

Konzentrations-Wirkungsbeziehungen bei Formaldehyd - Bewertung neuer epidemiologischer Studien

Gutachten vom 17. Januar 2005

Dieses Gutachten wurde im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung von Lutz Edler verfasst. Der Autor arbeitet am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, ZE Biostatistik.

INHALT

- 1 Fragestellung
- 2 Vorgehensweise
- 3 Bewertung der IARC
- 4 Bewertung der MAK-Kommission aus 2000
- 5 Epidemiologische Studien an Beschäftigtenkohorten
 - 5.1 Hypothesenbildung
 - 5.2 Hauptmann-Studie H03 und H04
 - 5.3 Pinkerton-Studie P03
 - 5.4 Coggon-Studie C03
 - 5.5 Zusammenfassung der drei Studien
- 6 Konzentrationswirkungsbeziehung
- 7 Diskussion
- 8 Schlussfolgerung
- 9 Literatur

einige ausgewählte häufig benutzte Abkürzungen

DPX	DNA-Protein Cross links
KWB (M) (K)	Konzentrationswirkungsbeziehung (-modell) (-kurve)
L	Leukämien
LM	lympho-hämatopoietische maligne Erkrankung
ML	myeloische Leukämie
NHC	Nasenhöhlenkarzinom
NPC	Nasopharynxkarzinom
PY(s)	Personenjahr(e)
RR	relatives Risiko
SMR(s)	Standard-Mortalitätsrate(n)
TWA	<i>time-weighted average formaldehyde exposure intensity</i>

1 Fragestellung

Die Neubewertung des kanzerogenen Risikos von Formaldehyd der International Agency for Research on Cancer (IARC) im Jahr 2004 hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zum Anlass genommen, eine Neubewertung des kanzerogenen Risikos von Formaldehyd unter Berücksichtigung verschiedener Expositionswege in einem Fachgespräch zu diskutieren, wobei auch mögliche Konsequenzen hinsichtlich eines vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes zur Diskussion stehen.

Die durch die IARC getroffene höhere Einstufung von Formaldehyd als Humankarzinogen (*carcinogenic to humans, group 1*) beruht wesentlich auf den Ergebnissen neuerer großer (berufs-) epidemiologischer Kohortenstudien. In Rahmen dieser Studien wurden in den vergangenen zwei Jahren Daten vorgelegt, die Rückschlüsse auf das Vorliegen von Konzentrationswirkungsbeziehungen (KWB) gestatten und die somit für den Teilschritt der Gefährdungscharakterisierung (*hazard characterization*) innerhalb einer Risikobewertung (*risk assessment*) grundsätzliche Bedeutung haben.

Nachfolgend soll im Rahmen des Themas "Bewertung neuer epidemiologischer Studien – Konzentrations-Wirkungsbeziehungen (KWB) beim Formaldehyd" untersucht werden, ob

- 1.1 zur Risikobeurteilung des Formaldehyd ausreichend valide Daten zur Ableitung einer KWB für den Menschen vorliegen bzw. wie die vorliegenden Daten dafür einzuschätzen sind,
- 1.2 aus den vorliegenden Daten eine Extrapolation zu niedrigen für die Bevölkerung relevanten Expositionskonzentrationen möglich ist,
- 1.3 unter Berücksichtigung der quantitativen Ergebnisse der neueren Studien ein Grenzwert für Unbedenklichkeit ableitbar ist und, wenn ja, wie er sich zu bisherigen Grenzwerten verhält.

2 Vorgehensweise

Für die Risikobewertung des Formaldehyds liegen Ergebnisse und Informationen aus verschiedenartigen Untersuchungen vor: aus *in vitro* Experimenten, aus Tierexperimenten und aus Studien am Menschen (d.h. epidemiologische Studien). Diese Ergebnisse wurden in der Vergangenheit von verschiedenen Organisationen aufgegriffen, diskutiert und zusammengefasst, u.a. von der IARC, der U.S. EPA, der WHO-IPCS, und auch der MAK-Kommission der DFG in Deutschland. Dabei ist zu beachten, dass diese Organisationen und Gremien sich jeweils mit unterschiedlichen Fragestellungen befassten. So ist z.B. das Ziel der IARC nicht die Durchführung einer Risikobewertung im Sinne der vier Stufen von Gefährdungsidentifikation (*hazard identification*), Expositionsbeurteilung (*exposure assessment*), Gefährdungscharakterisierung (*hazard characterization*) und Risikocharakterisierung (*risk characterization*). Die Bewertung der IARC beschränkt sich vielmehr auf den ersten Schritt der Gefährdungsidentifikation und es sind somit auch aus der Neubewertung der IARC aus dem Jahr 2004 keine Aussagen zur Niedrigdosisextrapolation bzw. zu Grenzwerten des Formaldehyds zu erwarten.

Zum Formaldehyd wurde bisher eine Reihe epidemiologischer Studien durchgeführt, die für eine Beurteilung des Risikos beim Menschen Information liefern. Diese Studien sind von unterschiedlicher methodischer Qualität. Grundsätzlich können epidemiologische Studien prospektiv oder retrospektiv geplant und durchgeführt werden. Bei retrospektiven Studien

unterscheidet man zwischen retrospektiv aufgearbeiteten Fallbeispielen (*case studies*), retrospektiven Fallkontrollstudien (*case-control studies*) und retrospektiven Kohortenstudien. Eine Spezialform ist die *nested case-control study*, welche innerhalb einer meist großen Fall-Kontrollstudie eine kleinere Kohortenstudie unterhält, die intensiv zeitlich beobachtet wird.

Prospektive Kohortenstudien und prospektive Interventionsstudien (z. B. randomisierte Studien) sind in der Risikobewertung von Chemikalien äußerst selten und liegen m. W. für den Formaldehyd nicht vor. Es ist offensichtlich, dass eine prospektive Kohortenstudie bessere Evidenz für den Kausalschluss des Vorliegens eines Zusammenhangs zwischen Exposition und Inzidenz liefert als eine retrospektive Studie. Letztere ist methodisch dadurch eingeschränkt, dass die untersuchten Personen meist selektiv aufgenommen und oft selektiv beobachtet und beurteilt werden, was zu einer Verzerrung des Ergebnisses (*selection bias*) führen kann. Eine besondere Gefahr für Verzerrung besteht dann, wenn die Beurteilung der Exposition retrospektiv unter Kenntnis der aufgetretenen Erkrankung erfolgt. Die retrospektive Kohortenstudie liefert, je nachdem wie verlässlich frühere Exposition erhoben und quantifiziert wird, in der Regel jedoch eine bessere Evidenz als eine Fall-Kontrollstudie, da dort oft nur grob zwischen "exponiert" und "nicht-exponiert" unterschieden und meist nur das Auftreten von wenigen ausgewählten Erkrankungen untersucht wird. Demgegenüber befaßt sich eine Kohortenstudie grundsätzlich mit dem Auftreten aller möglichen Krankheiten (meist verschlüsselt nach dem ICD System). Eine Zwischenstellung zwischen rein retrospektiven und rein prospektiven Studien nehmen solche Studien ein, in welchen eine Kohorte zu einem bestimmten Zeitpunkt zusammengestellt (z.B. nach bekannt werden einer Gesundheitsgefährdung) und anschließend viele Jahre beobachtet wird. Die Exposition liegt dabei im Wesentlichen in der Vergangenheit. Sie muss für eine Risikobewertung meist aus Akten und unter zu Hilfenahme des Erinnerungsvermögens Betroffener (Patienten, Angehörige, Firmenpersonal) rekonstruiert werden. Das Zielereignis der Untersuchung (das Auftreten von Krankheiten) liegt dann wenigstens für einen Teil der untersuchten Population in der Zukunft. In einer solchen retrospektiven Kohortenstudie mit prospektiver Wirkungsbeobachtung ist die Gefahr von Verzerrungen des Studienresultats um so geringer, je größer die Anzahl der Zielereignisse (Krebsfälle) ist, die erst nach dem Zeitpunkt des Zusammenstellens der Kohorte eintreten. Die Qualität einer KWB ist um so besser, je genauer und je valider eine, allerdings dann immer noch retrospektive, Bestimmung der Exposition möglich ist. Daraus folgt, dass die Definition der Kohorte, die Dauer der prospektiven Beobachtung, der Anteil prospektiv beobachteter Fälle (Inzidenzen, Todesfälle) und die Qualität der Expositionsbeurteilung und die Quantifizierung der Expositionshöhe entscheidend für die Qualität einer epidemiologischen Studie und damit auch für die Verlässlichkeit und Güte einer KWB ist.

Wünschenswert für die Aufstellung einer KWB ist die Kenntnis individueller Expositionshöhen. Diese "persönliche" Information kann dann mit dem individuellen Auftreten der Krankheit direkt in einem Konzentrationswirkungsmodell (KWM) gekoppelt werden. Unvollständige oder gar fehlende quantitative individuelle Expositionsmessungen mindern die Aussagequalität. Humanstudien zum Formaldehyd waren in der Vergangenheit nicht in der Lage individuelle quantitative Expositionswerte direkt in einem KWM auszuwerten. In der Regel wurde die individuelle Exposition abgeschätzt und danach Expositionsklassen gebildet, welche mit dem Auftreten von Krankheiten korreliert wurden. Es ist weiters zu bemerken, dass bisher fast ausschließlich krankheitsspezifische Sterberaten auf Vorliegen eines Zusammenhangs mit der Exposition untersucht wurden. Daten zur Inzidenz wurden wegen fehlender Krankheitsregister weit seltener ausgewertet. Trennschärfer als Gesamtinzidenz bzw. Gesamtmortalität ist jedoch die Auswertung der Zeit bis zum Auftreten einer Krankheit. Inzidenzraten oder krankheitsspezifischen Sterberaten werden dabei durch altersabhängige Inzidenzraten oder Mortalitätsraten ersetzt (Hazardfunktionen). Dieser Typus Studie fehlt beim Formaldehyd vollständig.

Das vorliegende Gutachten beschränkt sich im Wesentlichen auf eine Darstellung und Diskussion der zum Formaldehyd vorliegenden Kohortenstudien. Da diese meist erst in den 1980er Jahren mit einem Stichtag der Firmenzugehörigkeit in den 1960er Jahren aufgestellt wurden, können derzeit publizierte Studien noch keine endgültigen Aussagen über diese Populationen liefern. Endgültige und stabile Ergebnisse sind erst nach 2010 zu erwarten. Dieser Mangel ist bei der Interpretation der jetzt vorliegenden Ergebnisse zu bedenken.

Die unten identifizierten neueren Kohortenstudien wurden auf die Qualität der Beschreibung der Exposition (Konzentration) und auf Vorliegen quantitativer Ergebnisse hin untersucht. Bezüglich der Wirkung wurden diejenigen Tumorlokalisationen gesondert betrachtet, die entweder bei einem Vergleich mit einer Standardpopulation oder im internen Vergleich zwischen verschiedenen hoch exponierten Teilkohorten statistisch auffällig waren ($p < 0.05$ als Signifikanzschranke bzw. $p < 0.2$ als Warngrenze). Vorliegende Konzentrationswirkungsdaten wurden zusammengestellt und analysiert soweit dies auf Grund der in den Publikationen gelieferten Information möglich war. Die Ergebnisse der Trendtests (TREND) wurden aus den Originalarbeiten übernommen. Für die Leukämien und die Tumoren in den oberen Atemwegen einschließlich Nasopharynx und Nase wurde die Poisson Regression für eine kontinuierliche Konzentration (TREND kontin) mit SAS *genmod* durchgeführt, wobei die Mittelpunkte der Konzentrationskategorien als Konzentration im Regressionsmodell gewählt wurde. Im Anschluss daran wurden die so identifizierten Konzentrationswirkungsbeziehungen bewertet. Die p-Werte unseres Test auf Trend (TREND kontin) wurden mit dem SAS *genmod* Programm erhalten. Die benutzte Prozedur wurde mit einem Beispieldatensatz aus Breslow und Day (1980), Band II überprüft. Man muss hier anmerken, dass es für die Poisson Regression in SAS *genmod* eine Vielzahl von Varianten für einen Test auf Trend gibt, die zu unterschiedlichen p-Werten führen, die sich bis um einen Faktor 10 unterscheiden können.

Im Kontakt mit dem Hauptautor M. Hauptmann konnte inzwischen erfahren werden, welche Variante des Trendtests für H03 und H04 durchgeführt wurde:

Die Autoren haben in ihrer Rechnung, im Gegensatz zu der von uns vereinfachten, nach Geschlecht, ethnischer Herkunft, Alter und Kalenderzeit, wobei Alter und Kalenderzeit zeitabhängig waren, adjustiert. Eine mittlere Exposition wurde wie folgt berechnet: Aus den 'midpoints' des Zeitschemas aus Alter und Kalenderzeit wurde ein Zeitpunkt berechnet und die Exposition zu diesem Zeitpunkt ermittelt. Dann wurde über alle Arbeiter, die zu dieser Personenzeit beitragen, der Mittelwert über den so ermittelten Expositionswert errechnet, gewichtet mit der individuellen Personen-Zeit. Die Poisson-Regression wurde dann wie üblich eingesetzt ebenfalls mit einer stetigen Expositionsvariablen. Die Software war EPICURE und die Regression wurde mit dem Programm AMFIT durchgeführt

Wir haben in zwei Fällen eine Konzentrationswirkungskurve (Probit- und Logit Modell) an vorliegende Daten angepasst, um einen Eindruck zu bekommen, wie eine modellbasierte Extrapolation nach niedrigen Dosen durchgeführt werden könnte.

3 Bewertung der IARC

Zum Formaldehyd liegen bisher drei Bewertungen der International Agency for Research on Cancer (IARC) vor,

- IARC (1982)
- IARC (1995)
- IARC (2005),

wovon die beiden ersten als Monographie veröffentlicht sind. Das Ergebnis der jüngsten Beurteilung aus dem Jahr 2004 lag bei Anfertigung dieses Gutachtens noch nicht vor und ist deswegen nicht berücksichtigt. Es gibt dazu lediglich eine Pressemitteilung der IARC vom 15.6.2004 und eine Ankündigung in Lancet vom September 2004 (Cogliano et al., 2004). Seit kurzem gibt es im Internet (IARC 2005) die Zusammenfassung der Neubewertung der IARC, in der auf einzelne Studien Bezug genommen wird.

In ihrer Beurteilung aus dem Jahr 1995 stufte die IARC Formaldehyd als eine Substanz mit ausreichender (*sufficient*) Evidenz für Kanzerogenität bei Tieren und mit eingeschränkter (*limited*) Kanzerogenität beim Menschen ein. Daraus ergab sich die Gesamtbeurteilung als wahrscheinliches (*probable*) Kanzerogen für den Menschen (*group 2A*).

In ihrer neuen Beurteilung aus dem Jahr 2004 hat die IARC den Formaldehyd als Human-kanzerogen (*carcinogenic to humans, group 1*) ohne weitere Einschränkungen eingestuft. Dieser Wechsel wird begründet durch das Vorliegen neuer Informationen aus Studien an exponierten Personen, welche das Gewicht bereits vorhandener Evidenz erhöhen. Im Einzelnen stellt das Expertengremium der IARC fest, dass

- eine ausreichende kausale Evidenz für die Verursachung von Nasopharynxkrebs (NPC)
- eine starke aber für eine kausale Assoziation nicht ausreichende Evidenz für Leukämien und
- eine eingeschränkte kausale Evidenz für sinonasale Karzinome, d.h. Nasenhöhlenkrebs (NHC)

vorliegt.

Die nicht ausreichende Evidenz bei Leukämien wird u.a. damit begründet, dass es bei der derzeitigen Datenlage nicht möglich sei, den Induktionsmechanismus zu definieren. Ein Bedarf an weiterer Forschung zur Klärung dieses Sachverhalts wird festgestellt. Des Weiteren wird auf Einschränkungen der Studienergebnisse bei den Leukämien und auf das Fehlen einer Assoziation in einer der drei großen epidemiologischen Kohortenstudien hingewiesen.

Der Bericht von Cogliano et al. (2004) nennt im Zusammenhang mit den neuen Ergebnissen, die dieser Einstufung zu Grunde gelegt wurden,

- die US Industrie Kohorte von Hauptmann et al. (2004, 2003), im Folgenden H03 und H04 bezeichnet

und

- die US Kohorte der NIOSH von Pinkerton et al. (2004), im Folgenden P04 bezeichnet, und
- die UK Kohorte des MRC von Coggon et al. (2003), im Folgenden C03 bezeichnet.

Diese drei Studien (H03/04, P04, C03) und Ergebnisse aus fünf von sieben Fall-Kontrollstudien lieferten der IARC ausreichende Evidenz für NPC.

Die erhöhte Inzidenz von Leukämien in den beiden Studien H04 und P04, die allerdings in der Studie C03 nicht gesehen wurden, und die Ergebnisse einer erhöhten Leukämiemortalität in sechs von sieben Fall-Kontrollstudien bei Einbalsamierern, Leichenbestattern, Patholo-

gen und Anatomen wurden für die starke aber nicht ausreichende Evidenz für Leukämie herangezogen.

Schließlich werden die Ergebnisse verschiedener Fall-Kontrollstudien zur Assoziation zwischen Formaldehyd und sinonasalen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen für das Vorliegen einer eingeschränkten Evidenz für Nasenhöhlenkarzinom (NHC) herangezogen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass die drei genannten Studien (H04, P04 und C03) keine erhöhte Inzidenz (sprich Mortalität!) für Tumoren der Nasenhöhle berichteten. Die Induktion von Plattenepithelkarzinomen in der Nasenhöhle und eine ko-karzerogene Wirkung des Formaldehyds sind allerdings im Tiermodell der Ratte nachgewiesen.

Es ist zu betonen, dass alle drei oben genannten Studien keine echten Studien zur Inzidenz, sondern vielmehr Studien zur inzidenzspezifischen Gesamtmortalität sind.

4 Bewertung der MAK aus 2000

Der MAK-Wert des Formaldehyd wurde im Jahr 2000 (MAK 31. Lieferung 2000) auf 0.3 ml/m³, entsprechend 0.3 ppm, festgelegt und damit gegenüber dem MAK-Wert aus dem Jahr 1987 von 0.5 auf 0.3 ppm erniedrigt. Grund für die Erniedrigung waren neue Befunde zur mutagenen bzw. genotoxischen Schädigungen und zur lokalen Reizwirkung.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Bewertung kurz referiert, um in die Problematik der Daten und der Erstellung einer Konzentrationswirkungsbeziehung einzuführen.

4.1 Wirkung und Zielgrößen

Formaldehyd hat toxische (lokal reizende, akute, chronische) und genotoxische Eigenschaften. Studien an Probanden ergaben folgende Schwellenkonzentrationen:

für Geruchswahrnehmung	0.5 ppm,
für Augenirritationen	0.5-1 ppm,
für Nasen- und Rachenirritationen	1 ppm.

In Tierexperimenten wurden bei Kopf-Nasen-Exposition oder Ganzkörperexposition histopathologische Veränderungen wie

Hyperplasien,
Plattenepithelmetaplasien,
Dysplasien und
Tumoren.

in der Nase beobachtet.

Grenzwerte (in ppm) werden von der MAK wie folgt angegeben:

eitrige Rhinitis	1-2,
Nasenschleimhautläsion	1-2,
regenerative Hyperplasie	bis 6,
einfache Plattenepithelmetaplasie	bis 6,
dysplastische Metaplasie	> 6,
Veränderung der Riechschleimhaut	ca. 20,
Veränderung des Larynxepithels	ca. 20.

Untersuchungen beim Menschen zeigten ähnliche Schleimhautläsionen wie im Tierversuch ab 2 ppm. Berichtet wurden Verlust von Zilien und Umwandlung der Schleimhaut in Plattenepithelhyperplasien der Nasenschleimhaut, verhornende Plattenepithelmetaplasien, dysplastische Läsionen und atypische Plattenepithelmetaplasien.

4.2 Präneoplastisches Potential

Bei einer Risikobewertung des Formaldehyd wurde der Zellproliferation besondere Bedeutung beigemessen: „Die Entwicklung der histopathologischen Veränderungen geht einher mit gesteigerter Zellproliferation.“ Nach MAK (2000) ist

- (i) „bis 2 ppm die ohnehin niedrige Proliferationsrate des intakten respiratorischen Nasenepithels im Mittel eher erniedrigt“;
- (ii) ab 3 ppm eine konzentrationsabhängige erhöhte Zellproliferationsrate (für verschiedene Messmethoden und Zielgrößen) beschrieben;
- (iii) ab 6 ppm ein "deutlich überproportionaler Anstieg der Zellproliferation im Nasenepithel und der Inzidenz der Nasentumoren" zu beobachten.

Die Tumorfrequenz in bestimmten Lokalisationen der Nasenhöhle " korreliert gut mit der über die Größe der Zellpopulation (Anzahl der Zellen im entsprechenden Abschnitt des Nasenepithels) gewichteten Proliferationsrate dieser Lokalisationen.“ Die Erniedrigung der Zellproliferation im Dosisbereich bis 2 ppm gab Anlass zur Vermutung eines ‚adaptiven Response‘ bzw. des Vorliegens von Hormesis, zumindest was die Zellproliferation betrifft. Inhalationsstudien zur Zellproliferation im Nasenepithel (Tab. 1, MAK 2000) ließen einen NOAEL zwischen 1 ppm und 2 ppm als sehr wahrscheinlich erscheinen.

4.3 Tumorigenes Potential

DNA-Protein Cross links (DPX) werden nach MAK (2000) „als Korrelat für die biologisch wirksame Konzentration verwendet, als frühen und vergleichsweise empfindlichen Endpunkt für die genotoxischen Effekte.“ Allerdings erscheint „der Zusammenhang zwischen DPX und Mutagenität bisher nicht befriedigend geklärt. Formaldehyd könnte die Replikation stören, indem es Vernetzungen innerhalb oder zwischen den DNA-Strängen bildet oder Proteine an die DNA koppelt. Die Zahl der Mutationen hängt von der DNA-Syntheserate (Zellproliferationsrate) und der Verweilzeit der DPX ab.“

Die Ergebnisse einer Arbeit von Shaham et al. (1996), die DPX als Biomarker für Exposition gegenüber Formaldehyd vorschlugen, wurden von der MAK (2000) allerdings wegen „methodischer Mängel“ nicht berücksichtigt.

Es wird bei MAK (2000) in Richtung eines Schwellenwerts argumentiert, wenn festgestellt wird, dass die verfügbare Information im Einklang steht "mit der Vorstellung, dass es zu einem überproportionalen Anstieg der Formaldehyd-Konzentration in den Epithelzellen und dadurch bedingten toxischen Effekten erst dann kommt, wenn die physiologischen Abwehrmechanismen im Zielorgan Nase bzw. den betroffenen Zielepithelien überfordert sind." Dies wäre "bei der Ratte bei chronischer Exposition gegenüber Formaldehyd ab 2 ml/m³ der Fall“.

Weiters wird ein tumorigenes Potential des Formaldehyd im Modell der Zwei-Stufen Kanzerogenese (Initiations-Promotionsmodell) diskutiert, wobei „durch Toxizität ausgelöste regenerative Zellproliferation und histopathologische Veränderungen, insbesondere Hyper-, Meta- und Dysplasien“ der Stufe der Initiation und (zyto-)toxische Effekte der Promotionsstufe zugeschlagen werden. Es wird jedoch auch ein Einfluss der Zellproliferation auf die Progressi-

onsphase (also das Anwachsen eines Tumors nach Entstehung der ersten malignen Zelle) nicht ausgeschlossen. Offen bleibt, ob die erhöhte Proliferation Voraussetzung für eine Fixierung des DNA-Schadens ist, oder ob "initiierte" Zellen unter diesen Bedingungen einen Wachstumsvorteil erlangen, d.h. "promoviert" werden. Das Modell der Zwei-Stufen Kanzerogenese wird in den Arbeiten von Conolly und Mitarbeitern (Conolly et al., 2004) auf Tierversuchsdaten angewendet und es werden auf dieser Grundlage Grenzwerte berechnet. Es wird auf eine CIIT Studie aus dem Jahr 1999 hingewiesen, die zu dem Expositionswert von 0.3 ppm x 8 h x 40 Jahre ein zusätzliches Krebsrisiko (additional?) auf $1.3 \cdot 10^{-8} = 0.0013 \cdot 10^{-6}$ für Nichtraucher und $0.038 \cdot 10^{-6}$ für Raucher schätzte. Diese Auswertungen benutzen ausschließlich tierexperimentelle Daten und sind nicht Gegenstand dieses Gutachtens.

Tabelle 1: Ergebnisse von Dosis-Wirkungsexperimenten nach Inhalation bei der Ratte zusammengestellt aus MAK (2000)

Konzentration (ppm)	Tumoren Plattenepithelkarzinome	Adenome
0	0/232 (K)	1/232
0	2/134 (F)	
0	0/90 (M)	
0.7	0/90 (M)	
1	0/20 (W)	
1	0/100 (Z)	
1	0/25 (Wi)	
1	0/20 (Ra)	
2	0/236 (K)	8/232
2	0/90 (M)	
2	0/36 (M)	
4		
5.6	2/235 (K)	6/235
6	1/90 (M)	
10	2/132 (F)	
10	29/90 (M)	
14.3	103/232 (K)	5/232
14.2	10/100 (A)	
15	69/147 (M)	
20	10/132 (F)	

Eine Zusammenstellung der Tumorinzidenz von Plattenepithelkarzinomen nach Inhalation von Tierversuchen an der Ratte von

Kerns et al. (1983) (K)
Feron et al. (1988) (F)
Monticello et al. (1996), (1991) (M)
Albert et al. (1982) (A)
Woutersen et al. (1987) (W)
Zwart et al. (1988) (Z)
Willmer et al. (1989) (Wi)
Rusch et al. (1983) (R)

liefert einen Eindruck einer möglichen KWB über einen größeren Dosisbereich (Tabelle 1). Diese Tierexperimente zeigten erst ab einer Konzentration von 5ppm Tumoren, wobei aber der beschränkten Anzahl von Tieren pro Konzentrationsgruppe Rechnung zu tragen ist. An diese Daten wurden (unterstützt durch Frau Dr. Kopp-Schneider, DKFZ) als Standard-Konzentrationswirkungsmodell das Probit- und das Logitmodell angepaßt. Beide Modelle lieferten eine fast identische Kurvenanpassung und ähnlich Risikoschätzungen (Abbildung 1). Allerdings ist die Anpassung im hohen Dosisbereich absolut ungenügend, da die verschiedenen Experimente sehr unterschiedliche Tumorraten aufwiesen und somit die Konzentrationswirkungskurve vor allem in den hohen Konzentrationen zwischen den experimentellen Daten lag. Im unteren Konzentrationsbereich war die Anpassung unauffällig und sie widerspricht dort nicht einer approximativ linearen KWB. Mit dieser Auswertung soll demonstriert werden, dass Konzentrationswirkungsbeziehungen grundsätzlich ableitbar sind, dass aber die Heterogenität der Ergebnisse ebenso Probleme aufwirft wie die Modellwahl, die bekanntlich im Extrapolationsbereich für um Größenordnungen variierende Grenzwerte verantwortlich ist. Im vorliegenden Fall wurden keine weiteren Modelle (z.B. Weibull Modell) angepasst, da die Daten dafür zu heterogen scheinen.

4.4 Studien zur Humanwirkung

Die MAK-Bewertung stützt sich bei der Bewertung der Humankanzerogenität wesentlich auf die Auswertung von Paustenbach et al. (1997). Es handelt sich dabei um eine umfassende narrative Übersicht aller bis dahin bekannten Studien. Unter dem Begriff ‚Probandenstudien‘ fasst die MAK (2000) die Ergebnisse von 11 Studien an insgesamt 340 Personen zusammen.

Als kritische Parameter werden meist

Geruchswahrnehmung,
Augenirritation und
Nasen- und Rachenirritation

untersucht. Es handelt sich dabei um subjektive Zielgrößen, die methodisch optimal nur durch eine aufwändige Methodik (placebo-kontrollierte Doppelblindstudie) valide geprüft werden können. Nach Paustenbach et al. (1997) sind bei einer Arbeitsplatzkonzentration von 0.3 ml/m^3 über 8 Stunden nahezu alle Arbeiter vor Augenirritation geschützt sind. Dieser Wert wurde von der MAK(2000) als Grenzwert für diesen kritischen Endpunkt übernommen.

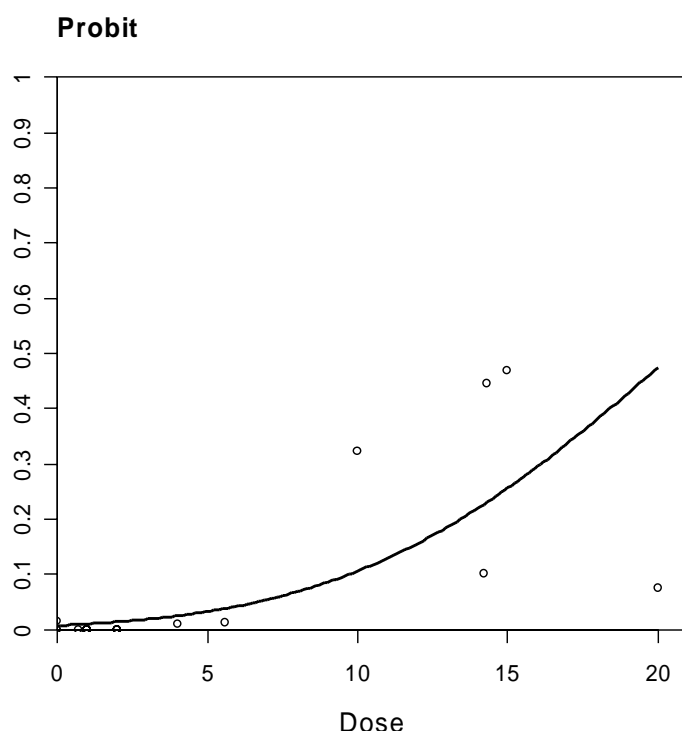
4.5 Studien mit Exposition am Arbeitsplatz

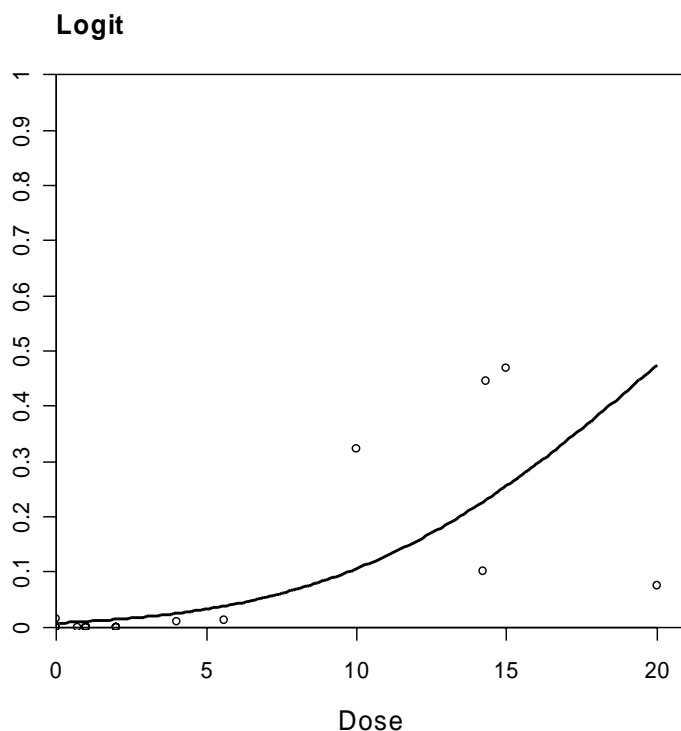
Berufsepidemiologische Studien befassten sich vor allem mit der Irritationswirkung und mit (histo-)pathologischen Veränderung von Atemwegparametern. Die MAK (2000) führt aus, dass „Personen, die in der Anatomie gegenüber Balsamierungsflüssigkeiten und darin enthaltenem Formaldehyd exponiert waren, über Irritationen von Augen, Nase, Rachenraum und Atemwegen berichteten.“ Atemwegparameter, z. B. Verringerung des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1) oder der forcierten Vitalkapazität (FVC) waren verändert, wenn die Konzentrationen zwischen 0.04 bis 4.45 ppm und die Expositionsdauer zwischen 2 bis 3 Stunden pro Tag lag (Tabelle 3, MAK 2000).

Irritationen an Augen und Nase sowie Husten und trockene Kehle waren im Vergleich zur Hintergrundbelastung (0.05 ppm) bei Konzentrationen im mittleren (0.4-1.0 ppm) und hohen (1.0-3.0 ppm) Bereich vermehrt. Tabelle 2 zeigt die geschätzten Expositionsbereiche und die Fallzahlen dieser Studien. Die histologischen Veränderungen wurden mittels eines Scores zwischen 0 und 8 gradiert.

Parallele Ko-Exposition gegenüber Holzstaub und Tabakrauchen sind ebenso 'Confounder' wie Alter. Die MAK kommt zur Schlussfolgerung dass eine „klare quantitative Aussage, ab welchen Expositionskonzentrationen und bei welchen Spitzenexpositionen es zu den übereinstimmend berichteten histopathologischen Läsionen der Nase bei Formaldehyd-exponierten Arbeitern kommt, nicht möglich“ ist, und dass eine „Auswertung von 30 Publikationen zur Epidemiologie der kanzerogenen Wirkung von Formaldehyd-Exponierten keinen eindeutigen Hinweis auf eine kanzerogene Wirkung beim Menschen (McLaughlin, 1994) ergeben habe. Diese Schlussfolgerung deckt sich weitgehend mit der Metaanalyse von 47 epidemiologischen Studien von Collins et al. (1997).

Abbildung 1: Summarische Zusammenfassung der Daten aus Tabelle 1 in einer Probit bzw. Logit Modell Anpassung. Dosis in ppm.





Grundsätzlich stellt die MAK (2000) fest, dass Formaldehyd ein potentielles Keimzellmutagen in Nagetieren ist, das dann mutagene Wirkungen erzielt, wenn es in ausreichender Menge das Zielorgan und die Zielstruktur erreicht, wobei allerdings bei begrenzten exogenen Formaldehyd-Belastungen, welche die endogene Bioverfügbarkeit von Formaldehyd nicht signifikant erhöhen, nicht von einer mutagenen Wirkung auf die Keimzellen auszugehen sei.

4.6 Dosiswirkungsbewertung der MAK

In ihrer zusammenfassenden Bewertung bleibt die MAK (2000) deskriptiv indem sie feststellt „dass die Dosis-Wirkungsbeziehungen aller untersuchten Endpunkte wie Nasenepithelschädigung, Zellproliferation, Tumorzinzidenz und auch der DNA-Protein-Crosslink(DPX)-Bildung bei niedrigen Expositionen sehr flach verlaufen und bei höheren Expositionen steil ansteigen. Mit Ausnahme der DPX-Bildung, sind aus den Studien Konzentrationen ohne Effekte abzuleiten.“

Als kritischer Endpunkt für die Risikobewertung wird die Zellproliferation als Folge der Irritationswirkung auf den oberen Atemtrakt gewählt. Wegen fehlender Daten wurde als sensitiver Endpunkt (und als Surrogat für einen kritischen) die Augenirritation gewählt und der Wert von 0.3 ppm der Paustenbach et al. (1997) Auswertung übernommen.

Tabelle 2: Studien mit histologischer Untersuchung der Nasenschleimhaut zusammengestellt aus MAK (2000)

Betrieb	geschätzte Exposition ppm (mg/m ³)	Anzahl untersuchter Mitarbeiter
Leimerzeugung	0.05-0.5	70
5 Möbelfabriken		100
<i>Büro-Kontrolle</i>	<i>0.09-0.17</i>	36
2 Pressspanbetriebe	0.1-5.0	75
Laminierbetrieb		
<i>Kontrollgruppe</i>		25
Leimherstellung	0.5-2.0 (und mehr)	37
<i>Kontrollgruppe</i>		37
Papierveredelung	0.02-2.0 (bis 9)	42
<i>Kontrollgruppe</i>		14
Technische Filze	1.5-5.3	18
<i>Kontrollgruppe</i>		120

5 Epidemiologische Studien an Beschäftigungskohorten

In diesem Abschnitt werden die drei großen berufsepidemiologischen Kohorten

Hauptmann et al. (2003, 2004)	n = 25 619
H03, H04	
Pinkerton et al. (2004)	n = 11 039
P04	
Coggon et al. (2003)	n = 14 014
C03	

und ihre Ergebnisse besprochen, wobei der Schwerpunkt auf den Konzentrationswirkungsdaten liegt. Alle drei Kohorten wurden erst kürzlich nach einem weiteren 'follow-up' neu ausgewertet, wobei die Autoren auf früher erhaltene Ergebnisse meist Bezug nehmen. Diese aus den Jahren 2003-2004 vorliegenden Ergebnisse haben im Gegensatz zu den Vorläuferpublikationen eine wesentlich größere Datenbasis (deutliche Zunahme der eingebrachten Personenjahre (PYs)) und werden im vorliegenden Gutachten analysiert.

5.1 Hypothesenbildung

Aus methodischer Sicht ist anzumerken, dass wie bei den Vorläuferauswertungen bei diesen neuen Auswertungen eine explizite Hypothesenbildung fehlt. Bis zu einem gewissen Grad kann man jedoch eine implizite Hypothesenbildung aus vorhandenem Vorwissen unterstellen. So formulierte die Vorläufer-Studie von Blair et al. (1986) implizit als Hypothesen der NCI-Kohorte Fragen zu

nasalen Tumoren	auf Grund der Ergebnisse aus Tierversuchen
Leukämien, Hirntumoren	auf Grund von epidemiologischen Studien
Lungentumoren	aus den Jahren 1983-1984
Mundhöhle und Pharynx	Stayner et al, 1983; Liebling et al., 1984; Consensus Workshop, 1984)
Leukämien im Engeren	auf Grund von epidemiologischen Studien wie z.B. Walrath und Fraumeni (1983, 1984); Harrington und Shannon (1975); Harrington und Oakes (1984); Stroup et al. (1984)

Ein Problem der Beurteilung des Auftretens von Tumoren der Nase, der Nasenhöhle oder des Nasopharynx ist ihre Seltenheit. Nach Blair et al. (1986) beläuft sich die altersadjustierte Mortalität in den USA auf 4/Million bei Männern und auf 2/Million bei Frauen. Die NCI Studie kann mit sinnvoller Macht (80%) lediglich eine SMR von 4 und mehr entdecken. Die Situation ist besser bei häufigeren Tumoren wie Lungentumoren (SMR=1.2) und Hodgkintumoren (SMR=1.7).

Blair et al. (1986) fanden in einer Vorläuferstudie zu H03/H04 eine erhöhte Mortalität an Nasopharynxtumoren, vgl. nachstehende Texttabelle, in der die Anzahlen aus der Neuauswertung von H04 den alten Daten gegenübergestellt sind.

<i>kumul. Exposition</i>	<i>n-alt (1986)</i>	<i>n-neu in H04</i>	<i>kumul. Exposition</i>
0	1	2	0
bis 0.5	2	3	bis 1.5
0.5 bis 5.5	2	1	1.5 - 5.5
≥ 5.5	2	3	≥ 5.5
	---	---	
	7	9	

Danach hat sich die Mortalität von 7 auf 9 Fälle erhöht ohne dass die KWB qualitativ stringenter wurde. In einer Folgeauswertung derselben Daten gingen Blair et al. (1990) speziell der Frage einer erhöhten Inzidenz bei Lungentumoren nach. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Formaldehydexposition und einer erhöhte Mortalität festgestellt. Es wurde allerdings vermutet, dass die insgesamt erhöhte Mortalität an Lungentumoren auf die Exposition gegenüber Phenolen, Holzstaub oder anderen Substanzen zurückgeführt werden könne.

In den vorliegenden drei Studien werden berufsepidemiologische Kohorten mit einer explorativen Zielsetzung ausgewertet, um etwaig vorhandene Wirkungen des Formaldehyd auf den Gesamtorganismus und das Auftreten jedweder Krankheiten zu entdecken. Sie sind also nicht per Design hypothesenorientiert. Damit ist eine formale konfirmatorische Interpretation der erhaltenen statistischen Signifikanzen schwierig. Auf der anderen Seite ist eine formale Adjustierung wegen Multiplizitäten in den Auswertungen (Korrektur auf multiple Vergleiche) nicht angezeigt, da diese Multiplizität selbst nicht quantifizierbar ist (Wie viele Vergleiche wurden gemacht, wie viele sind berichtet?) und ihre formale Durchführung vorhandene wahre Effekte verdecken könnte.

Das Design einer prospektiven Kohortestudie mit sequentiellen Auswertungen erlaubt die Bildung einer Mehrzahl von Hypothesen sowohl zu jedem Auswertzeitpunkt als auch von Auswertung zu Auswertung und es ist dann bekanntermaßen sehr schwierig, alle Aussagen bezüglich ihrer Wertigkeit formal statistisch korrekt einzuschätzen.

Aus der bisherigen Diskussion der Risiken des Formaldehyds kann aber angenommen werden, dass zu den zunächst im Vordergrund stehenden zwei Hypothesen, nämlich die

Hypothese einer Kanzerogenität in der Nasenhöhle

und davon abgeleitet die

Hypothese einer Kanzerogenität in den umgebenden Organen bis zu den oberen Atemwegen evt. einschließlich Lunge

in den 1980er Jahren die

Hypothese einer Kanzerogenität bez. Leukämie

hinzukam. Die beiden ersten Hypothesen waren wesentlich durch die Ergebnisse aus Tierversuchen (siehe Abschnitt 4) motiviert. Hypothesen der Kanzerogenität in der Lunge, dem Verdauungstrakt und im hämatopoietischen System waren früher weniger explizit formuliert, treten aber nach den neuen Studienergebnissen in den Vordergrund.

Die Vorläuferstudie der H04 Studie (Blair et al. 1986; 1990) stellte Hodgkin, Lunge, Prostata, Mundhöhle, Pharynx (mit Teilindikationen Nasopharynx und Oropharynx), Hirn und Leukämie in ihren Abstracts heraus. Diese Lokalisationen könnten somit als Hypothesen für H04 und H03 angesehen werden. Eine Validierung in einer 'follow-up' Studie ist aber sehr schwer, da stets die gleiche Population betrachtet wird. Eine Validierung über die Studien hinweg (Hypothese der einen Studie geprüft an den Daten der anderen) ist natürlich möglich, setzt aber für eine statistische Schlussfolgerung eine homogene Grundpopulation voraus, aus der die Berufskohorten ausgewählt werden. Dies kann im vorliegenden Fall nicht angenommen werden (verschiedene Länder und Berufszweige, Berufswahl, Auswahl durch die Firmen etc). Dies relativiert auch einen methodischen Ansatz der Risikobewertung, welcher auf Konsistenz der Ergebnisse aus verschiedenen Studien abhebt, insbesondere dann wenn sich Berufskohorte und Exposition sehr deutlich unterscheiden.

5.2 Hauptmann et al. (2003) (H03) - NCI Studie

Die H03-Studie ist eine Folgeauswertung der Studie von Blair et al. (1986) nach weiteren 15 Jahren Nachbeobachtung. Es wurden insgesamt 25 619 Arbeiter in einer Kohortenstudie retrospektiv rekrutiert und ab 1980 prospektiv beobachtet. Kurz zum zeitlichen Ablauf:

1934	Beginn der Definition der Kohorte (erste Firma aufgenommen bzw. vollständige Firmenunterlagen)
1958	Ende der Definition der Kohorte (letzte Firma aufgenommen)
31.12.1965	Stichtag für Ende der Beschäftigung
31.12.1979	Stichtag für Auswertung (1. Studie), 4 349 Todesfälle;

Kontakt zu den Personen erfolgt direkt oder über Sozialversicherung, Krankenkassen, Militär veteranenverwaltung, Banken, Automobilzulassung, Telefonbuch

31.12.1994 Stichtag für Auswertung (2. Studie), 4 137 weiterer Todesfälle; kein direkter Kontakt, Sterberegister beim CDC, kein aktiver Nachweis des Vitalstatus.

Expositionsbeurteilung in der H03 und H04 Studie

Unter allen drei Studien ist die Exposition in der NCI-Kohorte am ausführlichsten und umfangreichsten beschrieben. Sie hebt sich damit, zumindest was die Publikation der Methodik betrifft, qualitativ deutlich von den beiden anderen Studien ab. Die Exposition gegenüber Formaldehyd wurde aus der Beschäftigungsgeschichte eines jeden Arbeiters abgeschätzt unter Zuhilfenahme von Informationen zu Berufs/Beschäftigungsverhältnissen, aufgetragenen Arbeiten, Firmenbesuchen durch Aufsichtspersonal (*industrial hygienists*), Rücksprache mit Arbeitern und Firmenleitung und Monitoringdaten am Arbeitsplatz. Diese Expositionsdaten (*job x exposure matrix*) wurden in früheren Arbeiten beschrieben (Stewart et al. 1986, 1987). Es lag keine Information über eine möglicherweise nach 1980 aufgetretene Exposition vor. Expositionshöhe wird bestimmt aus der Dauer der täglichen Arbeitszeit von 8 Stunden und der dem jeweiligen Arbeitsbereich zugeordneten Formaldehyd-Konzentration am Arbeitsplatz (*time-weighted average formaldehyde exposure intensity: TWA*). Vier verschiedene Expositionsvariablen wurden sowohl in H03 als auch in H04 benutzt:

- A: mittlere Konzentration
- B: Spitzenkonzentration
- C: kumulative Konzentration
- D: Expositionsdauer

und berichtet. Im Einzelnen wurde die Expositionshöhe quantifiziert durch personenbezogene Information

- zur betrieblichen Stellung (*job*)
- zum Arbeitsbereich (*zone*)
- zur Arbeitsaufgabe (*task*)

und aus betrieblichen Informationen zu

- Produktion
- Arbeitsplatz Hygiene, Messungen am Arbeitsplatz
- Monitoring
- Review z.B. durch Aufsichtspersonal.

Daraus wurde mittels eines Fragebogens (*Job Exposure Questionnaire*) die Exposition berechnet und klassifiziert (Einheit: ppm):

- Spuren
- < 0.1
- 0.1 – 0.5
- 0.51 – 1.9
- ≥ 2.0
- unknown (siehe Stewart et al., 1986)

Des Weiteren wurde eine mittlere Intensität in die Klassen (Einheit: ppm)

- < 0.1
- 0.1 – 0.4
- 0.5 – 0.9
- ≥ 1.0

eingeteilt.

Als Spitzenexposition (*peak exposure*) wurde eine kurzzeitige Exposition von i.a. nicht mehr als 15 Minuten definiert, welche über dem zeitlich gemittelten 8-Stundenwert (TWA-Wert) lag. Diese Spitzenexposition wurde vom Aufsichtspersonal unter Heranziehung der Arbeitsaufgaben geschätzt. Die Höhe einer solchen Spitzenexposition wurde in H03 in 4 Klassen unterteilt (Einheit: ppm):

- keine
- 0.1-1.9
- 2.0-3.9
- ≥ 4

Das Verfahren ist in Stewart et al. (1986, 1987) ausführlich beschrieben.

Zu einer kritischen Diskussion der Spitzenexposition sei auf Marsh und Youk (2004) verwiesen. Zur Rolle von Spitzenexpositionen und ihrer erhöhten Gefährlichkeit siehe auch Swenberg (1983). Die Spitzenexposition wurde für die H03 und H04 Studien allerdings in den folgenden fünf Klassen erhoben (Stewart et al., 1986):

- Keine
- 0-0.4
- 0.5-1.9
- 2.0-3.9
- ≥ 4

und von Collins und Lineker (2004) auch einmal in dieser Klassifikation ausgewertet.

Im Vergleich zur Einteilung in H03 wurde also in der unteren Dosisgruppe unterscheiden zwischen Spitzenwerten unter und solchen über 0.5 ppm. Damit hat die Studie H04 bei der Spitzenexposition auch eine andere Referenzgruppe als die Studie H03. Dieser Begriff der Spitzenexposition ist zu unterscheiden von dem in der Arbeitsmedizin gebräuchlichen Begriff einer zulässigen bzw nicht mehr zulässigen Überschreitung eines Grenzwertes oder dem Begriff der Spitzenbegrenzung. Es handelt sich um eine für diese Studien definierte Konzentrationsmetrik, die Personenjahre aus den Daten filtert, in denen speziell hohe Expositionen auftraten.

Eine Latenzzeit (*lag-time*) von 2 Jahren bis zum Auftreten eines Tumors wurde in H03 benutzt. Die Sensitivität der Ergebnisse für Latenzzeiten von 2 bis 20 Jahren wurde bestimmt.

Die Definition der Latenzzeit, vgl. z.B. Breslow & Day II, ist wichtig für die Berechnung der PYs. Dabei werden die Beschäftigten so lange mit ihren Jahren gezählt, wie sie exponiert waren. Abhängig von ihrem Expositionsstatus 'liefern' sie Personenjahre in diejenige Expositionsgruppe, in der sie jeweils tätig waren.

Es handelt sich bei diesem Design also um ein nach dem Datenformat einfaches in der Interpretation aber komplexeres Design, da eine Person zu verschiedenen Expositionsgruppen beitragen kann. Somit sind die Expositionsdaten im strengen Sinn keine Individualdaten. Sie unterscheiden sich damit z.B. von den Dioxin-exponierten Berufskohorten, für welche man individuelle Dosismetriken aus der Arbeitsgeschichte ableiten konnte. Für die soliden Tumoren in H04 wurde eine Latenzzeit von 15 Jahren benutzt.

Einzelbestandteile (*particulates*) d.h. festes Formaldehyd (paraform, trioxan), Harze, Schablonen oder Gussformen wurden als separate Expositionsquelle betrachtet. Sie wurden als Kovariablen in die Auswertung ebenso einbezogen wie das Tragen von Atemschutz, die Ko-Exposition gegenüber 11 anderen Substanzen und die Arbeit als Chemiker oder Laborant.

Die Expositionsdauer wurde quantifiziert als Personenjahre zwischen Eintritt in die Firma (zwischen 1934 und 1966) und Tod bzw. Überleben bis zum Stichtag 31.12.1994. Zur Dauer der Exposition wird darauf hingewiesen, dass für einen Einbezug dieser Variablen angenommen werden muss, dass die Expositionsrate in jedem Arbeitsbereich (job) über die Zeit konstant bliebe, was jedoch nicht zuträfe. Diese methodische Einschränkung bei der Nutzung der Expositionsdauer als Maß gilt sowohl für diese als auch für die beiden anderen Studien.

Insbesondere für den Vergleich der krebsspezifischen Mortalität mit einer Standardbevölkerung die Exposition wurde zunächst in die zwei Kategorien "exponiert" und "nicht exponiert" unterteilt. Dazu wurde in der Gruppe der an Krebs verstorbenen Personen die Verteilung der Expositionsintensität bestimmt (jeweils für die Dosismetriken A-D wie oben beschrieben) und aus dieser ein höheres Quantil als cut-off gewählt (*approximately 60% und 80%*), so dass ausreichende Anzahlen von Fällen in den Expositionsclassen waren. Diese Einteilung ist insofern kritisch als die ausreichende Anzahl (*sufficient number*) von der Population der Krebsfälle abhängt, die ausgewertet wird. Nicht exponiert waren 3201/25619 Personen (17% aller Arbeitsbereiche). Exponierte Personen zeigten TWA-Werte von 0.0-4.3 ppm (median 0.5) und kumulierte Werte von 0.0-107.4 ppm-Jahre.

Eine datenabhängige Wahl von cut-off Werten kann zu einer Verzerrung zu Gunsten eines positiven Ergebnisses führen und es wird i.a. eine Validierung der Wahl einer cut-off Schranke gefordert. Bei der Größe dieser Studie hätte dies durch eine Kreuzvalidierung (allerdings mit Aufwand) durchgeführt werden können (vgl. Abschnitt 7.4).

Bei den Expositionsvariablen mittlere Konzentration, Spitzenkonzentration, kumulierte Konzentration und Expositionsdauer (d.h. Metrik A-D) wurde als Referenzgruppe nicht die Gruppe der Nichtexponierten, sondern die Gruppe der am niedrigsten Exponierten gewählt. Dies ergibt als Referenzgruppen

Metrik A	0.1-0.4	Durchschnittsexposition (<i>average TWA</i>)
Metrik B	0.1-1.9	Spitzenexposition (<i>peak</i>)
Metrik C	0.1-1.4	summierte Exposition (<i>cumulative</i>)
Metrik D	0.1-4.9 Jahre	Expositionsdauer (<i>duration</i>)

Diese Wahl wird mit einer dadurch möglichen Minimierung des Einflusses von unbekanntem Confoundern begründet, da man annimmt, dass Nicht-Exponierte sich von Exponierten grundsätzlich unterscheiden z. B. bezüglich ihres sozioökonomischen Status. Diese Argumentation hat in der Kritik der Studie einige grundsätzliche Fragen aufgeworfen (vgl. 7.5). Diskussionswert ist auf jeden Fall die Wahl der Grenzen für die Niedrig-Exposition.

Standard-Mortalitätsraten (SMRs) wurden nach US Sterbetafeln bestimmt und zwar spezifisch für Geschlecht, Rasse, Alter und Kalenderjahr. Relative Risiken wurden mittels eines loglinearen Poisson-Regressionsmodells geschätzt, stratifiziert nach Geschlecht, Rasse, Gehalt und Kalenderjahr (5 Jahresintervall). Auch hierzu gab es Kritik bezüglich der Wahl der Standardpopulation. Dies ist allerdings eine Frage, die immer gestellt werden kann. Eine Diskussion dazu findet man in der Publikation von Coggon et al (2003). Da es sehr schwierig ist, die 'richtige' Kontrollgruppe festzulegen, sollte dieses Problem besser im Rahmen einer im Voraus geplanten Unsicherheitsanalyse abgewickelt werden. Teilweise scheint man in den drei Kohortenstudien so vorgegangen zu sein.

In die Studie wurden auch Fälle aufgenommen, die nur wenige Tage beobachtet wurden. Die Untersuchung ist auch nicht frei von Missklassifikationen, vgl. den Bericht über ein Tonsillenkarcinom, welches fälschlicherweise als Nasopharynxkarcinom klassifiziert wurde (H04, Seite 118, links). Nicht ganz nachvollziehbar wurde dieser Fall wie ursprünglich klassifiziert in der Analyse belassen.

Ergebnisse der H03 Studie

Die krebsspezifische Mortalität war 2099/25619.

Für die Beurteilung einer Konzentrationswirkungsbeziehung werden in H03 Daten zu malignen Erkrankungen des lympho-hämatopoietischen Systems berichtet (Tabelle 3). Mit der Spitzenexposition als Dosimetrik (**Tabelle 3 b**) zeigt sich ein statistisch signifikanter Trend sowohl bei den lympho-hämatopoietischen Erkrankungen insgesamt als auch in den Untergruppen der Leukämien und der darin enthaltenen weiteren Untergruppe der myeloischen Leukämie. Ein Anstieg bzw. Trend ist fast durchweg streng monoton, vgl. dazu das Verhältnis von Anzahl von Todesfällen und Personenjahre in Tabelle 3. Beispielhaft wurden für die myeloische Leukämie (ML) die relativen Risiken bezogen auf die niedrigste Expositionsklasse aus der H03 hier wiederholt. Unsere Rechnungen bestätigten die teilweise hohe statistische Signifikanz ($p < 0.0001$) des Trends für die vier ausgewählten Mortalitäten. Zieht man TWA als Dosimetrik zur Analyse heran, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Trend für die lympho-hämatopoietischen malignen Erkrankungen insgesamt ($p < 0.05$) und für M. Hodgkin ($p < 0.022$).

Es ist zu bemerken, dass wir die p-Werte aus H04 und H03 (*TREND*) bisher auf der Grundlage der Beschreibung in den Publikationen nicht reproduzieren konnten. Die p-Werte unseres Tests auf Trend (*TREND kontin*) wurden mit dem SAS *genmod* Programm erhalten. Die benutzte Prozedur wurde mit einem Beispieldatensatz aus Breslow und Day (1980), Band II überprüft. Es ist auch zu bemerken, dass es für die Poisson Regression in SAS *genmod* eine Vielzahl von Varianten für einen Test auf Trend gibt, die zu unterschiedlichen p-Werten führen, die sich bis um einen Faktor 10 unterscheiden können.

Im Kontakt mit dem Hauptautor M. Hauptmann der H03 und H04 konnten wir inzwischen erfahren, welche Variante des Trendtests durchgeführt wurde, vgl. Abschnitt 2. Offensichtlich hat die NCI- Gruppe den Trend für individuellere Daten und adjustiert nach einigen Einflußgrößen durchgeführt, welche für dieses Gutachten nicht herangezogen werden konnten. Eine Berücksichtigung solcher Variabilität und mögliches Confounding mag Ursache für die im Vergleich mit unseren p-Werten höheren (d.h. weniger signifikanten) p-Werte in den Publikationen H03/H04 sein. In der Tendenz gibt es aber keine sich widersprechenden Unterschiede zwischen beiden Auswertungen.

Tabelle 3: Ergebnisse zu den Leukämien der NCI Studie (H03), auszugsweise

Nachfolgend sind die Anzahlen der Todesfälle (d) und für ML auch die Schätzwerte des relativen Risikos (RR) (kursiv) getrennt für jede Expositionsklasse angegeben. Ergebnisse des Tests auf Trend (*TREND*) aus der Publikation H03 und nach eigenen Berechnungen mit der Konzentration als kontinuierliche Einflussgröße (*TREND kontin*) finden sich jeweils am Ende jeder Teiltabelle. Für weitere Information wird auf die Tabellen in H03 verwiesen. Mit "." sind die Mitten der Expositionsklassen (*midpoints*) beschrieben, die in unserer Trendanalyse (*TREND kontin*) benutzt wurden.

Dosis in ppm	Personenjahre	ML d (RR)	L d	LM d	Hodgkin d
(a)					
Metrik A: TWA:					
Zeitlich gewichteter Durchschnitt					
0 (keine)	135 396	2 (0.41)	4	17	1
„0.0“					
0.1-0.4	454 927	14 (1.00)	32	81	7
„0.25“					
0.5-0.9	139 628	5 (1.15)	16	42	8
„0.7“					
über 1	135 757	9 (2.49)	17	38	5
„1.5“					
TREND		<i>0.086</i>	<i>0.193</i>	0.05	0.022
(b)					
Metrik B:					
Spitzenexposition					
0 (keine)	135 396	2 (0.67)	4	17	1
„0.0“					
0.1-1.9	335 923	6 (1.00)	16	48	5
„1.0“					
2.0-3.9	194 468	8 (2.43)	20	49	7
„3.0“					
über 4	199 921	14 (3.46)	29	64	8
„4.5“					
TREND		<i>0.003</i>	<i>0.001</i>	0.002	0.014
TRENDkontin.		<i>0.0014</i>	<i><0.0001</i>	<i><0.0001</i>	0.021

ML: Myeloische Leukämie, ICD205
 L: Leukämien, ICD 204-207
 LM: lympho-hämatopoietische maligne Erkrankungen ICD 200-209
 Hodgkin: Morbus Hodgkin (201)

An diese Ergebnisse aus Tabelle 3 lassen sich versuchsweise nach einer Umrechnung der PY in fiktive Inzidenzen einfache KWB wie das Probit und das Logit Modell anpassen. Tabelle 4 zeigt das Vorgehen und Abbildung 2 die dazu gehörenden KWKs. Die daraus ableitbaren Risikowerte sind jedoch viel zu unsicher um für eine Risikobewertung benutzt werden zu können. Sie können allenfalls zur Planung weiterer Analysen hilfreich sein, da man Anhaltspunkte für Größenordnungen bekommt. Die Modelle sind *per definitionem* bei sehr niedrigen Dosen von linearen Extrapolationen kaum zu unterscheiden.

Tabelle 4: Konzentrationswirkungsdaten für Leukämie bei Spitzenexposition

umgewandelt für eine versuchsweise Konzentrationswirkungsanalyse zur Extrapolation nach niedrigen Konzentrationen. Es wurden dazu die PY durch die mittlere Anzahl von Jahren (35 Jahre) geteilt, die eine Person beschäftigt war, und daraus Raten ermittelt an welche eine Kurve angepasst wurde. Die Relative Effektrate bezieht den Effekt auf die Niedrigkonzentrationsklasse mit *midpoint* 1.0, vgl auch Tabelle 3 (b) die Spalte L.

Dosis (<i>midpoints</i>)	Anzahl Todesfälle d	Personenjahre PY	RR	PY/35	Effektrate (PY/35)/d	Relative Effektrate
0	4	135 396	0.78	3868	0.103	0.62
1.0	16	335 923	1.0	9598	0.167	1
3.0	20	194 486	2.04	5557	0.360	2.16
4.5	29	199 921	2.46	5712	0.508	3.04
		-----	-----			
Summe:		865 726		24 725		

5.2 Hauptmann et al. (2004) (H04)

In einer weiteren Arbeit untersuchen die gleichen Autoren ausgewählte (*selected*) solide Tumoren aus dem gleichen 'follow-up' wie H03. Es wurden im wesentlichen die gleichen Expositionsvariablen und Expositionsklassifikationen wie in H03 verwendet. Allerdings ergeben sich andere Anzahlen für die Personenjahre (deutlich geringer), da eine andere Latenzzeit verwandt wurde (15 Jahre an Stelle von 2 Jahren). Wie in H04 wurden die Personen zunächst in Exponierte und Nicht-Exponierte unterteilt, vgl. Stewart et al. (1986, 1987). Dabei zeigt sich lediglich beim Nasopharynxkarzinom (NPC) ein statistisch signifikanter Effekt: 8/456 634 zu 2/409 074 im Vergleich mit der US Standardbevölkerung (SMR = 2.10 (1.05-4.21) in einer Analyse mit dem CHI-Quadratetest (asymptotische Version). Allerdings kann dieser Effekt nicht als signifikant gesichert angesehen werden, da bei den kleinen Anzahlen von Todesfällen am NPC der exakte Test anzuwenden ist, dessen Ergebnis von den Autoren in der Form des 95% CI von 0.91-4.14 angegeben wird und somit den Wert 1 enthält. Der exakte p-Wert liegt also über 0.05 für diesen Vergleich mit einer Standardbevölkerung.

Tabelle 5 zeigt Konzentrationswirkungsergebnisse für die Lokalisation der Oberen Atemwege und für die darin enthaltenen Nasopharynxkarzinome (NPC) und Karzinome der Nase bzw. der Nasenhöhle. Dabei werden wie in Tabelle 3 die Ergebnisse der Trendtests aufgeführt.

Abbildung 2: Probit bzw. Logit Modell Anpassung and die Effektraten aus Tabelle 4. Dosis in ppm.

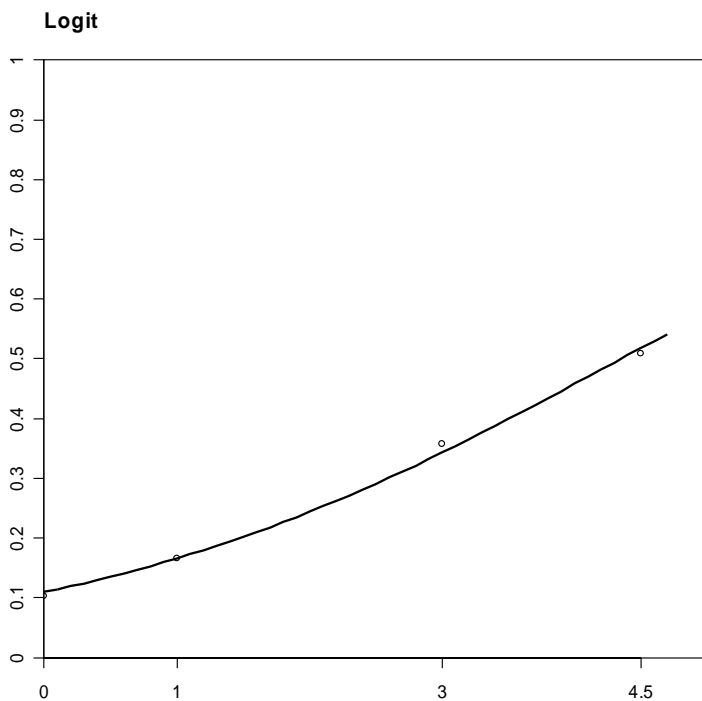
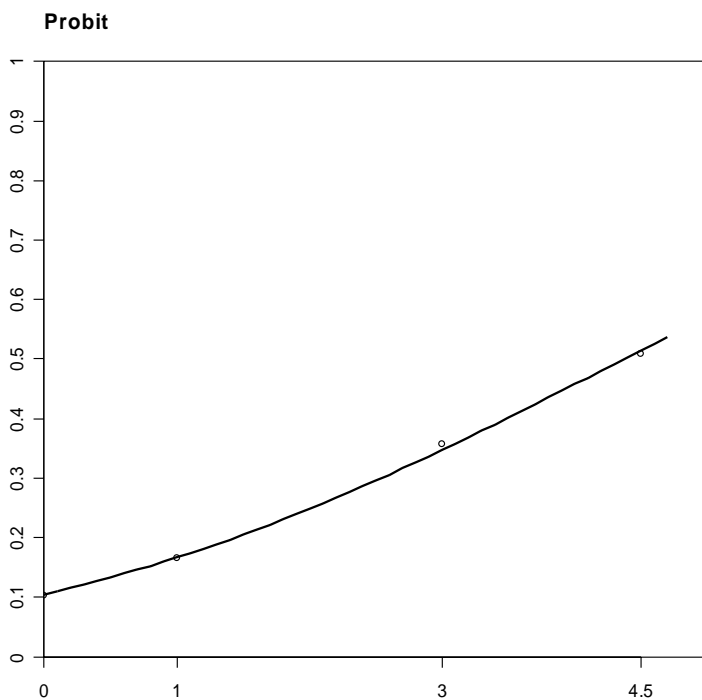


Tabelle 5: Konzentrationswirkungsdaten für solide Tumoren der oberen Atemwege und Ergebnisse des Test auf Vorliegen eines Trend

Nachfolgend sind die Anzahlen der Todesfälle (d) getrennt für jede Expositionsklasse angegeben. Teilweise sind in Tabelle 5B auch die Ergebnisse des Tests auf Trend (*TREND*) aus der Publikation H04 eingefügt. Zusätzlich wurde mittels eigenen Berechnungen ein Test auf Trend mit den aus den Tabellen der H04 vorliegenden Daten mit der Konzentration als kontinuierliche Einflussgröße durchgeführt, vgl Tab 3. Die Ergebnisse finden sich jeweils am Ende jeder Teiltabelle in der der Zeile (*TREND kontin.* Mit "." sind die Mitten der Expositionsklassen (*midpoints*) beschrieben, die in unserer Trendanalyse (*TREND kontin*) benutzt wurden. In Teil (b) ist für die Gesamtheit der Todesfälle an Karzinomen teilweise auch die Mortalitätsrate bezogen auf 100 000 angegeben. In Klammern die zugehörige ICD-Identifikation.

(a)								
Obere Atemwege								
Metrik A : Zeitlich gewichteter Durchschnitt (TWA)								
Konzentration	PY	Todesfälle an Tumoren / Karzinomen der/des						
		oberen Atemwege		Naso-pharynx	Nase	Nasopharynx und Nase		
		(142,144,145, 147,160,161)		(147)	(160)	(147, 160)		
		d		d		d		d
0	409 074	11		2		0		2
„0“								
0.1-0.5	279 992	18		0		2		2
„0.25“								
0.5-1.0	88 074	11		1		1		2
„0.75“								
≥ 1	88 568	15		6		0		6
„1.5“								
<i>TREND</i>		<i>p=0.12</i>		<i>p=0.07</i>		<i>n.s.</i>		
<i>TREND kontin</i>				<i>p=0.003</i>		<i>n.s.</i>		<i>p=0.0002</i>
(b)								
Obere Atemwege								
Metrik B: Spitzenexposition								
Konzentration	PY	Todesfälle an Tumoren / Karzinomen der/des						
		oberen Atemwege		Naso-pharynx	Nase	Nasopharynx und Nase		
		d	Rate x 100.000	d		d		d
0	409 074	11	2.68	2	0.48	0	2	0.48
“0”								
0.0-1.9	209 815	14	6.67	0		1	0.48	1
“1.0”								
2.0-3.9	121 729	12	9.86	0		1	0.82	1
“3.0”								
≥ 4	125 090	18	14.39	7	5.6	1	0.80	8
“4.5”								
<i>TREND</i>		<i>p=0.14</i>		<i>p<0.001</i>		<i>p=0.4</i>		
<i>TREND kontin</i>		<i>p<0.0001</i>		<i>p=0.0015</i>		<i>p=0.15</i>		<i>p<0.0004</i>

Mit der Spitzenexposition als Dosismetrik Tabelle 5 b) zeigt sich ein statistisch signifikanter Trend sowohl bei Todesfällen an Karzinomen der oberen Atemwege insgesamt als auch in der Untergruppe des NPC ($p < 0.001$ und $p < 0.0015$) in unseren Auswertungen. Für Karzinome der Nase (ICD 160) ist der Trend nicht statistisch signifikant ($p < 0.15$). In der Originalauswertung der H04 ist der Trend für das NPC statistisch gesichert ($p < 0.001$), nicht aber für die oberen Atemwege insgesamt ($p = 0.14$) und ebenfalls nicht für die Nase alleine ($p = 0.4$).

Benutzt man die Metrik des zeitlich gewichteten Durchschnitts (TWA), so sind die Trends vergleichbar wie bei den Leukämien wieder weniger ausgeprägt. Hier scheint lediglich noch das NPC deutlichere Effekte des Formaldehyds zu zeigen ($p = 0.07$ in H04 bzw $p = 0.003$ in unserer Auswertung). Offensichtlich steigen die Raten mit Ausnahme beim NPC monoton an, wenn man die Spitzenexpositionsmetrik heranzieht (Tabelle 5b).

Tabelle 6a zeigt Ergebnisse der Studie H04 zusammengefasst nach Vorliegen eines signifikanten Trends (xx: $p < 0.05$). Die Mortalität durch NPC ist dabei signifikant für Expositionsmetrik B und C. In Tabelle 6b sind zum Vergleich die Ergebnisse zu den Leukämien aus H04 entsprechend eingefügt. Beachte, dass Mundhöhle (*buccal cavity*) in H04 den Pharynx umfasst, im Gegensatz zur unten diskutierten Studie P04, wo dies nicht der Fall ist.

Tabelle 6: Ergebnis des Trendtest für alle PYs und/oder nur PYs der Exponierten

a) für solide Tumoren der H04 Studie, b) für Leukämien aus der H03 Studie

	Mittlere Exposition ppm	Spitzen Exposition ppm	Kumulierte Exposition ppm-Jahr	Dauer der Exposition Jahr	ICD
a) solide Tumoren					
Obere Atemwege	x	x	-	-	142, 144-7, 160-1
Mundhöhle	-	x	-	-	140-9
Mundschleimhaut	-	x	-	-	142
Nasopharynx	x	xx	xx	x	147
Nase und Nasenhöhle	-	-	-	-	160
Leber	-	x	-	-	155-6
Knochen	x	x	xx	-	170
Haut	-	x	-	-	172-3
Prostata	xx	x	x	-	185
b) Leukämien					
Lymphohämatopoietische	x-m	xx -m	x	-	200-9
M. Hodgkin	xx -m'	xx	xx	-	201
Leukämie	x	xx -m	x	-	204-207
Myeloische Leukämie	x-h	xx -h	x	-	205

x: $p < 0.2$

xx: $p < 0.05$

m: signifikant erhöhtes RR in der mittleren Expositionsgruppe und dann in der höchsten

m': nur in der mittleren

h: signifikant erhöhtes RR nur in der höchsten Expositionsgruppe

5.3 Pinkerton et al. (2004) (P04) - NIOSH Kohorte

Die Studie Pinkerton et al. (2004) betrachtet 11 039 Beschäftigte aus der Bekleidungsindustrie (59 Ausschlüsse) im 'follow-up' einer früheren Studie um weitere 16 Jahre bis zum Jahr 1998 und kann jetzt auf insgesamt 339 241 Personenjahre (PY) zugreifen. Diese zweite neuere Studie bezieht sich auf die von Stayner et al. (1988) untersuchte Population von damals 11030 Beschäftigten. Es sind also 9 weitere Fälle aufgenommen worden und die Datenbasis ist durch die höhere Anzahl von PY wesentlich verbessert. In der Vorläuferstudie aus dem Jahr 1988 war eine erhöhte krebspezifische Mortalität beobachtet worden für

- Mundhöhle (buccal cavity)
- Gallengang (biliary passages)
- Leber (liver)
- verschiedene lymphatische und hämatologische Lokalisationen.

Diese Vorläuferstudie war wiederum initiiert gewesen in Folge auffälliger Ergebnisse einer mit ihr überlappenden Untersuchung von Stayner et al. (1985). Dort waren erhöhte krebspezifische Mortalitäten beobachtet worden waren für

- Mundhöhle SMR 3.43
- Bindegewebe SMR 3.64
- Atemwege (trachea, bronchus, lung) SMR 1.14
- Pharynx SMR 1.13
- Gallenblase SMR 1.12
- Leukämie SMR 1.14
- Lymphatische Lokalisationen o. Leukämie SMR 1.70

Die Vorläuferstudie (Stayner et al., 1988) berichtet in ihrem Abstract über einen Zusammenhang zwischen Formaldehydexposition und der Mortalität an Tumoren in den oberen Atemwegen, Leukämien und anderen Neoplasien. Vergleicht man die beiden bisherigen Studienperioden so findet man diese Hypothesen in den berichteten SMRs nur bedingt bestätigt:

	1. Periode	2. Periode	Total
Mundhöhle	3.53	0	1.33
Mundhöhle + Pharynx	1.58	0.31	0.79
Leukämie	1.14	1.05	1.09
Andere lymphatische und hämatopoietische Tumoren	1.46	0.85	0.97
ALLE Tumoren	1.01	0.96	0.97

Für die Studie P04 wurde aus Firmenunterlagen (Personalakten) von 3 Bekleidungsfabriken, in welchen Hemden aus Formaldehyd-behandelten Stoffen angefertigt wurden, exponierte Personen ermittelt, die mindestens 3 Monate nach Einführung dieses Fertigungsverfahrens beschäftigt waren. Für eine Teilpopulation von 549 (*randomly selected employees*) wurde die persönliche Exposition abgeschätzt. Die mittlere 8-Stunden-"*time weighted average*" (TWA) Exposition variierte von Abteilung zu Abteilung und von Firma zu Firma mit einem geometrischen Mittel zwischen 0.09 und 0.20 ppm. Die beobachtete mittlere Exposition von 0.15 ppm lag niedriger als diejenigen in den Studien H04 und C03. Die Expositionsabschätzung erfolgte zwischen 1981 und 1984, und es wird von den Autoren angenommen, dass die tatsächliche Exposition der frühen Jahre unterschätzt ist. Es wurde keine Expositionsbestimmung in Form von TWA-Werten für alle Personen durchgeführt, sondern lediglich für die Teilpopulation der 549 Personen aus den Jahren 1981 bzw. 1984.

Tod bzw. Todesursache wurde aus Unterlagen der Social Security Association, Internal Revenue Services, National Death Index und KFZ-Stellen ermittelt. Todesscheine lagen nur für einige Personen vor. 1230 Personen waren nicht vollständig bezüglich ihrer Beschäftigungsgeschichte erfasst, da sie zum Zeitpunkt der Erhebung(1981 bzw. 1983) noch im Betrieb waren. Die Personen-Jahr (PY) Methode wurde angewendet und SMR berechnet. Zensierte Daten wurden auf den 31.12.1998 nachgezogen. Als

Expositionsmetrik wurde lediglich die Expositionsdauer (Jahre) in drei Klassen verwendet

- < 3 Jahre
- 3-9 Jahre
- ≥ 10 Jahre

In Untergruppenanalysen wurde zusätzlich nach Expositionsbeginn unterschieden:

- vor 1963
- 1963-1970
- nach 1970.

Als primär zu untersuchende Lokalisation für Effekte des Formaldehyds (Hypothesen) können für diese Studie P04-Studie

- Oberen Atemwege
- Leukämien
- Hirn

gelten (*the primary a priori outcomes of interest in this study were cancers of the upper respiratory tract. Leukemia and brain cancer were also a priori outcomes of interest*).

Die Auswertung konzentrierte sich auf Globalaussagen (*to evaluate the mortality experience*) zum Vorhandensein eines Effekts und man scheint an einer KWB erst in zweiter Linie interessiert gewesen zu sein. Tabelle 7 zeigt die wesentlichen Ergebnisse in Form von SMRs und ihren 95% CIs. In diesen angeführten Lokalisationen ist die SMR erhöht, allerdings ist diese Erhöhung in keinem Fall statistisch signifikant. Die Anzahl der Todesfälle an Leukämie ist mit d=24 ca. 1/3 so groß wie in der H03 Studie (d=39). Allerdings hat P04 auch weniger als halb so viele Personen untersucht; 339241 Personenjahren in P04 stehen 865626 (Faktor 2.6) Personenjahre der H03 gegenüber.

Tabelle 7: Tumorspezifische Mortalität in drei planmäßig untersuchten Tumorentitäten in P04: SMR und 95% CI

Lokalisation	SMR	Signifikanz	Anz. Todesfälle	ICD
Mundhöhle	1.33 0.36-3.41	n.s.	4	142-145
Hirn	1.09 0.66-1.71	n.s.	19	191-192
Leukämie	1.09 0.7-1.62	n.s.	24	204-208
ML	1.44 0.8-2.37	n.s.	15 (AML: 9, CML: 4)	205

Tabelle 8 zeigt die krebspezifische Sterberate bezogen auf die U.S. Bevölkerung. In keinem Fall waren diese signifikant auf dem Signifikanzniveau $p < 0.05$ bzw im 95% CI erhöht. Für eine Untergruppe langer Expositionsdauer und frühem Expositionsbeginn erhielten die Autoren bei der ML eine SMR von 2.43 (0.98-5.01), die jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant ist.

Tabelle 9 zeigt Ansätze einer KWB, wenn als Expositionsmetrik die Expositionsdauer in drei Klassen unterteilt wird.

5.4 Coggon et al. (2003) (C03) - MRC Studie

Die Studie von Coggon et al. (2003) aus Großbritannien ist eine Nachfolgestudie nach weiteren 11 Jahren der Auswertung von Gardner et al. (1993), die eine Zunahme von Lungentumoren gesehen hatten. Die jetzige Kohorte von 14 014 Beschäftigten aus 6 Fabriken wurde von 1984 von Acheson et al. (1984) beschrieben. Die Expositionsbeurteilung wurde an Hand der Personalakten ermittelt, wobei eine Einteilung in 5 Expositionsklassen:

Hintergrund	(< 0.1)
niedrig	(0.1 - 0.5)
mäßig	(0.6 – 2.0)
hoch	(> 2.0)
unbekannt	-

vorgenommen wurde, in Klammern die TWA-Werte.

Tabelle 8: Qualitatives Ergebnis im Vergleich zur Standardbevölkerung für alle Beschäftigten der P04 .

Keine statistisch ($p < 0.05$) erhöhte Mortalität.
Hervorgehoben sind die Ziel-Lokalisationen.

Tumorlokalisation	SMR	Anz.Todesfälle I	CD
Mundhöhle	1.33	4	142-5
Lunge	0.98	147	162
andere Atemwege	1.21	2	160,163-5
<i>enthält Nase und Nasenhöhle</i>			160
Männl. Geschlechtsorgane	1.74	13	185-7
Prostata	1.58	11	185
Hirn	1.08	19	191-2
Schilddrüse	1.16	2	193
Bindegewebe	1.57	7	171
andere unspez. Tumoren	1.19	54	194-9
Leukämie	1.09	24	204-8
ML	1.44	15	205
AML	1.34	9	
CML	1.39	4	
andere	2.15	1	
Pharynx	0.64	3	146-9
<i>enthält Nasopharynx</i>			147

Tabelle 9: Konzentrationswirkungsergebnisse im Vergleich zur Standardbevölkerung, wenn die Gruppe aller Beschäftigten nach Expositionsdauer oder nach Beginn der Exposition unterteilt wird

Keine statistisch ($p < 0.05$) erhöhte Mortalität in allen Lokalisationen

Tumorlokalisation	SMR	Anz.Todesfälle	ICD
Lunge	0.98	147	162
<3 Jahre	1.26	61	
3-9 Expos.	1.07	47	
≥ 10	0.67	39	
Leukämie	1.09	24	204-8
<3 Jahre	0.96	7	
3-9 Expos.	0.72	5	
≥ 10	1.53	12	
ML	1.44	15	205
<3 Jahre	0.83	3	
3-9 Expos.	1.26	4	
≥ 10	2.19	8	
weitere Untergruppen			
≥ 20 Jahre seit 1. Expos.	1.91	13	
1. Expos. vor 1963	1.61	11	

Die Zielgröße Mortalität wurde auf den 31.12.2000 bestimmt, wobei das NHSCR Register herangezogen wurde. SMRs wurden auf der Grundlage von PY berechnet. Startdatum für die Beobachtung der Kohorte war 1.1.1941. Die C04 Studie hat folgende Anzahlen von Untersuchten Personen (CD = bekannte Todesursache):

rekrutiert	14 014	
Follow-up Daten	13 865	
verstorben	5 185	5153 (CD)
am Leben	7 821	
loss of follow-up	859	

Die ursprünglichen Hypothesen der C03 Studie waren Tumoren im Nasenbereich auf Grund tierexperimenteller Daten.

In dieser Kohorte war die Gesamtsterberate (im Gegensatz zu den beiden US-Kohorten) gegenüber der Populationskontrolle leicht erhöht (SMR = 1.04 ; CI: 1.02-1.07). Die Gesamtsterberate an Krebs: SMR = 1.10 (1.04-1.16) war ebenfalls signifikant erhöht. Tabelle 10 zeigt diejenigen Tumorlokalisationen, für welche die krebspezifische Sterberate gegenüber der UK Bevölkerung (England und Wales) erhöht war, allerdings war dies statistisch signifikant auf dem Niveau 0.05 bzw im 95% CI, nur für diejenigen Tumorlokalisationen, für die in Tabelle 10 das 95% CI angegeben ist, d.h. Magen und Lunge. Signifikant erhöht war die krebspezifische Mortalität vor allem dann, wenn die Exposition weit zurück lag (" >20 "):

Magenkrebs	1.31	(1.11 – 1.54)
„> 20“	1.53	(1.17 – 1.95)
Lungenkrebs	1.22	(1.12 – 1.32)
„> 20“	1.58	(1.40 – 1.78)

Dies war nicht der Fall bei

Leukämie	0.91	(0.62 – 1.29)
„> 20“	0.71	(0.31 – 1.39)
Mundhöhle	1.28	(0.47 – 2.78)
„> 20“	1.32	(0.16 – 4.75)
Nase (incl sinus)	0.87	(0.11 – 3.14)
„> 20“	0.0	(0.0 – 4.64)

Tabelle 10: Qualitatives Ergebnis im Vergleich zur Standardbevölkerung .
Keine statistisch (p<0.05) erhöhte Mortalität außer wo ein 95% CI angegeben ist

Lokalisation	SMR	Anz.Todesfälle	ICD
Lippe	2.1	1	140
Mund	1.28	6	143-5
Pharynx	1.55	15	146-9
<i>enthält Nasopharynx</i>			<i>147</i>
Ösophagus	1.04	57	150
Magen	1.31 (1.11-1.54)*	150	151
Rektum	1.21	72	154
Larynx	1.07	14	161
Lunge	1.22 (1.12-1.32)	594	162
Knochen	1.73	6	170
Testis	1.21	5	186
Galle	1.17	61	188
Leukämie	0.91	31	204-8
Lunge	1.22 (1.12-1.32)	594	162
≥ 2 ppm	1.58 (1.40-1.78)	272	
vor 1965	1.61 (1.41-1.82)	243	

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse für Lungenkarzinome und Magenkarzinome in Abhängigkeit von der Konzentration. Die erhöhte Mortalität bei Magenkrebs wird von den Autoren als möglicherweise (*more likely*) durch Confounding verursacht angesehen.

Die Autoren der C03 Studie stellen sich explizit die Frage nach der ‚richtigen‘ Kontrollpopulation für die Berechnung der SMR: Soll dies die nationale oder eine regionale Population sein? Für die Ableitung einer KWB ist dies weniger relevant, da dazu eine interne Kontrolle von Nichtexponierten bzw. Hintergrundbelasteten ausreicht. Ein Test auf Trend wurde für Magen und Lunge durchgeführt, zeigte jedoch keinen signifikanten Anstieg

Lunge $p < 0.061$ (regionale Bezugspopulation: $p = 0.19$)
 Magen $p = 0.28$ (regionale Bezugspopulation: $p = 0.62$).

Eine Mehrzahl der Lungenkrebsfälle entstammt der Teilpopulation einer Firma, die in einer Region mit erhöhter Lungenkrebsinzidenz liegt (British Industrial Plastics, West Midlands). Dennoch bleibt auch dort ein erhöhtes Risiko für hoch exponierte (SMR = 1.28) bestehen. Lediglich die Gruppe der mäßig belasteten Personen liegt nicht im Trend (SMR = 0.82, n = 52). Bei der Neubewertung der IARC wurde dem keine besondere Bedeutung beigemessen ('did not support a causal role').

Tabelle 11: Konzentrationswirkungsergebnisse im Vergleich zur Standardbevölkerung, wenn die Gruppe aller Beschäftigten nach Expositionshöhe unterteilt wird, getrennt für Lungen- und Magenkarzinome.

SMR und Anzahl Todesfälle (d) werden angegeben. Die SMR ist jeweils in in der höchsten Konzentrationsgruppe statistisch signifikant, vgl das in Klammern angegebene 95% Konfidenzintervall.

Konzentration	Tumorlokalisation Lunge N=592		Magen N=150	
	SMR	Anz. Todesfälle	SMR	Anz. Todesfälle
< 0.1	1.01	123	1.19	34
„1“				
0.1 – 0.5	1.10	128	1.30	35
„0.25“				
0.6 – 2.0	1.12	52	0.90	10
„1.3“				
> 20	1.58	272	1.53	63
„2.0“	(1.40-1.78)		(1.17-1.95)	
unbekannt	0.66	19	1.20	8

Tabelle 12: Ergebnisse im Vergleich zur Standardbevölkerung für die Publikationen H04+H03+P04+C03

Lokalisation	Risiko (SMR oder RR)	Anz.Todesfälle	ICD	Studie
Lippe	2.1	1	140	C03
Mundhöhle	1.33	4	142-4	P04
Mund	1.28	6	143-5	C03
Nasopharynx	2.10	8	147	H04
Pharynx	0.64	3	146-9	P04
Pharynx	1.55	15	146-9	C03
Nase u Nasenhöhle	1.19	3	160	H04
andere Atemwege	1.21	2	160,163-5	P04
Larynx	1.07	14	161	C03
Lunge	0.97	641	162	H04

Lunge	0.98	147	162	P04
Lunge	1.22	594	162	C03
Knochen	1.57	7	170	H04
Knochen	1.73	6	170	C03
Männl. Geschl.Organe				
Testis	1.21	5	186	C03
Prostata	1.58	11	185	P04
Leukämie	1.09	24	204-208	P04
ML	1.44	15	205	
AML	1.34	9		
CML	1.39	4		
andere	2.15	1		
Leukämie	0.91	31	204-208	C03
Leukämie	2.24	69	204-207	H03

5.5 Zusammenfassung der drei Studien

Die in diesem Abschnitt betrachteten neueren Studien nehmen sowohl hinsichtlich ihrer Größe als auch hinsichtlich ihrer methodischen Qualität eine Sonderstellung unter allen bisher publizierten epidemiologischen Studien ein, wobei die NCI-Kohorte sowohl in ihrer Fallzahl als auch im Umfang ihrer Beschreibung und ihren Ergebnissen die beiden anderen Studien übertrifft. Um Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Entdeckung von Assoziationen zwischen Exposition und dem Auftreten von Krebserkrankungen durch diese drei Studien besser beurteilen zu können, sind in der Tabelle 12 die SMR bzw RR-Werte geordnet nach Tumorart zusammengestellt, sofern ein positives, aber nicht notwendig statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet worden war.

Tabelle 13 unterstreicht den heuristisch berechneten RR in Höhe von 2.24 der Leukämien in der Studie H03 wenn man die hohen Expositionen getrennt betrachtet. Zu Konfidenzintervallen siehe die Originalarbeit.

Tabelle 13: Relative Risiken (RR) für die Metrik der Spitzenexposition aus der Studie H03 für die Untergruppe der Hochexponierten Personen (ab 4ppm) mit 95% Konfidenzintervallen

	RR
Lymphohämatopoietische Tumoren	1.87 (1.27-2.75)
M. Hodgkin	3.35 (0.97-11.59)
Leukämie	2.46 (1.31-4.26)
Myeloische Leukämie	3.46 (1.27-9.43)

6 Konzentrationswirkungsbeziehungen

In diesem Abschnitt soll die vorhandene Information zum Vorliegen einer KWB zwischen Kanzerogenität und Formaldehydexposition bewertet werden. Wie bereits oben festgestellt, geht es dabei nicht um eine KWB zwischen Formaldehyd und Krebsinzidenz sondern zwischen Formaldehyd und krebspezifischer Mortalität, da die bisher vorliegenden Mortalitäts-

studien nur dies gestatten. Nach den Ergebnissen des Abschnitts 5 kann man sich auf zwei Tumorlokalisationen als die kritischen beschränken:

- Obere Atemwege ,einschl. Nasopharynx, Nase und Nasenhöhle und evt. Lunge
- Leukämie (einschl. ML und Hodgkin)

6.1 Form eines Konzentrationswirkungsmodells (KWM)

In der Regel werden bei der Risikobeurteilung Modelle eingesetzt, die zu monoton nicht fallenden KWK führen, wie z. B. die Hit-Modelle, die statistischen Probit- und Logit Modelle, oder die biologisch motivierten Mehrstufenmodelle. Aus der Sicht der Modellbildung ist dies die erste Klasse der Wahl auch im Sinne der Wahl des ‚sparsamsten‘ (*most parsimonious*) Modells.

Für den Wirkmechanismus des Formaldehyds wurden auch nicht monotone KWM vorgeschlagen. Diese sind nicht zu verwechseln mit nicht-linearen KWM. Ein KWM kann durchaus verschiedene Phasen eines Wirkmechanismus abbilden und dennoch eine monoton wachsende Kurve erzeugen, z. B. eine Kurve mit unterschiedlicher Steigung in verschiedenen Dosisbereichen. Ein nicht-monotones KWM besitzt einen Dosisbereich, in welchem das Risiko bei wachsender Dosis tatsächlich fällt, z.B. die so genannten J-shaped KWK. Dort ist die KWK im unteren Dosisbereich monoton nicht steigend und nach einem Wendepunkt (die Steigung durchläuft den Nullpunkt) monoton nicht fallend, d. h. sie steigt an und erreicht dann bei einer sog. Nulläquivalenzdosis (*zero-equivalent dose*, ZED) erst wieder das Niveau der Kontrollgruppe. Die ZED oder ihre untere Konfidenzschranke (95% CI einseitig oder zweiseitig) LZED wird dann Ausgangspunkt einer Risikobeurteilung, siehe Gaylor et al. (2004).

Die oben untersuchten Studien betrachten neben einer Kontrollgruppe nicht mehr als drei Konzentrationsgruppen. Damit sind Anpassungen komplexerer KWM, wie z.B. das Mehrstufenmodell der Kanzerogenese von Armitage und Doll, oder die Anpassung einer *J-shaped* KWK nicht möglich. Wollte man diesen Weg gehen, müsste man sich z.B. vom NCI die Originaldaten besorgen, was im Prinzip möglich ist. Zuvor wäre aber wünschenswert zu wissen, was die Autorengruppe um M. Hauptmann, die die für eine KWB am besten geeigneten Daten besitzen, bewog, derartige Auswertung nicht durchzuführen.

6.2 Anpassung von Konzentrationswirkungsmodellen (KWMs)

Die vorliegenden Studien sind epidemiologische Kohortenstudien, die SMRs oder RRs auf der Basis von Personenjahren der Exposition in den verschiedenen Expositionsgruppen mittels Standardverfahren auswerten: Vergleich von SMRs und RRs bzw Anwendung eines Poisson-Modells zu Ableitung eines Tests auf Trend. Wie oben ausgeführt, kann die Konzentrationsinformation auf verschiedene Weisen in ein Poisson-Regressionsmodell einbezogen werden. Dies trifft sowohl zu für eine Regression mit interner Referenz als auch für eine Analyse konzentrationsabhängiger SMRs, die sich auf eine externe Referenz beziehen. Umfangreichere Auswertungen waren im Rahmen dieses Gutachtens nicht möglich, so dass hier nur die Ergebnisse der Trend -Tests der Autoren und eine eigene Auswertung mit der Konzentration als kontinuierlicher Dosisvariable berichtet werden konnte. Die Ergebnisse geben jedoch erste Anhaltspunkte zur Existenz von KWBs.

6.3 Zum Vorliegen einer Konzentrationswirkungsbeziehung

Ausgeprägt und mit einem klaren monotonen Anstieg ist die Assoziation zwischen krebsspezifischer Mortalität an lympho-hämatopoietischen Tumoren und der Spitzenexposition wie sie in der NCI-Studie (H03) definiert ist. Darunter fallen auch die Teilgruppen der **Hodgkin-Tumoren, die Leukämien und die Myeloische Leukämie**. Man erkennt dort klar einen **monoton wachsenden Anstieg**, der in der Poisson Regression der Autoren von H04 **statistisch signifikant** ist:

	Myeloische Leukämie	Leukämien gesamt	Alle lympho-hämat. Tumoren	M. Hodgkin
TREND	0.003	0.001	0.002	0.014

Dieser Trend wird im Trend-Test rechnerisch noch deutlicher, wenn man als Konzentration für die vier Expositionsgruppen jeweils den *midpoint* wählt aber weiterhin kontinuierlich ausgewertet (**TRENDkontin.**):

	Myeloische Leukämie	Leukämien gesamt	Alle lympho-hämat. Tumoren	M. Hodgkin
TREND kontin.	0.0014	<0.0001	<0.0001	0.021

Anzumerken ist allerdings, dass die Spitzenexposition von ihrer Definition her keine echte metrische Konzentrationsgröße ist. Bemerkenswert ist aber die Stärke dieser mehrfachen Signifikanz, die auch einer Adjustierung bezüglich Multiplizität (gleichzeitige Verwendung von vier Expositionsmetriken) standhält.

Bei den vorliegenden Gruppierungen der Exposition und bei der geringen Inzidenz dieser Tumoren dürfte es nicht einfach sein, ein lineares Konzentrationswirkungsmodell auszuschließen. Bemerkenswert ist, dass zumindest in der H03-Studie die KWB oft streng monoton ist, sowohl bei den Leukämien insgesamt als auch in der Untergruppe der ML. Diese klare und ausgeprägte Assoziation gilt allerdings nur für die Spitzenexposition. Bei den drei anderen Metriken ist bereits der Anstieg der KWK nicht immer monoton und damit einem üblichen KWM eine tolerable Anpassung versagt. Für ein komplexeres Modell ist dann aber die Datenlage wiederum zu mager.

Für die anzahlmäßig kleinere Population von P04 liegt keine entsprechende Auswertung einer KWB vor. Dort wurde lediglich die Expositionsdauer als Konzentrationsmetrik herangezogen. Sie zeigt einen gewissen, aber nicht monotonen Anstieg der SMR für Leukämien. Eindeutiger ist der **Anstieg bei der Myeloischen Leukämie** mit steigenden Werten von 0.83 über 1.26 auf 2.19, der numerische vergleichbar ist mit dem Ergebnis der Spitzenexposition in H04 ist. In der dritten Studie C03 ergab sich bei den Leukämien keine KWB.

Bei den Tumoren der oberen Atemwege einschließlich Nase und Nasenhöhle sind die Ergebnisse der NCI Studie (H04) weniger ausgeprägt. Mit Ausnahme des Nasopharynxkarzinoms, bei dem in den beiden mittleren Expositionsgruppen keine Tumoren vorkamen, liegt ein **monotoner Anstieg der Raten** in den vier Expositionsgruppen vor. Hinzu kommt, dass die Bewertung dieser Tumoren wegen ihrer Seltenheit schwierig ist. Dennoch ist der **Trend beim Nasopharynxkarzinom statistisch signifikant**. Wählt man, wie in unserer Auswertung, die Konzentration als eine kontinuierliche Größe konzentriert im *midpoint* für den

Trend-Test, so erhält man für obere Atemwege, Nasopharynx und Nase mit Nasopharynx zusammen einen **statistisch signifikanten Trend bei der Spitzenexposition**:

TREND kontin	obere Atemwege $p < 0.0001$	Nasopharynx $p = 0.0015$	Nase und Nasopharynx $p < 0.0004$
-------------------------	---	---	---

Dies wurde i.W auch in H04 festgestellt:

Trend	obere Atemwege $p = 0.14$	Nasopharynx $p < 0.001$	Nase und Nasopharynx n.d.
--------------	--	---	-------------------------------------

Die Situation ist aber weniger deutlich wenn man die Exposition mittels TWA-Werten charakterisiert.

In der P04-Studie waren die SMR in den obigen Lokalisationen teilweise erhöht, jedoch war dies nicht statistisch signifikant. Weitere KWB wurden von diesen Autoren nicht berichtet. Ähnlich waren die Ergebnisse in der C03-Studie. Dort wurde allerdings eine KWB für Lungentumoren festgestellt, die verglichen mit der Allgemeinbevölkerung von UK (England und Wales) einen statistisch signifikanten Trend zeigte ($p < 0.001$), nicht jedoch beim Vergleich mit einer lokalen Referenzbevölkerung ($p < 0.19$). Lungenkrebsmortalität wurde auch von Blair et al. (1990), der Vorläuferstudie von H03/H04, untersucht, nachdem dort eine 30%ig erhöhte Mortalität in einer Studie (Blair et al., 1986) gefunden wurde. Allerdings fand man bei der erneuten Auswertung bei keiner untersuchten Dosismetrik eine KWB, allenfalls ansatzweise in sehr speziellen Untergruppen.

Damit liegen für die zwei Hypothesen

- Kanzerogenität im Nasopharynx und dazu nahen Organen einschliesslich der oberen Atemwege
- Kanzerogenität bez. Leukämien

statistisch signifikante KWBs vor.

Für die spezifische Hypothese der Kanzerogenität der Nase und Nasenhöhle liegen nur wenige Daten vor und eine KWB ist dazu in H04 nicht signifikant. Teilweise wurde in den Studien diese Lokalisation wegen ihrer Seltenheit mit anderen zusammengefasst. Man kann aber davon ausgehen, dass Auffälligkeiten berichtet worden wären.

7 Diskussion

In diesem Abschnitt werden verschiedene Punkte angesprochen, die sowohl von den Autoren der besprochenen Studien als auch von den Kritikern ihrer Ergebnisse angeführt wurden.

7.1 Hypothesenbildung

Die Wahrscheinlichkeit, einer falsch positive (FP) Aussage ist bei der Untersuchung vieler Hypothesen und bei der Anwendung mehrerer vorher nicht im Design mit Priorität versehenen Expositionsmaße grundsätzlich erhöht.

Eine Assoziation zwischen Leukämie und Mortalität (insbesondere der ML) wurde für zwei von vier Expositionsmaßen in der Studie H03 beobachtet. Die Arbeiten von Blair (1990) und weitere wie z.B. diejenigen von Harrington (1975), Walrath (1983), Walrath (1984), Stroup (1986), Hayes (1990) und Bertazzi (1986), werden als 'Vorläufer'-Studien für diese Hypothese in H03 aufgeführt. Allerdings wurden diese Hypothesen dann teilweise an derselben Population validiert, an der sie gebildet wurden.

Die biologische Plausibilität einer von den Inhalationswegen weiter entfernten Wirkung wie bei den Leukämien und der kausale Zusammenhang der auf diesem Pfad beobachteten Wirkungen mit der Entstehung von malignen Läsionen wird kontrovers diskutiert. Eine explizite Bezugnahme formuliert als Hypothese findet man in allen drei Studien nicht. Zur biologischen Plausibilität einer Assoziation zwischen der Exposition gegenüber Formaldehyd und dem Auftreten von Leukämien kann auf die Diskussion der MAK (MAK, 2000) verwiesen werden: Dort wird u.a. festgestellt, dass der Einbau exogenen Formaldehyds für den Aufbau von RNA- und DNA-Bausteinen "nicht nur am Ort der lokalen Wirkung sondern auch in entfernten Organen, z.B. dem Knochenmark" erfolgt, wobei Einschleusung inhalierten Formaldehyds in die Stoffwechselwege und mögliche Transportformen nicht endgültig geklärt sind. Die IARC (IARC, 1995) und nachfolgend die MAK (MAK 2000) diskutierten Daten zur Inzidenz von Leukämien aus dem Tierversuch von Soffritti et al. (1989) bei dem ein i.W. monotoner Anstieg bei 7 Wochen alten lebenslang exponierten Sprague-Dawley Ratten beobachtet wurde:

ppm	Inzidenz
0	7/200
10	3/100
50	9/100
100	9/100
500	12/100
1000	13/100
1500	18/100

In Kenntnis der Kritik an dieser Studie (*"The Group subjected the available data from this study to statistical analysis despite the above reservations"*) wurden diese Konzentrationswirkungsdaten von der damaligen IARC Arbeitsgruppe auf Vorliegen einer linearen Konzentrationswirkungsbeziehung statistisch ausgewertet und es wurde eine statistisch signifikante Dosiswirkungsbeziehung berechnet (Test auf Trend: $p < 0.01$).

Heck und Casanova (2004) diskutieren die biologische Evidenz ferner Toxizität vor dem Hintergrund der Ergebnisse von H03 und C03. Auf der einen Seite fehlen nach Ansicht dieser Autoren überzeugende Ergebnisse aus tierexperimentellen und aus *in vitro/in vivo* Untersuchungen (*no convincing evidence has been obtained*); auf der anderen Seite werden auch Ergebnisse diskutiert, die biologische Plausibilität für die Möglichkeit einer Induktion von Leukämien denkbar erscheinen lassen (*biological plausibility that might be regarded as supporting the possibility of leukemia induction*). Bemerkenswert ist, dass in der Diskussion von Heck und Casanova (2004) auf der Seite der Implausibilität ausschliesslich Tierversuche zitiert werden, auf der Seite möglicher Plausibilität aber auch Studien am Menschen. Eine Wertung der Evidenz von pro und contra bedarf sicher einer noch eingehenderen Untersuchung und es sollte dazu auch das Erscheinen des endgültigen Texts der IARC IARC, (2005) abgewartet werden.

Schliesslich sollte darauf hingewiesen werden, dass keine hier untersuchten neueren epidemiologischen Studien die Zeit bis zum Auftreten von Tumoren untersucht, weder bei den Leukämien noch den Tumoren in Nasenhöhle, Nasopharynx, Lunge oder Mundhöhle.

7.2 Expositionsbestimmung und Diagnosen

Fehlklassifikation der Exposition ist stets ein kritischer Punkt epidemiologischer Studien und sie kann bei einem empfindlichen Expositionsmaß wie der Spitzenexposition große Verzerrungen hervorrufen. In den Studien H03 und H04 wurde jedoch die Exposition unabhängig vom Krankheitsstatus bestimmt und war zeitlich in den meisten Fällen vor der Beurteilung der Krankheit. Einige Robustheitsanalysen wurden in den Studien H03 und H04 durchgeführt.

Fehldiagnosen und fehlerhafte Todesursachenbescheinigungen können Verzerrung verursachen. Es wird in den Publikationen angeführt, dass eine Verzerrung in diesem Fall nicht bewusst in eine Richtung erfolgt sein dürfte, da Diagnosen und Expositionsstatus getrennt waren. Es wird auf diese Unabhängigkeit zwischen Exposition und Statusbeurteilung auch hingewiesen, wenn eine mögliche Verzerrung in Folge fehlender Information im Todesfallindexregister (fehlende Information wurde als Lebenszeichen interpretiert) diskutiert wird.

Die vier Expositionsmaße in den Studien H03, H04 waren nur mäßig untereinander korreliert. Dieser Sachverhalt ist nicht einfach einzuordnen. Für die frühen Expositionsjahre lagen keine Messungen am Arbeitsplatz vor und die Exposition musste deswegen geschätzt werden. Es wird aber angenommen, dass die Belastung damals wesentlich höher war. Fehlende Daten scheinen, wenn vorhanden, keinen Einfluss gehabt zu haben. Die Autoren der Studien verweisen dazu auf Ergebnisse vereinzelter und meist kleiner Sensitivitätsanalysen, die im Rahmen ihrer Auswertungen durchgeführt wurden. Confounding durch Ko-Exposition ist im Grunde schwer beurteilbar, wird aber in den Publikationen diskutiert

7.3 Übersichten und Meta-Analysen

Neben den Eingangs genannten Reviews der IARC, EPA, MAK und WHO-IPCS wurden bisher für die Risikobeurteilung des Formaldehyds weitere Reviews und zusammenfassende Beurteilungen erstellt und publiziert, z. B.

Collins und Lineker (2004)
Liteplo und Meek (2003)
Collins (1997)
McLaughlin (1994)
Partanen (1993)
Blair (1990)
Nelson (1986).

Das jüngste Review stammt von Collins und Lineker (2004) und befasst sich ausführlich mit den Ergebnissen zur Leukämie aus der H03-Studie. Beide Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Daten aus 18 epidemiologischen Studien (H03, P04 und C03 eingeschlossen) gegenüber Formaldehyd exponierten Beschäftigten, in denen Leukämieraten berichtet wurden, keine konsistente Unterstützung für eine KWB zwischen Leukämie und Formaldehyd Exposition liefern. Sie verweisen dabei auf inkonsistente Ergebnisse zwischen Arbeitsbereichen (*job types*) und Expositionsgruppen und auf das Fehlen biologischer Plausibilität (lange Latenzzeit, Vergleich mit Benzol) hin und merken an, dass der geringe Zuwachs der Leukä-

mierate bei den Einbalsamierern, Pathologen und Anatomen und der fehlende Zuwachs in den Industriekohorten die Möglichkeit eines Confoundings nahe legt. Dazu fassen sie

- 12 Kohortenstudien
- 4 Proportionale Mortalitätsstudien
- 2 Fall-Kontrollstudien

in einer Art Meta-Analyse zusammen und betrachten den Observed/Expected Quotienten als Risikomaß (zur Literatur siehe Collins& Lineker, 2004), vgl. Tabelle 14.

Tabelle 14: Studien der Metaanalyse von Collins und Lineker (2004) für Leukämien

<i>Kohortenstudien</i>	n	O/E
Harrington (1975)	?	0.77
Levine (1984)	1477	1.60
Harrington (1984)	2710	1.67
Stroup (1986)	2317	1.47
Edling (1987)	521	(0.0)
Hall (1991)	4512	1.54
Matonski (1991)	5810	1.35
Andjelkovich (1995)	3929	0.43
Coggon (2003)	14041	0.91 C03
Pinkerton (2004)	11039	0.85 P04
Hauptmann (2003)	25619	1.09 H03
Alle Kohorten		1.0 (0.9 – 1.2)
<i>Nicht-Kohortenstudien : PMR</i>		
Walrath (1983)	1263	1.41
Walrath (1984)	1109	2.67
Hayes (1990)	4046	1.53
Hansen (1995)	126347	0.83
Alle vier PMR Studien		1.2 – (1.0 – 1.5)
<i>Nicht-Kohortenstudien : Fall-Kontroll</i>		
Linos (1980)	?	2.1
OH (1989)	?	2.5
Alle Studien		1.1 (1.0 – 1.2)

Die Aufnahme der kleinen Edling (1987)-Studie ist allerdings problematisch, so lange nicht ihr Einfluss auf das Ergebnis geklärt ist. Des Weiteren wäre eine Zusammenfassung der zeitlich jüngeren Studien ab 2000 ebenso von Interesse wie eine Gruppierung nach anderen Faktoren. Eine grobe Mittelung der 3 Studien ab 2000 ergäbe einen RR-Wert von 1.06 gewichtet nach Anzahl der Fälle: $[1.4 \times 0.91 + 1.1 \cdot 0.85 + 2.6 \times 1.09] / 5.402$.

Tabelle 15: H03-Daten zur Leukämie nachgerechnet von Collins und Lineker (2004)

Spitzenexposition	RR Hauptmann (2003)	SMR Collins (2004)
0.0	0.8 (0.2 – 2.0)	0.4 (0.1 – 1.0)
[0.25]		0.7 (0.3 – 1.0)]
1.0	1 -	0.5 (0.3 – 0.8)
[1.25]		0.3 (0.0 – 0.6)]
3.0	2.0 (1.3 – 3.1)	1.0 (0.6 – 1.6)
4.0	2.5 (1.4 – 3.5)	1.2 (0.8 – 1.8)

Tabelle 16: Einfluss der Expositionsdauer in P04 und H03 zur Leukämie nachgerechnet von Collins und Lineker (2004)

a)				
Expositionsdauer	Leukämie		ML**	AML**
< 3 Jahre	0.96	0.4 – 2.0*	0.83	0.44
3-9 Jahre	0.72	0.2 – 1.7	1.26	1.53
≥ 10 Jahre	1.53	0.8 – 2.8	2.19	2.02
* CI berechnet von Collins (2004)				
** nicht erwähnt in Collins (2004)				
b)				
Latenzzeit	Leukämie		ML	AML
P04				
< 10 Jahre	0.68	0.1 – 2.5	0.90	-
10-19 Jahre	0.65	0.1 – 1.9	0.40	-
≥ 20 Jahre	1.31	0.8 – 2.1	1.91	1.93
H04				
Leukämie				
< 10 Jahre	0.7	0.4 – 1.2		
10-19 Jahre	0.8	0.5 – 1.2		
≥ 20 Jahre	1.0	0.7 – 1.5		

Collins und Lineker (2004) kritisieren, dass in H03 nicht die Gruppe der Nichtexponierten sondern die Gruppe der Niedrigexponierten als Referenzgruppe gewählt wurde. Sie führen dazu eine eigene Auswertung mit der Gruppe der Nichtexponierten als Referenzgruppe durch, siehe Tabelle 15, und stellen lediglich eine kleine Zunahme der Leukämieraten bei Einbalsamierern, Pathologen und Anatomen fest, welche konsistent über die von ihnen untersuchten Studien ist. Allerdings werden die Kohortenstudien mit PMR und Fall-Kontrollstudien zusammengefasst, was vor dem Hintergrund unterschiedlicher Studienqualität kritisch werden kann. Die Autoren vermissen einen positiven Effekt in den höher exponierten Berufskohorten. Ein Vergleich mit den drei Kohorten sollte allerdings differenzierter erfolgen:

- es besteht eine Konsistenz mit H03 für Leukämie (und ML und AML),
- es besteht eine Konsistenz mit P04 für Leukämie bezüglich der Expositionsdauer,

- die qualitativ durch die H03 unterstützt ist
- es besteht keine Konsistenz mit C04.

Grundsätzlich werden die Ergebnisse der Auswertung von H03 in dieser Nachauswertung bestätigt. Es verschiebt sich lediglich die Lage der KWB, der Anstieg mit der Konzentration bleibt erhalten. Collins und Lineker (2004) weisen weiter auf die Unterschiede zwischen den drei Studien hin und besprechen die Unterschiede zwischen C03 und P04 in Bezug auf den Einfluss der Expositionsdauer auf die Leukämierate, siehe Tabelle 16 a. Diskutiert wird auch die Latenzzeit bis zum Auftreten einer Leukämie nach Exposition. Dazu werden auch die Ergebnisse von P04 herangezogen. Man beachte den fast durchgehend monotonen Trend für die Raten.

Die Diskussion in Collins und Lineker (2004) zur Diskrepanz zwischen interner Referenz und externer Referenz ist weniger relevant als von den beiden Autoren herausgestellt, da die Monotonie der KWB in allen Nachauswertungen (die Daten sind einmal so!) bestehen bleibt und die Verwendung der interne Referenz stärker gegen einen ‚*Healthy Worker Effekt*‘ schützt als eine externe Referenzgruppe.

7.4 Unsicherheitsanalysen

Problematisch ist in allen diesen Studien die fehlende Information zur Tabakrauch-Exposition, zur Ko-Exposition am Arbeitsplatz und zu Faktoren, welche ein mögliches Confounding der Diagnosestellung (*observation bias*) beschreiben. Einige Sensitivitätsanalysen werden berichtet, allerdings ohne explizite Ergebnisse. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich um eine sehr große Studien handelt, hätte die Studienpopulation sogar in eine Test- und in eine Validierungspopulation aufgeteilt werden können, um die Hypothesenbildung zu prüfen.

Die Autoren von P04 diskutieren die Sensitivität von Mortalitätsziffern bei den Leukämien. Sie führen die erhöhte Mortalität an Leukämien auf die hohen frühen Expositionen zurück. Allerdings gibt es dazu keine Expositionsdaten. Ko-Exposition wird für diese Studie aus der Bekleidungsindustrie als gering eingeschätzt. Die Macht dieser Studie, eine SMR von 2.0 bei Nasopharynx oder Nasenhöhleumoren zu entdecken, war jedoch gering (< 20%). Grundsätzlich ist die Studie P04 für die Bewertung einer KWB weniger geeignet, da sie lediglich die Expositionsdauer als Konzentrationsmetrik heranzieht und dort eine grobe Einteilung in drei Klassen vollzieht. Insgesamt scheint liegt auch die Exposition niedriger als in den beiden anderen Populationen.

Die Berechnungen von Marsh und Youk (2004) gehen im Ansatz in die Richtung einer Unsicherheitsanalyse. Sie kritisieren die Benutzung der internen Gruppe als Referenzgruppe und der Spitzenexposition als Expositionsmetrik. Es wird großer Wert auf die Diskussion einer 'kausalen Assoziation' gelegt (*NCI's suggestion of a causal association*). Dazu ist anzumerken, dass Hauptmann et al. (2003, 2004) nirgends von einer kausalen Assoziation sprechen, abgesehen, davon dass der Begriff Assoziation gerade als Abschwächung gegenüber einem kausalen Zusammenhang benutzt wird und somit eine kausale Assoziation sprachlich ein Unding ist. Der Begriff 'kausal' kommt aber in IARC(2005) vor, sollte aber vor dem Hintergrund ihrer Zielsetzung einer Gefährdungsidentifikation gesehen werden.

Die Kritik von Marsh und Youk (2004) an der Wahl der Referenzgruppe ist nicht so recht nachvollziehbar, da man bei einer anderen Wahl lediglich die KWK verschiebt ohne den Trend zu ändern. Die Kritik an der Expositionsmetrik Spitzenexposition im Zusammenhang mit der Berechnung der Personenjahre ist dagegen beachtenswert. Verschiedene Expositionsmuster führen tatsächlich zum gleichen Spitzenwert. Man könnte sich durchaus vorstel-

len, dass eine andere als die gewählte Berechnung der Personenjahre zu einem unterschiedlichen Ergebnis käme. Letztlich kann nur eine aufwändige Unsicherheitsanalyse dies aufklären. Eine solche ist auch geeignet gewisse Festlegungen bzw. Definitionen von Expositionsclassen zu analysieren.

Weitere Kritik befasst sich mit der Frage der langen Latenzzeit der Leukämien in dieser Population, da diese Tumoren teilweise erst nach 20-40 Jahren auftraten.

Tabelle 17: Ergebnisse von Marsh and Youk (2004) und Casanova et al. (2004) den Originalergebnissen von H04 gegenübergestellt.

* signifikantes 95% C. I.

Beachte: Bei den ML stimmen die Gesamtanzahlen der Todesfälle bei Casanova et al. nicht mit der d-sum=30 der Originalarbeit überein.

Hauptmann et al.		Marsh and Youk (2004)		Casanova	
		MY1	MY2		
Leukämie					
d	SMR	SMR	SMR	SMR	SMR
4	0.78	0.37	0.38	0.38	0.38
16	1.00	0.49	0.50	0.49	0.49
20	2.04*	1.00	1.04	1.01	1.01
29	2.46*	1.24	1.31	1.21	1.21
ML					
d	SMR	SMR	SMR	SMR	SMR
2	0.67	0.45	0.42	5	1.23
6	1.00	0.43	0.41	9	0.66
8	2.43	0.94	1.01	8	0.98
<u>14</u>	3.46*	1.42	1.49	<u>11</u>	1.10
d-sum=30			d-sum=33		
Hodgkin					
d	SMR	SMR	SMR	SMR	SMR
1	0.51	-	-	0.37	0.37
5	1	-	-	0.60	0.60
7	3.45	-	-	2.06	2.06
8	3.35	-	-	2.00	2.00

7.5 Weitere Publikationen zu den Kohorten und zu den Publikationen

Die Ergebnisse der H03-Studie wurde bis in die letzten Monate von mehreren Autoren in Frage gestellt. Wesentliche Kritik betraf die Frage der biologischer Plausibilität, die Methodik der Expositionsbeurteilung und die statistische Auswertung (Kontrollgruppe, Zuordnung der PYs etc), vgl. dazu

Casanova et al.
 Cole und Axton
 Collins und Lineker (siehe oben)

Heck und Casanova
Marsh und Youk,

alle aus dem Jahr 2004.

Cole und Axton (2004) sprechen von einer unplausiblen Beziehung zwischen Formaldehyd und Leukämien nach einer zusammenfassenden Bewertung der drei Studien. Mit Konzentration auf die H03/H04 Studie richtet sich ihre Kritik gegen die Benutzung der Spitzenexposition und die Art und Weise wie diese pro Person festgelegt wurde. Sie richtet sich aber auch gegen die Berechnung eines Trends auf der Basis eines Vergleichs der "internen" Raten ohne Hinzunehmen einer externen Vergleichspopulation. Dies ist i.W. das mehrfach vorgebrachte Argument, dass die Effekte nicht real seien, da die Mortalität in der untersuchten Population geringer ist als in der Standardbevölkerung ist.

Für die Gesamtbeurteilung des Ergebnisses greifen die Autoren auf die Hill-Kriterien zur Kausalität zurück, in einer modifizierten Form, die einer der Autoren selbst formulierte (Cole, 1997):

Wiederholbarkeit (mehr als eine positive Studie)
Assoziationsstärke
Kohärenz
Eingriff-Wirkung (*response to manipulation*).

Heck und Casanova (2004) bewerten ausführlicher die biologische und toxikologische Evidenz aus den Ergebnissen der Tierexperimente und der epidemiologischen Studien. Dies betrifft

Metabolismus
Disposition nach Inhalation
Blutkonzentration
DPX
Knochenmarkstoxizität
Cytogenetik

Basierend auf der Knochenmarkshypothese der Entstehung von Leukämien stellen die Autoren fest, dass Formaldehyd nicht in ausreichendem Ausmaß an diese Stelle transportiert wird, um eine toxische Wirkung auszulösen.

Bei Casanova et al (2004) handelt es sich um einen Letter to the Editor des J NCI in dem es um die "kausale Assoziation " geht. Es werden dort ähnliche Argumente vorgebracht wie bereits bei Marsh und Youk (2004), insbesondere wird der externe Vergleich bei den Raten gefordert. Die Autoren Hauptmann et al. weisen in ihrer Antwort diese Art der Auswertung mit Hinweis auf den Healthy Worker Effekt (HWE) zurück. Insgesamt wird der HWE und die Frage der Auswahl der Untersuchungspopulation selbst in den drei Originalarbeiten nur am Rande diskutiert.

8 Schlussfolgerung

In diesem Abschnitt soll auf die Eingangs gestellten Fragen abschließend eingegangen werden und die neue Einordnung der IARC vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Ergebnisse diskutiert und bewertet werden.

8.1 Zu den Fragen

Die Frage war, ob

- 1.1 zur Risikobeurteilung des FA ausreichend valide Daten zur Ableitung einer Konzentrationswirkungsbeziehung für den Menschen vorliegen bzw wie die vorliegenden Daten zur Dosiswirkungsbewertung einzuschätzen sind,
- 1.2 aus den vorliegenden Daten eine Extrapolation zu niedrigen für die Bevölkerung relevanten Expositionskonzentrationen möglich ist,
- 1.3 unter Berücksichtigung der quantitativen Ergebnisse der neueren Studien an Kohorten exponierter Personen ein Grenzwert für Unbedenklichkeit ableitbar ist und, wenn ja, wie ein solcher sich zu den bisherigen Grenzwerten verhält.

Die bisher vorliegenden Studienergebnisse und insbesondere diejenigen der neueren Studien H03, H04, P04 und C03 liefern in großem Umfang valide Daten aus gut charakterisierten Untersuchungspopulationen und erlauben Aussagen zum Vorliegen von Konzentrationswirkungsbeziehung für den Menschen für relevante Tumoren bzw. Krebserkrankungen.

Die Ableitung einer quantitativen Konzentrationswirkungsbeziehung für den Menschen ist jedoch nur sehr begrenzt möglich. Diese Einschränkungen werden in den Schlussfolgerungen der vier oben besprochenen Studien deutlich ausgesprochen:

H03

Exposure to formaldehyde may cause leukemia, particularly myeloid leukemia, in humans. However, results from other investigations are mixed, suggesting caution in drawing definitive conclusions.

H04

In this cohort of formaldehyde-industry workers, some evidence was found of an exposure-response relation with mortality from nasopharyngeal cancer (based on small numbers) but not for cancers of the pancreas, brain, lung, or prostate.

P04

Previous epidemiological studies supporting a relation between formaldehyde exposure and leukaemia mortality have been primarily of formaldehyde exposed professional groups, not formaldehyde exposed industrial workers. Limitations include limited power to detect an excess for rare cancers such as nasal and nasopharyngeal cancers and lack of individual exposure estimates.

C03

The evidence for human carcinogenicity of formaldehyde remains unconvincing. Although a small effect on sino-nasal or nasopharyngeal cancer cannot be ruled out, a possible increase in the risk of lung cancer is a greater concern. Und die Autoren fassen in der Arbeit weiter zusammen: Overall, the epidemiologic evidence now available indicates that if formaldehyde does cause nasopharyngeal cancer, then the increased risk is small.

Der wesentliche Grund für die Einschränkung liegt in der begrenzten Verfügbarkeit von Expositionsparametern, welche in der Lage wären, eine komplexe Exposition über viele Jahre an einem Arbeitsplatz zu beschreiben und pro Individuum zu quantifizieren.

Aus den vorliegenden quantitativen Ergebnisse der neueren Studien an Kohorten exponierter Personen eine Extrapolation zu niedrigen für die Bevölkerung relevanten Expositionskonzentrationen abzuleiten, erscheint somit ebenso verfrüht wie die Berechnung von Grenzwerten für Unbedenklichkeit des Formaldehyds.

Die Basis der bisher beurteilbaren Konzentrationswirkungsbeziehungen ist bei den epidemiologischen Studien, mit Ausnahme von wenigen aber unsicher zu quantifizierenden Ausschlägen, auf einen relativ kleinen Bereich zwischen 1 und 5 ppm beschränkt und die Expositionskonzentration ist oft nur in Form von Expositionsklassen ausgewertet. Dies erschwert die Anwendung eines Konzentrationswirkungsmodells auf die epidemiologischen Daten. Es besteht eine deutliche Lücke zwischen diesem Expositionsbereich der beruflich exponierten Kohorten und dem Bereich von 6 - 10 ppm zu dem Konzentrationswirkungsdaten aus Tierexperimenten vorliegen, die dann erst ab 10-15 ppm deutliche Tumorzinidenzen zeigen.

Eine Extrapolation nach niedrigen Konzentrationen auf der Basis eines Modells ist extrem schwierig, da es wenig Anhaltspunkte für eine Modellwahl gibt und deswegen die Extrapolation mehr durch die Wahl des Modells als durch die Konzentrationswirkungsdaten bestimmt wird.

Somit bleibt die Frage 1.3 unbeantwortet. Erforderlich wäre dazu eine Modellbildung mit den epidemiologischen Daten. Eine Niedrigdosisextrapolation auf der Grundlage dieser Modelle könnte dann mit den Extrapolationsergebnissen der Autorengruppe um R. Conolly verglichen werden (vgl. 4.3).

8.2 Zur Beurteilung der IARC

Die IARC hat in ihrer neuen Beurteilung und Einordnung des Formaldehyds als Humankarzinogen auf

- eine ausreichende Evidenz für die Verursachung von Nasopharynxkrebs (NPC)
- eine starke aber nicht ausreichende Evidenz für Leukämien

abgehoben. Dazu ist anzumerken:

Aus den Daten der oben diskutierten drei epidemiologischen Studien ergibt sich qualitativ keine stärkere Evidenz einer Kanzerogenität für Nasopharynxkrebs (NPC) als für Leukämien. Im Gegenteil, die KWB sind bei den betrachteten Leukämien und ihren Untertypen deutlicher ausgeprägt, was z.B. den Anstieg der KWB betrifft. Die Aussage, bei NPC läge ein kausaler Zusammenhang vor, nicht aber bei Leukämien kann somit nicht auf der Grundlage der drei großen epidemiologischen Studien getroffen werden, sondern bedarf einer anderweitigen Begründung. Nach der im Internet publizierte Zusammenfassung (Kap. 5) haben 5 von 7 positive Fall-Kontrollstudien beim NPC einen wesentlichen Einfluss auf die entscheidende Bewertung der NPC gehabt. Zusätzlich wird von der IARC (IARC 2005) auch eine Dänische Kohortenstudie aufgeführt.

Die Qualität der beschriebenen drei Studien ist deutlich, wenn nicht um eine ganze Evidenzklasse, höher als alle bisher für eine Assoziation herangezogenen Studien. Diese hatten entweder kleine Fallzahlen oder waren vom schwächeren Typus einer Fall-Kontrollstudie. Dennoch haben auch die oben betrachteten drei Studien Schwachstellen. Diese liegen vor allem in der Bestimmung ihrer Expositionsmetrik, welche die wahre Exposition dieser beruflich exponierten Personen beschreiben sollte.

- Es konnte nur eine grobe Klassifizierung in wenige Expositionsklassen vorgenommen werden.
- Es wurde nicht die Inzidenz und erst recht nicht eine altersspezifische Inzidenz sondern eine krebsspezifische Mortalität als Zielgröße betrachtet.
- Die Berufskohorten sind bei weitem noch nicht zu Ende beobachtet.

Von der bisher gegen die drei Studien vorgebrachten Kritik ist vor allem der Einwand des Fehlens einer Analyse der Unsicherheit der beobachteten Assoziationen beachtenswert. Man vermisst bei der Beurteilung des Formaldehyds eine gründliche Studie an einer Population von Personen, die im medizinischen Bereich exponiert waren, z.B. Einbalsamierer, Leichenbestatter, Pathologen und Anatomen, etwa eine Studie von der Qualität der H03/H04. Die IARC hat dazu die oben genannte Dänische Studie herangezogen, die in diesem Gutachten nicht im Einzelnen berücksichtigt wurde.

Die Diskussion der Neubewertung des Krebsrisikos konzentriert sich also auf den kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nasopharynxkarzinomen und Tumoren in den oberen Atemwegen und einer Formaldehydexposition und dem Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukämien und einer Formaldehydexposition.

Wie hat sich die Datenlage für diese beiden Korrelationen seit 1995 geändert? Offensichtlich ist der Zugewinn an Information durch das Eintreten weiterer Ereignisse in den drei berufs-epidemiologischen Kohorten.

Hat sich die Datenlage bei den Fall-Kontrollstudien entsprechend zugunsten eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Nasopharynxkarzinomen und Tumoren in den oberen Atemwegen und einer Formaldehydexposition geändert?

Ist die Dänische Studie neu hinzugekommen und wie groß ist ihr Einfluss auf die Neubewertung?

Grundsätzlich hat sich aber durch die Ergebnisse der drei Studien, insbesondere aber durch die Ergebnisse der NCI Studie die Evidenz eines Zusammenhangs von einer Assoziation weiter in die Richtung eines kausalen Zusammenhangs bewegt. Allerdings sind alle drei Studien noch nicht endgültig ausgewertet.

Eine endgültige Feststellung des Vorliegens eines kausalen Zusammenhangs erscheint aber bei der inhärent reduzierten Qualität von Berufskohorten mit schwer quantifizierbarer Exposition und dem relativ schwachen Endpunkt einer krebsspezifischer Mortalität bei diesen Ergebnissen nicht möglich bzw. verfrüht.

Die Einordnung der IARC als wahrscheinliches Kanzerogen aus dem Jahr 1995 ist durch die neueren Ergebnisse voll bestätigt. Für eine Klassifikation als Substanz mit ausreichender (*sufficient*) Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen reichen diese neueren (berufs-) epidemiologischen Daten und die die bisher gefundenen KWB jedoch nur dann aus wenn man den Ergebnissen per se ein hohes Gewicht gibt und die Schwachstellen ihrer Qualität der Studien im Nachweis von Kausalität niedrig gewichtet.

Eine Differenzierung zwischen

ausreichender Evidenz für die Verursachung von Nasopharynxkrebs (NPC)
und
starker aber nicht ausreichende Evidenz für Leukämien

erscheint durch die epidemiologischen Ergebnisse dieser drei Studien nicht ausreichend begründet, es sei denn man gewichtet die absolute Inzidenz bzw Seltenheit des NPC hoch, und die Evidenz aus Fall-Kontrollstudien und den tierexperimentelle Untersuchungen stärker für NPC als für Leukämien.

9 Literatur

Acheson E.D., Barnes H.R., Osmund C., Pannet B., Taylor C.P.: Formaldehyde in the British chemical industry: an occupational cohort study. *Lancet* 1, 811-616. 1984.

Albert R.E., Sellakumar A.R., Laskin S., Kuschner M., Nelson N., Snyder C.A.: Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat. *J Nat Cancer Inst* 68:597-603, 1982.

Andjelkovich D.A., Janszen D.B., Brown M.H., Richardson R.B., Miller F.J.: Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde *J Occup Environ Med* 37 (7) 826-837, 1995.

Blair A, Stewart O, O'Berg M, Gaffey W, Walrath J Ward J et al. (1986) Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 76, 1071-1084.

Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C (1990): Epidemiological evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health* 16, 381-393.

Blair A., Stewart P.A., Hoover R.N.: Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries *Am J Indust Med* 17 683-699, 1990.

Casanova M., Heck H.d'A.: The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity *Regul Toxicol Pharmacol* 40 92-106, 2004.

Casanova M., Cole P., Collins J.J., Conolly R., Delzell E., Heck H.d'A., Leonard R., Lewis R., Marsh G.M., OttM.G., Sorahan T., Axten, C.W.: Re: Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries *J Nat Cancer Inst* 96 (12) 966-967, 2004.

Coggon D., Harris E.C., Poole J., Palmer K.T.: Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde *J Natl Cancer Inst* 95 (21) 1608-1615, 2003.

Cogliano V., Grosse Y., Baan R., Straif K., Secretan B., El Ghissassi F., WHO International Agency for Research on Cancer: Advice on formaldehyde and glycol ethers *Lancet Oncol* 5 528, 2004.

Cole C., Axten C.: Formaldehyde and leukemia: an improbable causal relationship *Regul Toxicol Pharmacol* 40 107-112, 2004.

Collins J.J., Acquavella J.F., Esmen N.A.: An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers *J Occup Environ Med* 39 (7) 639-651, 1997.

Collins J.J., Lineker G.A.: A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukaemia *Regul Toxicol Pharmacol* 40(2) 81-91, 2004.

Conolly R.B., Kimbell J.S., Janszen D., Schlosser P.M., Kalisak D., Preston J., Miller F.J.: Biologically motivated computational modeling of formaldehyde carcinogenicity in the F344 rat *Toxicol Sci* 75 (2) 432-447, 2003.

Conolly R.B., Kimbell J.S., Janszen D., Schlosser P.M., Kalisak D., Preston J., Miller F.J.: Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset *Toxicol Sci* 82 279-296, 2004.

Consensus Workshop on Formaldehyde (1984): Report on the consensus workshop on formaldehyde. *Environ Health Persp* 58, 323-381.

Edling C., Hellquist H., Ödkvist L.: Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry *Br J Ind Med* 544(1) 57-59, 1987.

EPA (1987)

EPA: Assessment of health risk of garment workers and certain home residents from exposure to formaldehyde Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, Washington, DC 1987.

EPA (1991)

EPA: Locating and estimating air emissions from sources of formaldehyde (revised) US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC 1991.

Feron V.J., Bruynties J.P., Woutersen R.A., Immel H.R., Appelman L.M.: Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde *Cancer Lett* 39 101-111, 1988.

Gardner M.J., Pannett B., Winter P.D., Cruddas A.M. (1993): A cohort study of workers exposed to formaldehyde: results of a multi-site case-control study in Montreal. *Int J Cancer* 44, 53-58.

Hall A., Harrington J.M., Tar-Ching A.: Mortality study of British pathologists *Am J Ind Med* 20 83-89, 1991.

Harrington J.M., Shannon H.S.: Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians *Br Med J* 8 329-332, 1975.

Harrington J.M., Oakes D.: Mortality study of British pathologists *Br J Ind Med* 41 188-191, 1984.

Hauptmann M., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Blair A.: Re: Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries *J Nat Cancer Inst* 96 (12) 967-968, 2004.

Hauptmann M., Lubin J.H., Stewart P.A., Hayes R.B., Blair A.: Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries *Am J Epidemiol* 159 (12) 1117-1130, 2004.

Hayes R.B., Blair A., Stewart P.A., Herrick R.F., Mahar H.: Mortality of US embalmers and funeral directors *Am J Ind Med* 18 641-652, 1990.

IARC (International Agency for Research on Cancer): Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Formaldehyde, Band 29, IARC, Lyon, 1982.

IARC (International Agency for Research on Cancer): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Wood Dust and Formaldehyde, Band 62, IARC, Lyon, 1995.

IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC classifies formaldehyde as carcinogenic to humans Press Release No. 153(2004)

IARC (2005): <http://www-cie.iarc.fr>

Kerns W.D., Pravkov K.L., Donofrio D.J., Gralla E.J., Swenberg J.A.: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure *Cancer Res* 43 4382-4392, 1983.

Levine R.J., DalCorso D., Blunden P.B., Battigelli M.C.: The effects of occupational exposure on the respiratory health on West Virginia morticians *J Occup Med* 26 91-98, 1984.

Liebling T, Rosenman KD, Pastides H et al. (1984): Cancer mortality among workers exposed to formaldehyde. *Am J Ind Med* 5, 423-428.

Linos A., Kyle R.A., O'Fallon W.M., Kurland L.T.: A case-control study of occupational exposures and leukaemia *Int J Epidemiol* 9(2) 131-135, 1980.

Liteplo R.G., Meek M.E.: Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 6 (1) 85-114, 2003.

MAK

Greim, H. (ed): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten 31. Lieferung, Wiley-VCH 2000.

Marsh G.M., Stone R.A., Henderson V.L.: A reanalysis of the National Cancer Institute on lung cancer mortality among industrial workers exposed to formaldehyde *J Occup Med* 34 (1) 42-44, 1992.

Marsh G.M., Stone R.A., Henderson V.L.: Lung cancer mortality among industrial workers exposed to formaldehyde: a Poisson regression analysis of the National Cancer Institute Study Am Ind Hyg Assoc J 53 (11) 681-691, 1992.

Marsh G.M., Youk A.O.: Reevaluation of mortality risks from leukemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute Regul Toxicol Pharmacol 40 113-124, 2004.

Matanoski G.M.: Risk of pathologists exposed to formaldehyde. (NTIS/PB91-173682) Springfield, VA National Technical Information Service, 1991.

McLaughlin J.K.: Formaldehyde and cancer: a critical review Int Arch Occup Environ Health 66 295-301, 1994.

Monticello T.M., et al: Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde Toxicol Appl Pharmacol 409-421, 1991.

Monticello T.M., Swenberg J.A., Gross E.A., Leininger J.R., Kimbell J.S., Seilkop S., Starr T.B., Gibson J.E., Morgan K.T.: Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells Cancer Res 56 (5) 1012-1022, 1996.

Nelson N., Levine R.J., Albert R.E., Blair A.E., Griesemer R.A., Landrigan P.J., Stayner L.T., Swenberg J.A.: Contribution of formaldehyde to respiratory cancer Environ Health Perspect 70 23-35, 1986.

Partanen T.: Formaldehyde exposure and respiratory cancer--a meta-analysis of the epidemiologic evidence Scand J Work Environ Health 19(1) 8-15, 1993.

Pinkerton L.E., Hein M.J., Stayner L.T.: Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update Occup Environ Med 61 (3) 193-200, 2004.

Rusch G.M., Bolte H.F., Rinehart W.E.: A 26-week inhalation study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. In: Gibson J.E. (Hrsg) Formaldehyde toxicity, Hemisphere, New York, 98-110, 1983a.

Rusch G.M., Clary J.J., Bolte H.F., Rinehart W.E.: A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster Toxicol Appl Pharmacol 68 329-343, 1983b.

Shaham J., Bomstein Y., Meltzer A., Kaufman Z., Palma E., Ribak J.: DNA--protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde--in vitro and in vivo studies Carcinogenesis 17 (1) 121-125, 1996.

Stayner L, Smith AB, Reeve O. et al. (1983): Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde Am J Ind Med 7, 229-240.

Stewart P.A., et al: Estimating historical exposures to formaldehyde in a retrospective mortality study Appl Ind Hyg 1 34-40, 1986.

Stewart P.A., et al: Formaldehyde levels in seven industries Appl Ind Hyg 2 (6) 231-236, 1987.

Stroup N.E., Blair A., Erikson, G.E.: Brain cancer and other causes of death in anatomists J Natl Cancer Inst 77(6) 1217-1224, 1986.

Soffritti M, Maltoni C., Maffei F., Biagi R.: Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. Toxicol. Ind. Health 5, 699-730.

Walrath J., Fraumeni J.F.: Mortality patterns among embalmers Int J Cancer 31 407-411, 1983.

Walrath J., Fraumeni J.F.: Cancer and other causes of death among embalmers Cancer Res 44 4638-4641, 1984.

Willmer J.W.G.M., Woutersen R.A., Appelman L.M., Leeman W.R., Feron V.J.: Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-h hour intermittent versus 8-hour continuous exposures Toxicol Lett 47 287-293, 1989.

Woutersen R.A., Appelman L.M., Wilmer J.W.G.M. Falke H.E., Feron V.J.: Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats J Appl Toxicol 7, 43-49, 1987.

Zwart A., Woutersen R.A., Wilmer J.W., Spit B.J., Feron V.J.: Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour *Toxicology* 51(1) 87-99, 1988.