemiologische studies naar de relatie tussen beroepsmatige blootstelling aan **chrom-6** en kanker van de mondholte, dunne darm, pancreas, prostaat en blaas

**Meta-analyse van epidemiologische studies
naar de relatie tussen beroepsmatige
blootstelling aan chroom-6 en kanker van de
mondholte, dunne darm, pancreas, prostaat en
blaas**

RIVM-rapport 2023-0269

Colofon

© RIVM 2023

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2023-0269

J.P. Zock (auteur), RIVM
K.J. Rijs (auteur), RIVM
S. Peters (auteur), IRAS
J.J. Vlaanderen (auteur), IRAS
S.P. den Braver-Sewradj (auteur), RIVM

Contact:
Jan-Paul Zock
Centrum Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid
jan-paul.zock@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Defensie in het kader van het 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie: POMS-locaties, chroom-6 en CARC'.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Meta-analyse van epidemiologische studies naar de relatie tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en kanker van de mondholte, dunne darm, pancreas, prostaat en blaas.

Chroom-6 is een kankerverwekkende stof. Uit eerder onderzoek bleek dat er voldoende of beperkt bewijs is dat deze stof kanker in longen, neus, maag en strottenhoofd kan veroorzaken als mensen tijdens hun werk aan deze stof blootstaan. Voor vijf andere vormen van kanker was het beeld van een verband niet zo duidelijk. Het gaat om kanker van de mondholte, de dunne darm, de alvleesklier (pancreas), de prostaat en de urineblaas. Uitgebreid onderzoek van het RIVM laat nu zien dat er voor deze vijf vormen van kanker geen duidelijk verband is met blootstelling aan chroom-6 op het werk. Dit betekent dat er geen sprake is van voldoende of beperkt wetenschappelijk bewijs dat chroom-6 deze vormen van kanker kan veroorzaken bij mensen.

Het RIVM heeft voor dit onderzoek alle nationale en internationale wetenschappelijke onderzoeken bij mensen verzameld over de vijf vormen van kanker en blootstelling aan chroom-6 op het werk. Hierbij is gekeken naar veel verschillende manieren waarop met chroom-6 is gewerkt. De nadruk lag hierbij op lassen, leerlooien, productie en gebruik van cement, en verchromen. Uit een groot aantal publicaties zijn 29 studies van goede kwaliteit geselecteerd en geanalyseerd. Dit is nog niet eerder zo uitgebreid gedaan.

De resultaten voor kanker van de mondholte en van de dunne darm geven niet voldoende aanwijzingen voor een verband met een blootstelling aan chroom-6 op het werk. De resultaten voor kanker van de pancreas, prostaat en blaas bevestigen eerdere conclusies van internationale instanties. Daaruit bleek al dat enkele studies aanwijzingen vonden dat mensen deze drie vormen van kanker kunnen krijgen door blootstelling aan chroom-6 op het werk, maar alle studies tezamen lieten geen duidelijk verband zien.

Kernwoorden: chroom-6, kanker, beroepsmatige blootstelling, review, meta-analyse.

Synopsis

Meta-analysis of epidemiological studies into the relationship between occupational exposure to chromium (VI) and cancers of the oral cavity, small intestine, pancreas, prostate and bladder.

Chromium (VI) is a carcinogen. Previous studies have found sufficient or limited evidence that this substance may cause cancers of the lungs, nose, stomach and larynx when people are exposed to it in the course of their jobs. Such a clear relationship was not demonstrated for five other forms of cancer. The cancers in question affect the oral cavity, small intestine, pancreas, prostate and bladder. Extensive research conducted by RIVM has now shown that these five types of cancer have no clear link to occupational exposure to chromium (VI). This means there is neither sufficient nor limited scientific evidence to conclude that chromium (VI) can cause these types of cancer in humans.

For this study, RIVM collected all national and international scientific research on human subjects involving the five aforementioned types of cancer and occupational exposure to chromium (VI). Although the research examined many different ways of working with chromium (VI), it focused on welding, tanning, manufacturing and using cement, and chrome-plating. From among a large number of existing publications, 29 high-quality studies were selected and analysed. This study is the most extensive of its kind ever conducted.

The results in connection with cancers of the oral cavity and the small intestine did not provide enough evidence of a link with exposure to chromium (VI) at work. The findings for pancreatic, prostate and bladder cancers confirmed earlier conclusions by international bodies. While a handful of studies have found indications that people who are exposed to chromium (VI) at work may to develop the latter three types of cancer, the total volume of existing research does not reveal a clear connection.

Keywords: chromium (VI), cancer, occupational exposure, review, meta-analysis.

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

- 1.1 Chroom-6 en kanker — 13
- 1.2 Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 — 14
- 1.3 Doelstelling — 16
- 1.4 Leeswijzer — 17

2 Informatie over de vijf vormen van kanker — 19

- 2.1 Het vóórkomen van de vijf vormen van kanker in de Nederlandse bevolking — 19
- 2.2 Relatie met beroepsmatige blootstellingen — 20

3 Methoden — 23

- 3.1 Zoekstrategie — 23
- 3.2 Criteria voor inclusie en exclusie — 23
- 3.3 Kwaliteitscriteria — 24
- 3.4 Statistische analyse — 25
 - 3.4.1 Schatting van de standaardfout — 25
 - 3.4.2 Analysestrategie — 25

4 Relevante studies en kwaliteitsbeoordeling — 29

- 4.1 Inclusie en exclusie van de gevonden studies — 29
- 4.2 Beoordeling van de blootstelling — 32
- 4.3 Beschrijving van de geïncludeerde studies — 34

5 Resultaten van de meta-analyses — 39

- 5.1 Mondholtekanker — 39
 - 5.1.1 Incidentie van mondholtekanker — 39
 - 5.1.2 Mortaliteit van mondholtekanker — 42
- 5.2 Dunnedarmkanker — 45
- 5.3 Pancreaskanker — 47
 - 5.3.1 Incidentie van pancreaskanker — 47
 - 5.3.2 Mortaliteit van pancreaskanker — 50
- 5.4 Prostaatkanker — 53
 - 5.4.1 Incidentie van prostaatkanker — 53
 - 5.4.2 Mortaliteit van prostaatkanker — 56
- 5.5 Blaaskanker — 60
 - 5.5.1 Incidentie van blaaskanker — 60
 - 5.5.2 Mortaliteit van blaaskanker — 63

6 Synthese van de resultaten, discussie en conclusies — 67

- 6.1 Samenvatting van de bevindingen — 67
- 6.2 Discussie — 69
- 6.3 Conclusies — 70

7 Wetenschappelijke begrippen en afkortingen — 71

8 Referenties — 73

Bijlage 1 Zoekstrategie – 84

Bijlage 2 Beoordeling van de kwaliteit van de blootstellingskarakterisering en specificiteit voor chroom-6 – 89

Bijlage 3 Protocol kwaliteitsbeoordeling – 94

Bijlage 4 Redenen voor uitsluiting van de 102 geëxcludeerde studies – 99

Bijlage 5 Kwaliteitsbeoordeling van de 29 geïncludeerde publicaties – 105

Bijlage 6 Sensitiviteitsanalyses – 108

Samenvatting

Inleiding

Chroom-6 is een kankerverwekkende stof. Er is voldoende bewijs dat deze stof onder meer longkanker kan veroorzaken. Recentelijk is de mate van wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en verschillende andere vormen van kanker beoordeeld. Voor mondholtekanker en dunnedarmkanker waren er alleen enkele aanwijzingen uit dierproeven, niet uit onderzoek bij mensen. Voor pancreas-, prostaat- en blaaskanker waren er wel enkele studies bij mensen waarin een verhoogd risico werd gevonden. Deze bevindingen werden echter door internationale instanties als incidenteel en weinig opmerkelijk beschouwd ten opzichte van het totaal aantal uitgevoerde studies. Daarom was er onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor een beoordeling als oorzakelijk verband met chroom-6. Voor alle vijf genoemde vormen van kanker was het daarom onvoldoende duidelijk of chroom-6 bij mensen deze ziekten kan veroorzaken.

Dit rapport beschrijft de resultaten van een systematische review en meta-analyse van alle beschikbare epidemiologische onderzoeken naar het verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en het optreden van deze vijf vormen van kanker. Het onderzoeksdoel was om meer wetenschappelijke duidelijkheid te krijgen over de mate van bewijs of chroom-6 deze ziekten kan veroorzaken bij mensen.

In de afgelopen jaren is in Nederland veel aandacht geweest voor historische blootstelling aan chroom-6. Dit was met name gerelateerd aan het toepassen van chromaathoudende (roestwerende) grondverf en het bewerken van materieeloppervlakken dat eerder met dergelijke verf was behandeld. Voor het literatuuronderzoek was het belangrijk om *alle* toepassingen van chroom-6 mee te nemen die tot beroepsmatige blootstelling (hebben) kunnen leiden. Hieronder vallen de productie en de toepassing van Portland-cement, geïmpregneerd hout en pigmenten; chromaatproductie; leerlooien; galvaniseren (verchromen); en lassen en andere hoogenergetische behandelingen van roestvast staal.

Methoden

Literatuur die was gepubliceerd tot en met juni 2022 is gezocht in de internationale databanken *Embase* en *Scopus*. De zoekopdrachten combineerden zoektermen voor kanker én chroom-6 of geselecteerde industrieën of activiteiten. Hieruit zijn epidemiologische onderzoeken bij mensen geselecteerd waar een getalsmatig verband was gedocumenteerd tussen chroom-6-blootstelling op de werkplek en ten minste een van de vijf kankervormen. Van deze studies is de bepaling van de blootstelling beoordeeld als goed, voldoende of onvoldoende specifiek voor chroom-6. De studies met beoordeling 'onvoldoende' zijn uitgesloten van de analyse. Van de studies met blootstellingsbeoordeling goed of voldoende is vervolgens de kwaliteit van de epidemiologische opzet en uitvoering beoordeeld met de *Newcastle-Ottawa Scale*. Deze

maakt onderscheid tussen patiënt-controleonderzoek en cohortonderzoek.

Meta-analyses zijn uitgevoerd op basis van de gelogarithmiseerde puntschatting van de risicomaat en de daarbij horende standaardfout. Voor een (gecorrigeerde) Odds Ratio (OR) of Hazard Ratio (HR) is de standaardfout berekend via het betrouwbaarheidsinterval, zoals dat in het artikel vermeld stond. Voor een Standardised Incidence Rate (SIR) en Standardised Mortality Rate (SMR) is de standaardfout bepaald met de Mid-P-exacttest via de vermelde aantallen 'observed' and 'expected' uit de publicatie.

Analyses zijn apart voor elk van de vijf vormen van kanker gedaan, en daarbinnen weer apart voor incidentie (nieuwe ziektegevallen) en mortaliteit (sterfte aan specifieke ziekte). Voor incidentie zijn, waar mogelijk, patiënt-controle en cohortonderzoeken apart geanalyseerd. Vanwege de betrouwbaarheid is het minimum aantal studies in elke meta-analyse gesteld op drie. De schatting van het over alle studies gewogen relatieve risico (RR) is bepaald met de zogeheten *random effects*-analyse. Een RR van 1 betekent geen verband, een $RR > 1$ betekent een positief verband en een $RR < 1$ een omgekeerd verband. De I^2 -toetsingsgrootte is gebruikt als test voor heterogeniteit. Dit geeft het percentage variatie over de resultaten van studies aan dat te wijten is aan heterogeniteit van de studies (verschillen in populatie, gezondheidsmaat of methodologische tekortkomingen) en niet door toeval. Naast deze hoofdanalyses is een aantal sensitiviteitsanalyses gedaan.

Resultaten

De zoekopdrachten leverden 6.066 artikelen op. Op basis van trefwoorden, titel en samenvatting (en indien nodig volledige tekst), bleven 131 publicaties over die als mogelijk relevant werden beoordeeld. Na bestudering van de volledige tekst van de publicaties werden studies uitgesloten met 0 blootgestelde patiënten of controles in de analyse. Bij een groot deel van de overgebleven studies werd vervolgens de zekerheid van de blootstellingsbeoordeling als 'onvoldoende' beoordeeld. Deze zijn daarom geëxcludeerd van verdere analyse. Er bleven uiteindelijk 29 artikelen over. In sommige van deze artikelen werden meerdere analyses uitgevoerd, bijvoorbeeld omdat er meer dan één kankervorm was geanalyseerd, omdat zowel incidentie als mortaliteit was onderzocht, of omdat er verschillende intensiteiten van blootstelling waren onderscheiden. Hierdoor zijn 81 risicoschattingen voor de meta-analyse uit de artikelen opgehaald.

Deze 29 studies betroffen met name (beroeps)cohortstudies, waarvan de meeste het verband tussen blootstelling en de specifieke mortaliteit (met SMR) gebruikten. De meeste studies gingen over de productie van chromaten, ferrochroom en roestvast staal en de productie en toepassing van cement. Een kleiner aantal studies ging over galvaniseren, lassen, leerlooien en andere toepassingen.

Voor *mondholtekanker* werden geen aanwijzingen gevonden voor een verband met blootstelling aan chroom-6. De 4 incidentiestudies laten een homogeen beeld zien met een relatief risico (RR) van rond de 1

(1.11; 0.57–2.19), dat niet noemenswaardig verandert als één studie waarin mondholttekanker en keelkanker tezamen werden onderzocht, wordt uitgesloten. De 9 mortaliteitstudies betroffen allen een combinatie van mondholte- en keelholtekanker. Ook hiervoor ligt de algehele schatting van het RR rond de 1 (0.91; 0.62–1.32). Er was weinig heterogeniteit.

Ook voor *dunnedarmkanker* zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verband met blootstelling aan chroom-6. Het betrof slechts 3 incidentiestudies die met weinig heterogeniteit een schatting van het RR rond de 1 lieten zien (1.37; 0.34–5.49).

De resultaten voor *pancreaskanker* zijn enigszins gevarieerd. De 9 incidentiestudies leveren een homogene afwezigheid van een verband op; het RR lag rond de 1 (1.04; 0.85–1.28). De 17 mortaliteitstudies lieten een RR zien van 1.41 (0.96–2.08) met matige heterogeniteit. Er is een duidelijk effect van een aantal risicoschattingen uit kleine studies, veroorzaakt door vier risicoschattingen met een zeer hoog relatief risico afkomstig uit hetzelfde artikel, elk gebaseerd op slechts één blootgestelde casus.

De 9 incidentiestudies voor *prostaatkanker* lieten een licht verhoogd maar net niet-significant risico zien (RR 1.16; 0.99–1.37) met weinig heterogeniteit. De 13 mortaliteitstudies leverden een homogeen beeld op van geen verband met een RR rond de 1 (1.03; 0.84–1.25).

Voor incidentie van *blaaskanker* was geen verband te zien; er was een homogeen beeld van een RR rond de 1, zowel voor de 3 cohortstudies (1,06; 0,81–1,38) als de 4 patiënt-controleonderzoeken (0,90; 0,50–1,63). De 8 mortaliteitstudies lieten een homogeen verhoogd risico zien (1,76; 1,20–1,60). Gezien de hoge overleving van blaaskanker is mortaliteit een minder informatief eindpunt en wegen de resultaten voor incidentie hier zwaarder.

Conclusies

De resultaten voor kanker van de mondholte en van de dunne darm onderschrijven het eerdere beeld dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor een verband met chroom-6-blootstelling bij mensen. De resultaten voor kanker van de pancreas, prostaat en blaas zijn in lijn met eerdere observaties van internationale instanties: er zijn weliswaar enkele studies waarin verhoogde risico's van blootstelling aan chroom-6 op deze vormen van kanker worden gevonden, maar uit alle studies tezamen blijkt geen duidelijk verband.

1 Inleiding

1.1 Chroom-6 en kanker

Chroom-6-verbindingen zijn kankerverwekkende stoffen ([IARC, 2023](#)). Dat wil niet zeggen dat blootstelling aan chroom-6 alle vormen van kanker aan alle organen kan veroorzaken. In 2021 was het wetenschappelijke bewijs geactualiseerd voor het verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en kankers (Den Braver-Sewradj et al., 2021). Hierin was onderscheid gemaakt tussen vier niveaus van causaliteit, dat wil zeggen hoeveel wetenschappelijk bewijs er is voor een oorzakelijk verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en het ontstaan van een bepaalde vorm van kanker. De resultaten staan samengevat in Tabel 1.1.

Tabel 1.1 Mate van wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan chroom-6 en kankers (Den Braver-Sewradj et al., 2021).

Bewijs voor oorzakelijk verband	Vormen van kanker
Chroom-6 <u>kan</u> deze ziekten veroorzaken bij mensen.	Longkanker Neus- en neusbijholtekanker
Chroom-6 wordt ervan <i>verdacht</i> deze ziekten te kunnen veroorzaken bij mensen.	Strottenhoofdkanker Maagkanker
Het is (nog) <i>onvoldoende duidelijk</i> of chroom-6 deze ziekten kan veroorzaken bij mensen.	Mondholtekanker Dunnedarmkanker Pancreaskanker Prostaatkanker Blaaskanker
Het is <i>niet waarschijnlijk</i> dat chroom-6 deze ziekten kan veroorzaken bij mensen.	Alle andere kankervormen

Aan deze beoordelingen lagen drie lijnen van wetenschappelijk bewijs ten grondslag:

- evaluaties van gezaghebbende internationale instanties en officiële organen;
- recente bevindingen van studies bij mensen;
- recente bevindingen van studies bij proefdieren.

Al het wetenschappelijke bewijs was geëvalueerd en de indelingen waren vastgesteld door deskundigen op het gebied van de toxicologie, epidemiologie, arbeidsgeneeskunde en arbeidshygiëne.

Zoals in Tabel 1.1 is te zien, was het *onvoldoende duidelijk* of chroom-6 kanker van de mondholte, dunne darm, pancreas, prostaat en blaas kan veroorzaken. In Tabel 1.2 staan de achtergronden van deze beoordelingen volgens de drie lijnen van wetenschappelijk bewijs.

Tabel 1.2 Informatie per lijn van wetenschappelijk bewijs voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan chroom-6 en de vijf vormen van kanker in dit onderzoek (bron: Den Braver-Sewradj et al., 2021).

Kankervorm	Conclusies internationale instanties	Studies bij mensen	Studies bij proefdieren	
			Oraal ¹	Inhalatoir ²
Mondholte	Geen of onvoldoende	Onvoldoende	Voldoende	Geen
Dunne darm	Geen of onvoldoende	Onvoldoende	Voldoende	Geen
Pancreas	Enkele aanwijzingen	Enkele aanwijzingen	Geen	Geen
Prostaat	Enkele aanwijzingen	Enkele aanwijzingen	Geen	Geen
Blaas	Enkele aanwijzingen	Enkele aanwijzingen	Geen	Geen

Voor kanker van *mondholte* en *dunne darm* gold dat er enkele wetenschappelijke aanwijzingen uit dierexperimentele studies zijn dat orale blootstelling aan chroom-6 mondholtekanker kan veroorzaken. Er was echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs om te kunnen stellen dat chroom-6-verbindingen mondholtekanker (zouden) kunnen veroorzaken bij mensen.

Voor kanker van *pancreas*, *prostaat* en *blaas* waren er geen aanwijzingen voor een verband uit dierstudies. Wel waren er enkele wetenschappelijke aanwijzingen dat blootstelling aan chroom-6 deze vormen van kanker kan veroorzaken bij mensen. Dit was gebaseerd op enkele publicaties van epidemiologische onderzoeken waarin verhoogde risico's op deze vormen van kanker waren gerapporteerd. Deze bevindingen werden echter als incidenteel en weinig opmerkelijk beschouwd ten opzichte van het totaal aantal studies dat is uitgevoerd.

Het ministerie van Defensie heeft het RIVM gevraagd meer duidelijkheid te geven over de causaliteit voor deze vijf vormen van kanker op basis van studies *bij mensen*. Het gaat daarbij om het systematisch evalueren van zowel recente als oudere onderzoeken naar het verband op groepsniveau van deze ziekten met beroepsmatige blootstelling aan chroom-6.

1.2 Beroepsmatige blootstelling aan chroom-6

Chroom-6-verbindingen zijn en worden wereldwijd voor veel toepassingen gebruikt die tot beroepsmatige blootstelling (hebben) kunnen leiden. De belangrijkste staan hieronder en worden kort besproken.

Roestwerende verven

Aan bepaalde typen grondverf voor metaal zijn lange tijd chromaten toegevoegd vanwege de roestwerende eigenschappen. Bij onderhoudswerk aan onder meer militair materieel of treinen kon en kan blootstelling aan chroom-6 optreden ([Van der Meer et al., 2018](#); [Bogers en Beerlage, 2022](#)). Het gaat dan zowel om het toepassen van

¹ Experimenten waarbij proefdieren via de mond chroom-6 krijgen toegediend (drinkwater of voeding), dus blootstelling door inslikken.

² Experimenten waarbij proefdieren chroom-6 via de lucht krijgen toegediend, dus blootstelling door inademing.

chromaathoudende grondverf als het bewerken van oppervlakten van materieel dat eerder met dergelijke verf was behandeld.

Cement

Portland cement is een veelgebruikt type cement dat chroom-6 bevat. Het heeft als eigenschap dat het cement vrij snel uithardt en het wordt daardoor vaak toegepast in de productie van (geprefabriceerd) beton. Oplosbare chroom-6-verbindingen kunnen vrijkomen na het mengen van cement met water. Dermale blootstelling (dus via de huid) is relevant bij verwerkers van cement, zoals metselaars. Allergisch contacteczeem is een bekende hieraan gerelateerde beroepsziekte. Inhalatoire blootstelling (dus via inademing) aan chroom-6 kan optreden bij onder meer de productie en het mengen van Portland-cement. De laatste jaren wordt in steeds meer landen ijzer(II)sulfaat toegevoegd aan Portland-cement om (na mengen met water) de aanwezige chroom-6-verbindingen te reduceren tot minder schadelijke chroom-3-verbindingen.

Chromaatproductie

Chromieterts bevat chroom(III)oxide en ijzeroxide en wordt na het winnen gemengd met bepaalde chemische stoffen (natriumzouten, natronloog) en verhit, zodat het chroom-3 wordt geoxideerd tot chroom-6-bevattende chromaten. In deze industrie wordt ook vaak ferrochroom geproduceerd dat hoofdzakelijk wordt gebruikt voor de productie van roestvast staal.

Hout

Geïmpregneerd hout is naaldhout dat op chemische wijze is verduurzaamd, zodat het geschikt is voor toepassingen buiten. Het impregneren gebeurt met een combinatie van chemicaliën, met als hoofdbestanddeel koper dat het hout beschermt tegen houtrot en insecten. Bestanddelen anders dan koper zijn nodig om het hout te beschermen tegen andere aantastingsvormen. Daarom is voor het impregneren vaak naast koper ook een mengsel van arsenicum- en chroomverbindingen (zogenoemde Wolmanzouten) gebruikt. Afhankelijk van tijdsperiode en land, kan geïmpregneerd hout de chroom-6-verbinding chroomtrioxide (CrO_3) bevatten.

Lassen, slijpen en snijbranden van roestvast staal

Hoogenergetische bewerkingen op bepaalde typen staal kunnen leiden tot blootstelling aan chroom-6. Het gaat dan met name om lassen, slijpen en snijbranden. Staal is een mengsel van ijzer en koolstof, met daarbij nog enkele andere metalen. Voor *mild steel* is dat meestal mangaan. Roestvast staal (RVS) of *stainless steel* bevat meerdere andere metalen, waaronder chroom en ook nikkel. Het is hierdoor veel beter bestand tegen roestvorming. Ook de lasdraad of electrode kan chroom bevatten. Het bewerken met hoogenergetische processen leidt ertoe dat een deel van het metallisch chroom uit RVS oxideert tot chroom-6 dat in bepaalde verbindingen kan vrijkomen met de lasrook. De blootstelling bij lassen hangt naast het type staal ook af van de gebruikte (boog)lastechniek (European Chemicals Agency, 2022).

Leerlooien

Dierhuiden worden gelooid om het leer zacht, soepel en duurzaam te maken en te beschermen tegen bederf. Voor het looien kunnen verschillende chemische stoffen worden gebruikt, waaronder meestal chroomverbindingen. Tegenwoordig is dit de chroom-3 bevattende stof chroom(III)sulfaat. Voor dit proces zijn (lang) voorheen ook hexavalente chroomzouten gebruikt (in een zogenoemd tweebadensysteem), die dus chroom-6 bevatten. In hoeverre blootstelling aan chroom-6 bij het leerlooien relevant was, hangt dus af van de gebruikte methode en daarmee van de tijdsperiode en het land waar dit werd uitgevoerd.

Kleurstoffen

Bepaalde pigmenten bevatten chroom-6-verbindingen, zoals loodchromaat. Dit is veelvuldig gebruikt voor toepassing als kleurstof in plastic en in metaalverven. Ook kunnen bepaalde typen inkt en toner voor papier en textiel chroom-6 bevatten en is blootstelling mogelijk tijdens het werk in onder meer drukkerijen.

Galvaniseren

Via galvaniseren (*electroplating*) kan bijvoorbeeld ijzer van een laagje chroom worden voorzien. Het doel van verchromen is om het materiaal corrosiebestendiger te maken, een fraaier uiterlijk te geven (qua glans en kleur) en/of beter slijtage- en krasbestendig te maken door een hogere hardheid. Verchromd metaal wordt veel toegepast in de sanitairmarkt (bijvoorbeeld badkamerkranen) en in de automobielbranche. Verchromen gebeurt met behulp van verwarmde baden, waaruit chroomzuur vrijkomt als chroom-6 in kleine inadembare vloeistofdruppels. Het verchromde eindproduct bevat alleen metallisch chroom en geen chroom-6. Voor deze toepassing beperkt blootstelling aan chroom-6 zich dus tot de galvaniseringsindustrie zelf. Er bestaan tegenwoordig ook galvaniseerbaden met chroom-3, waarbij in principe geen blootstelling aan chroom-6 optreedt.

Nevenblootstellingen

In veel van de beschreven sectoren zijn de medewerkers naast chroom-6 bijna altijd ook aan veel andere stoffen blootgesteld. Dit noemen we nevenblootstellingen. Sommige van die andere stoffen kunnen ook kankerverwekkend zijn en mogelijk ook een of meer van de vijf vormen van kanker veroorzaken. In dat geval kan het de resultaten voor chroom-6 vertekenen. In de beoordeling van onderzoek naar de effecten van blootstelling aan chroom-6 op de werkplek moet daarom rekening worden gehouden met nevenblootstellingen.

1.3 Doelstelling

Het doel van dit onderzoek was om meer wetenschappelijke duidelijkheid te krijgen over de mate van bewijs of chroom-6 kanker van mondholte, dunne darm, pancreas, prostaat en blaas kan veroorzaken bij mensen. Hiertoe is een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van alle beschikbare epidemiologische studies naar het verband tussen beroepsmatige blootstelling aan chroom-6 en het optreden van deze vijf vormen van kanker. Hierbij kan blootstelling in alle in paragraaf 1.2 beschreven sectoren of toepassingen relevant zijn.

Een meta-analyse is een statistische methode waarbij de resultaten van meerdere vergelijkbare onderzoeken systematisch naast elkaar worden gezet en een gewogen gemiddelde van het (relatief) risico wordt berekend. Hiermee wordt een grotere statistische zeggingskracht bereikt. Zo kunnen meerdere kleine studies met elk een zwakke bewijskracht in een gezamenlijke analyse resulteren in één studie met een sterkere bewijskracht. Deze methode is in het bijzonder relevant voor onderzoeken bij groepen mensen en kan een belangrijke bijdrage leveren aan de beoordeling of een stof een bepaalde ziekte kan veroorzaken. Een meta-analyse is nieuw onderzoek, gebaseerd op bestaande onderzoeksresultaten.

1.4 Leeswijzer

Dit rapport is als volgt opgebouwd. Na deze inleiding beschrijft hoofdstuk 2 kort het vóórkomen van de vijf vormen van kanker in de Nederlandse bevolking. Daarnaast wordt de mate van bewijs voor een verband tussen deze kankervormen en nevenblootstellingen besproken. Hoofdstuk 3 beschrijft de opzet van het literatuuronderzoek en de meta-analyse, waaronder zoekstrategie, in- en exclusie, kwaliteitsbeoordeling en gegevensanalyse. Hoofdstuk 4 beschrijft de uiteindelijk selectie van studies beschreven, waaronder de beoordeling van de blootstellingskarakterisering en van de algehele kwaliteit. De resultaten van de meta-analyses per kankervorm staan in hoofdstuk 5. Hoofdstuk 6 vat de bevindingen samen, bediscussieert deze en trekt conclusies. Hoofdstuk 7 ten slotte geeft een korte beschrijving en uitleg van de gebruikte wetenschappelijke begrippen en afkortingen.

Parallel aan dit onderzoek heeft het RIVM een actualisatie van het wetenschappelijke bewijs voor een verband tussen chroom-6 en *alle* ziekten uitgevoerd. De duiding van de bevindingen van de meta-analyse (in samenhang met andere wetenschappelijke informatie) als de mate van bewijs voor een oorzakelijk verband, is in de betreffende rapportage te vinden (zie RIVM-briefrapport 2023-0365).

2 Informatie over de vijf vormen van kanker

2.1 Het vóórkomen van de vijf vormen van kanker in de Nederlandse bevolking

De vijf vormen van kanker in dit onderzoek verschillen onderling sterk in het vóórkomen en in de overleving. De gemiddelde jaarlijkse incidentie (het aantal nieuwe ziektegevallen in een jaar) en mortaliteit (het aantal sterfgevallen aan de ziekte in een jaar) voor Nederlandse mannen en vrouwen samen staan in Tabel 2.1. Onder mannen is prostaatkanker de meest voorkomende vorm van alle kankervormen.

Tabel 2.1 Gemiddelde incidentie en mortaliteit per jaar van vijf vormen van kanker over de periode 2011-2020 (mannen en vrouwen samen). Bron: IKNL (<https://iknl.nl/nkr-cijfers>).

Kankervorm	ICD-O-3 ³	Jaarlijkse incidentie		Jaarlijkse mortaliteit	
		Absoluut	Per 100.000	Absoluut	Per 100.000
Mondholte	C00-C14*	873	5,1	276	1,6
Dunne darm	C17	210	1,2	137	0,8
Pancreas	C25	2.559	15	2.747	16
Prostaat	C61	11.786	69	2.729	16
Blaas	C67	6.431	38	1.246	7,3

* lip, mond- en keelholte. Dit is een brede definitie en wordt in deze paragraaf verder besproken en geoperationaliseerd.

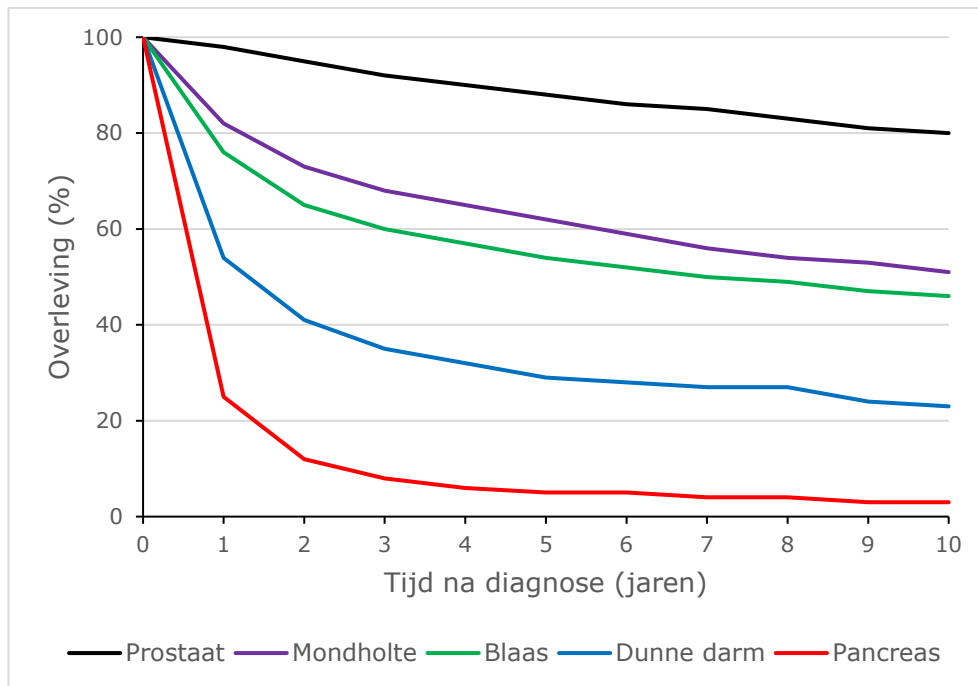
Om de mortaliteit in verhouding tot de incidentie beter te duiden, kan de overleving worden beschouwd. De overleving hangt af van onder meer de agressiviteit en groeisnelheid van de tumor en de mogelijkheden voor succesvolle behandeling daarvan. In Figuur 2.1 staat het jaarlijkse percentage overlevenden tot en met 10 jaar na diagnose van elk van de vijf bestudeerde vormen van kanker.

Prostaat-, blaas- en mondholtekanker hebben een relatief hoge overlevingskans. Daarmee is de sterfte aan deze kankers een minder informatief eindpunt dan incidentie in epidemiologisch onderzoek, in tegenstelling tot bijvoorbeeld pancreaskanker.

Definitie van de mondholte

De definitie van mondholte in Tabel 2.1 is heel breed en bestaat uit verschillende ICD-codes. Het recente SONCOS-normeringsrapport definieert de mondholte op basis van de ICD-O-3-codes C02 t/m C06 ([Stichting Oncologische Specialisten, 2022](#)), dat wil zeggen vanaf de lippen tot de zogenoemde eerste farynxboog. Het sluit daarmee de keelholte uit.

³ Internationale Classificatie van Ziekten voor Oncologie, 3e editie. Deze indeling is specifiek voor kanker en de codes komen overeen met de ICD-10-2021v3-C.



Figuur 2.1 Overleving na diagnose van de vijf vormen van kanker, gemiddeld over de periode 2011-2020. Bron: IKNL (<https://iknl.nl/nkr-cijfers>).

In de meta-analyse is naast deze anatomische definitie van de mondholte ook een bredere definitie gehanteerd, namelijk de mondholte en de gehele keelholte samen. Deze definitie wordt namelijk in veel (cohort)studies gebruikt.

2.2 Relatie met beroepsmatige blootstellingen

Dit onderzoek gaat over beroepsmatige blootstelling aan chroom-6. Op veel van de werkplekken met chroom-6-toepassingen die zijn genoemd in paragraaf 1.2 is er naast chroom-6 ook potentiële nevenblootstelling aan andere (mogelijk) kankerverwekkende stoffen. Deze kunnen daarmee van belang zijn om studieresultaten voor chroom-6 goed te duiden. Het [IARC](#) heeft voor specifieke kankers stoffen, mengsels en processen ingedeeld in categorieën van bewijs voor carcinogeniteit. In Tabel 2.2 staan de specifieke beroepsmatige blootstellingen die als carcinogeen (groep 1) of waarschijnlijk carcinogeen (groep 2A) zijn beoordeeld voor pancreas-, prostaat- en blaaskanker. Voor kanker van de mondholte en de dunne darm zijn er geen beroepsmatige blootstellingen ingedeeld in groep 1 of groep 2A.

Tabel 2.2 Stoffen die volgens IARC (waarschijnlijk) carcinogeen zijn voor mensen, specifiek voor de kankervormen in dit onderzoek.
Bron: Loomis et al., 2018.

Kankervorm	Blootstellingscategorie	Groep 1: Kankerverwekkend bij mensen	Groep 2A: Waarschijnlijk kankerverwekkend bij mensen
Pancreas	Straling en radionucliden		Röntgen- en Gammastraling
Prostaat	Chemische stoffen en mengsels		Malathion
	Metalen en metaalverbindingen		Arseen en anorganische arseenverbindingen; Cadmium en cadmiumverbindingen
	Straling en radionucliden		Thorium-232 en zijn vervalproducten; Röntgen- en Gammastraling
	Beroep, industrie of proces		Nachtploegenwerk; Rubberproductie; Brandweer
Urineblaas	Deeltjesvormige luchtverontreiniging/complex mengsels		Motoruitlaatgassen, diesel
	Chemische stoffen en mengsels	Aromatische amines (2-Naphthylamine; 4-Aminobiphenyl; Auramineproductie; Benzidine; Magentaproductie; ortho- toluidine); PAKs (aluminiumproductie)	2-mercaptobenzothiazol; Aromatische amine (4-Chloro-ortho-toluidine); PAKs (koolteerpek); Roet; Tetrachloorethyleen
	Metalen en metaalverbindingen	Arseen en anorganische arseenverbindingen	
	Straling en radionucliden	Röntgen- en Gammastraling	
	Beroep, industrie of process	Schilder; Rubberproductie; Brandweer	Kappers
	Chemische stoffen en mengsels	Formaldehyde	

3 Methoden

3.1 Zoekstrategie

Literatuur die was gepubliceerd tot en met juni 2022 is gezocht in de internationale bestanden *Embase* en *Scopus*. De zoekopdrachten combineerden zoektermen voor kanker én chroom-6 of geselecteerde industrieën of activiteiten. Om te onderzoeken of er voldoende relevante onderzoeken zijn gepubliceerd om een meta-analyse te kunnen uitvoeren, was eerst een haalbaarheidsstudie uitgevoerd. Dit resulteerde in de volgende specifieke aandachtspunten voor de zoekstrategie:

- Er is niet gezocht op specifieke vormen van kanker om te voorkomen dat er literatuur gemist werd als de hier relevante kankervorm niet in het abstract maar wel in het volledige artikel werd genoemd.
- Selectie van een breed palet aan relevante industrieën of activiteiten: leer(looiën), cement/beton, (roestvast staal) lassen, verchromen, pigment en chromaatproductie. Dit is gedaan om te voorkomen dat artikelen zouden worden gemist omdat daarin niet het woord 'chroom' werd genoemd.

Zie Bijlage 1 voor de details van de uiteindelijke zoekopdrachten.

3.2 Criteria voor inclusie en exclusie

De gevonden publicaties zijn overgezet in de web-based Rayyan-tool (<https://www.rayyan.ai/>). Termen voor inclusie en exclusie werden hiermee in verschillende kleuren in de tekst gearceerd, wat de beoordeling vergemakkelijkte. Bovendien werd hiermee gelijktijdige beoordeling door meerdere experts gefaciliteerd. De volgende stappen zijn gevolgd:

- Beoordeling van de relevantie op basis van het *abstract* (samenvatting van het artikel) en trefwoorden, voor een groot deel door één van de (in totaal drie) onderzoekers. Als één van de onderzoekers twijfelde aan de relevantie, is dat artikel door een tweede expert bekeken.
- Beoordeling op basis van de volledige tekst, door één van de (in totaal twee) onderzoekers.

De inclusiecriteria waren:

- longitudinaal epidemiologisch onderzoek⁴ bij mensen;
- geschreven in het Engels of Nederlands;
- blootstelling aan chroom-6 op de werkplek;
- getalsmatig verband⁵ tussen chroom-6-blootstelling en incidentie of mortaliteit van ten minste een van de vijf vormen van kanker (specifiek en niet in combinatie met andere vormen/locaties);
- bij cohortonderzoek minimaal één blootgestelde patiënt;
- bij patiënt-controleonderzoek minimaal één blootgestelde patiënt en één blootgestelde controle;

⁴ Retrospectieve of prospectieve cohort studie (longitudinaal design); of case-control-/case-referent-onderzoek.

⁵ Verband gekwantificeerd via een Standardized Incidence Ratio, Standardized Mortality Ratio, Relative Risk, (Incidence) Rate Ratio, Incidence Density Ratio, Odds Ratio of Hazard Ratio.

- voldoende informatie in de publicatie om de kwaliteit van het onderzoek te kunnen beoordelen (zie 3.3).

De exclusiecriteria waren:

- dwarsdoorsnedeonderzoek;
- *congress abstracts*;
- *case studies* en *case series-reports*;
- mechanistisch onderzoek;
- proefdieronderzoek.

3.3 Kwaliteitscriteria

Van elke studie is de kwaliteit van de blootstellingskarakterisering aan chroom-6 beoordeeld. De studies zijn op basis van de zekerheid van chroom-6-blootstelling ingedeeld in één van drie categorieën: goed, voldoende en onvoldoende (voor details: zie Bijlage 2). Twee onderzoekers beoordeelden alle studies⁶, gevolgd door het bereiken van consensus in geval van verschillende beoordelingen. De studies met beoordeling 'onvoldoende' zijn uitgesloten van verdere analyse. Bij de beoordeling is ook meegewogen of chroom-6 kon worden onderscheiden van eventuele nevenblootstellingen. Naast de beschrijvingen in de artikelen zelf is hiervoor per relevante kankervorm ook het overzicht gebruikt van de stoffen die door IARC als (waarschijnlijk) carcinogeen zijn beoordeeld (Tabel 2.2).

Vervolgens is voor de hierna overgebleven studies de kwaliteit van de epidemiologische opzet en uitvoering beoordeeld met de *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS; Wells et al., 2023). Deze omvat aparte items voor patiënt-controleonderzoek en cohortonderzoek en is door de auteurs van dit rapport aangepast aan het specifieke onderwerp blootstelling aan chroom-6 op de werkplek en de bestudeerde kankers. De beoordeling van alle studies is uitgevoerd door twee (van in totaal vier) onderzoekers, gevolgd door het bereiken van consensus in geval van verschillende beoordelingen.

De lijst van beoordeelde aspecten staat in Bijlage 3 en bestaat uit vier onderdelen:

- A. algemeen, beschrijvend;
- B. patiënt-controle onderzoek;
- C. cohortstudie;
- D. beschrijving blootstellingsbepaling.

Items uit onderdeel D zijn gebaseerd op de indeling zoals beschreven in Sutedja et al. (2009), met als achterliggende gedachte dat dit ondersteunende informatie oplevert voor de beoordeling van de zekerheid van blootstelling aan chroom-6, zoals hierboven genoemd.

De totaalscore omvat alle aspecten van de beoordeling en is in Tabel 3.1 samengevat.

⁶ Eerst zijn tien artikelen door vier onderzoekers op kwaliteit en blootstellingsbepaling beoordeeld om te bepalen of de gebruikte instrumenten nog aangepast dienden te worden, bijvoorbeeld omdat er een element van de kwaliteitsbepaling ontbrak.

Tabel 3.1 Kwaliteitscategorie op basis van de totaalscore van de aangepaste Newcastle-Ottawa Schaal (NOS).

Opzet	Kwaliteit		
	Laag	Middel	Hoog
Patiënt-controle-onderzoek	0–5	6–10	11–15
Cohortonderzoek	0–4	5–9	10–13

3.4 Statistische analyse

3.4.1 Schatting van de standaardfout

Meta-analyses zijn gedaan op basis van de gelogarithmiseerde puntschatting van de risicomaat (ln van OR, HR, SIR of SMR) en de daarbij horende standaardfout (standard error; se).

- a) Odds Ratio (OR) en Hazard Ratio (HR):
 - Op basis van de gerapporteerde (gecorrigeerde) 95 procent *confidence interval* (CI; betrouwbaarheidsinterval), afkomstig van schatting via een logistische respectievelijk Cox' Proportional Hazard[s] regressieanalyse.
 - De *lower confidence-limit* (LCL; betrouwbaarheidsondergrens) en *upper confidence-limit* (UCL; betrouwbaarheidsbovengrens) vormen een log-symmetrisch interval rond de puntschatting van OR of HR.
 - Schatting 1: $se = [\ln(OR) - \ln(LCL)] / 1,96$.
 - Schatting 2: $se = [\ln(UCL) - \ln(OR)] / 1,96$.
 - Verschil tussen deze twee ontstaat alleen door afrondingsfouten; de hoogste van deze twee waarden is genomen als basis voor de meta-analyse.
- b) Standardised Incidence Rate (SIR) en Standardised Mortality Rate (SMR):
 - 95%CI was niet bij alle studies gegeven.
 - Alle schattingen van de se zijn daarom gebaseerd op de gerapporteerde aantallen Observed (OBS; waargenomen) en Expected (EXP; verwacht).
 - Als de aantallen Expected niet waren gegeven, zijn ze geschat via de formule $EXP = OBS / SMR$ of OBS / SIR .
 - De verdelingsvrije Mid-P exact test is vervolgens gebruikt om het 95%CI te schatten (Miettinen, 1974. <https://www.openepi.com/SMR/SMR.htm>). Bij relatief kleine aantallen OBS is dit interval niet log-symmetrisch.
 - Schatting 1: $se = [\ln(SIR) - \ln(LCL)] / 1,96$.
 - Schatting 2: $se = [\ln(UCL) - \ln(SIR)] / 1,96$.
 - De hoogste van deze twee waarden is genomen als basis voor de meta-analyse (in de regel is dat de se die via het LCL is berekend).

3.4.2 Analysestrategie

- Analyses zijn apart voor elk van de vijf vormen van kanker gedaan, en daarbinnen weer apart voor incidentie en mortaliteit.
- Voor incidentie zijn de resultaten van patiënt-controle en cohortonderzoeken samen geanalyseerd. Waar mogelijk zijn ze ook apart geanalyseerd; vanwege de betrouwbaarheid is het minimum aantal studies in elke meta-analyse gesteld op drie.

- Cohortstudies die een hazard ratio (HR) rapporteren, zijn samengenomen met cohortstudies die een SIR dan wel een SMR rapporteren. Als er ten minste drie studies zijn met HR, zijn die ook apart geanalyseerd.
- Subgroepen met verschillende blootstellingsintensiteit zijn als aparte studies opgenomen.
- Gebruikt zijn de schattingen uit de modellen die door de auteurs als optimaal zijn gepresenteerd, gecorrigeerd voor (potentiële) confounders.
- Sommige studies bevatten sensitiviteitsanalyses waarin de gegevens ook worden geanalyseerd, rekening houdend met latentietijd. Om de vergelijkbaarheid tussen studies te bevorderen, zijn de schattingen gebruikt van de modellen waarin hiermee geen rekening wordt gehouden.

De statistische analyses zijn uitgevoerd met Stata-versie 17.0, *meta command*. De schatting van het over alle studies gewogen relatieve risico (RR) is bepaald met de zogeheten *random effects*-analyse. De I^2 -toetsingsgrootte is gebruikt als test voor heterogeniteit. I^2 geeft het percentage variatie over de studies aan dat te wijten is aan heterogeniteit en niet door toeval. Onder heterogeniteit wordt hier verstaan de mate waarin de individuele studies in een meta-analyse verschillende resultaten hebben. Verschillen kunnen onder meer komen door verschillende populaties, andere blootstellingen of gezondheidsmaten, of andere methodologische verschillen) De beoordeling van deze waarde is gedaan zoals voorgesteld door Lin et al. (2020) en staat in Tabel 3.2.

Tabel 3.2 Beoordeling van de heterogeniteit in categorieën op basis van de I^2 -toetsingsgrootte (Lin et al., 2020).

Waarde I^2	Engelstalige beoordeling	Nederlandstalige beoordeling
0%	No heterogeneity	Geen heterogeniteit (homogeen)
1–35%	Heterogeneity probably unimportant	Weinig heterogeniteit
36–55%	Moderate heterogeneity	Matige heterogeniteit
56–70%	Substantial heterogeneity	Substantiële heterogeniteit
71–100%	Considerable heterogeneity	Sterke heterogeniteit

Voor elke meta-analyse is een *Forest plot* gemaakt. Dit is een grafische weergave van de resultaten van de verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïnccludeerd. Daarnaast is ook een zogenoemde *Funnel plot* gemaakt en visueel geïnspecteerd. Dit is een trechtervormige grafiek waarin voor elke individuele studie de grootte van het gevonden effect op de x-as wordt uitgezet tegen de precisie van de studie (standaardfout) op de y-as. De kans op mogelijke publicatiebias (vertekening van reviewresultaten die wordt veroorzaakt doordat vooral kleine studies waarin geen [significant] effect wordt gevonden, minder worden gepubliceerd) door effecten van kleine studies is beoordeeld met de p-waarde van de *Egger's test* (Egger, 1997). In dat geval is de Funnel plot asymmetrisch met relatief veel punten rechtsonder (groot effect met kleine betrouwbaarheid).

Naast deze hoofdanalyses is een aantal sensitiviteitsanalyses gedaan. Dit zijn sub-analyses waarmee de robuustheid van de hoofdanalyse wordt geëvalueerd.

- Het één voor één weglaten van de studies; gedaan als het totaal aantal studies ≥ 4 was.
- Het beperken van de analyse tot studies met goede blootstellingsbeoordeling. Dit is alleen gedaan als dit ≥ 3 studies betreft en het aantal studies met lagere score ≥ 2 was.
- Het beperken van de analyse tot studies met de hoogste scores van de Newcastle-Ottawa-kwaliteitsbeoordeling (afhankelijk van de verdeling van de scores $\text{NOS} \geq 9$ of ≥ 10). Dit is alleen gedaan als dit ≥ 3 studies betreft en het aantal studies met lagere score ≥ 2 was.

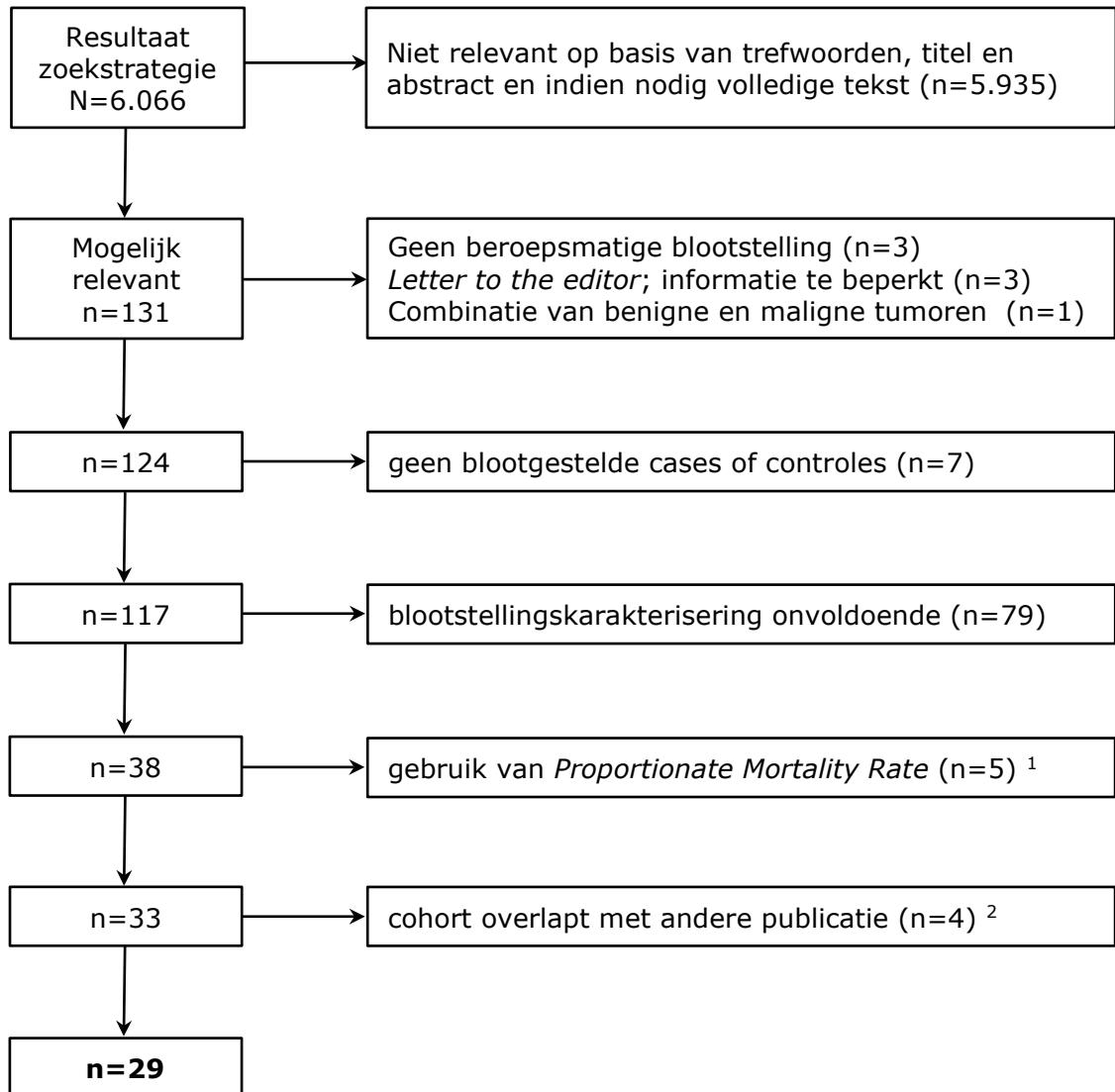
4 Relevante studies en kwaliteitsbeoordeling

4.1 Inclusie en exclusie van de gevonden studies

In totaal leverden zoekopdrachten in Embase en Scopus 7.021 referenties op. Na exclusie van duplicaten, artikelen die niet in het Engels of Nederlands waren geschreven, of *congress abstracts* zijn 6.066 artikelen op basis van trefwoorden, titel en abstract en indien nodig volledige tekst bekeken.

Soms was een van de vijf kankervormen wel onderzocht, maar waren de analyseresultaten alleen geaggregeerd gerapporteerd samen met andere vormen/locaties. In het geval van darmkanker (combinatie dikke en dunne darm) en kanker aan de urinewegen (combinatie van blaas en andere locaties) zijn deze studies uitgesloten. Zoals beschreven in 2.1 is voor mondholttekanker een andere strategie gevolgd: er is onderscheid gemaakt tussen [i] uitsluitend mondholte en [ii] een combinatie van mondholte en keelholte (die in de meeste studies werd gebruikt).

In de eerste stap zijn 5.935 publicaties uitgesloten, omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria beschreven in paragraaf 3.2. Er bleven 131 publicaties over die als mogelijk 'relevant' werden beoordeeld. Na gedetailleerde beoordeling werden nog 102 studies geëxcludeerd. De redenen voor exclusie van de 102 uitgesloten studies staan beschreven in Bijlage 4. Zie ook het stroomdiagram (Figuur 4.1) voor een overzicht van alle exclusiestappen. De 29 overgebleven studies zijn gebruikt in de analyse.



Figuur 4.1 Stroomdiagram met redenen voor exclusie.

1) Studies naar kankermortaliteit die in opzet en berekening gebruik maakten van de zogenoemde Proportionate Mortality Rate (PMR) zijn uitgesloten door de lage kwaliteit en betrouwbaarheid van de informatie die inherent is aan een studieontwerp met sterfte-sterfte-vergelijkingen.

2) Voor een aantal artikelen overlapt een deel van het cohort uit hetzelfde onderzoek:

- Becker et al., 1985 is uitgesloten omdat een langere follow-up is beschreven in Becker et al., 1999.
- Langard et al., 1980 is uitgesloten omdat een langere follow-up is beschreven in Langard et al., 1990.
- Boice et al., 1999 is uitgesloten omdat een langere follow-up is beschreven in Lipworth et al., 2011.
- Moulin et al., 1990 (*prostaat*kanker) is uitgesloten omdat een langere follow-up is beschreven in Moulin et al., 1993 (*Cancer Causes and Control*). Moulin et al., 2000 bevat geen informatie over *prostaat*kanker. Voor *blaas*kanker wordt wel Moulin et al.,

2000 gebruikt; deze heeft een langere follow-up dan Moulin et al., 1993 (*Cancer Causes and Control*).]

- Voor *incidentie* is er overlap tussen Koh et al., 2011 en Koh et al., 2013. In Koh et al., 2013 is een kleine populatie onderzocht (2 van de 6 fabrieken uit Koh et al., 2011) maar met meer specifieke informatie over de beroepshistorie. Voor *incidentie van mondholte, blaas en prostaat* zijn daarom de gegevens uit Koh et al., 2013 gebruikt. Voor *pancreas* was die informatie er niet en zijn gegevens uit Koh et al., 2011 gebruikt. (Voor *mortaliteit* is er alleen informatie in Koh et al., 2011.)

Er bleven 29 artikelen over, waarvoor de kwaliteitsbeoordeling volgens de Newcastle-Ottawa Scale (NOS) middel of hoog was (niet laag); en daarmee geen reden voor exclusie vormde.

Per sector is beoordeeld wat voor het kankerrisico mogelijk relevante nevenblootstellingen waren, door informatie van Tabel 2.2 en Bijlage 3 te combineren met de beschrijvingen van de werkplekken in de publicaties. Hierin kwamen de volgende stoffen naar voren (Tabel 4.1):

Tabel 4.1 Stoffen die volgens IARC (waarschijnlijk) carcinogeen zijn voor mensen en waaraan blootstelling mogelijk is op werkplekken waar blootstelling aan chroom-6 mogelijk is (specifiek voor de relevante kankervormen in dit onderzoek). Bron: Loomis et al., 2018.

Sector/proces	Prostaatcancer	Blaascancer
Lassen	Cadmium (2A), arseen (2A)	Arseen (1)
Slijpen van roestvast staal	Cadmium (2A)	
Cement (groeve, productie, metselaars)	Cadmium (2A)	Motoruitlaatgassen, diesel, PAKs (koolteerpek) (alle 2A)
Leerlooien	Arseen (2A)	Arseen (1), benzidine (1)
Galvanisering	Cadmium (2A)	

Hierbij moeten enkele opmerkingen worden gemaakt:

- Volgens de beoordeling van het IARC is (1) kankerverwekkend en (2A) waarschijnlijk kankerverwekkend.
- Cadmium kan aanwezig zijn als vervuiling in metalen en cement en is daarom een relevante nevenblootstelling.
- Voor andere sectoren/processen die in de geïncludeerde studies naar voren kwamen (ferrochroom, metaalslijpen en chromaatproductie) zijn geen nevenblootstellingen gevonden die relevant kunnen zijn voor de vijf kankervormen.
- Voor pancreascancer zijn er geen relevante nevenblootstellingen in de betreffende sectoren; de enige die IARC noemt in groep 2A is straling.
- Voor dunne darm en mondholte zijn door IARC geen stoffen als (waarschijnlijk) kankerverwekkend beoordeeld.

4.2 Beoordeling van de blootstelling

Voor elke studie is de karakterisering van de blootstelling volgens de leidraad in Bijlage 2 beoordeeld. De studies zijn op basis van de zekerheid van blootstelling ingedeeld in één van de drie categorieën 'goed', 'voldoende' en 'onvoldoende'. De belangrijkste redenen voor inclusie of exclusie zijn hieronder aangegeven per sector/activiteit (zie ook: paragraaf 1.2).

Cement

Inclusie (goed/voldoende):

- productie van Portland cement;
- betonwerkers in de bouw in de jaren '70 die als taak (ook) hebben het mengen van chroom-6-houdend cement;
- metselaars die met chroom-6-houdend cement werken (ondersteund door resultaten van blootstellingsmetingen);
- blootstelling aan cementstof grotendeels tijdens werk in jaren '50, '60 en '70, op basis van expertbeoordeling van taken.

Exclusie (onvoldoende):

- onderzoekspopulatie is inclusief personen in administratieve functies;
- het is onbekend of het cement chroom-6 bevatte;
- beroep op basis van ISCO-88-code was niet specifiek genoeg voor de beoordeling van de blootstelling aan chroom-6.

Chromaatproductie

Inclusie (goed/voldoende):

- Alle medewerkers voerden ongeschoolde of semi-geschoolde werkzaamheden uit en waren in zekere mate allemaal blootgesteld tot ±1960.

Exclusie (onvoldoende):

- Er was geen aanvullende informatie voorhanden over de frequentie of duur (of intensiteit) van blootstelling.

Lassen, slijpen en snijbranden van roestvast staal

Inclusie (goed/voldoende):

- Specifieke informatie over medewerkers die roestvast staal lasten.
- Het gebruik van chroom-nikkel-elektrodes bij booglassen resulteerde in blootstelling aan lasrook die chroom-6 bevatte.

Exclusie (onvoldoende):

- Het is onbekend of er roestvast staal werd gelast.
- Er werd wel roestvast staal gelast, maar het is onbekend voor welk deel van de medewerkers dit gold.
- Alle medewerkers zijn samen geanalyseerd (roestvast staal lassers zijn niet apart), soms inclusief administratiemedewerkers;
- Blootstellingen aan nikkel en chroom konden niet worden onderscheiden.
- Beroep op basis van ISCO-88-code was niet specifiek genoeg voor de beoordeling van de blootstelling aan chroom-6.

Leerlooien

Inclusie (goed/voldoende):

- Het looiproces bracht blootstelling aan chroom-6-verbindingen mee inclusief chroomzuur.
- Het proces vóór de wijziging van dubbel- naar enkelbadig leerlooien (veranderingen tijdens de jaren '40 en '50).
- Een deel van de medewerkers voerde het looien uit vóór 1940, waarschijnlijk met chroom-6-verbindingen.

Exclusie (onvoldoende):

- Leerindustrie, het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd (en/of is niet specifiek apart geanalyseerd).
- Het is onbekend welk deel van de medewerkers het leerlooien uitvoerde.
- Specifieke informatie ontbreekt over het gebruik van het aantal baden, periode en/of mechanisatie om te bepalen of er sprake kan zijn van chroom-6 blootstelling.
- Leerlooien vond voornamelijk plaats met trivalente chroomzouten (dus geen gebruik van hexavalent chroom).
- Het is onbekend of er chromaten voor het looiproces zijn gebruikt.

Kleurstoffen

Exclusie (onvoldoende):

- Er is geen specifieke informatie over de taken die de medewerkers uitvoerden.
- Het is onduidelijk welk deel van de medewerkers kleurpigmenten met hexavalente chroomzouten gebruikte.

Galvaniseren

Inclusie (goed/voldoende):

- Specifieke blootstellingsbeoordeling: geselecteerde functies (waaronder *'hard chrome plating'*) in combinatie met expertbeoordeling, ondersteund met resultaten van metingen.

Algemene redenen voor inclusie (goed/voldoende), niet specifiek voor sector:

- Specifieke blootstellingsbeoordeling: geselecteerde functies in combinatie met expertbeoordeling.
- Blootstelling aan chroom-6 bevestigd met resultaten van metingen.

Algemene redenen voor exclusie (onvoldoende), niet specifiek voor sector:

- Blootstelling aan chroom-6 was niet evident.
- Onbekend of er met chroom-6 werd gewerkt.
- Geen beroepen waarvan bekend is dat chroom-6-blootstelling kan optreden.
- Niet specifiek genoeg om blootstelling aan chroom-6 te kunnen beoordelen.
- Onbekend welk deel van de medewerkers mogelijk was blootgesteld.
- Alle medewerkers (blootgesteld en niet-blootgesteld) zijn gezamenlijk in analyse onderzocht.

- Blootstelling was bepaald via zelfrapportage.
- Gebruik van een job exposure-matrix (JEM) voor toewijzing van blootstelling aan chroom(verbindingen) als onbekend is welk deel hexavalent chroom was.
- Blootstellingsbeoordeling (uitsluitend) op basis van schriftelijke vragenlijst ingevuld door nabestaanden.
- Chroom was met name metallisch of trivalent (niet hexavalent).
- Er was geen aanvullende informatie beschikbaar over de frequentie of duur (of intensiteit) van de blootstelling.

4.3 Beschrijving van de geïncludeerde studies

Er zijn gegevens uit 29 studies (publicaties) gebruikt (zie paragraaf 4.1). Een studie kan gegevens bevatten over:

- meer dan één vorm van kanker;
- zowel incidentie als mortaliteit;
- verschillende sectoren/blootstellingsbronnen;
- verschillende subgroepen;
- verschillende intensiteiten van blootstelling.

Hiermee bevatten deze 29 studies 81 data-punten voor de meta-analyse. In Bijlage 5 staan de details van de kwaliteitsbeoordeling van de 29 studies, waar relevant onderverdeeld naar incidentie/mortaliteit of sector/toepassing.

De belangrijkste kenmerken zijn samengevat in Tabel 4.2. Het betreft met name (industriële) cohortstudies, waarvan de meeste het verband tussen blootstelling en de specifieke mortaliteit (met SMR) gebruikten. De bestudeerde werkplekken bevonden zich hoofdzakelijk in Europese landen. Enkele studies waren gedaan in Noord-Amerika en Azië. Het betrof een variatie aan sectoren of toepassingen: de meeste gingen over de productie van chromaten, ferrochroom en roestvast staal en de productie en toepassing van cement. Een kleiner aantal studies ging over galvaniseren, lassen, leerlooien en andere toepassingen.

Tabel 4.2 Overzicht van de 29 geïncludeerde studies.

Referentie	Studieopzet	Kankervorm(en)*	Risicomaat	Sector/activiteit/blootstelling	Land	Geslacht
Axelsson et al., 1980	Beroepscohort	Pancreas (I) Prostaat (I, M)	SIR SMR	Ferrochroom: vlamboogovens, onderhoud, transport, metaalslijpen, monsternamen	Zweden	Mannen
Barul et al., 2020	Patiënt-controle	Mondholte (I)	OR	Lassen in roestvast staal	Frankrijk	Mannen
Becker et al., 1999	Beroepscohort	Mondholte (M) Pancreas (M) Blaas (M) Prostaat (M)	SMR	Lassen: Booglassers blootgesteld aan lasrook die chroom en nikkel bevat	Duitsland	Mannen
Cordier et al., 1993	Patiënt-controle	Blaas (I)	OR	Cement: blootstelling aan cementstof Lassen: blootstelling aan lasrook van roestvast staal lassen	Frankrijk	Mannen
Davies et al., 1991	Beroepscohort	Mondholte (M) Pancreas (M) Blaas (M) Prostaat (M)	SMR	Chromaatproductie	VK	Mannen
Franchini et al., 1983	Beroepscohort	Pancreas (M) Prostaat (M)	SMR	Galvanisering (aanbrengen harde chroomlaag)	Italië	Mannen
Gibb et al., 2015	Beroepscohort	Mondholte (M) Pancreas (M) Prostaat (M)	SMR	Chromaatproductie	VS	Mannen
Giordano et al., 2012	Beroepscohort	Mondholte (M)	SMR	Productie Portland cement	Italië	Mannen
Huvinen et al., 2013	Beroepscohort	Mondholte (I) Pancreas (I) Blaas (I) Prostaat (I)	SIR	Productie Ferrochroom en roestvast staal	Finland	Vrouwen en mannen
Huvinen et al., 2016	Beroepscohort	Pancreas (M) Prostaat (M)	SMR	Productie Ferrochroom en roestvast staal	Finland	Vrouwen en mannen
Iaia et al., 2006	Beroepscohort	Blaas (M)	SMR	Leerlooien met chroomverbindingen	Italië	Mannen
Jakobsson et al., 1993	Beroepscohort	Pancreas (I) Pancreas (M)	SIR SMR	Productie Portland cement	Zweden	Mannen

Referentie	Studieopzet	Kankervorm(en)*	Risicomaat	Sector/activiteit/blootstelling	Land	Geslacht
Kaerlev et al., 2000	Patiënt-controle	Dunne darm (I)	OR	Lassen in roestvast staal	10 Europese landen	Vrouwen en mannen
Kano et al., 1993	Beroepscohort	Pancreas (M)	SMR	Pigmentproductie	Japan	Mannen
Knuttsen et al., 2000	Beroepscohort	Dunne darm (I) Mondholte (I) Pancreas (I) Blaas (I) Prostaat (I)	SIR	Cement: Betonwerkers in de bouw (inclusief taak mengen van chroom-6-houdend cement)	Zweden	Mannen
Koh et al., 2011	Beroepscohort	Pancreas (I+M)	SIR SMR	Productie Portland-cement	Zuid-Korea	Mannen
Koh et al., 2013	Beroepscohort	Mondholte (I) Blaas (I) Prostaat (I)	SIR	Productie Portland-cement	Zuid-Korea	Mannen
Langard et al., 1990	Beroepscohort	Pancreas (I) Prostaat (I)	SIR	Productie Ferrochroom	Noorwegen	Mannen
Lipworth et al., 2011	Beroepscohort	Mondholte (M) Pancreas (M) Prostaat (M)	SMR	Vliegtuigbouw; blootstelling aan chromaten	VS	Vrouwen en mannen
Montanaro et al., 1997	Beroepscohort	Mondholte (M) Pancreas (M) Blaas (M) Prostaat (M)	SMR	Leerlooien met chroomverbindingen	Italië	Vrouwen en mannen
Moulin et al., 1993 (<i>Cancer Causes and Control</i>)	Beroepscohort	Prostaat (M)	SMR	Productie Ferrochroom en roestvast staal	Frankrijk	Mannen
Moulin et al., 2000	Beroepscohort	Mondholte (M) Blaas (M)	SMR	Productie roestvast staal	Frankrijk	Vrouwen en mannen
Rafnsson et al., 1997	Beroepscohort	Dunne darm (I) Pancreas (I) Prostaat (I)	SIR	Metselaars die met chroom-6-houdend cement werken	IJsland	Mannen

Referentie	Studieopzet	Kankervorm(en)*	Risicomaat	Sector/activiteit/blootstelling	Land	Geslacht
Salerno et al., 2019	Beroepscohort	Pancreas (M)	SMR	Galvanisering (aanbrengen glanslaag)	Italië	Vrouwen
Sciannameo et al., 2019	Beroepscohort	Pancreas (M) Blaas (M) Prostaat (M)	HR	Galvanisering	Italië	Vrouwen en mannen
Siemiatycki et al., 1994	Patiënt-controle	Blaas (I)	OR	Blootstelling aan loodchromaat (diverse sectoren)	Canada	Mannen
Sorahan et al., 1987	Beroepscohort	Mondholte (M)	SMR	Galvanisering	VK	Mannen
Sorahan et al., 2000	Beroepscohort	Blaas (M) Prostaat (M)	SMR	Galvanisering (blootstelling aan chroomzuur)	VK	Mannen
Sweeney et al., 1985	Beroepscohort	Mondholte (M) Pancreas (M)	SMR	Leerlooien (bont); blootstelling aan chromaten	VS	Mannen

* (I) is incidentie en (M) is mortaliteit voor de betreffende vorm van kanker.

5 Resultaten van de meta-analyses

5.1 Mondholtekanker

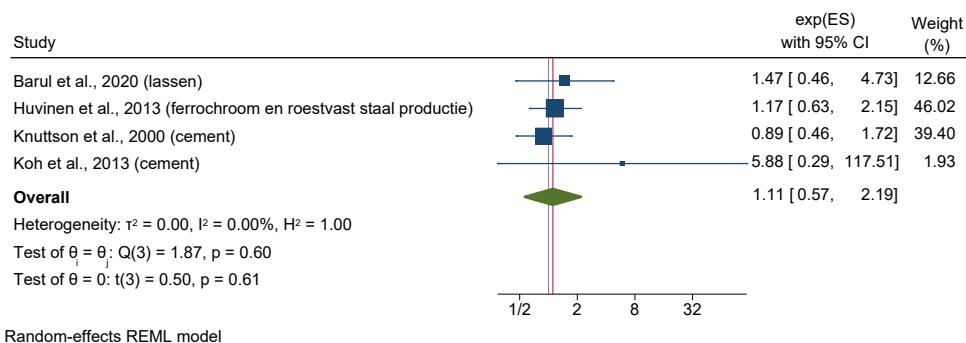
Voor mondholtekanker zijn er vier studies voor incidentie en negen voor mortaliteit. In tien van de dertien studies is de mondholte in combinatie met keelholte onderzocht.

5.1.1 Incidentie van mondholtekanker

Een overzicht van de vier studies over incidentie van mondholtekanker staat in Tabel 5.1. Het aantal is te klein om in de analyses onderscheid te maken tussen patiënt-controle en cohortonderzoeken en dus wordt de studie die een OR gebruikt samengenomen met degene waar SIR wordt gebruikt.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.1. In *Forest plots* geeft de verticale grijze lijn 'geen verband' aan (RR=1). De rode verticale lijn geeft aan wat de gewogen schatting is van het RR uit de meta-analyse. Als deze rechts van de grijze lijn ligt, is de RR>1, wat daarmee een positief verband aangeeft (meer ziekte gaat samen met blootstelling aan chroom-6). De groene ruit geeft aan hoe betrouwbaar de gewogen schatting is: hoe breder, hoe meer onzekerheid. Als deze ruit overlapt met de grijze lijn, is het verband niet statistisch significant. De blauwe blokjes en lijnen ten slotte geven de resultaten van de individuele studies aan (schatting van RR en betrouwbaarheidsinterval). Hoe groter het blokje, hoe meer gewicht de betreffende studie heeft in de algehele schatting die uit de meta-analyse komt.

Het resultaat is RR 1,11 (betrouwbaarheidsinterval 0,57 tot 2,29) en de $I^2=0$ geeft aan dat er geen sprake is van heterogeniteit. De schatting van één van de studies is hoger dan de rest, maar deze is gebaseerd op één blootgestelde casus, heeft daardoor een zeer grote onzekerheid en heeft minder dan 2 procent gewicht in de algehele schatting.

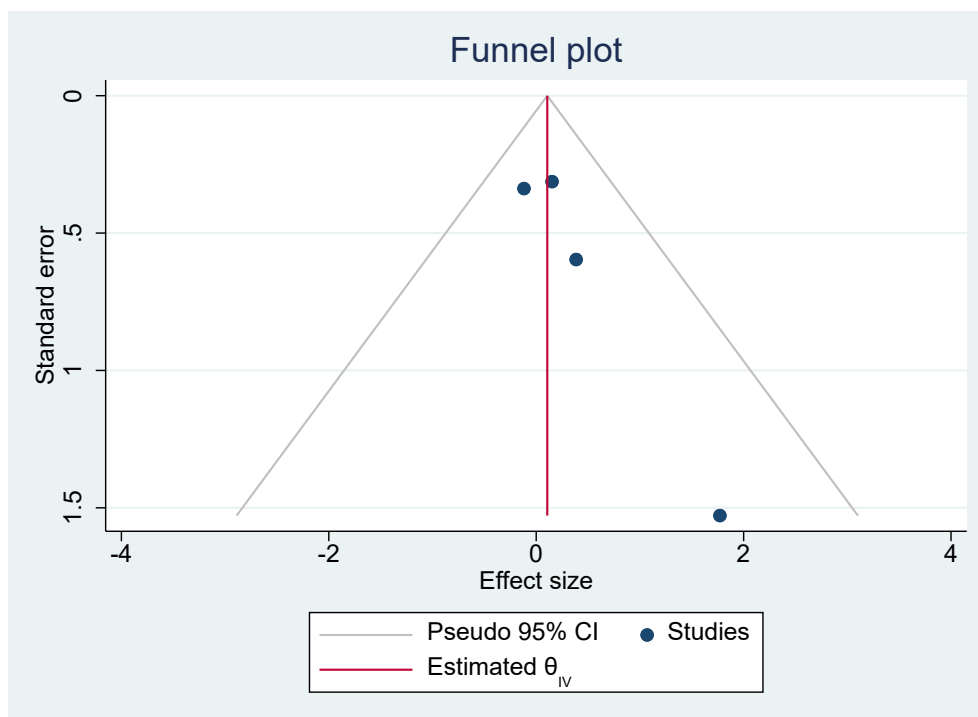


Figuur 5.1 Forest plot-meta-analyse voor de incidentie van mondholtekanker.

Tabel 5.1 Overzicht van de studies over de incidentie van mondholtekanker.

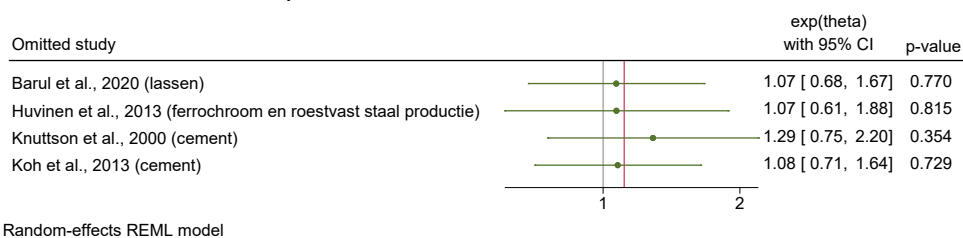
Referentie	Studieopzet	Tumorlocatie(s)	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Barul et al., 2020	patiënt-controle	mondholte	OR	roestvast staal lassers	Voldoende	13/15	5
Huvinen et al., 2013	beroepscohort	mond, keelholte	SIR	ferrochroom en roestvast staal productiewerkers	Voldoende	10/13	12
Knuttsen et al., 2000	beroepscohort	mond (ICD-7: 144)	SIR	betonwerkers	Voldoende	9/13	12
Koh et al., 2013	beroepscohort	delen van mondholte anders dan tong	SIR	hoog blootgestelde cementwerkers	Goed	6/13	1

De bijbehorende *funnel plot* staat in Figuur 5.2. In dit type grafiek geeft de verticale rode lijn de algehele effectschatting aan. Als deze rechts van de 0 ligt, betekent dat een positief verband in de meta-analyse (in overeenstemming met de *Forest plot*). De blauwe rondjes geven de individuele studies aan. Hoe verder die naar beneden liggen, hoe onbetrouwbaarder die individuele schatting. In dit figuur is de symmetrie belangrijk; als relatief veel punten rechtsonder liggen (dat wil zeggen, veel kleine studies geven vaker dan verwacht onbetrouwbare schattingen van een hoog risico) dan kan dat duiden op publicatiebias.



Figuur 5.2 Funnel plot-meta-analyse voor de incidentie van mondholtekanker. Egger's test: $p=0,23$.

De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten, staan in Figuur 5.3. Dit levert een consistent beeld op en geeft aan dat de algehele schatting uit Figuur 5.1 niet in sterke mate wordt bepaald door één van de individuele studies.



Figuur 5.3 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de incidentie van mondholtekanker.

Het weglaten van de tweede studie (Huvinen et al., 2013) levert een analyse op van de drie studies met als definitie van de locatie mondholte

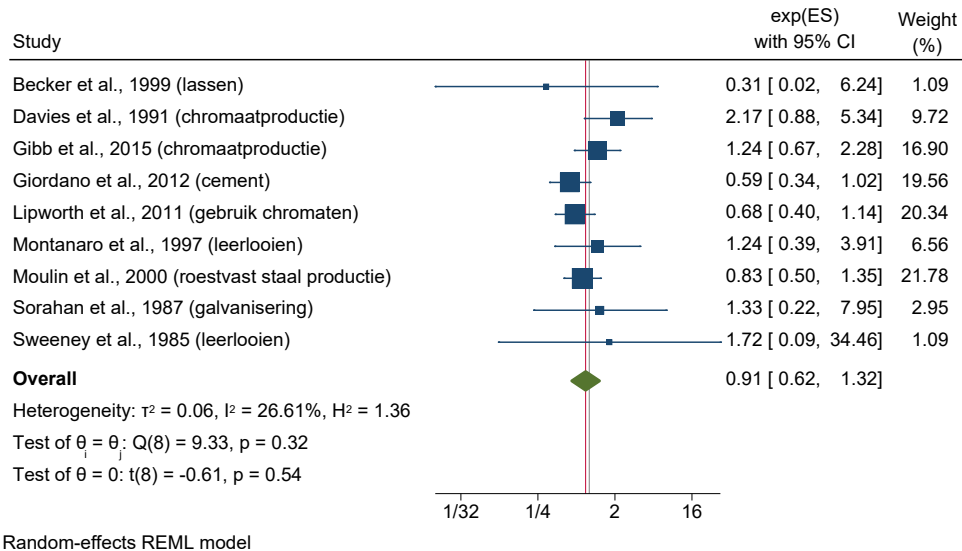
zonder keelholte. De meta RR is dan 1,07 (0,31–3,71); $I^2=0\%$; Egger's test $p=0,18$.

Andere sensitiviteitsanalyses zijn niet uitgevoerd; de blootstellingskarakterisering was voor één studie als 'goed' beoordeeld (terwijl de Newcastle-Ottawa score daarvan middelmatig was).

5.1.2 Mortaliteit van mondholtekanker

Een overzicht van de negen studies over mortaliteit van mondholtekanker staat in Tabel 5.2. De definitie van de locatie in al deze studies is mondholte plus keelholte.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.4. Het resultaat is RR 0,91 (betrouwbaarheidsinterval 0,62 tot 1,32) met weinig heterogeniteit ($I^2=27\%$). In geen van de individuele studies werd een statistisch significant verband gevonden.



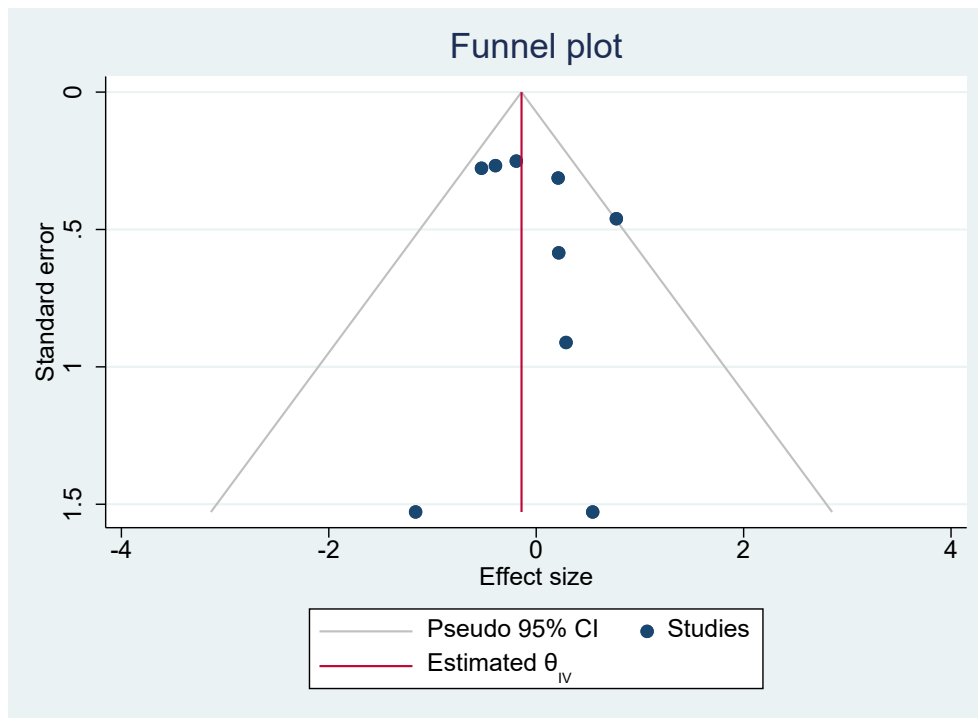
Figuur 5.4 Forest plot-meta-analyse voor de mortaliteit van mondholtekanker.

De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.5. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten, staan in Figuur 5.6. Dit levert een consistent beeld op.

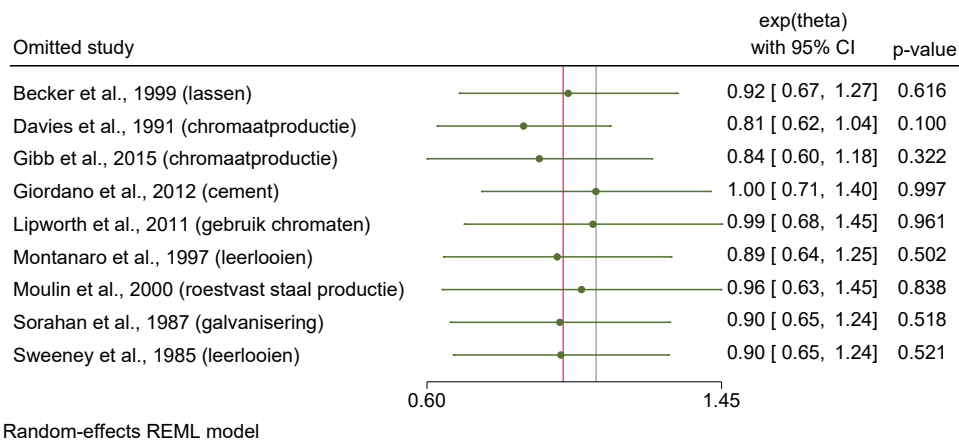
De sensitiviteitsanalyse met uitsluitend de vijf studies met hogere algehele kwaliteit ($NOS \geq 9$) staat in Bijlage 6a. De meta RR (0,89; 0,53–1,49) ligt dicht bij die van de hoofdanalyse. De andere sensitiviteitsanalyse is niet uitgevoerd; de blootstellingskarakterisering was voor slechts twee studies als goed beoordeeld.

Tabel 5.2 Overzicht van de studies over de mortaliteit van mondholtekanker.

Referentie	Studieopzet	Tumorlocatie(s)	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Becker et al., 1999	beroepscohort	lip, mondholte en keelholte (ICD-9: 140-149)	SMR	Lassers	Voldoende	8/13	1
Davies et al., 1991	beroepscohort	mond, keelholte	SMR	chromaatproductiewerkers	Voldoende	9/13	6
Gibb et al., 2015	beroepscohort	mond en keelholte	SMR	chromproductiewerkers	Goed	9/13	12
Giordano et al., 2012	beroepscohort	lippen, mondholte en keelholte	SMR	Portland cement productiewerkers (hoge blootstelling)	Goed	10/13	15
Lipworth et al., 2011	beroepscohort	mondholte en keelholte (ICD-9: 140-149)	SMR	werkers vliegtuigbouw met blootstelling aan chromaten	Voldoende	9/13	16
Montanaro et al., 1997	beroepscohort	mondholte, keelholte (ICD-9: 140-149)	SMR	Leerlooiers	Voldoende	8/13	4
Moulin et al., 2000	beroepscohort	mondholte, keelholte (ICD-8: 140-149)	SMR	productiewerkers roestvast en gelegeerd staal	Voldoende	10/13	18
Sorahan et al., 1987	beroepscohort	mondholte en keel (ICD-8: 140-149)	SMR	chromgalvaniseerders	Voldoende	7/13	2
Sweeney et al., 1985	beroepscohort	mondholte en keelholte (ICD-7: 140-148)	SMR	bontlooiers	Voldoende	8/13	1



Figuur 5.5 Funnel plot-meta-analyse voor de mortaliteit van mondholtekanker. Egger's test: $p=0,41$.

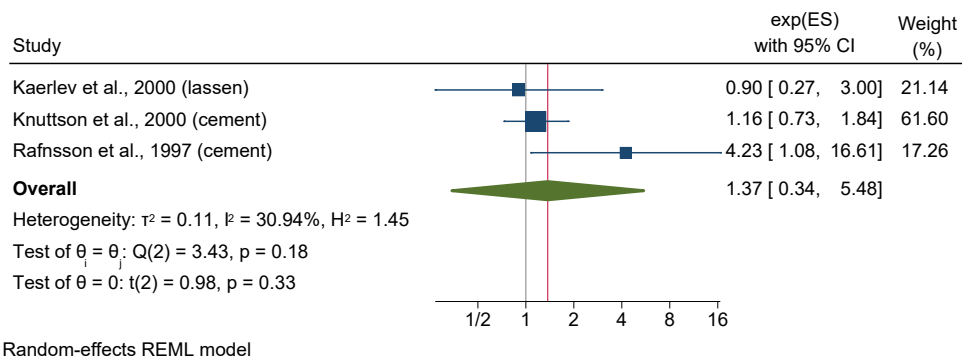


Figuur 5.6 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de mortaliteit van mondholtekanker.

5.2 Dunnedarmkanker

De uiteindelijke selectie bestaat uit drie studies, alle betreffende incidentie. Een overzicht van deze studies staat in Tabel 5.3. Het aantal is te klein om in de analyses onderscheid te maken tussen patiënt-controle en cohortonderzoeken en dus wordt de studie die een OR gebruikt samengenomen met de studies die een SIR gebruiken.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.7. Het resultaat is RR 1,37 (betrouwbaarheidsinterval 0,34 tot 5,48) met weinig heterogeniteit ($I^2=31\%$). In één individuele studie werd een statistisch significant verband gevonden. De schatting van deze studie is hoger dan de rest en gebaseerd op drie blootgestelde patiënten.

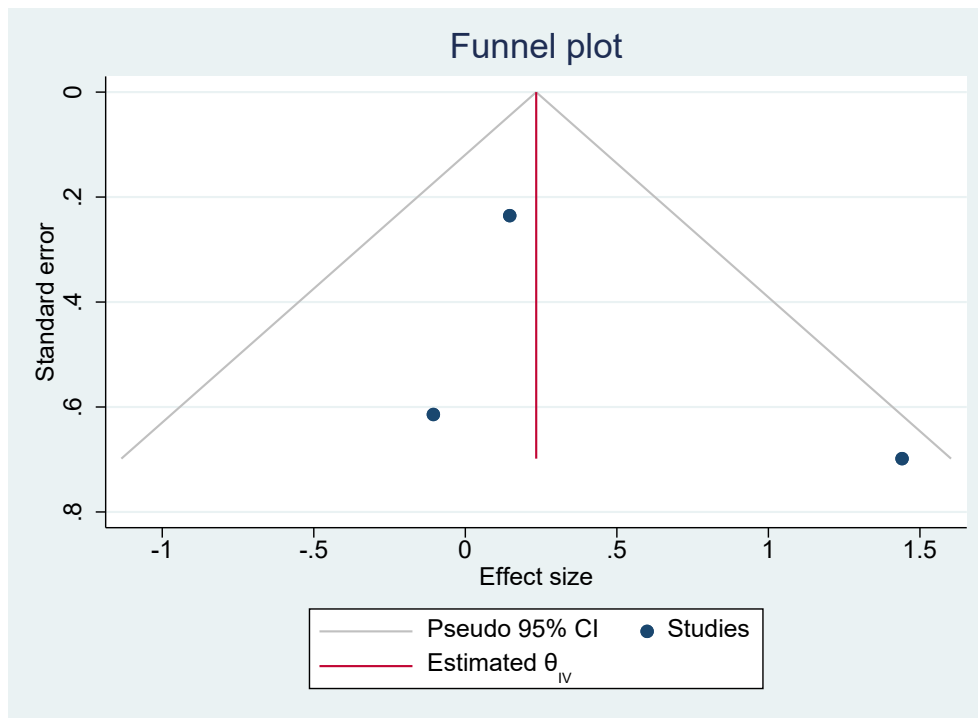


Figuur 5.7 Forest plot-meta-analyse voor de incidentie van dunnedarmkanker.

De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.8. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. Het één voor één weglaten van de individuele studies en andere sensitiviteitsanalyses zijn niet uitgevoerd; het betreft het minimale aantal (3) studies. De blootstellingskarakterisering was nergens als goed beoordeeld. De Newcastle-Ottawa scores waren voor alle drie relatief hoog.

Tabel 5.3 Overzicht van de studies over de incidentie van dunnedarmkanker.

Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Kaerlev et al., 2000	patiënt-controle	OR	roestvast staal lassers	Voldoende	13/15	5
Knuttson et al., 2000	beroepscohort	SIR	betonwerkers	Voldoende	9/13	22
Rafnsson et al., 1997	beroepscohort	SIR	metselaars	Voldoende	11/13	3



Figuur 5.8 Funnel plot-meta-analyse voor de incidentie van dunnedarmkanker. Egger's test: $p=0,55$.

5.3 Pancreaskanker

Voor pancreaskanker zijn er negen studies voor incidentie en negentien voor mortaliteit.

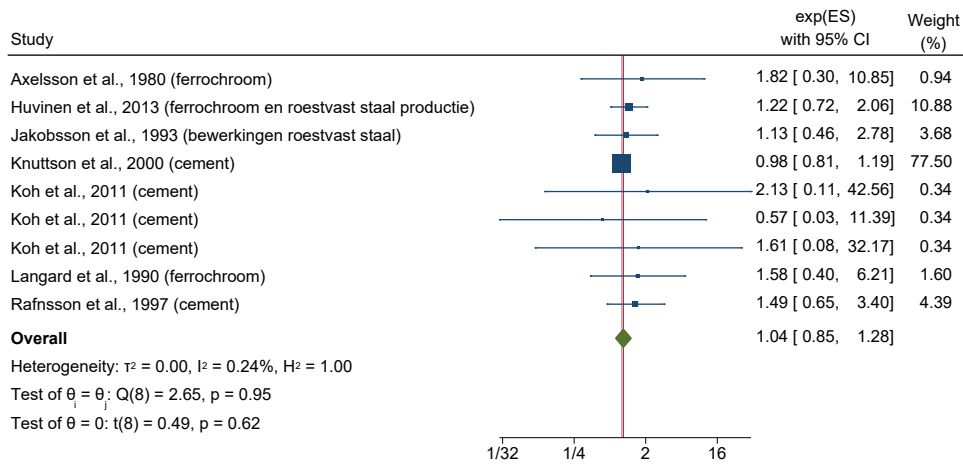
5.3.1 Incidentie van pancreaskanker

Een overzicht van de negen studies betreffende de incidentie van pancreaskanker staat in Tabel 5.4. Er zijn hier geen patiënt-controle onderzoeken, dus er wordt verder geen onderscheid naar studieopzet gemaakt.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.9. Het resultaat is RR 1,04 (betrouwbaarheidsinterval 0,85 tot 1,28) en de I^2 is bij benadering 0 en geeft daarmee aan dat er geen sprake is van heterogeniteit. Geen van de studies laat een significant verband zien. De studie van Knuttson et al. (2000) heeft een groot gewicht in de algehele gewogen schatting.

Tabel 5.4 Overzicht van de studies over de incidentie van pancreaskanker.

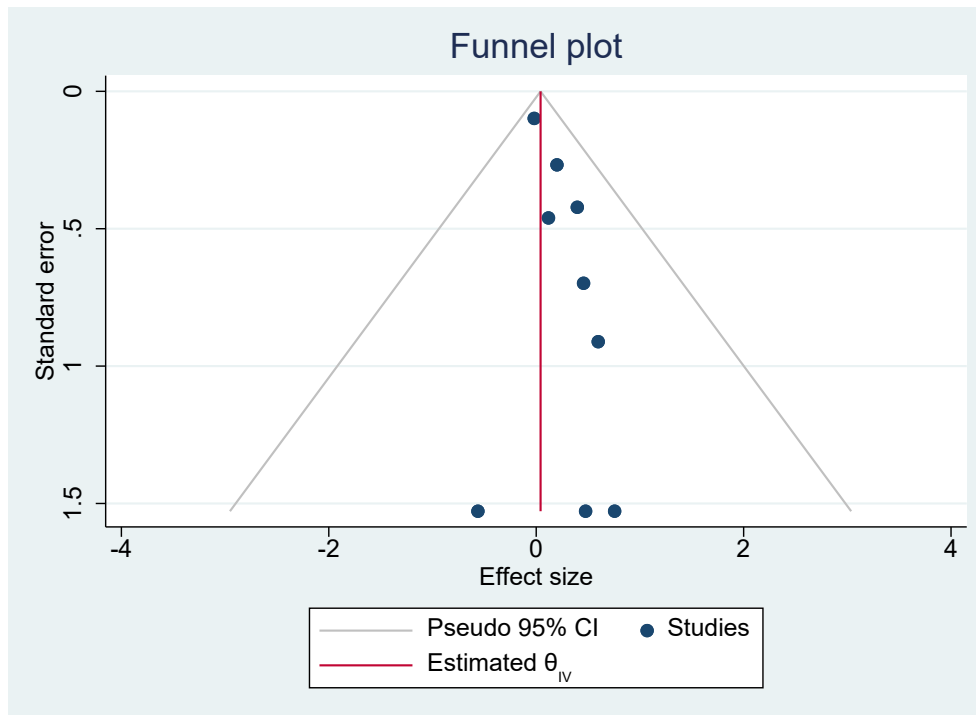
Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SIR	ferrochroom vlamboogoven medewerkers	Voldoende	10/13	2
Huvinen et al., 2013	beroepscohort	SIR	ferrochroom en roestvast staal productiewerkers	Voldoende	10/13	16
Jakobsson et al., 1993	beroepscohort	SIR	slijpers roestvast staal	Voldoende	9/13	6
Knuttson et al., 2000	beroepscohort	SIR	betonwerkers	Voldoende	9/13	108
Koh et al., 2011	beroepscohort	SIR	medewerkers cementgroeve	Goed	8/13	1
Koh et al., 2011	beroepscohort	SIR	cement productiewerkers	Goed	8/13	1
Koh et al., 2011	beroepscohort	SIR	cement onderhoudswerkers	Goed	8/13	1
Langard et al., 1990	beroepscohort	SIR	ferrochroomwerkers	Voldoende	8/13	3
Rafnsson et al., 1997	beroepscohort	SIR	metselaars	Voldoende	11/13	7



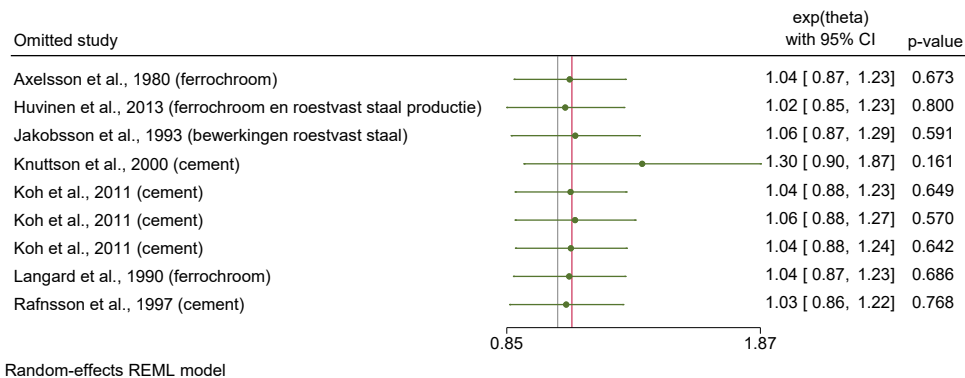
Random-effects REML model

Figuur 5.9 Forest plot-meta-analyse voor de incidentie van pancreaskanker.

De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.10. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten, staan in Figuur 5.11. Dit levert een consistent beeld op, alleen wordt na weglating van de studie van Knuttson et al. (2000) de schatting niet-significant hoger (RR 1,30; 0,90–1,87).



Figuur 5.10 Funnel plot-meta-analyse voor de incidentie van pancreaskanker. Egger's test: $p=0,26$.



Figuur 5.11 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de incidentie van pancreaskanker

De andere sensitiviteitsanalyses staan in Bijlage 6b. De analyse met uitsluitende de drie studies met goede blootstellingsbeoordeling levert een meta RR op van 1,25 (0,03–55,7) met de opmerkingen dat de drie uit dezelfde publicatie over cementwerkers komen en elk zijn gebaseerd op één blootgestelde casus. De analyse met uitsluitend de drie studies met hogere algehele kwaliteit (NOS \geq 10) levert een meta RR op van 1,32 (0,51–3,39).

5.3.2 Mortaliteit van pancreaskanker

Een overzicht van de negentien studies over mortaliteit van pancreaskanker staat in Tabel 5.5. De studies die een HR gebruiken, worden samen genomen met de studies die een SMR gebruiken.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.12. Het resultaat is RR 1,41 (betrouwbaarheidsinterval 0,96 tot 2,08) met matige heterogeniteit ($I^2=41\%$). In geen van de individuele studies werd een statistisch significant verband gevonden.

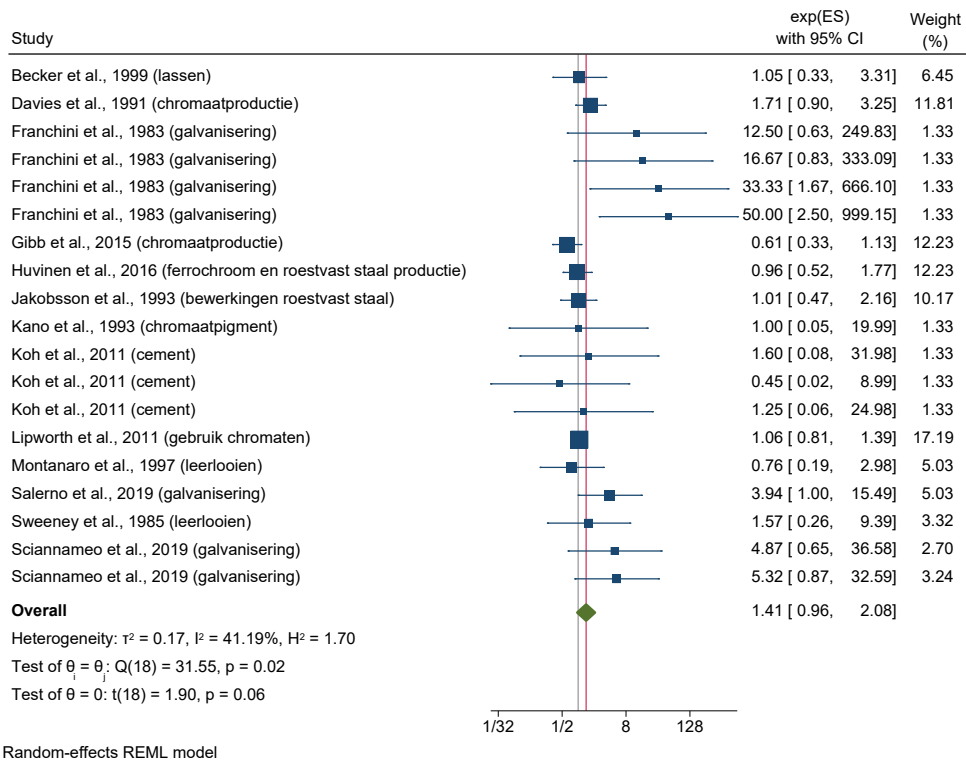
De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.13. Hier zien we een asymmetrisch beeld met veel punten rechtsonder: veel kleine studies geven vaker dan verwacht onbetrouwbare schattingen van een hoog risico. Dit kan wijzen op publicatiebias. Dit beeld wordt ondersteund door de significante uitslag van de Egger's test ($p=0,002$). De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten, staan in Figuur 5.14. Dit levert een consistent beeld op.

De andere sensitiviteitsanalyses staan in Bijlage 6c. De analyse met uitsluitende de tien studies met goede blootstellingsbeoordeling levert een meta RR op van 3,72 (1,08–12,8) met substantiële heterogeniteit ($I^2=57\%$). De analyse met uitsluitend de zeven studies met hogere algehele kwaliteit (NOS \geq 9) levert een meta RR op van 1,08 (0,78–1,50).

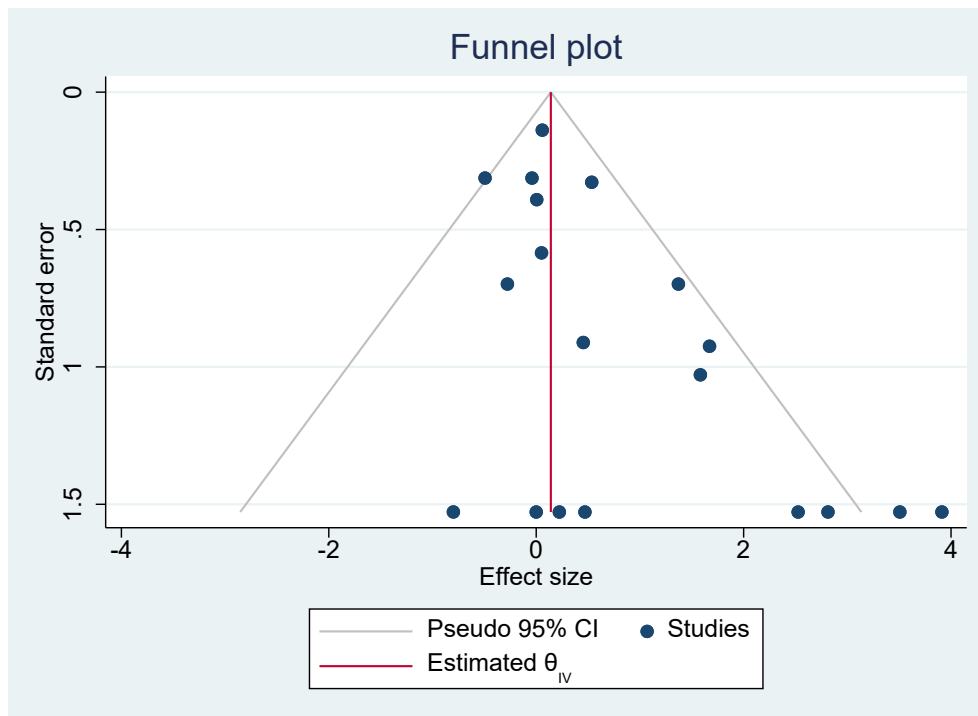
Tabel 5.5 Overzicht van de studies over de mortaliteit van pancreaskanker.

Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Becker et al., 1999	beroepscohort	SMR	lassers	Voldoende	8/13	4
Davies et al., 1991	beroepscohort	SMR	chromaatproductiewerkers	Voldoende	9/13	11
Franchini et al., 1983	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (harde chroomlaag), latentietijd ⁷ ≤10 jaar	Goed	8/13	1
Franchini et al., 1983	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (harde chroomlaag), latentietijd >10 jaar	Goed	8/13	1
Franchini et al., 1983	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (glanslaag), latentietijd ≤10 jaar	Goed	8/13	1
Franchini et al., 1983	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (glanslaag), latentietijd >10 jaar	Goed	8/13	1
Gibb et al., 2015	beroepscohort	SMR	chromaatproductiewerkers	Goed	9/13	12
Huvinen et al., 2016	beroepscohort	SMR	ferrochroom en roestvast staal productiewerkers	Voldoende	10/13	12
Jakobsson et al., 1993	beroepscohort	SMR	slijpers roestvast staal	Voldoende	9/13	8
Kano et al., 1993	beroepscohort	SMR	chromaatpigmentwerkers	Voldoende	8/13	1
Koh et al., 2011	beroepscohort	SMR	medewerkers cementgroeve	Goed	7/13	1
Koh et al., 2011	beroepscohort	SMR	cement productiewerkers	Goed	7/13	1
Koh et al., 2011	beroepscohort	SMR	cement onderhoudswerkers	Goed	7/13	1
Lipworth et al., 2011	beroepscohort	SMR	werkers vliegtuigbouw met blootstelling aan chromaten	Voldoende	9/13	56
Montanaro 1997	beroepscohort	SMR	leerlooiers	Voldoende	8/13	3
Salerno et al., 2019	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (aanbrengen glanslaag)	Voldoende	7/13	3
Sweeney et al., 1985	beroepscohort	SMR	Bontlooiers	Voldoende	8/13	2
Sciannameo et al., 2019	beroepscohort	HR	galvaniseerders, middelmatige vs. geen blootstelling	Goed	9/13	1
Sciannameo et al., 2019	beroepscohort	HR	galvaniseerders, hoge vs. geen blootstelling	Goed	9/13	2

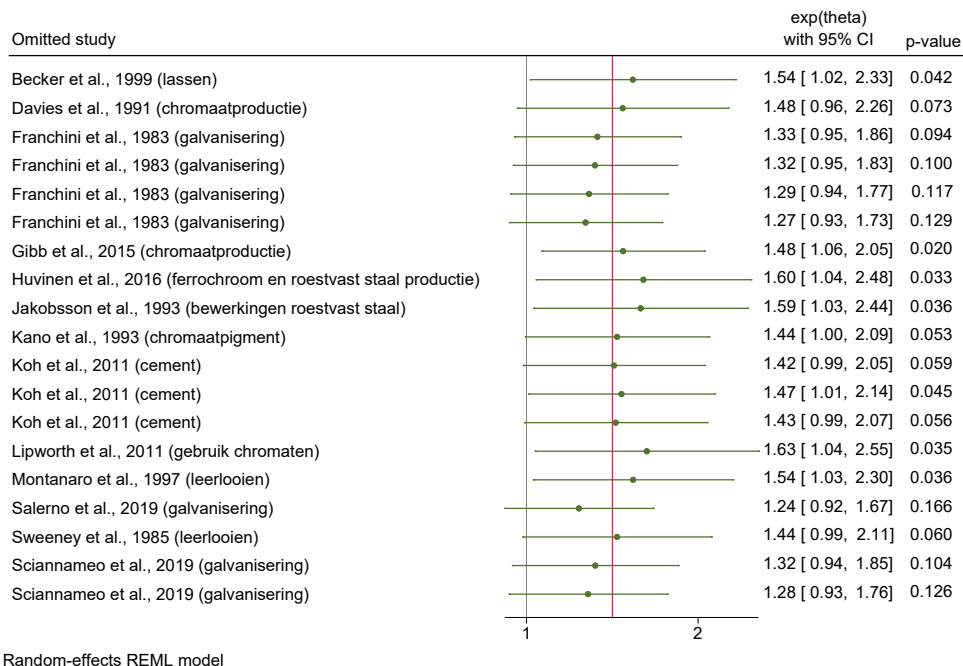
⁷ In deze studie staan vier aparte relevante analyses met steeds andere blootgestelde individuen (dit betreft dus geen sensitiviteitsanalyse).



Figuur 5.12 Forest plot-meta-analyse voor de mortaliteit van pancreaskanker.



Figuur 5.13 Funnel plot-meta-analyse voor de mortaliteit van pancreaskanker. Egger's test: $p=0,002$.



Figuur 5.14 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de mortaliteit van pancreaskanker.

5.4 Prostaatkanker

Voor prostaatkanker zijn er acht studies voor incidentie en veertien voor mortaliteit.

5.4.1 Incidentie van prostaatkanker

Een overzicht van de acht studies over de incidentie van prostaatkanker staat in Tabel 5.6. Er zijn hier geen patiënt-controle-onderzoeken, dus wordt er verder geen onderscheid naar studieopzet gemaakt.

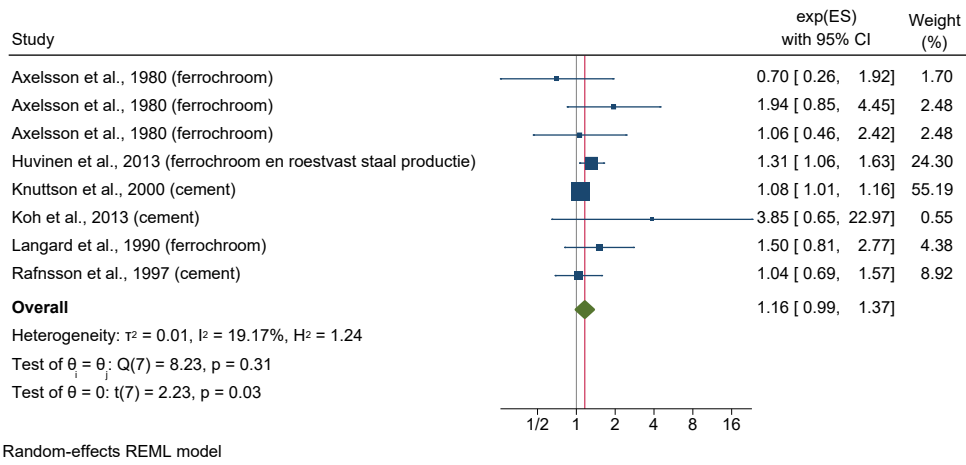
De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.15. Het resultaat is RR 1,16 (betrouwbaarheidsinterval 0,99 tot 1,37) en weinig heterogeniteit is ($I^2=19\%$). De twee individuele studies met een significant verband hebben een groot gewicht in de algehele schatting.

De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.16. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten (Figuur 5.17) leveren een consistent beeld op, alleen wordt na weglating van de studie van Knuttson et al. (2000) de schatting significant hoger (1,27; 1,07–1,51).

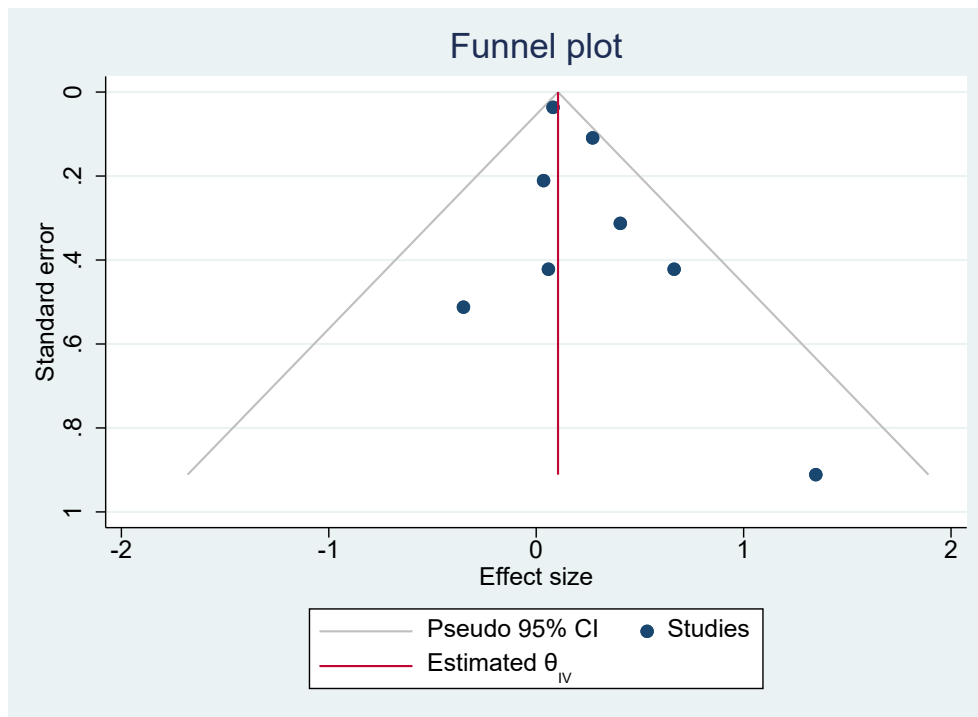
De sensitiviteitsanalyse met uitsluitend de vijf studies met hogere algehele kwaliteit ($NOS \geq 10$) staat in Bijlage 6d. Dit levert een meta RR op van 1,24 (0,97–1,60). De andere sensitiviteitsanalyse is niet uitgevoerd; de blootstellingskarakterisering was voor één studie als goed beoordeeld.

Tabel 5.6 Overzicht van de studies over de incidentie van prostaatkanker.

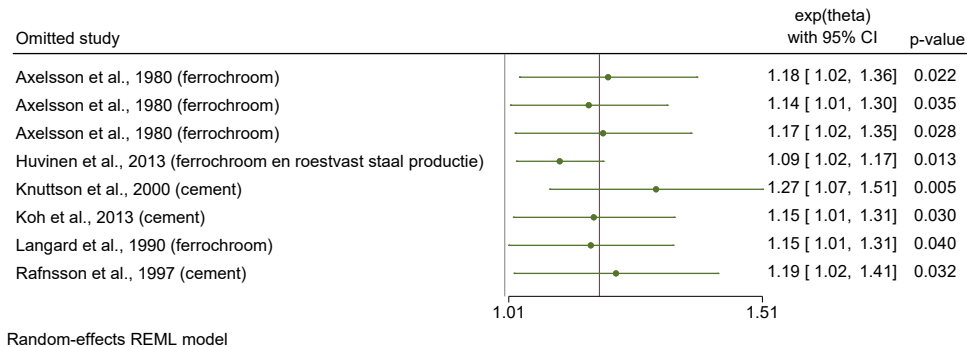
Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SIR	ferrochroom vlamboogoven medewerkers	Voldoende	10/13	5
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SIR	ferrochroom medewerkers transport, metaalslijpen en monstername	Voldoende	10/13	7
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SIR	ferrochroom onderhoudsmedewerkers	Voldoende	10/13	7
Huvinen et al., 2013	beroepscohort	SIR	ferrochroom en roestvast staal productiewerkers	Voldoende	10/13	89
Knuttsen et al., 2000	beroepscohort	SIR	betonwerkers	Voldoende	9/13	769
Koh et al., 2013	beroepscohort	SIR	hoog blootgestelde cementwerkers	Goed	6/13	2
Langard et al., 1990	beroepscohort	SIR	ferrochroomwerkers	Voldoende	8/13	12
Rafnsson et al., 1997	beroepscohort	SIR	metselaars	Voldoende	11/13	25



Figuur 5.15 Forest plot-meta-analyse voor de incidentie van prostaatkanker.



Figuur 5.16 Funnel plot-meta-analyse voor de incidentie van prostaatkanker. Egger's test: $p=0,21$.



Figuur 5.17 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de incidentie van prostaatkanker.

5.4.2 Mortaliteit van prostaatkanker

Een overzicht van de veertien studies over mortaliteit van prostaatkanker staat in Tabel 5.7. De studie die een HR gebruikt, wordt samengenomen met de studies waarin een SMR wordt gebruikt.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.18. Het resultaat is RR 1,03 (betrouwbaarheidsinterval 0,84 tot 1,25) en weinig heterogeniteit ($I^2=5\%$). In geen van de individuele studies werd een statistisch significant verband gevonden.

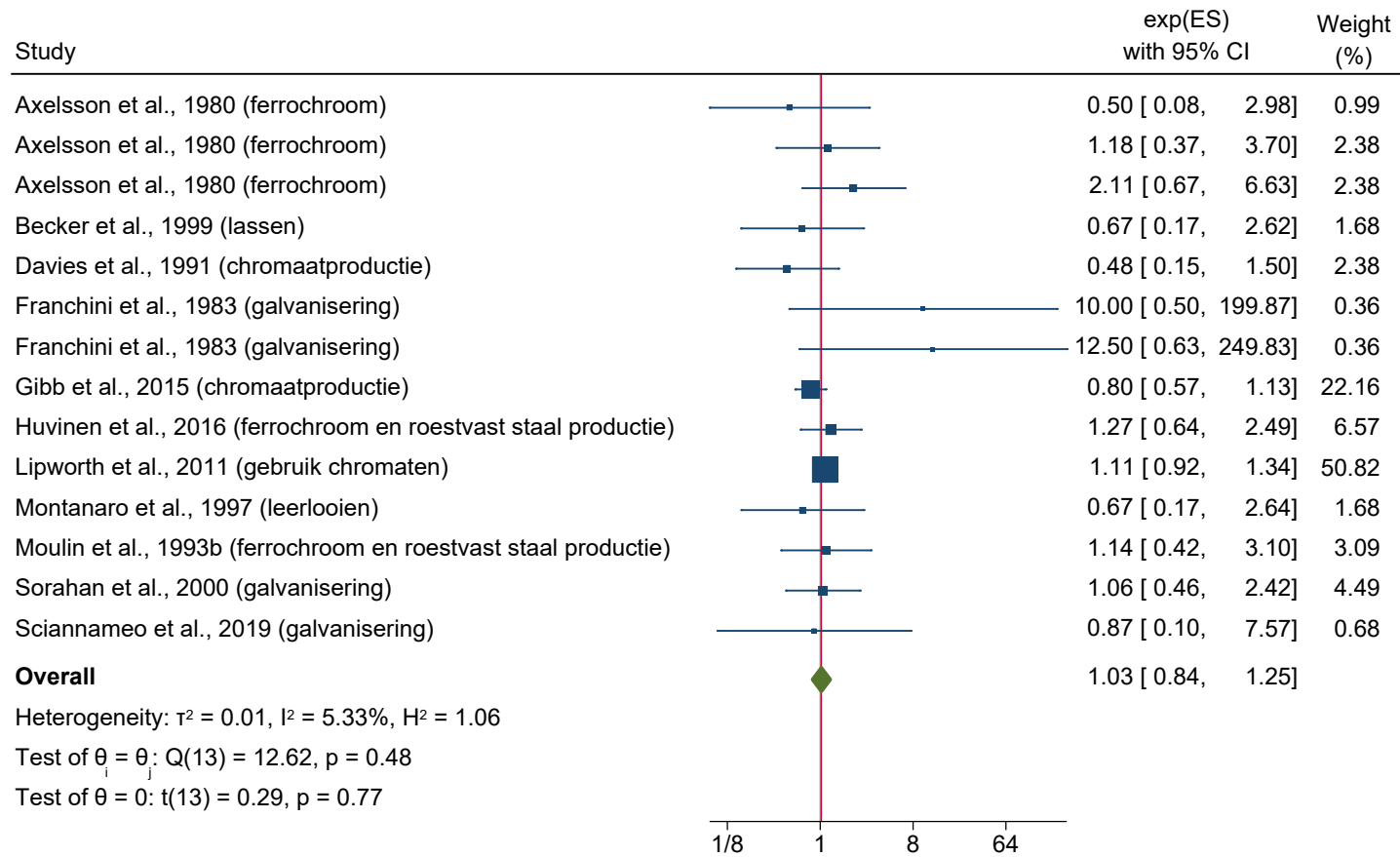
De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.19. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten (Figuur 5.20) leveren een consistent beeld op.

De andere sensitiviteitsanalyses staan in Bijlage 6e. De analyse met uitsluitende de vijf studies met goede blootstellingsbeoordeling levert een meta RR op van 0,91 (0,55–1,52). De analyse met uitsluitend de acht studies met hogere algehele kwaliteit ($NOS \geq 9$) levert een meta RR op van 1,01 (0,78–1,31).

Tabel 5.7 Overzicht van de studies over de mortaliteit van prostaatkanker.

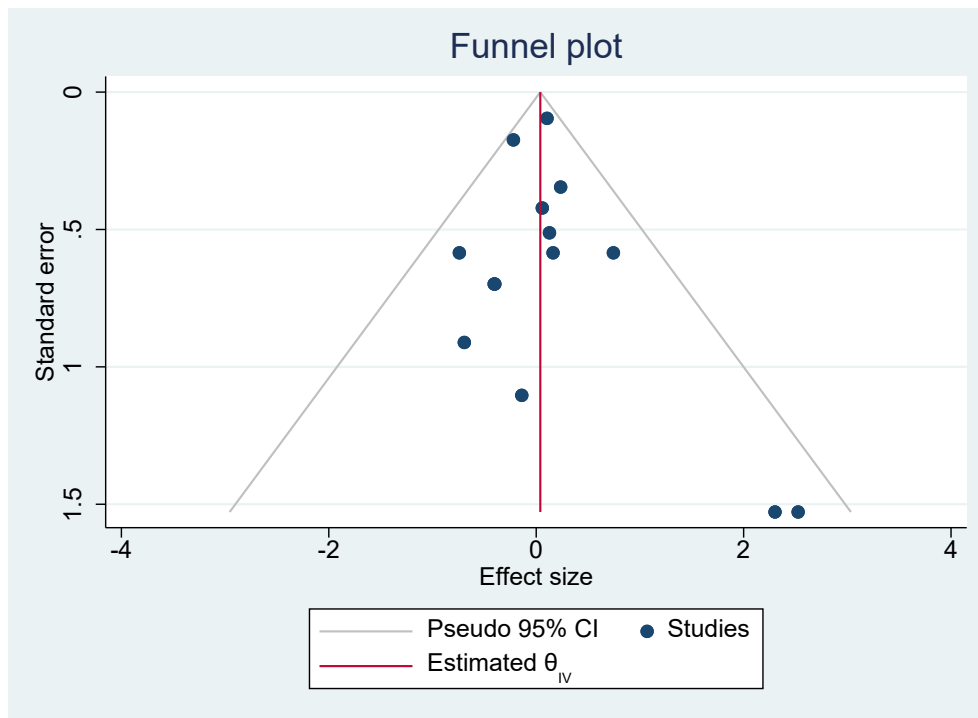
Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SMR	ferrochroom vlamboogoven medewerkers	Voldoende	9/13	2
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SMR	ferrochroom medewerkers transport, metaalslijpen en monstername	Voldoende	9/13	4
Axelsson et al., 1980	beroepscohort	SMR	ferrochroom onderhoudsmedewerkers	Voldoende	9/13	4
Becker et al., 1999	beroepscohort	SMR	lassers	Voldoende	8/13	3
Davies et al., 1991	beroepscohort	SMR	chromaatproductiewerkers	Voldoende	9/13	4
Franchini et al., 1983	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (harde chroomlaag), latentietijd ⁸ ≤10 jaar	Goed	8/13	1
Franchini et al., 1983	beroepscohort	SMR	galvaniseerders (harde chroomlaag), latentietijd >10 jaar	Goed	8/13	1
Gibb et al., 2015	beroepscohort	SMR	chromproductiewerkers	Goed	9/13	36
Huvinen et al., 2016	beroepscohort	SMR	ferrochroom en roestvast staal productiewerkers	Voldoende	10/13	10
Lipworth et al., 2011	beroepscohort	SMR	werkers vliegtuigbouw met blootstelling aan chromaten	Voldoende	9/13	115
Montanaro et al., 1997	beroepscohort	SMR	leerlooiers	Voldoende	8/13	3
Moulin et al., 1993 (<i>Cancer Causes and Control</i>)	beroepscohort	SMR	roestvast staal productiewerkers (inclusief ferrochroom)	Voldoende	7/13	5
Sorahan et al., 2000	beroepscohort	SMR	galvaniseerders blootgesteld aan chroomzuur	Goed	7/13	7
Sciannameo et al., 2019	beroepscohort	HR	galvaniseerders, lage vs. geen blootstelling	Goed	9/13	1

⁸ In deze studie staan twee aparte relevante analyses met andere blootgestelde individuen (betreft dus geen sensitiviteitsanalyse).

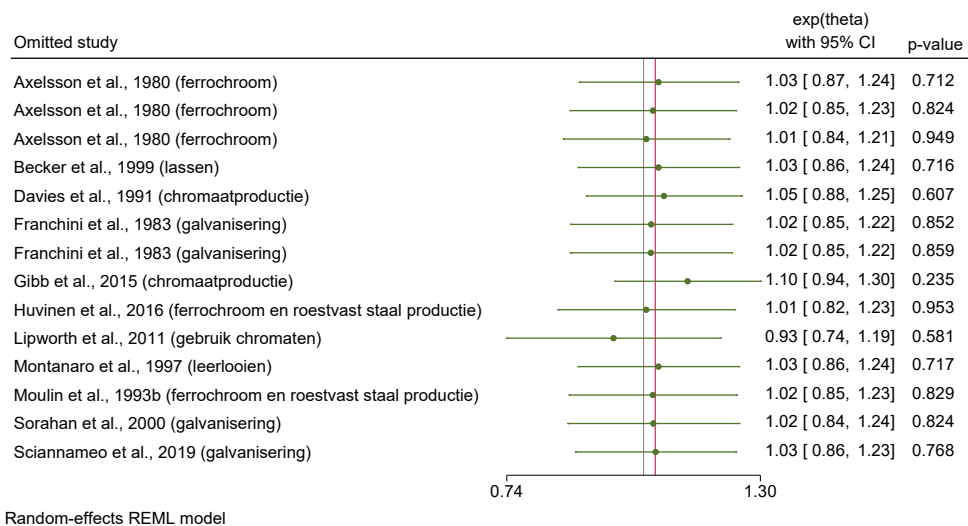


Random-effects REML model

Figuur 5.18 Forest plot-meta-analyse voor de mortaliteit van prostaatkanker.



Figuur 5.19 Funnel plot-meta-analyse voor de mortaliteit van prostaatkanker. Egger's test: $p=0,53$.



Figuur 5.20 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de mortaliteit van prostaatkanker.

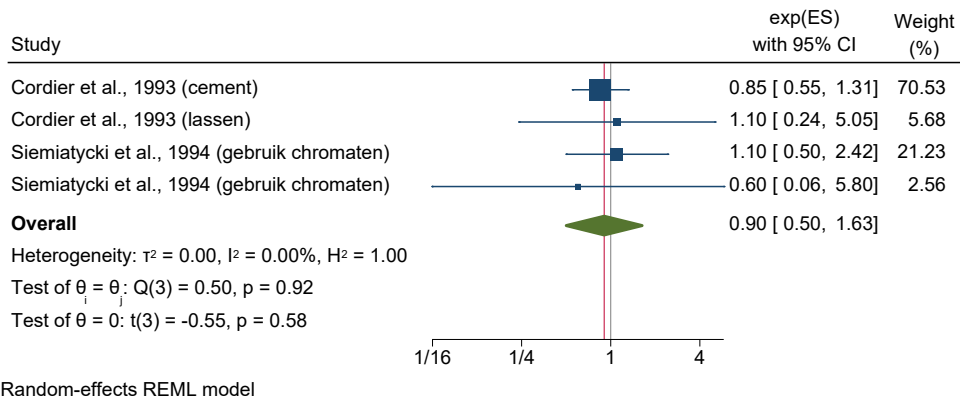
5.5 Blaaskanker

Voor blaaskanker zijn er zeven studies voor incidentie en acht voor mortaliteit.

5.5.1 Incidentie van blaaskanker

Een overzicht van de zeven studies over de incidentie van blaaskanker staat in Tabel 5.8. De patiënt-controle-onderzoeken (OR) en cohortstudies (SIR) worden eerst apart geanalyseerd en daarna samengenomen.

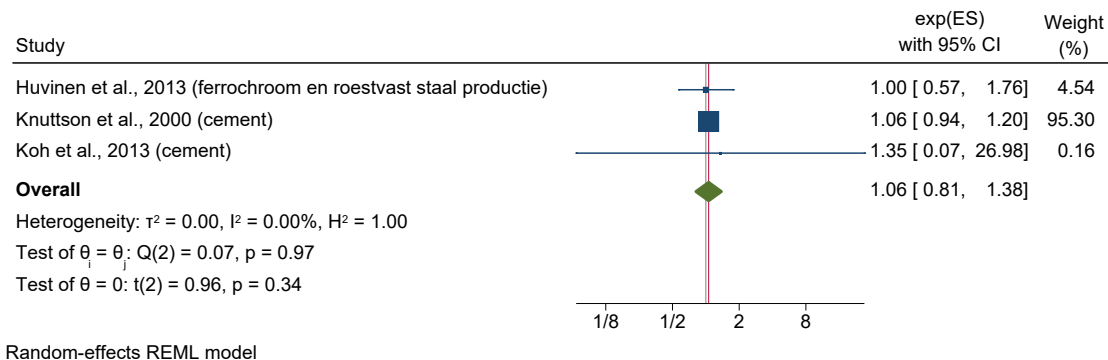
De resultaten van de meta-analyses van de patiënt-controle-onderzoeken en de cohortstudies staan in Figuur 5.21 en 5.22. De resultaten zijn respectievelijk RR 0,90 (betrouwbaarheidsinterval 0,50 tot 1,63) en RR 1,06 (0,81 tot 1,38). In beide analyses geeft de $I^2=0$ aan dat er geen sprake is van heterogeniteit. Geen van de individuele studies laat een significant verband zien.



Figuur 5.21 Forest plot-meta-analyse patiënt-controle-onderzoeken voor de incidentie van blaaskanker.

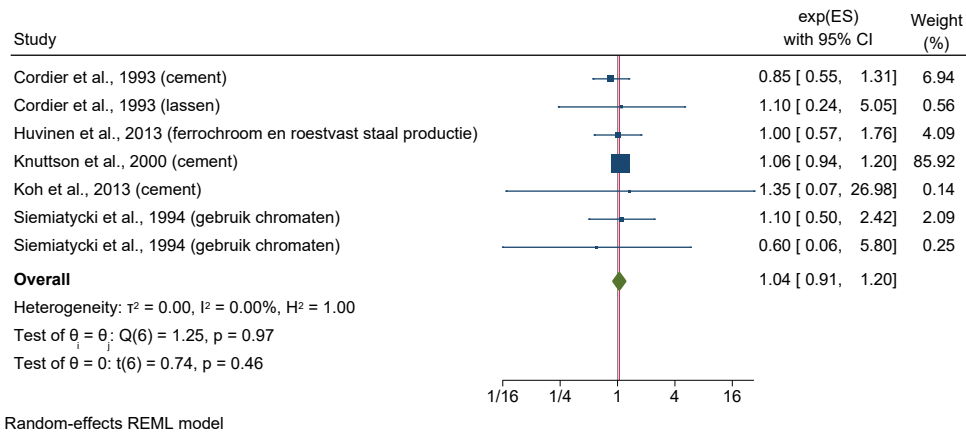
Tabel 5.8 Overzicht van de studies over de incidentie van blaaskanker.

Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Cordier et al., 1993	patiënt-controle	OR	blootstelling aan cementstof	Voldoende	11/15	47
Cordier et al., 1993	patiënt-controle	OR	blootstelling aan lasrook van roestvast staal lassen	Voldoende	11/15	4
Siemiatycki et al., 1994	patiënt-controle	OR	matige blootstelling aan loodchromaat	Voldoende	13/15	22
Siemiatycki et al., 1994	patiënt-controle	OR	substantiële blootstelling aan loodchromaat	Voldoende	13/15	1
Huvinen et al., 2013	beroepscohort	SIR	ferrochroom en roestvast staal productiewerkers	Voldoende	10/13	14
Knuttson et al., 2000	beroepscohort	SIR	betonwerkers	Voldoende	9/13	262
Koh et al., 2013	beroepscohort	SIR	hoog blootgestelde cementwerkers	Goed	6/13	1



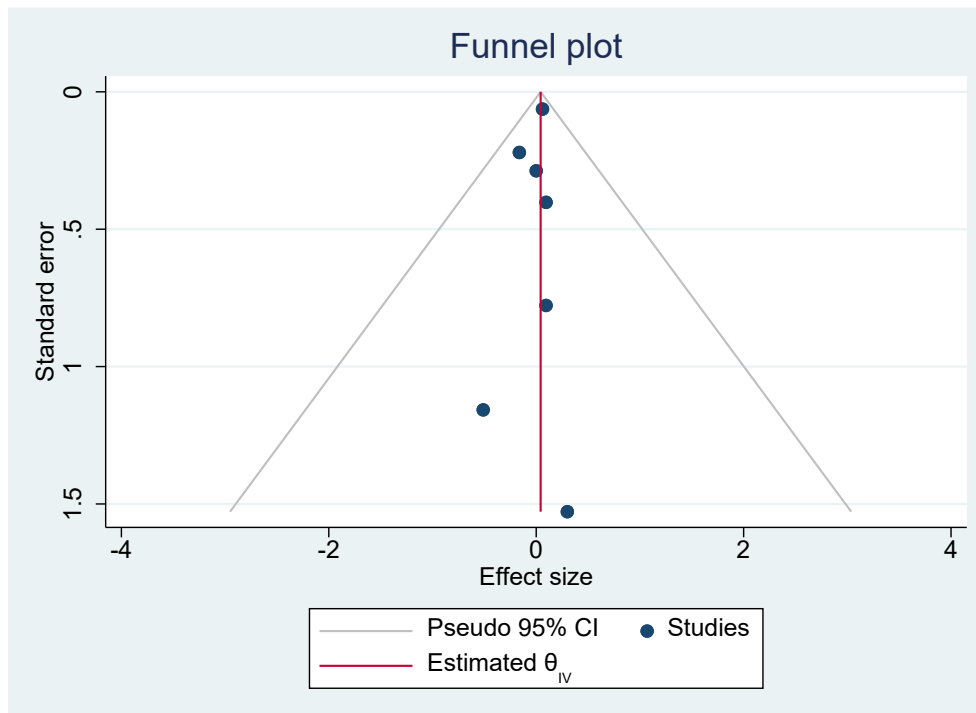
Figuur 5.22 Forest plot-meta-analyse cohortstudies voor de incidentie van blaaskanker.

De resultaten van de gecombineerde meta-analyse staan in Figuur 5.23. Het resultaat is RR 1,04 (betrouwbaarheidsinterval 0,91 tot 1,20) en er is geen sprake van heterogeniteit ($I^2=0\%$). De studie van Knuttson et al. (2000) heeft een zeer groot gewicht in de algehele gewogen schatting.

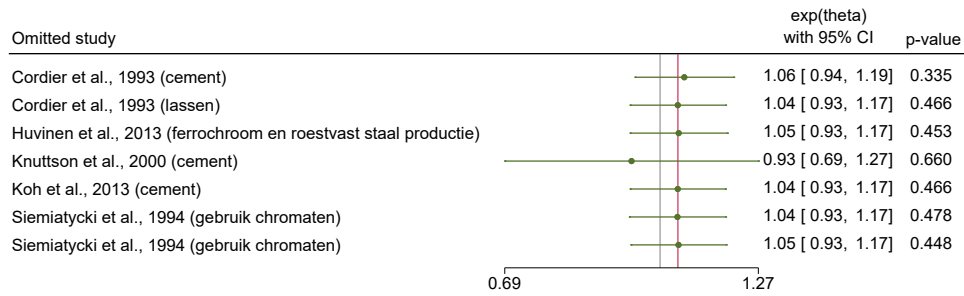


Figuur 5.23 Forest plot-meta-analyse voor de incidentie van blaaskanker (patiënt-controle-onderzoeken en cohortstudies samen).

De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.24. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten (Figuur 5.25) leveren een consistent beeld op.



Figuur 5.24 Funnel plot-meta-analyse voor de incidentie van blaaskanker. Egger's test: $p=0,66$.



Random-effects REML model

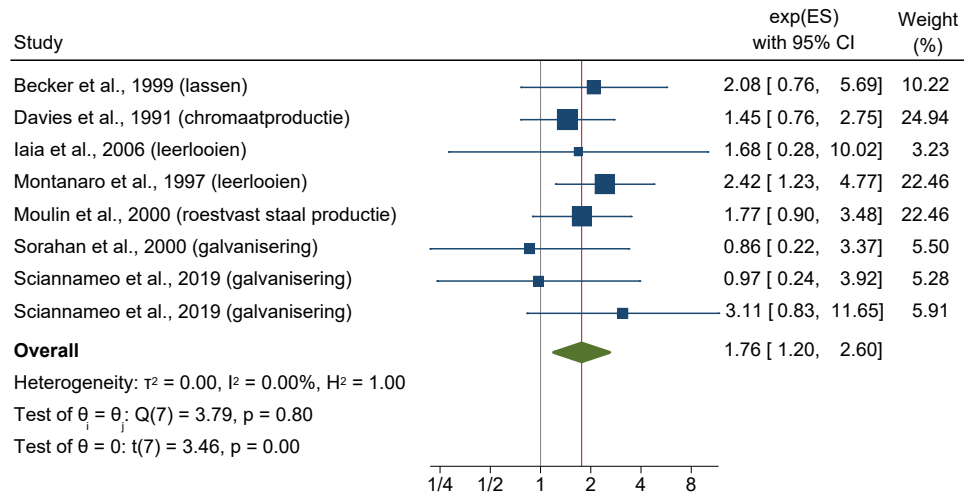
Figuur 5.25 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de incidentie van blaaskanker.

De sensitiviteitsanalyse met uitsluitend de vijf studies met hogere algehele kwaliteit (NOS \geq 10) staat in Bijlage 6f. Dit levert een meta RR op van 0,93 (0,60–1,43). De andere sensitiviteitsanalyse is niet uitgevoerd; de blootstellingskarakterisering was voor maar één studie als goed beoordeeld.

5.5.2 Mortaliteit van blaaskanker

Een overzicht van de acht studies over mortaliteit van blaaskanker staat in Tabel 5.9. De studies die een HR gebruiken worden samengenomen met de studies waarin een SMR wordt gebruikt.

De resultaten van de meta-analyse staan in Figuur 5.26. Het resultaat is RR 1,76 (betrouwbaarheidsinterval 1,20 tot 2,60) en de $I^2=0$ geeft aan dat er geen sprake is van heterogeniteit. In één individuele studies is een statistisch significant verband gevonden.



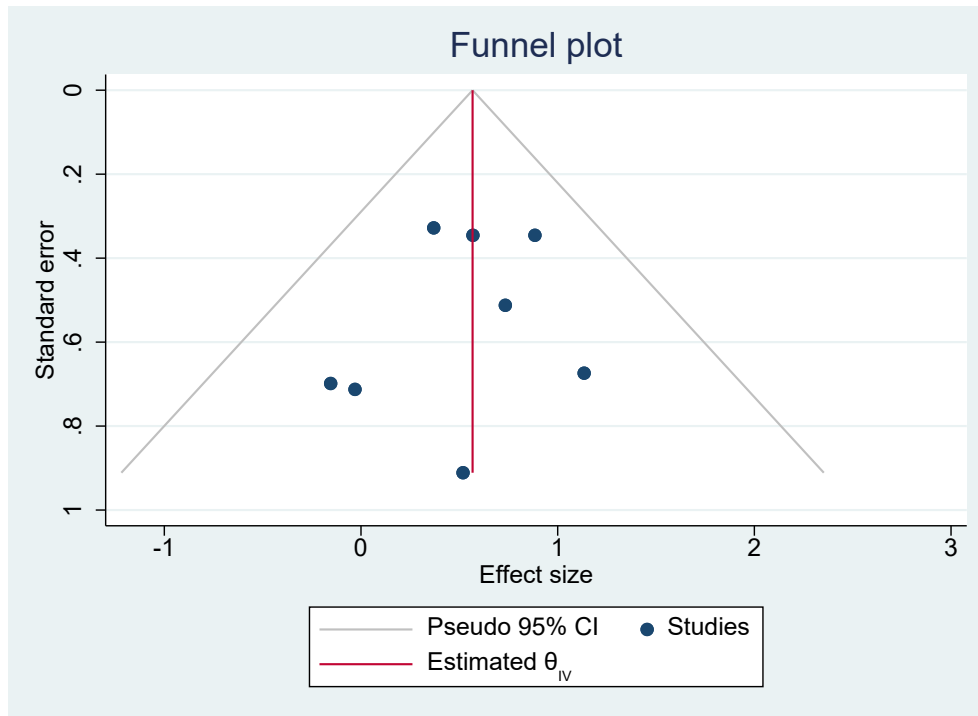
Random-effects REML model

Figuur 5.26 Forest plot-meta-analyse voor de mortaliteit van blaaskanker.

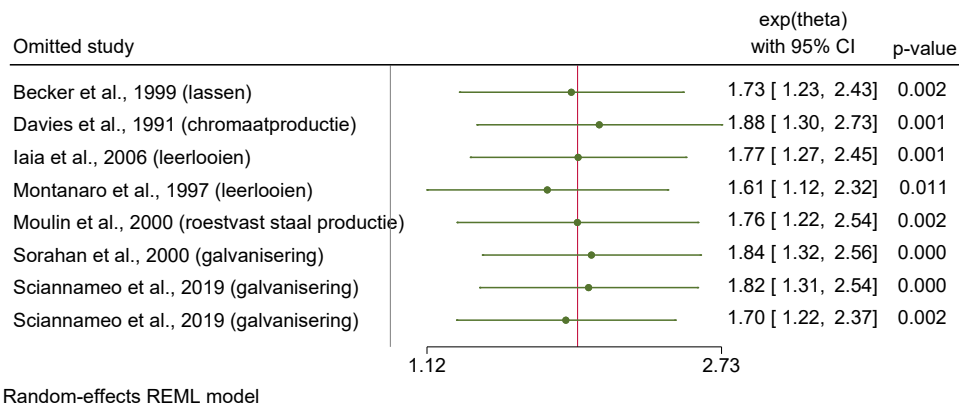
Tabel 5.9 Overzicht van de studies over de mortaliteit van blaaskanker.

Referentie	Studieopzet	Risicomaat	Beschrijving	Kwaliteit blootstelling	NOS	Blootgestelde casussen
Becker et al., 1999	beroepscohort	SMR	lassers	Voldoende	8/13	5
Davies et al., 1991	beroepscohort	SMR	chromaatproductiewerkers	Voldoende	9/13	11
Iaia et al., 2006	beroepscohort	SMR	chromaat leerlooiers	Voldoende	10/13	2
Montanaro et al., 1997	beroepscohort	SMR	leerlooiers	Voldoende	8/13	10
Moulin et al., 2000	beroepscohort	SMR	productiewerkers roestvast en gelegeerd staal	Voldoende	10/13	10
Sorahan et al., 2000	beroepscohort	SMR	galvaniseerders blootgesteld aan chroomzuur	Goed	7/13	3
Sciannameo et al., 2019	beroepscohort	HR	galvaniseerders, lage vs. geen blootstelling	Goed	9/13	2
Sciannameo et al., 2019	beroepscohort	HR	galvaniseerders, hoge vs. geen blootstelling	Goed	9/13	3

De bijbehorende Funnel plot staat in Figuur 5.27. Er zijn geen aanwijzingen voor een asymmetrisch patroon. De resultaten van de analyse waarbij de individuele studies één voor één worden weglaten (Figuur 5.28) leveren een consistent beeld op.



Figuur 5.27 Funnel plot-meta-analyse voor de mortaliteit van blaaskanker. Egger's test: $p=0,65$.



Figuur 5.28 Forest plot voor het één voor één weglaten van de studies in de meta-analyse voor de mortaliteit van blaaskanker.

De andere sensitiviteitsanalyses staan in Bijlage 6g. De analyse met uitsluitende de drie studies met goede blootstellingsbeoordeling levert een meta RR op van 1,40 (0,23–8,63). De analyse met uitsluitend de vijf studies met hogere algehele kwaliteit ($NOS \geq 9$) levert een meta RR op van 1,63 (0,91–2,91).

6 Synthese van de resultaten, discussie en conclusies

6.1 Samenvatting van de bevindingen

In dit onderzoek zijn na een systematische review van de internationale literatuur en een kwaliteitsbeoordeling van de mogelijk relevante onderzoeken bij mensen, meta-analyses uitgevoerd voor vijf vormen van kanker. De resultaten van deze analyses zijn samengevat in Tabel 6.1. Hieronder bespreken we per kankervorm de resultaten. Voor de conclusie is een al dan niet-statistisch significant verband in de hoofdanalyse leidend. Hierbij wordt, afhankelijk van de mate van overleving van de betreffende vorm van kanker, meer waarde toegekend aan de bevindingen voor incidentie ten opzichte van mortaliteit. De sensitiviteitsanalyses zijn ondersteunend.

Voor *mondholtekanker* zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verband met blootstelling aan chroom-6. De incidentiestudies (grotendeels op basis van specifiek mondholtekanker) lieten een homogeen beeld zien van een niet-significant relatief risico (RR) van rond de 1 dat niet (dat wil zeggen, geen verband). De mortaliteitstudies betroffen alle een combinatie van mondholte- en keelholtekanker. Met weinig heterogeniteit ligt ook hier de algehele schatting van het RR rond de 1.

Ook voor *dunnedarmkanker* zijn geen aanwijzingen gevonden voor een verband met blootstelling aan chroom-6. Het betrof hier alleen incidentiestudies die met weinig heterogeniteit een schatting van het RR rond de 1 (niet-significant) lieten zien.

Het beeld bij *pancreaskanker* is enigszins gevarieerd. De incidentiestudies leverden een homogene afwezigheid van verband op met een RR rond de 1. De mortaliteitstudies lieten een 41 procent verhoogd risico zien, echter niet-statistisch significant in de hoofdanalyse en met matige heterogeniteit. Er was een duidelijk effect van een aantal kleine studies op de resultaten van de meta-analyse. Dit werd met name veroorzaakt door vier risicoschattingen met extreem hoge SMR uit één enkele studie (Franchini et al., 1983). Elk van deze vier risicoschattingen was gebaseerd op slechts één blootgestelde patiënt en elk van de resulterende schattingen had een grote onbetrouwbaarheid. In dit onderzoek was onderscheid gemaakt tussen 'hard chromeplating' en 'bright chromeplating', waarbij de eerstgenoemde de hoogste blootstelling met zich mee brengt. Daarnaast was in de analyse onderscheid gemaakt tussen latentietijd ≤ 10 jaar en > 10 jaar; dit zijn andere individuen en betreft dus geen sensitiviteitsanalyse.

De twee sensitiviteitsanalyses laten een divers beeld zien. Als de analyse werd beperkt tot zeven studies met een hogere algemene kwaliteit, was er geen effect te zien (RR is 1,1). Werd de analyse beperkt tot tien studies met goede blootstellingsbeoordeling, dan was er wel een significant effect te zien.

Tabel 6.1 Samenvatting van de resultaten van de meta-analyses.

Kankervorm	Uitkomst	Aantal studies	Meta RR (95% CI)	Heterogeniteit	Egger's test	Weglaten studies 1 voor 1	Goede blootstellings-beoordeling	Hogere score NOS
Mondholte	Incidentie	3	1.07 (0.31–3.71)	I ² =0%	p=0.18	--	--	--
Mondholte + keelholte	Incidentie	4	1.11 (0.57–2.19)	I ² =0%	p=0.23	Consistent beeld	--	--
Mondholte + keelholte	Mortaliteit	9	0.91 (0.62–1.32)	I ² =27%	p=0.41	Consistent beeld	--	0.89 (0.53–1.49)
Dunne darm	Incidentie	3	1.37 (0.34–5.49)	I ² =31%	p=0.55	--	--	--
Pancreas	Incidentie	11	1.04 (0.85–1.28)	I ² =0.2%	p=0.26	1.30 (0.90–1.87) na weglaten Knuttson et al., 2000	1.25 (0.03–55.7)	1.32 (0.51–3.39)
Pancreas	Mortaliteit	17	1.41 (0.96–2.08)	I ² =41%	p=0.002	Consistent beeld	3.72 (1.08–12.8)	1.08 (0.78–1.50)
Prostaat	Incidentie	9	1.16 (0.99–1.37)	I ² =19%	p=0.21	1.27 (1.07–1.51) na weglaten Knuttson et al., 2000	--	1.24 (0.97–1.60)
Prostaat	Mortaliteit	13	1.03 (0.84–1.25)	I ² =5%	p=0.53	Consistent beeld	0.91 (0.55–1.52)	1.01 (0.78–1.31)
Blaas	Incidentie ⁹	7	1.04 (0.91–1.20)	I ² =0%	p=0.66	Consistent beeld	0.93 (0.60–1.43)	--
Blaas	Mortaliteit	8	1.76 (1.20–2.60)	I ² =0%	p=0.65	Consistent beeld	1.40 (0.23–8.63)	1.63 (0.91–2.91)

⁹ Patiënt-controle-onderzoeken en cohortstudies samengenomen.

Opgemerkt moet worden dat bij deze laatste analyse de invloed van de vier risicoschattingen uit Franchini et al. (1983) met onbetrouwbare schattingen van het RR, hoog is.

De incidentiestudies voor *prostaatkanker* lieten een klein (16 procent) verhoogd risico voor de incidentie zien dat echter (net) niet statistisch significant was in de hoofdanalyse. Slechts één individuele studie (van de negen) had een goede blootstellingsbeoordeling, maar deze had een lage algehele kwaliteit en de schatting was gebaseerd op een klein aantal blootgestelde patiënten. De mortaliteitstudies lieten een homogeen beeld zien van een RR rond de 1.

Voor incidentie van *blaaskanker* was geen verband te zien: het RR lag rond de 1, zowel voor de cohortstudies als de patiënt-controleonderzoeken. De mortaliteitstudies lieten echter wel een verhoogd risico zien van 76 procent, dat statistisch significant en homogeen was.

6.2 Discussie

Er kan een aantal sterke punten van dit onderzoek worden benadrukt. Ten eerste zijn zeer uitgebreide zoekopdrachten gedaan in twee literatuerbestanden, zonder beperking in publicatiedatum en met brede zoektermen die ook werkplekken konden behelzen waar blootstelling aan chroom-6 plaatsvond zonder dat dat expliciet werd benoemd. Ook is breed op kanker gezocht en op basis van de volledige tekst gekeken of één of meer van de vijf kankervormen specifiek waren bestudeerd.

Ten tweede is geselecteerd op onderzoeken met een zo goed mogelijke kwaliteit. Alle mogelijk relevante arbeidsepidemiologische studies zijn door meerdere experts beoordeeld op [i] algehele kwaliteit volgens een internationaal protocol; en [ii] op kwaliteit van de blootstellingskarakterisering. Dit leidde ertoe dat twee derde (79 van de 117) mogelijk relevante studies afviel. Ten slotte zijn de schattingen van de betrouwbaarheid rond de puntschattingen van SMR en SIR van alle cohortstudies volgens dezelfde methode herberekend en zijn ze daarmee beter vergelijkbaar.

Daarnaast is er ook een aantal aandachtspunten. In dit onderzoek zijn studies over zowel incidentie als mortaliteit meegenomen. Incidentie is het meest informatieve eindpunt, maar afhankelijk van de overlevingskans kunnen mortaliteitsanalyses ook informatief zijn. In Figuur 2.1 is te zien dat onder meer blaaskanker een relatief hoge overlevingskans heeft. Daarmee is mortaliteit een minder geschikt eindpunt dan incidentie voor deze ziekte in epidemiologisch onderzoek en is het opportuun om meer gewicht toe te kennen aan de bevindingen voor incidentie in deze meta-analyse.

Veel van de individuele studies zijn gebaseerd op kleine aantallen blootgestelde patiënten; meer dan de helft van de 81 risicoschattingen was gebaseerd op minder dan 5 patiënten. Hoewel door de onbetrouwbaarheid het gewicht van deze studies in de algehele gewogen schatting meestal klein is, kan het hebben bijgedragen aan onevenwichtige schattingen in de meta-analyses. Daarnaast hebben een

paar grote studies (heel) grote invloed op de resultaten voor pancreas-, prostaat en blaaskanker. Met name Knuttson et al., 2000; Lipworth et al., 2011 en Huvinen et al., 2013 waren gebaseerd op grote aantallen blootgestelde patiënten. Tegelijkertijd was de blootstellingskarakterisering van deze drie studies niet optimaal. Een belangrijk punt verder is dat er in alle sectoren naast chroom-6 ook mogelijke nevenblootstelling aan andere relevante stoffen was. De manier van blootstellingskarakterisering in veel studies was niet helemaal specifiek voor chroom-6. Het is dan ook niet uit te sluiten dat nevenblootstellingen het verband tussen chroom-6 en incidentie of sterfte aan kanker kunnen hebben verstoord en (deels) zouden kunnen verklaren. De kwaliteitsbeoordelingen op basis van onderzoeksopzet en blootstellingskarakterisering zijn gebruikt om sensitiviteitsanalyses uit te voeren, beperkt tot respectievelijk studies met een algeheel hogere kwaliteit en studies met een hogere zekerheid van blootstelling aan chroom-6. Een aantal hiervan liet ook een hogere schatting van het RR zien dan de hoofdanalyse. Interpretatie hiervan is niet eenduidig, omdat juist de studies met een goede blootstellingsbeoordeling in het algemeen een lagere algehele kwaliteit hadden. Bovendien waren deze studies vaker gebaseerd op kleine aantallen blootgestelde patiënten. Dit laatste is deels ook inherent aan de specifiekere karakterisering van de blootstelling, omdat (deel)analyses betrekking hadden op specifieke taken of hoog blootgestelden.

In bijna alle cohortstudies is de groep blootgestelden vergeleken met een controlegroep uit de algemene bevolking, zonder individuele informatie over roken en andere leefstijlfactoren. Verhoogde SIR's of SMR's zouden (deels) kunnen worden toegeschreven aan verschillen in rookgewoonten en/of andere (leefstijl)factoren tussen de blootgestelden en de referentiepopulatie. Dit geldt niet voor de patiënt-controleonderzoeken, waar in de regel wel informatie over onder andere roken is verzameld en daarvoor in de analyses is gecorrigeerd.

6.3 Conclusies

De resultaten voor kanker van de mondholte en van de dunne darm bevestigen het eerdere beeld (Den Braver-Sewradj et al., 2021) dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor een verband met chroom-6-blootstelling uit studies bij mensen. De resultaten voor kanker van de pancreas, prostaat en blaas zijn in lijn met de evaluaties van internationale instanties en officiële organen én van recente bevindingen van studies bij mensen (zie Tabel 1.2): er zijn weliswaar enkele studies waarin verhoogde risico's van blootstelling aan chroom-6 op deze vormen van kanker worden gevonden, maar uit het algehele overzicht blijkt geen duidelijk verband.

7 Wetenschappelijke begrippen en afkortingen

- *Beroepscohortstudie*: Onderzoek waarbij medewerkers van een bepaalde sector een tijd worden gevolgd, zodat het verband tussen een bepaalde blootstelling en het nieuw optreden van een bepaalde ziekte op groepsniveau kan worden onderzocht.
- *95 procent-Betrouwbaarheidsinterval*: Een interval waar met 95 procent zekerheid de waarde van de puntschatting (bijvoorbeeld een relatief risico) kan vallen.
- *Carcinogeen*: Kankerverwekkend.
- *Causaliteit*: Oorzakelijkheid (in de context van het verband tussen een bepaalde blootstelling en een bepaalde ziekte).
- *Confounder*: Versturende variabele; hangt samen met zowel de blootstelling als het gezondheidseindpunt.
- *Dermaal*: Via de huid.
- *Egger's test*: Statistische toets voor de aanwezigheid van effecten van kleine studies in een meta-analyse.
- *Epidemiologie*: Discipline die het verband tussen blootstelling en ziekte op groepsniveau onderzoekt op basis van statistische methoden.
- *Farynx*: Keelholte
- *Ferrochroom*: Legering (mengsel) van ijzer en chroom.
- *Forest plot*: Grafische weergave van de resultaten van een meta-analyse en de verschillende achterliggende studies daarin.
- *Funnel plot*: Trechtersvormige grafiek waarin voor elke individuele studie uit een meta-analyse de grootte van het gevonden effect op de x-as wordt uitgezet tegen de precisie van de studie (standaardfout) op de y-as.
- *Hazard Ratio (HR)*: Maat voor het relatief risico dat wordt gebruikt in cohortstudies die de tijdsduur tot het optreden van de ziekte meewegen.
- *Heterogeniteit*: Mate waarin de individuele studies in een meta-analyse verschillende resultaten hebben.
- *Hexavalent*: Zeswaardig (in de context van dit rapport: chroom-6)
- *I² toetsingsgrootte*: Percentage variatie over de studies uit een meta-analyse dat te wijten is aan heterogeniteit en niet door toeval.
- *IARC*: Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (onderdeel van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO).
- *Incidentie*: Het aantal nieuw opgetreden ziektegevallen in een bepaalde tijdsperiode.
- *Inhalatoir*: Via inademing.
- *Job Exposure Matrix*: Tabel waarbij beroepsmatige blootstelling aan een bepaalde stof kwalitatief of (semi-)kwantitatief is gekarakteriseerd voor verschillende beroepen of functies.
- *Latentietijd*: Tijd tussen (eerste) blootstelling en klinische manifestatie van een ziekte.
- *Meta-analyse*: Statistische methode waarbij de resultaten van meerdere vergelijkbare onderzoeken systematisch naast elkaar worden gezet en een gewogen gemiddelde van het risico met bijbehorende betrouwbaarheid wordt berekend.
- *Mortaliteit*: Het aantal sterfgevallen aan een ziekte in een bepaalde tijdsperiode.

- *Nevenblootstelling*: Gelijktijdige blootstelling op de werkplek aan andere stoffen dan de bestudeerde stof (Engels: co-exposure).
- *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*: Beoordelingsmethode van de kwaliteit van de opzet en uitwerking van epidemiologische studies
- *Odds Ratio (OR)*: Maat voor het relatief risico dat wordt gebruikt in patiënt-controleonderzoeken.
- *Oraal*: Via inslikken.
- *Patiënt-controleonderzoek*: Epidemiologische onderzoeksopzet waarbij de mate van een bepaalde blootstelling wordt vergeleken tussen een groep patiënten en een groep personen zonder de betreffende ziekte.
- *Proportionate Mortality Rate (PMR)*: Maat voor het relatief risico dat wordt gebruikt in bepaalde cohortstudies op basis van uitsluitend sterftcijfers: verhouding tussen het percentage sterfgevallen aan een bepaalde ziekte dat wordt gezien in een bepaalde (beroepsmatig) blootgestelde groep in verhouding tot het verwachte percentage op basis van mensen uit de algemene bevolking met een vergelijkbare verdeling van geslacht en leeftijd in dezelfde tijdsperiode.
- *p-waarde*: Overschrijdingskans (tussen 0 en 1) die de waarschijnlijkheid aangeeft dat het gevonden resultaat van een test berust op toeval.
- *Publicatiebias*: Vertekening van resultaten van een review die wordt veroorzaakt doordat met name kleine studies waarin geen (significant) effect wordt gevonden, minder worden gepubliceerd.
- *Relatief Risico (RR)*: Het risico op een bepaalde ziekte bij blootgestelden in verhouding tot het risico bij niet-blootgestelden
- *Sensitiviteitsanalyse*: Epidemiologische sub-analyses waarmee de robuustheid van de hoofdanalyse wordt geëvalueerd.
- *Standaardfout*: Maat voor de betrouwbaarheid van een bepaalde schatting (Engels: standard error).
- *Standardised Incidence Rate (SIR)*: Maat voor het relatief risico dat wordt gebruikt in cohortstudies: verhouding tussen het aantal nieuwe ziektegevallen dat wordt gezien in een bepaalde (beroepsmatig) blootgestelde groep in verhouding tot het aantal verwachte gevallen op basis van mensen uit de algemene bevolking met een vergelijkbare verdeling van geslacht en leeftijd in dezelfde tijdsperiode.
- *Standardised Mortality Rate (SMR)*: Maat voor het relatief risico dat wordt gebruikt in cohortstudies: verhouding tussen het aantal sterfgevallen aan een ziekte dat wordt gezien in een bepaalde (beroepsmatig) blootgestelde groep in verhouding tot het aantal verwachte sterfgevallen op basis van mensen uit de algemene bevolking met een vergelijkbare verdeling van geslacht en leeftijd in dezelfde tijdsperiode.
- *Statistisch significant*: Kleine kans (via arbitrair vastgestelde grens) dat het gevonden resultaat van een test berust op toeval; meestal op basis van een p-waarde van kleiner dan 0,05 oftewel meer dan 95 procent betrouwbaarheid.
- *Systematische review*: Inventarisatie van alle gepubliceerde onderzoeken over een bepaald onderwerp, waarbij ook de kwaliteit van de onderzoeken wordt beoordeeld.
- *Trivalent*: Driewaardig (in de context van dit rapport: chroom-3).

8 Referenties

- Aas GB, Aagnes B, Str, LÅ, Grimsrud TK. Suggested excess of occupational cancers in Norwegian offshore workers: Preliminary results from the Cancer Registry Offshore Cohort. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 2009;35(5):397-9.
- Acheson ED, Pippard EC. Kidney cancer among leather workers. *Lancet*. 1984;1(8376):563.
- Acquavella JF, Leet TL. A cohort study among workers at a metal components manufacturing facility. *Journal of Occupational Medicine*. 1991;33(8):896-900.
- Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, Leof ER, Hawthorne KM, Bamlet WR, et al. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes and Control*. 2015;26(11):1583-91.
- Axelsson G, Ryl, er R, Schmidt A. Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1980;37(2):121-7.
- Barul C, Matrat M, Auguste A, Dugas J, Radoï L, Menvielle G, et al. Welding and the risk of head and neck cancer: The ICARE study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2020;77(5):293-300.
- Beaumont JJ, Weiss NS. Mortality of welders, shipfitters, and other metal trades workers in boilermakers Local no. 104, AFL-CIO. *American Journal of Epidemiology*. 1980;112(6):775-86.
- Becker N. Cancer mortality among arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel: Results of a third follow-up: 1989-1995. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1999;41(4):294-303.
- Becker N, Claude J, Frentzel-Beyme R. Cancer risk of arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1985;11(2):75-82.
- Beerlage MAM, Zock JP, Rijs KJ, Bogers RP, Slootweg J, van Poll R. Onderzoek naar blootstelling aan chroom-6 en arbeidsomstandigheden op Defensielocaties. Periode 1970-2015. [RIVM-rapport 2021-0066](#).
- Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, Estève J, Belletti I, Raymond L, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: A job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer Causes and Control*. 2003;14(3):213-23.
- Birk T, Mundt KA, Dell LD, Luippold RS, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, et al. Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2006;48(4):426-33.
- Blot WJ, Fryzek JP, Henderson BE, Sadler CJ, McLaughlin JK. A cohort mortality study among gas generator utility workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2000;42(2):194-9.
- Bogers RP, Beerlage MAM. Onderzoek naar chroom-6 bij NS/NedTrain in de periode 1970 t/m 2020. Manier van werken, omgang met voorschriften, blootstelling en gezondheidsrisico's. Samenvatting van de deelonderzoeken. [RIVM-rapport 2022-0152](#).

- Boice Jr JD, Marano DE, Fryzek JP, Sadler CJ, McLaughlin JK. Mortality among aircraft manufacturing workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1999;56(9):581-97.
- Brown LM, Zahm SH, Hoover RN, Fraumeni Jr JF. High bladder cancer mortality in rural New England (United states): An etiologic study. *Cancer Causes and Control*. 1995;6(4):361-8.
- Cammarano G, Crosignani P, Berrino F, Berra G. Cancer mortality among workers in a thermoelectric power plant. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1984;10(4):259-61.
- Cammarano G, Crosignani P, Berrino F, Berra G. Additional follow-up of cancer mortality among workers in a thermoelectric power plant. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1986;12(6):631-2.
- Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: A case-control analysis of industry and occupation. *BMC Cancer*. 2009;9.
- Chang CH, Liu CS, Liu HJ, Huang CP, Huang CY, Hsu HT, et al. Association between levels of urinary heavy metals and increased risk of urothelial carcinoma. *International Journal of Urology*. 2016;23(3):233-9.
- Claude J, Kunze E, Frentzel-beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *American Journal of Epidemiology*. 1986;124(4):578-89.
- Claude JC, Frentzel-Beyme RR, Kunze E. Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. *International Journal of Cancer*. 1988;41(3):371-9.
- Colt JS, Karagas MR, Schwenn M, Baris D, Johnson A, Stewart P, et al. Occupation and bladder cancer in a population-based case-control study in Northern New England. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011;68(4):239-49.
- Constantini AS, Paci E, Miligi L, Buiatti E, Martelli C, Lenzi S. Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989;46(6):384-8.
- Cordier S, Clavel J, Limasset JC, Boccon-Gibod L, Le Moual N, Mandereau L, et al. Occupational risks of bladder cancer in France: A multicentre case-control study. *International Journal of Epidemiology*. 1993;22(3):403-11.
- Costa G, Merletti F, Segnan N. A mortality cohort study in a north Italian aircraft factory. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989;46(10):738-43.
- Dab W, Rossignol M, Luce D, Bénichou J, Marconi A, Clément P, et al. Cancer mortality study among French cement production workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2011;84(2):167-73.
- Dalager NA, Mason TJ, Fraumeni JF, Jr., Hoover R, Payne WW. Cancer mortality among workers exposed to zinc chromate paints. *Journal of Occupational Medicine*. 1980;22(1):25-9.
- Danielsen TE, Langård S, Andersen A. Incidence of cancer among Norwegian boiler welders. *Occupational and Environmental Medicine*. 1996;53(4):231-4.
- Danielsen TE, Langård S, Andersen A. Incidence of cancer among welders and other shipyard workers with information on previous

- work history. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2000;42(1):101-9.
- Danielsen TE, Langard S, Andersen A, Knudsen O. Incidence of cancer among welders of mild steel and other shipyard workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1993;50(12):1097-103.
 - Davies JM, Easton DF, Bidstrup PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in United Kingdom chromate production workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1991;48(5):299-313.
 - Den Braver-Sewradj SP, van Benthem J, Staal YCM, Ezendam J, Piersma AH, Hessel EVS. Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2021 Nov;126:105045.
 - Deschamps F, Moulin JJ, Wild P, Labriffe H, Haguenoer JM. Mortality study among workers producing chromate pigments in France. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1995;67(3):147-52.
 - Devoufle P, Walrath J. Proportionate mortality among US shoeworkers, 1966-1977. *American Journal of Industrial Medicine*. 1983;4(4):523-32.
 - Dunham LJ, Rabson AS, Stewart HL, Frank AS, Young JL, Jr. Rates, interview, and pathology study of cancer of the urinary bladder in new orleans, louisiana. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968;41(3):683-709.
 - Edling C, Kling H, Flodin U, Axelson O. Cancer mortality among leather tanners. *British Journal of Industrial Medicine*. 1986;43(7):494-6.
 - Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109), 629-634.
 - Eom SY, Cho EB, Oh MK, Kweon SS, Nam HS, Kim YD, et al. Increased incidence of respiratory tract cancers in people living near Portland cement plants in Korea. *International archives of occupational and environmental health*. 2017;90(8):859-64.
 - Ercolanelli M, Seniori Costantini A. Update of cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *European Journal of Oncology*. 2002;7(1):57-61.
 - European Chemicals Agency. ECHA Scoping Study report for evaluation of limit values for welding fumes and fumes from other processes that generate fume in a similar way at the workplace. European Chemicals Agency, 2022.
 - Farzaneh F, Mehrparvar AH, Lotfi MH. Occupations and the risk of bladder cancer in Yazd province: A case-control study. *International Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2017;8(4):191-8.
 - Finkelstein MM, Boulard M, Wilk N. Increased risk of lung cancer in the melting department of a second Ontario steel manufacturer. *American Journal of Industrial Medicine*. 1991;19(2):183-94.
 - Firth HM, Elwood JM, Cox B, Herbison GP. Historical cohort study of a New Zealand foundry and heavy engineering plant. *Occupational and Environmental Medicine*. 1999;56(2):134-8.
 - Franchini I, Magnani F, Mutti A. Mortality experience among chromeplating workers. Initial findings. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1983;9(3):247-52.

- Fu H, Demers PA, Seniori Costantini A, Winter P, Colin D, Kogevinas M, et al. Cancer mortality among shoe manufacturing workers: An analysis of two cohorts. *Occupational and Environmental Medicine*. 1996;53(6):394-8.
- Garabrant DH, Held J, Langholz B, Bernstein L. Mortality of aircraft manufacturing workers in Southern California. *American Journal of Industrial Medicine*. 1988;13(6):683-93.
- Garabrant DH, Wegman DH. Cancer mortality among shoe and leather workers in Massachusetts. *American Journal of Industrial Medicine*. 1984;5(4):303-14.
- Gerin M, Siemiatycki J, Richardson L, Pellerin J, Lakhani R, Dewar R. Nickel and cancer associations from a multicancer occupation exposure case-referent study: preliminary findings. *IARC scientific publications*. 1984(53):105-15.
- Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, Rooney BC. Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American Journal of Industrial Medicine*. 2000;38(2):115-26.
- Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, Rooney BC. Erratum: Lung cancer among workers in chromium chemical production (*American Journal of Industrial Medicine* (2000) 38 (115-126)). *American Journal of Industrial Medicine*. 2000;38(5):606.
- Gibb HJ, Lees PSJ, Wang J, Grace O'Leary K. Extended followup of a cohort of chromium production workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 2015;58(8):905-13.
- Giordano F, Dell'Orco V, Fantini F, Grippo F, Perretta V, Testa A, et al. Mortality in a cohort of cement workers in a plant of Central Italy. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2012;85(4):373-9.
- Greene MH, Hoover RN, Eck RL, Fraumeni Jr JF. Cancer mortality among printing plant workers. *Environmental Research*. 1979;20(1):66-73.
- Guberan E, Usel M, Raymond L, Tissot R, Sweetnam PM. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: a historical prospective study. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989;46(1):16-23.
- Gustavsson P, Gustavsson A, Hogstedt C. Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *British Journal of Industrial Medicine*. 1988;45(11):777-81.
- Hadkhale K, Macleod J, Demers PA, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, et al. Occupational variation in incidence of bladder cancer: A comparison of population-representative cohorts from Nordic countries and Canada. *BMJ Open*. 2017;7(8).
- Hansen KS, Lauritsen JM, Skytthe A. Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996;30(4):373-82.
- Hessel EVS, Staal YCM, Piersma AH, Ezendam J. Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6 : Indeling in categorieën van causaliteit in relatie tot chroom-6-blootstelling. [RIVM-rapport 2018-0166](#).
- Hessel EVS, den Braver S, Ezendam J, Staal YCM, Piersma AH, Palmen N, van de Weijgert V, ter Burg W. Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur en de

risicobeoordeling voor strottenhoofdkanker bij de POMS-locaties.
[RIVM-rapport 2020-0019](#).

- Hoshuyama T, Pan G, Tanaka C, Feng Y, Yu L, Liu T, et al. Mortality of iron-steel workers in Anshan, China: A retrospective cohort study. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2006;12(3):193-202.
- Huvinen M, Pukkala E. Cancer incidence among Finnish ferrochromium and stainless steel production workers in 1967-2011: A cohort study. *BMJ Open*. 2013;3(11).
- Huvinen M, Pukkala E. Cause-specific mortality in Finnish ferrochromium and stainless steel production workers. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2016;66(3):241-6.
- Iaia TE, Bartoli D, Calzoni P, Comba P, De Santis M, Dini F, et al. A cohort mortality study of leather tanners in Tuscany, Italy. *American Journal of Industrial Medicine*. 2006;49(6):452-9.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-133. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> (last accessed 27 June 2013).
- Jakobsson K. Deaths and tumours among workers grinding stainless steel: A follow up. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(11):825-9.
- Jakobsson K, Horstmann V, Welinder H. Mortality and cancer morbidity among cement workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1993;50(3):264-72.
- Jensen OM, Wahrendorf J, Knudsen JB, Sorensen BL. The Copenhagen case-referent study on bladder cancer. Risks among drivers, painters and certain other occupations. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1987;13(2):129-34.
- Ji J, Hemminki K. Socioeconomic and occupational risk factors for pancreatic cancer: A cohort study in Sweden. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2006;48(3):283-8.
- Kaerlev L, Teglbaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W, Eriksson M, et al. Occupation and small bowel adenocarcinoma: A European case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2000;57(11):760-6.
- Kaerlev L, Teglbaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W, Eriksson M, et al. Occupational risk factors for small bowel carcinoid tumor: A European population-based case-control study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2002;44(6):516-22.
- Kaneko R, Sato Y, Kobayashi Y. Manufacturing Industry Cancer Risk in Japan: A Multicenter Hospital-Based Case Control Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2020;21(9):2697-707.
- Kano K, Horikawa M, Utsunomiya T, Tati M, Satoh K, Yamaguchi S. Lung cancer mortality among a cohort of male chromate pigment workers in Japan. *International Journal of Epidemiology*. 1993;22(1):16-22.
- Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajärvi A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology*. 1995;6(5):498-502.
- Kauppinen T, Pukkala E, Saalo A, Sasco AJ. Exposure to chemical carcinogens and risk of cancer among Finnish laboratory workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 2003;44(4):343-50.

- Keller JE, Howe HL. Cancer in Illinois construction workers: A study. *American Journal of Industrial Medicine*. 1993;24(2):223-30.
- Kelsh MA, Sahl JD. Mortality among a cohort of electric utility workers, 1960-1991. *American Journal of Industrial Medicine*. 1997;31(5):534-44.
- Knutsson A, Damber L, Järholm B. Cancers in concrete workers: Results of a cohort study of 33 668 workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 2000;57(4):264-7.
- Koh DH, Kim TW, Jang S, Ryu HW. Dust exposure and the risk of cancer in cement industry workers in Korea. *American Journal of Industrial Medicine*. 2013;56(3):276-81.
- Koh DH, Kim TW, Jang SH, Ryu HW. Cancer mortality and incidence in cement industry workers in Korea. *Safety and Health at Work*. 2011;2(3):243-9.
- Krech S, Selinski S, Bürger H, Hengstler JG, Jedrusik P, Hodzic J, et al. Occupational risk factors for prostate cancer in an area of former coal, iron, and steel industries in Germany. Part 2: results from a study performed in the 1990s. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*. 2016;79(22):1130-5.
- Krstev S, Knutsson A. Occupational Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Journal of Cancer Prevention*. 2019;24:91-111.
- Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyrne R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer*. 1992;69(7):1776-90.
- Langard S, Andersen A, Gylseth B. Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1980;37(2):114-20.
- Langard S, Andersen A, Ravnstad J. Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers: An extended observation period. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990;47(1):14-9.
- Leeuw VC de, Hessel EVS, Ezendam J, Piersma AH, den Braver-Sewradj SP. Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Tweede actualisatie van de wetenschappelijke literatuur. [RIVM-briefrapport 2021-0176](#).
- Leeuw VC de, Luijten M, Ezendam J, Piersma AH, Hessel EVS, Staal YCM, den Braver-Sewradj SP. Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door chroom-6. Derde actualisatie van de wetenschappelijke literatuur. [RIVM-briefrapport 2023-0365](#).
- Lin L, Shi L, Chu H, Murad MH. The magnitude of small-study effects in the Cochrane Database of Systematic Reviews: an empirical study of nearly 30 000 metaanalyses. *BMJ Evid. Based Med*. 2020;25(1):27-32.
- Lipworth L, Sonderman JS, Mumma MT, Tarone RE, Marano DE, Boice JD, et al. Cancer mortality among aircraft manufacturing workers: An extended follow-up. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2011;53(9):992-1007.
- Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med*. 2018 Aug;75(8):593-603.
- MacLeod JS, Harris MA, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer Risks among Welders and Occasional Welders in a National Population-Based Cohort Study: Canadian Census Health and Environmental Cohort. *Safety and Health at Work*. 2017;8(3):258-66.

- Malaker HR, Malaker BK, McLaughlin JK, Blot WJ. Kidney cancer among leather workers. *Lancet*. 1984;1(8367):56.
- 't Mannetje A, Kogevinas M, Chang-Claude J, Cordier S, González CA, Hours M, et al. Occupation and bladder cancer in European women. *Cancer Causes and Control*. 1999;10(3):209-17.
- McMillan GHG, Pethybridge RJ. The health of welders in naval dockyards: proportional mortality study of welders and two control groups. *Journal of the Society of Occupational Medicine*. 1983;33(2):75-84.
- Meer N van der, Zaat V, Houba R, Kromhout H. Eindrapport WP4 Blootstelling. Blootstelling aan chroom-6 op de NL-POMS-sites 1984-2006. Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht, 2018. ISBN/EAN: 978-90-393-6994-4.
https://www.uu.nl/sites/default/files/dgk_eindrapport_wp_4_chroom_vi_poms_sites_2018-01-26_definitief_met_voorkant.pdf
- Melkild A, Langard S, Andersen A, Stray Tonnessen JN. Incidence of cancer among welders and other workers in a Norwegian shipyard. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1989;15(6):387-94.
- Miettinen, O.S. (1974) : Comment on Conover (1974). *Journal of the American Statistical Association* 69,380-382.
- Mikoczy Z, Hagmar L. Cancer incidence in the Swedish leather tanning industry: Updated findings 1958-99. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62(7):461-4.
- Mikoczy Z, Schutz A, Hagmar L. Cancer incidence and mortality among Swedish leather tanners. *Occupational and Environmental Medicine*. 1994;51(8):530-5.
- Mikoczy Z, Schütz A, Strömberg U, Hagmar L. Cancer incidence and specific occupational exposures in the Swedish leather tanning industry: A cohort based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*. 1996;53(7):463-7.
- Montanaro F, Ceppi M, Demers PA, Puntoni R, Bonassi S. Mortality in a cohort of tannery workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(8):588-91.
- Moulin JJ, Clavel T, Roy D, Dananché B, Marquis N, Févotte J, et al. Risk of lung cancer in workers producing stainless steel and metallic alloys. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2000;73(3):171-80.
- Moulin JJ, Portefaix P, Wild P, Mur JM, Smagghe G, Mantout B. Mortality study among workers producing ferroalloys and stainless steel in France. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990;47(8):537-43.
- Moulin JJ, Wild P, Mantout B, Fournier-Betz M, Mur JM, Smagghe G. Mortality from lung cancer and cardiovascular diseases among stainless-steel producing workers. *Cancer Causes and Control*. 1993;4(2):75-81.
- Moulin JJ, Wild P, Mur JM, Toamain JP, Haguenoer JM, Faucon D, et al. A mortality study among mild steel and stainless steel welders. *British Journal of Industrial Medicine*. 1993;50(3):234-43.
- Okubo T, Tsuchiya K. An epidemiological study on lung cancer among chromium plating workers. *The Keio Journal of Medicine*. 1977;26(3):171-7.
- Okubo T, Tsuchiya K. Epidemiological study of chromium platers in Japan. *Biological Trace Element Research*. 1979;1(1):35-44.

- Palmen NGM, Geraets L, ter Burg W, Bos PMJ, Hessel EVS, Staal YCM, Ezendam J, Piersma AH. Gezondheidseffecten en risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie. [RIVM-rapport 2018-0053](#).
- Petrelli G, Menniti Ippolito F, Spila Alegiani S, Magarotto G, Taroni F. Mortality among workers of three thermoelectric power plants in Northern Italy: A retrospective cohort study. *Medicina del Lavoro*. 1994;85(5):397-401.
- Pietri F, Clavel F, Auquier A, Flamant R. Occupational risk factors for cancer of the pancreas: A case-control study. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990;47(6):425-8.
- Pippard EC, Acheson ED. The mortality of boot and shoe makers, with special reference to cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1985;11(4):249-55.
- Pippard EC, Acheson ED, Winter PD. Mortality of tanners. *British Journal of Industrial Medicine*. 1985;42(4):285-7.
- Rachiotis G, Drivas S, Kostikas K, Makropoulos V, Hadjichristodoulou C. Respiratory tract mortality in cement workers: a proportionate mortality study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012;12.
- Radoï L, Sylla F, Matrat M, Barul C, Menvielle G, Delafosse P, et al. Head and neck cancer and occupational exposure to leather dust: Results from the ICARE study, a French case-control study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 2019;18(1).
- Rafnsson V. Risk of lung cancer among masons in Iceland. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(3):184-8.
- Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Zeegers MP. Bladder cancer and occupation: A report from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *American Journal of Industrial Medicine*. 2007;50(6):449-54.
- Rosenman KD, Stanbury M. Risk of lung cancer among former chromium smelter workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996;29(5):491-500.
- Salerno C, Cucciniello AC. Former Workers of a Bright Electroplating Factory Located in Vercelli: A Cohort Study from 1974 to 2016: Legal Expertise Results. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2019;61(9):E374-E7.
- Schumacher MC, Slattery ML, West DW. Occupation and bladder cancer in Utah. *American Journal of Industrial Medicine*. 1989;16(1):89-102.
- Sciannameo V, Ricceri F, Soldati S, Scarnato C, Gerosa A, Giacomozzi G, et al. Cancer mortality and exposure to nickel and chromium compounds in a cohort of Italian electroplaters. *American journal of industrial medicine*. 2019;62(2):99-110.
- Sharma-Wagner S, Chokkalingam AP, Malker HSR, Stone BJ, McLaughlin JK, Hsing AW. Occupation and prostate cancer risk in Sweden. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2000;42(5):517-25.
- Sheffet A, Thind I, Miller AM, Louria DB. Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Archives of Environmental Health*. 1982;37(1):44-52.
- Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gérin M. Occupational risk factors for bladder cancer: Results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *American Journal of Epidemiology*. 1994;140(12):1061-80.

- Silverman DT, Levin LI, Hoover RN. Occupational risks of bladder cancer among white women in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 1990;132(3):453-61.
- Silverstein M, Mirer F, Kotelchuck D, Bennett M. Mortality among workers in a die-casting and electroplating plant. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1981;7:156-65.
- Simonato L, Fletcher AC, Andersen A, Anderson K, Becker N, Chang-Claude J, et al. A historical prospective study of European stainless steel, mild steel, and shipyard welders. *British Journal of Industrial Medicine*. 1991;48(3):145-54.
- Smailyte G, Kurtinaitis J, Andersen A. Mortality and cancer incidence among Lithuanian cement producing workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004;61(6):529-34.
- Sorahan T, Burges DCL, Waterhouse JAH. A mortality study of nickel/chromium platers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1987;44(4):250-8.
- Sorahan T, Cooke MA. Cancer mortality in a cohort of United Kingdom steel foundry workers: 1946-85. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989;46(2):74-81.
- Sorahan T, Faux AM, Cooke MA. Mortality among a cohort of United Kingdom steel foundry workers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1946-90. *Occupational and Environmental Medicine*. 1994;51(5):316-22.
- Sorahan T, Harrington JM. Lung cancer in Yorkshire chrome platers, 1972-97. *Occupational and Environmental Medicine*. 2000;57(6):385-9.
- Steenland K, Beaumont J, Elliot L. Lung cancer in mild steel welders. *American Journal of Epidemiology*. 1991;133(3):220-9.
- Stern FB. Mortality among chrome leather tannery workers: An update. *American Journal of Industrial Medicine*. 2003;44(2):197-206.
- Stern FB, Beaumont JJ, Halperin WE, Murthy LI, Hills BW, Fajen JM. Mortality of chrome leather tannery workers and chemical exposures in tanneries. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1987;13(2):108-17.
- Stichting Oncologische Samenwerking, Federatie Nederlands Specialisten. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. SONCOS Normeringsrapport 10, 2022.
- <https://demedischspecialist.nl/normeringsrapport-van-soncos>
- Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):302-9.
- Svensson BG, Englander V, Åkesson B, Attewell R, Skerfving S, Ericson Å, Möller T. Deaths and tumors among workers grinding stainless steel. *American Journal of Industrial Medicine*. 1989;15(1):51-9.
- Sweeney MH, Walrath J, Waxweiler RJ. Mortality among retired fur workers. Dyers, dressers (tanners) and service workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1985;11(4):257-64.
- Takahashi K, Okubo T. A prospective cohort study of chromium plating workers in Japan. *Archives of Environmental Health*. 1990;45(2):107-11.

- Tarvainen L, Kyrrönen P, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer of the mouth and pharynx, occupation and exposure to chemical agents in Finland [in 1971-95]. *International Journal of Cancer*. 2008;123(3):653-9.
- Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, Van Belle G, et al. Surveillance of nasal and bladder cancer to locate sources of exposure to occupational carcinogens. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(6):443-51.
- Tola S, Kalliomaki P, Pukkala E, Asp S, Korkala ML. Incidence of cancer among welders, platers, machinists, and pipe fitters in shipyards and machine shops. *British Journal of Industrial Medicine*. 1988;45(4):209-18.
- Ugnat AM, Luo W, Semenciw R, Mao Y. Occupational exposure to chemical and petrochemical industries and bladder cancer risk in four western Canadian provinces. *Chronic Diseases in Canada*. 2004;25(2):7-15.
- Vineis P, Magnani C. Occupation and bladder cancer in males: A case-control study. *International Journal of Cancer*. 1985;35(5):599-606.
- Walrath J, Decouflé P, Thomas TL. Mortality among workers in a shoe manufacturing company. *American journal of industrial medicine*. 1987;12(5):615-23.
- Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2003;45(3):305-15.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (last accessed 13 March 2023).
- WHO, 2000. Stichting Kankerregister. Internationale Classificatie van Ziekten voor Oncologie, 3e editie. https://kankerregister.org/media/docs/Vorige%20rapporten/ICD03_book.pdf
- Wong O, Morgan RW, Bailey WJ, Swencicki RE, Claxton K, Kheifets L. An epidemiological study of petroleum refinery employees. *British Journal of Industrial Medicine*. 1986;43(1):6-17.
- Yuan TH, Lian IB, Tsai KY, Chang TK, Chiang CT, Su CC, et al. Possible association between nickel and chromium and oral cancer: A case-control study in central Taiwan. *Science of the Total Environment*. 2011;409(6):1046-52.
- Zeegers MPA, Friesema IHM, Goldbohm RA, Br VD, t PA. A Prospective Study of Occupation and Prostate Cancer Risk. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2004;46(3):271-9.
- Zhivin S, Laurier D, Caër-Lorho S, Acker A, Guseva Canu I. Impact of chemical exposure on cancer mortality in a French cohort of uranium processing workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 2013;56(11):1262-71.

Bijlage 1 Zoekstrategie

Mogelijk relevante publicaties zijn op twee manieren ('minor' en 'major') gezocht in de literatuurbestanden van zowel Embase als Scopus. Bij beide worden dezelfde zoektermen gebruikt, maar er wordt op een andere plaats in het artikel gezocht. De 'minor' versie levert altijd meer resultaten (en daarmee meer ruis) op omdat het op meer plekken zoekt in het artikel (titel en abstract). Als de zoekterm als 'major' wordt bestempeld, wordt het artikel alleen meegenomen als de zoekterm een belangrijk aspect is van het artikel. Dit zorgt er voor dat er minder ruis is, maar het risico dat een mogelijk relevante publicatie niet wordt opgepikt, wordt groter. De relevantie van zoektermen wordt vastgesteld door medewerkers van Embase. De verwachting was dat de relevantie van een artikel voor dit onderzoek sterk wordt bepaald door de term 'chromium'. Er zijn echter ook andere relevante publicaties, bijvoorbeeld als er wel aan chromium-6 blootgestelde beroepsgroepen zijn onderzocht maar de auteurs chromium niet specifiek hebben genoemd. Om die reden is er in de zoekopdrachten ook onderscheid gemaakt tussen literatuur waarin chromium genoemd wordt en literatuur waarin chromium niet genoemd wordt. Het combineren van minor, major, het voorkomen van chromium en het niet voorkomen van chromium, maakt dat de zoekstrategie in Embase en Scopus op te delen was in vier groepen. De opdracht in Scopus waar de zoektermen als minor zijn bestempeld en er geen chromium werd genoemd in het artikel leverde een zodanig groot aantal hits (>30.000) op dat ze niet zijn doorzocht. De aanname is dat de mogelijk relevante artikelen binnen deze groep ook in de vergelijkbare search van Embase zijn opgenomen.

*a) Zoekopdrachten Embase (22-07-2022) (**dikgedrukt het aantal referenties dat is doorgenomen**)*

#23	#19 NOT (#6 OR #8)	1,654
#22	#19 AND (#6 OR #8)	691
#21	#14 NOT (#6 OR #8)	1,285
#20	#14 AND (#6 OR #8)	152
#19	#18 NOT #14	2,345
#18	#17 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	3,782
#17	#15 OR #16	5,136
#16	#4 AND (#6 OR #8) AND #10	1,032
#15	#3 AND #10	4,299
#14	#13 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	1,437
#13	#11 OR #12	1,780
#12	#2 AND (#5 OR #7) AND #9	133
#11	#1 AND #9	1,677
#10	('neoplasm'/exp OR 'tumor diagnosis'/exp OR 'oncological parameters'/exp OR 'cancer	5,750,693

- incidence'/exp OR 'carcinogenesis'/exp OR
 'cancer*':ti,ab OR 'carcino*':ti,ab OR
 'tumor*':ti,ab OR 'tumour*':ti,ab OR
 'neoplas*':ti,ab OR 'malignan*':ti,ab OR
 'metasta*':ti,ab) AND ([humans]/lim OR
 'patient*':ti OR 'human cell'/exp OR 'human*':ti
 OR 'clinical*':ti OR case:ti OR cases:ti OR
 ('clinical study'/exp NOT ([animals]/lim OR
 'animal tissue, cells or cell components'/exp)))
- #9 ('neoplasm'/exp/mj OR 'tumor diagnosis'/exp/mj OR 4,196,745
 'oncological parameters'/exp/mj OR 'cancer
 incidence'/exp/mj OR 'carcinogenesis'/exp/mj OR
 'cancer*':ti OR 'carcino*':ti OR 'tumor*':ti OR
 'tumour*':ti OR 'neoplas*':ti OR 'malignan*':ti
 OR 'metasta*':ti) AND ([humans]/lim OR
 'patient*':ti OR 'human cell'/exp OR 'human*':ti
 OR 'clinical*':ti OR case:ti OR cases:ti OR
 ('clinical study'/exp NOT ([animals]/lim OR
 'animal tissue, cells or cell components'/exp)))
- #8 '7789-00-6':rn OR '7775-11-3':rn OR 68,773
 '7758-97-6':rn OR '10294-40-3':rn OR
 '13765-19-0':rn OR '7789-06-2':rn OR
 '7778-50-9':rn OR '10588-01-9':rn OR
 '7789-12-0':rn OR '7789-09-5':rn OR
 '1333-82-0':rn OR '7738-94-5':rn OR
 '18540-29-9':rn OR '11119-70-3':rn OR
 '11103-86-9':rn OR '13530-65-9':rn OR
 '7788-98-9':rn OR '77898-09-5':rn OR 'chromic
 acid'/exp OR 'chromium derivative'/exp OR
 'chromium'/exp OR 'chromic acid*':ti,ab OR
 'calcium chromate'/exp OR 'calcium
 chromate*':ti,ab OR 'dichromate potassium'/exp OR
 'dichromate potassium*':ti,ab OR 'potassium
 chromate'/exp OR 'potassium chromate*':ti,ab OR
 'potassium chromate vi'/exp OR 'sodium
 chromate'/exp OR 'sodium chromate*':ti,ab OR
 'sodium chromate vi'/exp OR 'lead chromate'/exp
 OR 'lead chromate*':ti,ab OR 'zinc chromate'/exp
 OR 'zinc chromate*':ti,ab OR 'strontium
 chromate'/exp OR 'strontium chromate*':ti,ab OR
 'ammonium dichromat*':ti,ab
- #7 '7789-00-6':rn OR '7775-11-3':rn OR 27,074
 '7758-97-6':rn OR '10294-40-3':rn OR
 '13765-19-0':rn OR '7789-06-2':rn OR
 '7778-50-9':rn OR '10588-01-9':rn OR
 '7789-12-0':rn OR '7789-09-5':rn OR
 '1333-82-0':rn OR '7738-94-5':rn OR
 '18540-29-9':rn OR '11119-70-3':rn OR
 '11103-86-9':rn OR '13530-65-9':rn OR
 '7788-98-9':rn OR '77898-09-5':rn OR 'chromic
 acid'/exp/mj OR 'chromium derivative'/exp/mj OR
 'chromium'/exp/mj OR 'chromic acid*':ti OR
 'calcium chromate'/exp/mj OR 'calcium
 chromate*':ti OR 'dichromate potassium'/exp/mj OR

	'dichromate potassium*':ti OR 'potassium chromate'/exp/mj OR 'potassium chromate*':ti OR 'potassium chromate vi'/exp/mj OR 'sodium chromate'/exp/mj OR 'sodium chromate*':ti OR 'sodium chromate vi'/exp/mj OR 'lead chromate'/exp/mj OR 'lead chromate*':ti OR 'zinc chromate'/exp/mj OR 'zinc chromate*':ti OR 'strontium chromate'/exp/mj OR 'strontium chromate*':ti OR 'ammonium dichromat*':ti	
#6	((('chrome*' OR 'chromi*' OR 'chroma*' OR cr) NEAR/1 ('6' OR 'hexaval*' OR 'vi')):ti,ab	12,982
#5	((('chrome*' OR 'chromi*' OR 'chroma*' OR cr) NEAR/1 ('6' OR 'hexaval*' OR 'vi')):ti	6,387
#4	'worker*':ti,ab OR 'occupation*':ti,ab OR 'workplace*':ti,ab OR 'employ*':ti,ab OR 'working*':ti,ab OR 'work floor':ti,ab	1,562,166
#3	'leather industry'/exp OR 'cement industry'/exp/mj OR 'concrete'/exp/mj OR (('stainless steel'/exp OR 'stainless steel*':ti,ab) AND ('welding'/exp OR 'grinding'/exp OR 'welding*':ti,ab OR 'welder*':ti,ab OR weld:ti,ab OR 'grinding*':ti,ab)) OR 'leather tanning*':ti,ab OR 'leather industr*':ti,ab OR 'cement industr*':ti,ab OR 'metal plating*':ti,ab OR 'metal finis*':ti,ab OR 'metal working*':ti,ab OR 'ferrochrom*':ti,ab OR 'mason*':ti,ab OR 'shoe manufact*':ti,ab OR 'steel foundr*':ti,ab OR 'aircraft manufact*':ti,ab OR 'ferroalloy*':ti,ab OR 'pigment plant*':ti,ab OR 'die-casting*':ti,ab OR 'electroplating*':ti,ab OR 'thermoelectric power plant*':ti,ab OR 'welding'/exp/mj OR 'industrial worker'/exp OR 'electric power plant'/exp OR 'iron and steel industry'/exp OR 'building material'/exp OR 'shoe industry'/exp OR 'worker'/exp/mj	44,953
#2	'worker*':ti OR 'occupation*':ti OR 'workplace*':ti OR 'employ*':ti OR 'working*':ti OR 'work floor':ti	267,500
#1	'leather industry'/exp/mj OR 'cement industry'/exp/mj OR 'concrete'/exp/mj OR (('stainless steel'/exp/mj OR 'stainless steel*':ti) AND ('welding'/exp OR 'grinding'/exp/mj OR 'welding*':ti OR 'welder*':ti OR weld:ti OR 'grinding*':ti)) OR 'leather tanning*':ti OR 'leather industr*':ti OR 'cement industr*':ti OR 'metal plating*':ti OR 'metal finis*':ti OR 'metal working*':ti OR 'ferrochrom*':ti OR 'mason*':ti OR 'shoe manufact*':ti OR 'steel foundr*':ti OR 'aircraft manufact*':ti OR 'ferroalloy*':ti OR 'pigment plant*':ti OR 'die-casting*':ti OR 'electroplating*':ti OR 'thermoelectric power plant*':ti OR 'welding'/exp/mj OR 'industrial worker'/exp OR 'electric power plant'/exp/mj OR	29,439

'iron and steel industry'/exp/mj OR 'building material'/exp/mj OR 'shoe industry'/exp OR 'worker'/exp/mj

b) Zoekopdrachten Scopus (22-07-2022) (dikgedrukt het aantal referenties die zijn doorgenomen)

- #23 Scopus 30,005
#19 NOT (#6 OR #8)
- #22 Scopus 2,931
#19 AND (#6 OR #8)**
- #21 Scopus 288
#14 NOT (#6 OR #8)**
- #20 Scopus 15
#14 AND (#6 OR #8)**
- #19 #17 NOT #13
Scopus 32,936 (=17 not 13)
- #18 Scopus 3,782
#17 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)
- #17 Scopus 33,239
#15 OR #16
- #16 Scopus 2,761
#4 AND (#6 OR #8) AND #10
- #15 Scopus 31,314
#3 AND #10
- #14 Scopus 1,437
#13 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)
- #13 Scopus 303
#11 OR #12
- #12 Scopus 5
#2 AND (#5 OR #7) AND #9
- #11 Scopus 298
#1 AND #9
- #10 Scopus 5,102,835
TITLE-ABS-KEY-AUTH(("neoplas*" OR "oncological parameter*" OR "cancer*" OR "carcino*" OR "tumor*" OR "tumour*" OR "malignan*" OR "metasta*") AND ("patient*" OR "human*" OR "clinical*" OR case OR cases))
- #9 Scopus 696,181
TITLE(("neoplas*" OR "oncological parameter*" OR "cancer*" OR "carcino*" OR "tumor*" OR "tumour*" OR "malignan*" OR "metasta*") AND ("patient*" OR "human*" OR "clinical*" OR case OR cases))
- #8 Scopus 261,161
CASREGNUMBER("7789-00-6" OR "7775-11-3" OR "7758-97-6" OR "10294-40-3" OR "13765-19-0" OR "7789-06-2" OR "7778-50-9" OR "10588-01-9" OR "7789-12-0" OR "7789-09-5" OR "1333-82-0" OR "7738-94-5" OR "18540-29-9" OR "11119-70-3" OR "11103-86-9" OR

"13530-65-9" OR "7788-98-9" OR "77898-09-5") OR TITLE-ABS-KEY-AUTH("chromic acid*" OR "chromium derivative*" OR "chromium" OR "calcium chromate*" OR "dichromate potassium*" OR "potassium chromate*" OR "sodium chromate*" OR "lead chromate*" OR "zinc chromate*" OR "strontium chromate*" OR "ammonium dichromat*")

#7 Scopus 58,001
CASREGNUMBER("7789-00-6" OR "7775-11-3" OR "7758-97-6" OR "10294-40-3" OR "13765-19-0" OR "7789-06-2" OR "7778-50-9" OR "10588-01-9" OR "7789-12-0" OR "7789-09-5" OR "1333-82-0" OR "7738-94-5" OR "18540-29-9" OR "11119-70-3" OR "11103-86-9" OR "13530-65-9" OR "7788-98-9" OR "77898-09-5") OR TITLE("chromic acid*" OR "chromium derivative*" OR "chromium" OR "calcium chromate*" OR "dichromate potassium*" OR "potassium chromate*" OR "sodium chromate*" OR "lead chromate*" OR "zinc chromate*" OR "strontium chromate*" OR "ammonium dichromat*")

#6 Scopus 311,992
TITLE-ABS-KEY-AUTH(("chrome*" OR "chromi*" OR "chroma*" OR cr) AND ("6" OR "hexaval*" OR "vi"))

#5 Scopus 21,396
TITLE(("chrome*" OR "chromi*" OR "chroma*" OR cr) AND ("6" OR "hexaval*" OR "vi"))

#4 Scopus 4,613,063
TITLE-ABS-KEY-AUTH("worker*" OR "occupation*" OR "workplace*" OR "employ*" OR "working*" OR "work floor*")

#3 Scopus 1,317,560
TITLE-ABS-KEY-AUTH("leather industr*" OR "cement industr*" OR "cement industr*" OR "concrete" OR ("stainless steel*") AND ("welding*" OR "grinding*" OR "welder*" OR weld)) OR "leather tanning*" OR "metal plating*" OR "metal finis*" OR "metal working*" OR "ferrochrom*" OR "mason*" OR "shoe manufact*" OR "steel foundr*" OR "aircraft manufact*" OR "ferroalloy*" OR "pigment plant*" OR "die-casting*" OR "electroplating*" OR "thermoelectric power plant*" OR "industrial worker*" OR "electric power plant*" OR "iron and steel industr*" OR "building material*" OR "shoe industr*" OR "worker*")

#2 Scopus 507,979
TITLE("worker*" OR "occupation*" OR "workplace*" OR "employ*" OR "working*" OR "work floor*")

#1 Scopus 356,589
TITLE("leather industr*" OR "cement industr*" OR "cement industr*" OR "concrete" OR ("stainless steel*") AND ("welding*" OR "grinding*" OR "welder*" OR weld)) OR "leather tanning*" OR "metal plating*" OR "metal finis*" OR "metal working*" OR "ferrochrom*" OR "mason*" OR "shoe manufact*" OR "steel foundr*" OR "aircraft manufact*" OR "ferroalloy*" OR "pigment plant*" OR "die-casting*" OR "electroplating*" OR "thermoelectric power plant*" OR "industrial worker*" OR "electric power plant*" OR "iron and steel industr*" OR "building material*" OR "shoe industr*" OR "worker*")

Bijlage 2 Beoordeling van de kwaliteit van de blootstellingskarakterisering en specificiteit voor chroom-6

Sector/beroep/toepassing	Goed	Voldoende	Onvoldoende
<p>Brick masons/stone masons/tile setters/bricklayers/cement or concrete workers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to Portland cement (production or use).</i></p>	<p>Portland cement production, exposure assigned using task related data from job histories and other industrial hygiene evidence</p>	<p>Cement production, exposure assigned using task related data from job histories</p>	<p>Cohort studies of bricklayers or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>
<p>Chromate production, ferrochromium industry</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to chromate and related compounds (production or use).</i></p>	<p>Cohort studies of chromate workers, including chromate production, ferrochromium industry, with categories based on tasks involving direct exposure to Cr(VI)</p>	<p>Cohort studies of chromate workers, including chromate production, ferrochromium industry, or case-control studies, with categories based on (1) ever employment or duration of employment, or (2) standard codes for industry/occupation.</p>	<p>Cohort studies of chromate workers, including chromate production, ferrochromium industry, or case-control studies, where the exposure assessment description was not sufficient to determine the prevalence or frequency of exposure to Cr(VI).</p>

Sector/beroep/toepassing	Goed	Voldoende	Onvoldoende
<p>Building construction/carpenters/ wood workers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to refractory brick or Portland cement (construction, building) and from wood treated with chromated copper arsenate (CCA).</i></p>	<p>Cohort studies of construction workers, carpenters or woodworkers with categories based on tasks in Portland cement mixing or wood preservation or working with treated wood</p>	<p>Cohort studies of construction workers, carpenters or woodworkers with categories based on tasks in cement mixing (nonspecific) or broader wood working categories.</p>	<p>Cohort studies of construction workers, carpenters or woodworkers, or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>
<p>Automotive workers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to metalwork (e.g., welding) and to automotive paint.</i></p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories, specifically spray painting, welding, or metal cutting (see criteria for painting, welding or metal work) with supplemental industrial hygiene evidence</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories, specifically spray painting, welding, or metal cutting (see criteria for painting, welding or metal work, but with no supplemental information</p>	<p>Cohort studies of automotive workers, or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>
<p>Aircraft manufacturing workers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to metalwork (e.g., welding) and to aircraft paint.</i></p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories, specifically spray painting, welding, or metal cutting (see criteria for painting, welding or metal work), with supplemental industrial hygiene evidence; sprayers and hosemen</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories, specifically spray painting, welding, or metal cutting (see criteria for painting, welding or metal work, but with no supplemental information</p>	<p>Cohort studies of aircraft manufacturing workers or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>

Sector/beroep/toepassing	Goed	Voldoende	Onvoldoende
<p>Painter/ paint product/paint and coating manufacturers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to plaster and chromium- based pigments (usually used in marine, automotive, aircraft, etc. paints).</i></p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; spray painting or coating in the marine, automotive or aircraft manufacturing industries, with supplemental industrial hygiene evidence</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; spray painting or coating in the marine, automotive or aircraft manufacturing industries, but with no supplemental information</p>	<p>Cohort studies of painters, plasterers, or paint manufacturing workers, or case- control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>
<p>Printers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to chromium-based pigments in ink.</i></p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; photoengravers, press operators, with supplemental industrial hygiene evidence</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; photoengravers, press operators, but with no supplemental information</p>	<p>Cohort studies of printing workers or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>
<p>Textile</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from exposure to chromium-based pigments in fabric dyes.</i></p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories (e.g., textile dyeing), with supplemental industrial hygiene evidence</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories (e.g., textile dyeing), but with no supplemental information</p>	<p>Cohort studies of textile workers or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>

Sector/beroep/toepassing	Goed	Voldoende	Onvoldoende
<p>Welder/metal fumes</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from welding on stainless steel, and intensity of exposure varies by specific welding technique. For welding, highest exposure during Shielded Metal Arc Welding, less for Gas Metal Arc Welding and Tungsten Inert Gas Welding.</i></p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; Stainless steel welding: Shielded Metal Arc Welding, or stainless steel welding: unspecified technique but with monitoring data or other Cr(VI) -specific information</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; Stainless steel welding (unspecified technique)</p>	<p>Cohort studies with task specific exposure assignments based on job histories; Gas Metal Arc Welding, Tungsten Inert Gas Welding; or Cohort studies of welders or case-control studies, where occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>
<p>Tanners</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from the "two bath" tanning process which uses hexavalent chromium salts as the tanning material.</i></p>	<p>Work processes involving leather tanning and cohort description supports that at least 50% of cohort first employed as leathertanners when two bath process was still used (pre1940s in US) and before mechanization was introduced.</p>	<p>Work processes involving leathertanning and cohort description supports that a large portion of cohort first employed as leather tanners when two bath process was still used (pre1940s in US) and before mechanization was introduced</p>	<p>Work processes involving leather tanning and cohort description supports that most of the cohort (>70%) first employed as leathertanners when one bath process was used (post1940s in US); or occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>

Sector/beroep/toepassing	Goed	Voldoende	Onvoldoende
<p>Metal Workers</p> <p><i>The main source of Cr(VI) exposure in this group comes from work with chrome plating, stainless steel and steel alloys (tasks included: plating, melting, pouring, cutting, grinding and welding operations).</i></p>	<p>Cohort studies analyzing stainless steel categories/tasks with some monitoring data or industrial hygiene documentation. Stainless steel machining, production of stainless steel products (grinding, polishing) (based on job histories), stainless steel production (based on job histories), steel foundries (by work area/task)</p>	<p>Cohort studies involving steel foundries with subgroup analyses. Cohort studies analyzing stainless steel categories with no or minimal monitoring data.</p>	<p>Iron or steel foundries; If occupation was assigned based on standard codes for industry/occupation</p>

Bijlage 3 Protocol kwaliteitsbeoordeling

A. General information of the papers (original studies)

1. Design:
 - Industrial cohort study
 - Community-based cohort study
 - Community-based case-control study
 - Hospital-based case-control study
 - Nested case-control study
2. Risk measure:
 - Standardized Incidence Ratio (SIR)
 - Standardized Mortality Ratio (SMR)
 - Proportionate Mortality Ratio (PMR)
 - Relative Risk / Risk Ratio (RR)
 - (Incidence) Rate Ratio (IRR)
 - Odds Ratio (OR)
 - Hazard Ratio (HR)
 - Mortality Odds Ratio (MOR)
3. Occupational exposure?
 - Yes
 - No
 - Unclear
4. Studied health outcomes include cancer of the pancreas:
 - Yes → How many cases? _____ (total exposed + unexposed)
 - No
5. Studied health outcomes include cancer of the urinary bladder:
 - Yes → How many cases? _____ (total exposed + unexposed)
 - No
6. Studied health outcomes include cancer of the prostate:
 - Yes → How many cases? _____ (total exposed + unexposed)
 - No
7. Studied health outcomes include cancer of the small intestine:
 - Yes → How many cases? _____ (total exposed + unexposed)
 - No
8. Studied health outcomes include cancer of the oral cavity:
 - Yes → a) How many cases? _____ (total exposed + unexposed)
 b) Definition oral cavity: _____
 - No
9. Country/continent: _____
10. Sex of the study participants
 - Men
 - Women

- Men and women

11. Comments / observations: _____

12. Relevant related papers: _____

B. NEWCASTLE-OTTAWA SCALE FOR CASE-CONTROL STUDIES

*Scores between [brackets]. Total score ranges from 0–15 points.
Low quality: 0-5; moderate quality: 6-10; high quality: 11-15.*

Subject selection

1. Adequate case definition
 - Independent validation by MD or confirmation of cancer diagnosis by reference to secure records (e.g. hospital record) [2]
 - Record linkage - high quality (e.g. cancer registry) [2]
 - Record linkage - low quality (e.g. mortality registry) [1]
 - Self-report [0]
 - No description [0]
2. Representativeness of cases
 - Cases from multiple communities/hospitals/clinics [2]
 - Cases from single community/hospital/clinic [1]
 - Potential for selection bias or not stated [0]
3. Selection of cases
 - Incident cases only [1]
 - Including prevalent cases [0]
 - No description [0]
4. Selection of controls
 - Community controls [2]
 - Hospital controls [1]
 - Family/relative/partner controls or no description [0]
5. Definition of controls
 - No history of cancer or confounding condition [1]
 - No description [0]

Comparability

6. Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - Study controls for any additional factor (besides sex, age and smoking) [2]
 - Study controls for sex, age and smoking [1]
 - Not matched/controlled for sex, age and/or smoking [0]
 - Not stated [0]

Exposure assessment

7. Ascertainment of exposure
 - Blinded to case/control status [1]
 - Unblinded [0]
 - No description [0]

8. Participation rate
- All eligible subjects participate or same rate for both groups [2]
 - Rate different and non-participants described [1]
 - No description [0]

Statistical analysis

9. Statistical analysis
- Detailed and appropriate analysis [2]
 - Statistical test and results stated but limited [1]
 - Inappropriate analysis or no description [0]

C. NEWCASTLE-OTTAWA SCALE FOR COHORT STUDIES

Scores between [brackets]. Total score ranges from 0–13 points. Low quality: 0-4; moderate quality: 5-9; high quality: 10-13.

Selection

1. Representativeness of the exposed cohort
- Truly representative of the exposed population in the community/industry [2]
 - Somewhat representative of the exposed population in the community/industry [1]
 - Selected group of the exposed population; specify group: _____ [0]
 - No description [0]
2. Representativeness of the nonexposed cohort
- From the same community/industry as the exposed cohort [1]
 - From a different source [0]
 - No description [0]
3. Demonstration that prostate, pancreas, mouth, bladder or small intestine cancer was not present at start of study, depending on the examined outcome¹⁰
- Yes [1]
 - No [0]
 - Not reported [0]

Comparability

4. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
- Study controls for smoking (besides sex and age) [2]
 - Study controls for sex and age [1]
 - Not matched/controlled [0]
 - Not stated [0]

Outcome

5. Assessment of outcome
- Independent validation by MD or confirmation of cancer diagnosis

¹⁰ Note: In the case of mortality studies, outcome of interest is still the presence of a disease/incident, rather than death. That is to say that a statement of no history of disease or incident scores one point (Yes)

- by reference to secure records (e.g. cancer registry or hospital records) [2]
 - Record linkage (registry of mortality, insurance or other health data) [1]
 - Self-report [0]
 - No description [0]
6. Follow up long enough for outcomes to occur
- More than 10 years [1]
 - Less than 10 years [0]
7. Adequacy of follow up cohorts
- Complete follow up, all subjects accounted for [2]
 - Subjects lost to follow-up are unlikely to introduce bias, small number lost <20% [1]
 - Follow up rate <80% [0]
 - No description [0]

Analysis

8. Statistical analysis
- Detailed and appropriate analysis [2]
 - Statistical test and results stated but limited [1]
 - Inappropriate analysis or no description [0]

D. EXPOSURE ASSESSMENT

1. Definition of exposure to chromium VI:
- Exposure to (total) chromium
 - Exposure to chromium VI
 - Exposure to a specific agent (e.g. lead chromate)
 - Certain industry, occupation or task presumably involving exposure to chromium VI → *Specify in next question*
2. Specify definition on the basis of industry, occupation or task:
- Leather / tanning / shoe manufacturing
 - Cement / mason / concrete
 - Welding
 - Grinding
 - Metal working / iron/steel
 - Aircraft manufacturing
 - Pigment / dyes
 - Electroplating
 - Electric power plant
 - Other
3. Collected job history:
- Self-reported
 - Company records
 - Registry (e.g. census) single time point
 - Registry (e.g. census) multiple time points
 - Death certificate
 - N/A

4. Method of exposure assessment
 - Self-reported exposure
 - Environmental monitoring single occasion
 - Environmental monitoring repeated occasions
 - Biomonitoring
 - Case-by-case expert(s)
 - JEM → *specify in next two questions*

5. Is the JEM qualitative or quantitative?
 - Qualitative
 - Semi-quantitative
 - Quantitative

6. Type of JEM:
 - General population
 - Industry-specific

Bijlage 4 Redenen voor uitsluiting van de 102 geëxcludeerde studies

Referentie	Sector / blootstelling	Reden voor uitsluiting
Chang et al., 2016	Chroom in urine (algemene bevolking)	geen beroepsmatige blootstelling
Eom et al., 2017	Mensen die in de buurt van een Portland cement productiefabriek wonen	geen beroepsmatige blootstelling
Yuan et al., 2011	Chroom in bloed (algemene bevolking)	geen beroepsmatige blootstelling
Acheson et al., 1984	Leerlooiers en productiewerkers schoenen en laarzen	<i>letter to the editor</i> ; informatie te beperkt
Cammarano et al., 1986	Medewerkers thermo-elektrisch fabriek	<i>letter to the editor</i> ; informatie te beperkt
Malker et al., 1984	Leerlooiers en medewerkers schoenfabriek	<i>letter to the editor</i> ; informatie te beperkt
Kunze et al., 1992	Blootstelling aan chroom/chromaten	omvat ook ook benigne blaastumoren
Cassidy et al., 2009	Beroepen in metaalproductie	0 blootgestelde controles
Mikoczy et al., 1996	Beroepen leerlooierij	0 blootgestelde patiënten
Okubo et al., 1977	Galvaniseerders	0 blootgestelde patiënten
Okubo et al., 1979	Galvaniseerders	0 blootgestelde patiënten
Pietri et al., 1990	Textiel- en leerwerkers	0 blootgestelde patiënten
Takahashi et al., 1990	Galvaniseerders	0 blootgestelde patiënten
Zhivin et al., 2013	Blootstelling aan lasrook	0 blootgestelde patiënten
Aas et al., 2009	Werknemers booreiland	Blootstelling aan chroom-6 niet evident.
Acquavella et al., 1991	Werknemers productie metaalonderdelen	Niet specifiek genoeg om blootstelling aan chroom-6 te kunnen beoordelen
Antwi et al., 2015	Geen specifieke sector / meerdere sectoren	Blootstelling wordt bepaald door middel van zelfrapportage: "self-reported exposure to chromium (compounds)"
Beaumont et al., 1980	Lassen	Blootstelling - het is onbekend of roestvrij staal gelast is
Berrino et al., 2003	JEM chroom	JEM: "chromium and its compounds"; onbekend welk deel hexavalent chroom
Birk et al., 2006	Chromaatproductie medewerkers	Geen aanvullende informatie over de frequentie of duur van blootstelling

Referentie	Sector / blootstelling	Reden voor uitsluiting
Blot et al., 2000	Medewerkers gasbedrijf	Blootstelling aan chroom-6 niet evident; onbekend welk deel van de medewerkers mogelijk is blootgesteld
Brown et al., 1995	Medewerkers leerindustrie	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd
Cammarano et al., 1984	Medewerkers thermo-elektrisch fabriek	Blootstelling aan chroom-6 niet evident; onbekend welk deel van de medewerkers mogelijk is blootgesteld
Claude et al., 1986	Meerdere sectoren	Blootstelling lassers - het is onbekend of roestvrij staal gelast is. Blootstelling leerlooien - Aanvullende info is nodig over het gebruik van aantal baden, periode en / of mechanisatie. "Exposure to chromium/chromate" is zelfgerapporteerd
Claude et al., 1988	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Colt et al., 2011	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Costa et al., 1989	Leerlooierij	Aanvullende info is nodig over het gebruik van aantal baden, periode en / of mechanisatie.
Costantini et al., 1989	Vliegtuigproductie	Te algemeen. Niet te achterhalen welk deel van de medewerkers mogelijk blootgesteld was aan chroom-6
Dab et al., 2011	Cementproductie bedrijf	Inclusief personen in administratiefuncties.
Danielsen et al., 1993	Medewerkers scheepswerf (met name lassers)	Geen lassen van roestvast staal
Danielsen et al., 1996	Boiler lassers	0 blootgestelde patiënten voor relevante groep "stainless steel welding"
Danielsen et al., 2000	Medewerkers scheepswerf (met name lassers)	Geen lassen van roestvast staal
Deschamps et al., 1995	Chroom pigment productiewerkers	Geen informatie over welke taken de medewerkers uitvoerden.
Devoufle et al., 1983	Productiemedewerkers laarzen en schoenen	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd.
Dunham et al., 1968	Geen specifieke sector / meerdere sectoren	Blootstelling (aan "chromate dust") wordt bepaald door middel van zelfrapportage
Edling et al., 1986	Leerlooierij	Aanvullende info is nodig over het gebruik van aantal baden, periode en/of mechanisatie om te bepalen of er sprake kan zijn van chroom-6 blootstelling.

Referentie	Sector / blootstelling	Reden voor uitsluiting
Ercolanelli et al., 2002	Leerwerkers	"Finishers": leerlooien vond voornamelijk plaats met trivalente chroomzouten (en onduidelijk welk deel van de medewerkers leerlooien uitvoerden) "Drummers": onduidelijk welk deel van de medewerkers kleurpigmenten met hexavalente chroomzouten gebruikten.
Farzaneh et al., 2017	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Finkelstein et al., 1991	Medewerkers in smeltafdeling van staalfabriek	Onbekend welk deel van de medewerkers met roestvast staal heeft gewerkt
Firth et al., 1999	Medewerkers gieterij en heavy engineering plant	Alle medewerkers zijn samen geanalyseerd, inclusief administratiemedewerkers
Fu et al., 1996	Productiemedewerkers laarzen en schoenen	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd.
Garabrant et al., 1984	Leerwerkers	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd .(en ook niet apart geanalyseerd)
Garabrant et al., 1988	Alle medewerkers vliegtuigfabriek	Te algemeen. Niet te achterhalen welk deel van de medewerkers mogelijk blootgesteld was aan chroom-6
Gerin et al., 1984	Lassen; onderwerp van studie is nikkel	Blootstelling aan nikkel en chroom gingen samen
Gibb et al., 2000	Chroom chemische productiemedewerkers	Geen aanvullende informatie over de frequentie of duur van blootstelling
Greene et al., 1979	Medewerkers drukkerij	Alle werknemers zijn gezamenlijk in analyse onderzocht. Het is onbekend welk deel van de medewerkers mogelijk werd blootgesteld aan chroom-6.
Guberan et al., 1989	Schilders	Blootstelling aan chroom-6 niet evident (niet specifiek genoeg)
Gustavsson et al., 1988	Schoorsteenvegers	Blootstelling aan chroom-6 niet evident (niet specifiek genoeg)
Hadkhale et al., 2017	Lassen (zowel <i>CanCHEC</i> als <i>NOCCA</i>)	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Hansen et al., 1996	Lassen	De roestvast staal lassers zijn niet apart onderzocht voor de relevante uitkomstmaten.
Hoshuyama et al., 2006	Cement; Lassen	Het is onbekend of het cement chroom-6 bevatte. Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Jakobsson et al., 1997	Slijpen van roestvast staal	Chroom was met name metallisch, niet hexavalent.

Referentie	Sector / blootstelling	Reden voor uitsluiting
Jensen et al., 1987	Textiel en leer industrie	Niet bekend of leerlooiers zijn onderzocht (en of blootstelling aan chroom-6 mogelijk was)
Ji et al., 2006	Lassen; Metselaars; Leerlooiers; Medewerkers metaalgieterijen	Lassen: Het is onbekend of roestvast staal gelast is. Metselaars: Onvoldoende informatie over het gebruik van chroom-6-houdend cement. Leerlooiers: Onbekend welk deel van de medewerkers leerlooien uitvoerden en of daar chromaten voor zijn gebruikt. Metaalgieterijen: Onbekend welk deel van de medewerkers mogelijk blootgesteld werden aan chroom-6
Kaerlev et al., 2002	Leerstof (vragenlijst); Lassen	Onbekend of leerstof chroom-6 bevatte. Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Kaneko et al., 2020	Leerlooierij	Onbekend welk deel van de medewerkers leerlooien uitvoerden en of daar chromaten voor zijn gebruikt.
Kauppinen et al., 1995	Geen specifieke sector / meerdere sectoren	Blootstellingsbeoordeling door experts, gebaseerd op schriftelijke vragenlijst ingevuld door nabestaanden.
Kauppinen et al., 2003	Laboratoriumwerk	Niet specifiek genoeg voor mogelijke blootstelling chroom-6
Keller et al., 1993	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Kelsh et al., 1997	Geen specifieke sector / meerdere sectoren	Geen beroepen waarvan bekend is dat chroom-6-blootstelling kan optreden
Krech et al., 2016	Geen specifieke sector	Blootstelling bepaald door middel van zelfrapportage ("chromium").
MacLeod et al., 2017	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Mannetje et al., 1999	MRC JEM en FINJEM totaal chroom(verbindingen)	Onduidelijk welk deel hexavalent chroom kan betreffen
McMillan et al., 1983	Lassen	Type lassen onbekend.
Melkild et al., 1989	Lassen	Type lassen onbekend.
Mikoczy et al., 1994	Leerlooierij	Onbekend welk deel van de medewerkers daadwerkelijk als leerlooier werkzaam was.
Mikoczy et al., 2005	Leerlooierij	Onbekend welk deel van de medewerkers daadwerkelijk als leerlooier werkzaam was.
Moulin et al., 1993 (Br J Ind Med)	Lassers	Onbekend welk deel van de medewerkers roestvrij staal laste.
Petrelli et al., 1994	Medewerkers thermo-elektrische energiecentrale	Blootstelling aan chroom-6 niet evident.

Referentie	Sector / blootstelling	Reden voor uitsluiting
Pippard et al., 1985 (<i>Scand J Work Env H</i>)	Leerlooierij	Specifieke informatie ontbreekt over het gebruik van aantal baden, periode en/of mechanisatie.
Pippard et al., 1985 (<i>Br J Ind Med</i>)	Schoenproductie	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd.
Radoi et al., 2019	Leerstof blootstelling	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd.
Reulen et al., 2007	Geen specifieke sector / meerdere sectoren	Beroep op basis van ISCO-88-code niet specifiek genoeg voor beoordeling blootstelling aan chroom-6 (metaalwerkers, metselaars).
Schumacher et al., 1989	Chroomverbindingen	Onbekend of dit ook chroom-6 betrof.
Sharma-Wagner et al., 2000	Leerbewerking; Lassen	Leerbewerking - Specifieke informatie ontbreekt over het gebruik van aantal baden, periode en/of mechanisatie. Lassen: Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Silverman et al., 1990	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Simonato et al., 1991	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Smailyte et al., 2004	Lassen	Het is onbekend of roestvast staal gelast is.
Sorahan et al., 1989	cementproductie	Onbekend of het cement chroom-6 bevatte.
Sorahan et al., 1994	Staalgieterij	Onbekend of er met chroom-6 is gewerkt.
Steenland et al., 1991	Staalgieterij	Onbekend of er met chroom-6 is gewerkt.
Stern et al., 1987	Mild staal lassen	Geen lassen in roestvast staal.
Stern et al., 2003	Leerlooierij	Geen gebruik van hexavalent chroom.
Svensson et al., 1989	Slijpen van roestvast staal	Chroom was met name metallisch, niet hexavalent. (N.B. zelfde cohort als Jakobsson 1997)
Tarvainen et al., 2008	FINJEM totaal chroom	Onbekend welk deel chroom-6 kon betreffen.
Teschke et al., 1997	Lassen, leerlooien	Het is onbekend of roestvast staal gelast is. Onbekend welk deel van de medewerkers leerlooien uitvoerde en of daarbij chroom-6 werd gebruikt.
Tola et al., 1988	Lassers	Geen lassen in roestvast staal.
Ugnat et al., 2004	Geen specifieke sector / meerdere sectoren	Blootstelling bepaald door middel van zelfrapportage.
Vineis et al., 1985	Leerlooierij	Specifieke informatie ontbreekt over het gebruik van aantal baden, periode en/of mechanisatie.
Walrath et al., 1987	Medewerkers schoenproductie	Het is onbekend of ook leerlooien is uitgevoerd.
Weiderpass et al., 2003	FINJEM totaal chroom	Onbekend welk deel chroom-6 kon betreffen.

Referentie	Sector / blootstelling	Reden voor uitsluiting
Wong et al., 1986	Peteroleum raffinaderij medewerkers	Blootstelling aan chroom-6 niet evident.
Zeegers et al., 2004	Lassen	Blootstelling - het is onbekend of roestvrij staal gelast is.
Dalager et al., 1980	Vliegtuigbouw	gebruik van <i>Proportionate Mortality Rate</i>
Rachiotis et al., 2012	Cement productiewerkers	gebruik van <i>Proportionate Mortality Rate</i>
Rosenman et al., 1996	Medewerkers chroomsmelter	gebruik van <i>Proportionate Mortality Rate</i>
Sheffet et al., 1982	(Oud-)medewerkers van een pigmentfabriek waarin chromaten werden gebruikt	gebruik van <i>Proportionate Mortality Rate</i>
Silverstein et al., 1981	Spuitgieters en galvaniseerders	gebruik van <i>Proportionate Mortality Rate</i>
Becker et al., 1985	Lassen	cohort overlapt met andere geïncludeerde publicatie
Boice et al., 1999	Vliegtuigbouw	cohort overlapt met andere geïncludeerde publicatie
Langard et al., 1980	Werknemers ferrochroom en ferrosilicium productiefabriek	cohort overlapt met andere geïncludeerde publicatie
Moulin et al., 1990	Werknemers van productiefabriek ferrochroom en roestvast staal	cohort overlapt met andere geïncludeerde publicatie

Bijlage 5 Kwaliteitsbeoordeling van de 29 geïnccludeerde publicaties

Uitgesplitst naar incidentie en mortaliteit, en naar bron van blootstelling waar relevant

a. Cohortstudies (25 artikelen)

Referentie	Kwaliteit blootstelling ¹	Newcastle-Ottawa Scores (cohortstudies) ²									Confounders
		#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	Totaal	
Axelsson et al., 1980 (incidentie)	Voldoende	2	1	0	1	2	1	2	1	10	Age 15-year latency
Axelsson et al., 1980 (mortaliteit)	Voldoende	2	1	0	1	1	1	2	1	9	Age
Becker et al., 1999	Voldoende	2	0	0	1	1	1	1	2	8	Age, calendar year
Davies et al., 1991	Voldoende	2	1	0	1	1	1	1	2	9	Age, class, area
Franchini et al., 1983	Goed	2	1	0	1	1	1	1	1	8	Age
Gibb et al., 2015	Goed	1	1	0	1	1	1	2	2	9	Age, calendar year
Giordano et al., 2012	Goed	2	1	0	1	1	1	2	2	10	Age
Huvinen et al., 2013	Voldoende	2	1	0	0	2	1	2	2	10	Age, sex, calendar year
Huvinen et al., 2016	Voldoende	2	1	0	1	1	1	2	2	10	Age, sex, calendar year
Iaia et al., 2006	Voldoende	2	1	0	1	1	1	2	2	10	Age? (not reported)
Jakobsson et al., 1993 (incidentie)	Voldoende	2	1	0	0	2	1	2	1	9	Age, calendar year
Jakobsson et al., 1993 (mortaliteit)	Voldoende	2	0	0	1	1	1	2	2	9	>=15 years since start of employment
Kano et al., 1993	Voldoende	2	0	0	1	1	1	1	2	8	Age, calendar year
Knuttsen et al., 2000	Voldoende	2	0	0	1	2	1	1	2	9	Age, calendar year
Koh et al., 2011 (incidentie)	Goed	2	0	0	1	2	1	0	2	8	Age
Koh et al., 2011 (mortaliteit)	Goed	2	0	0	1	1	1	0	2	7	Age, calendar year

		Newcastle-Ottawa Scores (cohortstudies) ²									
Referentie	Kwaliteit blootstelling ¹	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	Totaal	Confounders
Koh et al., 2013	Goed	1	0	0	1	2	0	0	2	6	Age
Langard et al., 1990	Voldoende	2	0	0	1	2	1	1	1	8	Age
Lipworth et al., 2011	Voldoende	2	1	0	1	1	1	1	2	9	Date of birth, date of hire, date of termination, sex, race
Montanaro et al., 1997	Voldoende	2	0	0	1	1	1	1	2	8	Age, sex, calendar period
Moulin et al., 1993 (<i>Cancer Causes and Control</i>)	Voldoende	1	0	0	1	1	1	1	2	7	Age, calendar period
Moulin et al., 2000	Voldoende	2	1	0	1	1	1	2	2	10	Sex, age? (not reported)
Rafnsson et al., 1997	Voldoende	2	1	0	1	2	1	2	2	11	Age, calendar year
Salerno et al., 2019	Voldoende	1	1	0	1	1	1	0	2	7	Age, time period of death
Sciannameo et al., 2019	Goed	2	1	0	1	1	1	1	2	9	Age, sex, calendar year and exposure to nickel
Sorahan et al., 1987	Voldoende	0	1	0	1	1	1	1	2	7	Age, calendar year
Sorahan et al., 2000	Goed	2	0	0	1	1	1	0	2	7	Age, calendar year
Sweeney et al., 1985	Voldoende	1	1	0	1	1	1	1	2	8	Age, calendar year

¹ Voor betekenis beoordeling blootstellingskarakterisering: zie Bijlage 2

² Voor betekenis scores Newcastle-Ottawa scores: zie Bijlage 3 onder C

b. Patiënt-controleonderzoeken (4 artikelen)

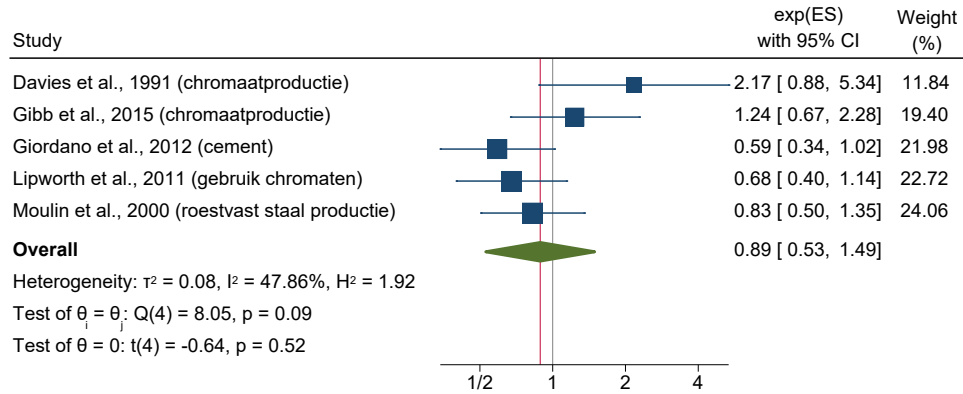
Referentie	Kwaliteit blootstelling ¹	Newcastle-Ottawa Scores (case-control studies) ²									Totaal	Confounders
		#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9		
Barul et al., 2020	Voldoende	2	2	1	2	0	2	0	2	2	13	age at interview, area of residence, alcohol consumption, smoking status, frequency and duration of smoking and exposure to asbestos
Cordier et al., 1993 (cement)	Voldoende	2	2	0	1	1	2	1	0	2	11	hospital, age and place of residence and smoking status
Cordier et al., 1993 (lassen)	Voldoende	2	2	0	1	1	2	1	0	2	11	hospital, age and place of residence and smoking status
Kaerlev et al., 2000	Voldoende	2	2	1	2	0	2	0	2	2	13	country, year of birth, and sex
Siemiatycki et al., 1994	Voldoende	2	2	1	2	0	2	0	2	2	13	age, ethnicity, socioeconomic status, smoking, coffee consumption, status (self/proxy) of the respondent, titanium dioxide, acrylic fibres, polyethylene, chlorine, mildly refined cutting fluids, cadmium compounds and aromatic amines

¹ Voor betekenis beoordeling blootstellingskarakterisering: zie Bijlage 2² Voor betekenis scores Newcastle-Ottawa scores: zie Bijlage 3 onder B

Bijlage 6 Sensitiviteitsanalyses

a) Mortaliteit mondholtekanker

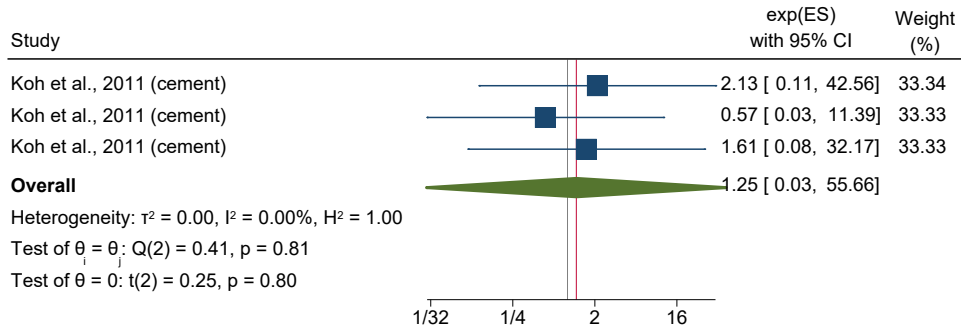
Studies (n=5) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥9)



Random-effects REML model

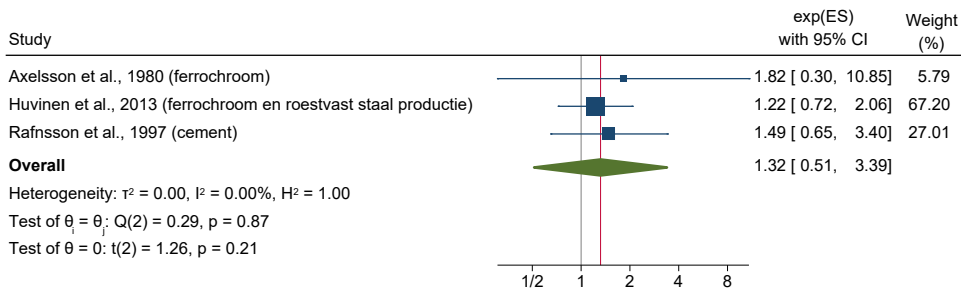
b) Incidentie pancreaskanker

Studies (n=3) met goede blootstellingsbeoordeling



Random-effects REML model

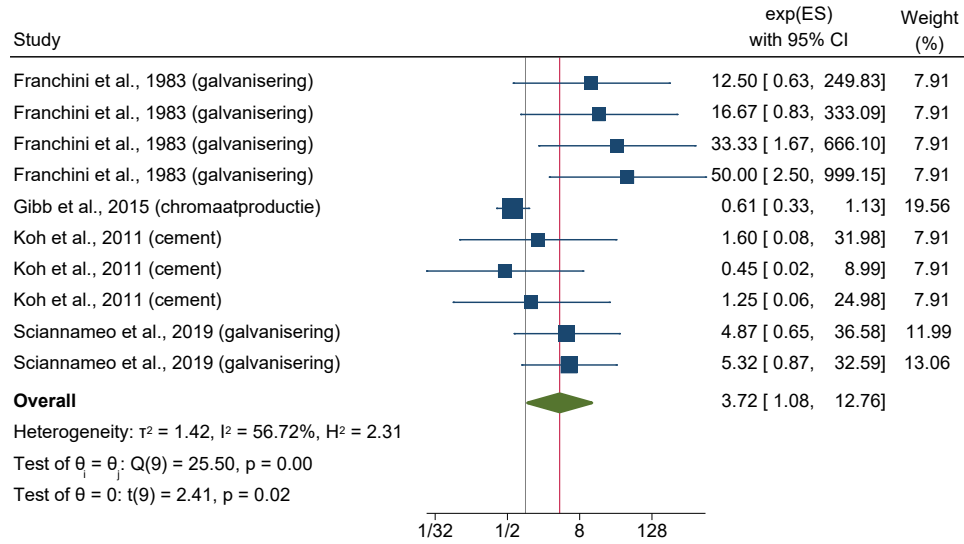
Studies (n=3) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥10)



Random-effects REML model

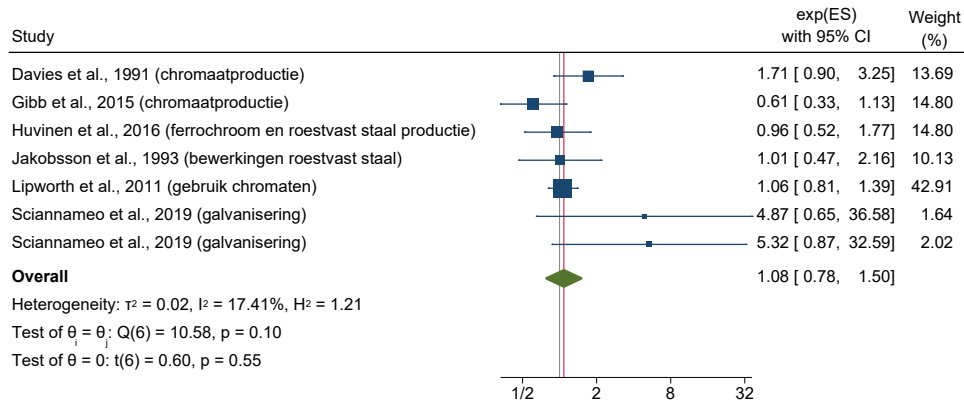
c) Mortaliteit pancreaskanker

Studies (n=10) met goede blootstellingsbeoordeling



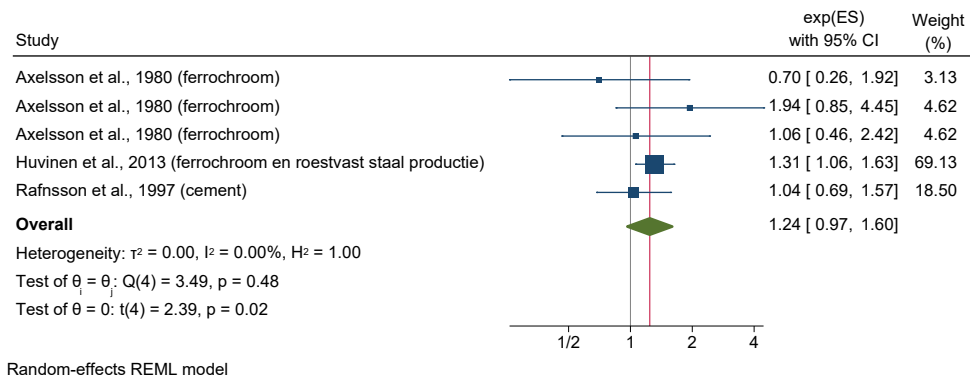
Random-effects REML model

Studies (n=7) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥9)



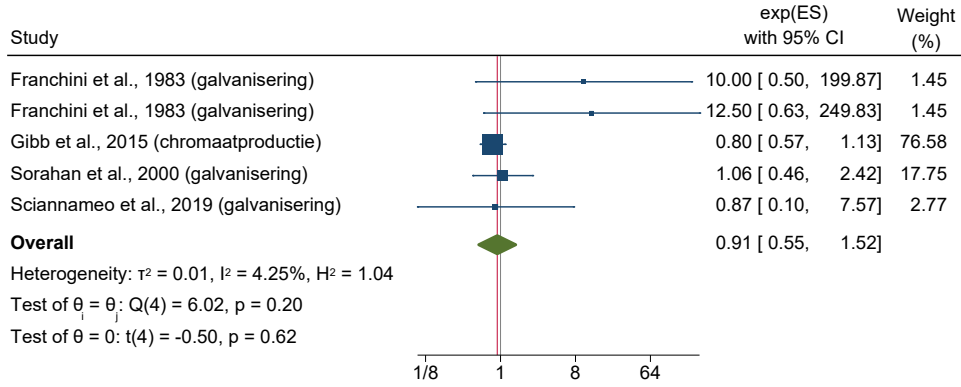
Random-effects REML model

d) Incidentie prostaatanker

Studies (n=5) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥10)

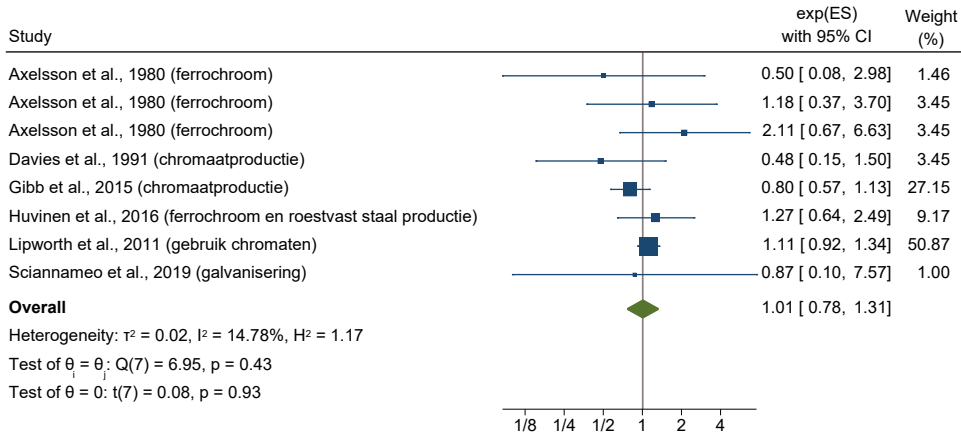
e) Mortaliteit prostaatkanker

Studies (n=5) met goede blootstellingsbeoordeling



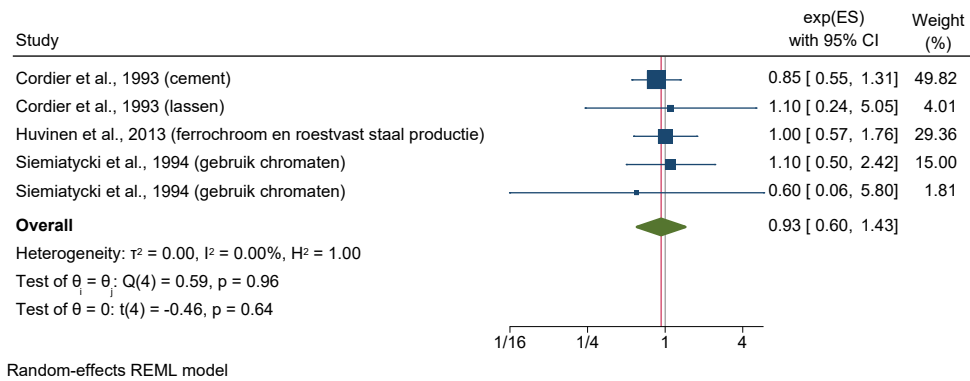
Random-effects REML model

Studies (n=8) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥9)

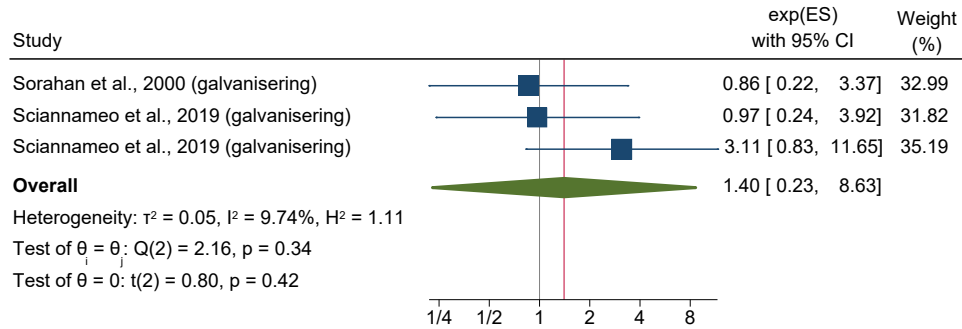


Random-effects REML model

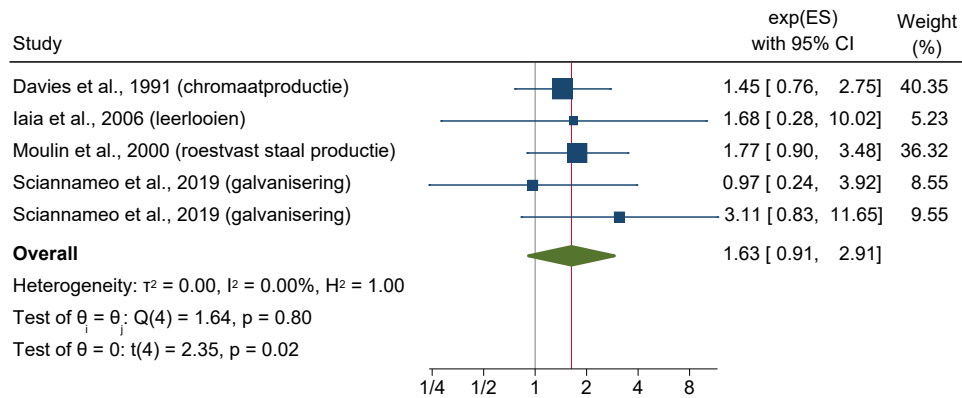
f) Incidentie blaaskanker

Studies (n=5) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥10)

g) Mortaliteit blaaskanker

Studies (n=3) met goede blootstellingsbeoordeling

Random-effects REML model

Studies (n=5) met hogere algehele kwaliteit (NOS≥9)

Random-effects REML model

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

september 2023

De zorg voor morgen
begint vandaag