

BIA-Report

Symposium

„Arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren durch Cadmium- und Arsenexposition. Epidemiologische Erkenntnisse zur Karzinogenität“

veranstaltet am 15. und 16. Februar 2001
in der Berufsgenossenschaftlichen Akademie
für Arbeitssicherheit und Verwaltung – BGA, Hennef

Vorabveröffentlichung



HVBG

Hauptverband der
gewerblichen
Berufsgenossenschaften

Redaktion: A. Nold, F. Bochmann

Herausgeber: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG)
Alte Heerstr. 111
53754 Sankt Augustin
Telefon: 0 22 41 / 2 31 – 01
Telefax: 0 22 41 / 2 31 – 13 33
Internet: <http://www.hvbg.de>
- Oktober 2002 -

Kurzfassung

Gesundheitsgefahren und Erkrankungen durch beruflichen Umgang mit Cadmium und Arsen stellen nach wie vor die im Arbeitsschutz Verantwortlichen in den Bereichen Prävention und Berufskrankheiten-Geschehen vor eine Reihe ungelöster Fragen. Insbesondere mögliche Krebsgefahren sind nicht eindeutig geklärt.

Das Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA nahm die noch offenen Fragen zum Thema Cadmium zum Anlass, das internationale Symposium „Arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren durch Cadmium- und Arsenexposition. Epidemiologische Erkenntnisse zur Karzinogenität“ zu veranstalten. Mit Fachleuten aus den Bereichen Prävention, Epidemiologie, Toxikologie, Arbeitsmedizin und den Sozialpartnern und Unternehmen sollte eine interdisziplinäre Diskussion angeregt, der Status quo der Epidemiologie geklärt und weitere Fragen zur Einstufung angesprochen werden.

Ziel des Symposiums war darzustellen, welche Aspekte bei der Regel- und Grenzwertsetzung für die gesundheitliche Beurteilung relevant sind, welche Erkenntnisse und Erfahrungen aus Sicht der Arbeitsmedizin vorliegen und welche Erkenntnisse sich aus neueren arbeitsplatz-epidemiologischen Untersuchungen ergeben. Das Symposium sollte Anhaltspunkte für die praktische Umsetzung wissenschaftlicher Ergebnisse im Rahmen der Gesetzgebung und Regelsetzung aufzeigen.

In zehn wissenschaftlichen Beiträgen wurden die Situation in Deutschland, darunter die Ergebnisse der Saxoniastudie aus Sachsen und der Cadmium-Meta-Analyse, sowie die wichtigsten internationalen Studien vorgestellt. Die ausführliche Podiumsdiskussion dokumentiert die Komplexität des Themas.

Inhaltsverzeichnis

Einführung	6
H. Blome, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin	
Einstufung von Kanzerogenen	9
H. Greim, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn	
Arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren durch Cadmium- und Arsenexposition Berufsgenossenschaftliche Fragestellungen.....	14
K. Ponto, Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft, Mainz	
Arsen und Cadmium – Arbeitsmedizinische Erfahrungen und Ansätze.....	21
C. Naumann, Sächsisches Landesinstitut für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Chemnitz	
Lung cancer risk among U.S. cadmium production workers	32
L. Stayner, NIOSH Cincinnati, USA	
Lungenkrebsrisiko bei Arbeitern aus der U.S.-amerikanischen Cadmiumproduktion	37
L. Stayner, NIOSH Cincinnati, USA	
Carcinogenic hazards of occupational exposure to arsenic and cadmium: reviews and evaluations from the IARC Monographs	43
J.M. Rice, IARC, Lyon Cedex, France	
Krebsgefahren von arbeitsbedingten Expositionen gegenüber Arsen und Cadmium: Übersichtsarbeiten und Evaluierungen aus IARC-Monographien	63
J.M. Rice, IARC, Lyon Cedex, Frankreich	
Recent findings relating to lung cancer risks in cohort studies of cadmium- exposed workers	85
T. Sorahan, University of Birmingham, Edgbaston, U.K.	
Neuere Ergebnisse zum Lungenkrebsrisiko aus Kohortenstudien von cadmiumexponierten Arbeitern.....	94
T. Sorahan, University of Birmingham, Edgbaston, Großbritannien	

Meta-Analyse epidemiologischer Studien zur Karzinogenität von Cadmium 104

M. Kentner, Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung (IAS), Karlsruhe

Epidemiologische Studie aus der Metallwiederaufbereitung

(Cadmium-Studie Saxonia, Freiberg) I - Datengrundlage, Design 111

F. Bochmann, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin

Epidemiologische Studie aus der Metallwiederaufbereitung

(Cadmium-Studie Saxonia, Freiberg) II - Erste Ergebnisse, Ausblick 121

V. Arndt, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin

Podiumsdiskussion 131

Zusammenfassung und Abschluss 154

H. Blome, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

Anschriften der Autorinnen und Autoren 155

Liste der Teilnehmerinnen und Teilnehmer 156

Einführung

H. Blome, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

Guten Tag, meine Damen und Herren, herzlich willkommen in unserer Akademie.

Cadmium und seine Verbindungen sind im Hinblick auf ihre krebserzeugenden, erbgutverändernden und fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften in die Kategorie 2 eingestuft. Für Cadmiumchlorid gelten ein Beschäftigungsverbot und Beschäftigungsbeschränkungen und für Cadmium und die übrigen Cadmiumverbindungen ein Herstellungs- und Verwendungsverbot. Besondere Beschäftigungsbeschränkungen bestehen für Cadmium und seine Verbindungen für Jugendliche und werdende, stillende Mütter. Der gesplittete TRK-Wert von 15 und 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ wird in den folgenden Beiträgen bestimmt noch näher erläutert.

Wegen der besonderen Bedeutung von Cadmium hatte der Ausschuss für Gefahrstoffe, der den Bundesarbeitsminister berät, eine Projektgruppe „Cadmium“ eingerichtet mit dem Ziel, Daten zu Expositionen zusammenzutragen und Empfehlungen für geeignete Schutzmaßnahmen zu erarbeiten. Diese Arbeit wurde 1997 abgeschlossen. Nach wie vor besteht aber der dringende Bedarf, vertiefende Informationen zur epidemiologischen Evidenz der Humankanzerogenität von Cadmium und seinen Verbindungen zu erhalten, einschließlich quantitativer Informationen zum Risiko. Bei den zu dem Zeitpunkt verfügbaren epidemiologischen Veröffentlichungen war es erforderlich, eine möglichst vollständige Zusammenfassung der publizierten Studien zu erhalten. Im Auftrage des Unterausschusses V „Luftgrenzwerte“ des Beratergremiums des Bundesarbeitsministeriums wurde mit anerkannten deutschen Institutionen eine solche Zusammenfassung erstellt. Das Ergebnis war, dass nach Bewertung der Studien ein erhöhtes Tumorrisiko durch eine berufliche Cadmiumexposition bei beruflich Exponierten nicht zu sichern war. Ein wesentlicher Mangel der Studien war die unzureichende Expositionserfassung.

Das BIA erhielt Anfang der 90er Jahre Hinweise auf eine Sammlung mit Expositionsdaten zu Cadmium, Arsen und Blei bei der Saxonía AG in Freiberg in Sachsen. Aufgrund der gesetzlichen Vorschriften der ehemaligen DDR sind darüber hinaus allgemeine und medizinische Informationen über die dort Exponierten dokumentiert. In Kombination mit Expositionsdaten prüften wir daher, inwieweit sich medizinische und allgemeine persönliche Informationen der Beschäftigten für epidemiologische Auswertungen mit dem Schwerpunkt einer exakten Expositionsdarstellung eignen. Der große Vorteil dieser Daten

liegt besonders darin, dass sowohl Informationen über Cadmium als auch Arsen vorliegen. Wir erhoffen uns, damit Basismaterial zur Beantwortung der Frage einer krebserzeugenden Wirkung von Cadmium und dessen quantitativer Einschätzung zu erhalten. Auf Basis dieser verfügbaren soliden Daten, so darf man sagen, streben wir an, sie auch für die Arbeitsschutzforschung nutzbar zu machen und einen Gesprächsaustausch zu initiieren mit dem Ziel der Herstellung größtmöglicher Transparenz. Mithilfe des Kolloquiums soll dieser Weg besritten werden und ich freue mich ganz besonders, hierzu auch einige der führenden Experten auf diesem Gebiet begrüßen zu können und deren Ergebnisse einzubinden. Es kommt nicht so häufig vor, dass wir - wegen eines fehlenden umfassenden Krebsregisters in Deutschland - die Möglichkeit haben, epidemiologische Basisinformationen zusammenzustellen. Ich möchte nochmals allen beteiligten Institutionen ausdrücklich für ihr Engagement in dieser Angelegenheit danken und dafür, dass wir die Möglichkeit haben, erste Ergebnisse heute und morgen vorstellen zu können. Ganz besonders gilt mein Dank den Mitarbeitern der Fa. Saxonia in Freiberg – eine Stadt übrigens mit großer Tradition. Im 17. und 18. Jahrhundert hieß diese Stadt auch „die hochbeglückte Silberstadt“. Hier baute aus erzgebirgischen Fichten- und Tannenhölzern sowie Altenberger Zinn Gottfried Silbermann seine berühmten Orgeln, Instrumente für zeitgenössische Komponisten wie Pachelbel und Johann Sebastian Bach. In der Umgebung von Freiberg wirkten Persönlichkeiten wie Paracelsus und Agricola, die sich unschätzbare Verdienste in der Arbeitsschutzforschung erwarben. An dieser besagten Silbermann-Werkstatt kam im 17. Jahrhundert übrigens ein Herr regelmäßig vorbei, und der hieß – das ist uns heute kaum noch bekannt – Hans-Karl von Carlowitz, der es bis zum Oberberghauptmann dieser Montanregion brachte, die immerhin mehr als zehntausend Bergknappen beschäftigte. Von dort aus beaufsichtigte die Behörde auch mit großer Skepsis die Suche des Goldmachers Johann Friedrich Böttger nach Porzellan. In den ehrwürdigen Gewölben hat Carlowitz auch ein Wort geprägt, das heute viel, viel bekannter ist als seine Name selber – quasi zu einem Schlüsselbegriff ist es geworden – es ist die Nachhaltigkeit. Sein veröffentlichter Folioband trug die Überschrift „Silvicultura oeconomica“. Es kreist um die Idee und den Begriff der Nachhaltigkeit. Auf den Markt kam das Buch zur Leipziger Ostermesse 1713, dieselbe übrigens, auf der auch die Meißener Manufaktur das erste Porzellan – das Böttger-Porzellan – präsentierte.

Mit diesem Symposium möchten wir in hoffentlich guter Freiburger Tradition neueste Daten zu Cadmium zusammentragen und eine Plattform bieten, um für die Prävention im Umgang mit Cadmium zielgerichtete Informationen verfügbar zu machen.

Eingangs hatte ich auf die K 2-Einstufung für Cadmium hingewiesen. Weltweit weiß jeder, der mit Arbeitsschutz näher zu tun hat, was sich dahinter in rechtlicher Hinsicht verbirgt, dies ist mehr oder minder einheitlich weltweit geregelt. Die Rechtsgrundlage ist das eine, die wissenschaftliche Weiterentwicklung etwas anderes. Professor Greim und die von ihm geleitete Senatskommission der deutschen Forschungsgemeinschaft haben an dieser Stelle Basisarbeit geleistet.

Ich freue mich, ihn hier begrüßen zu können und bitte ihn, uns das neue Konzept zu erläutern und auch im Hinblick auf unser Thema Cadmium dessen Bedeutung und Auswirkungen näher zu bringen. Uns allen wünsche ich zwei spannende Tage. Vielen Dank.

Einstufung von Kanzerogenen

H. Greim, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn

Übliche Einstufungskriterien

National und international werden Kanzerogene im Prinzip drei Kategorien zugeordnet [1-3]:

- Krebserzeugend beim Menschen, wenn eindeutige Befunde aus epidemiologischen Untersuchungen vorliegen (Kategorie 1),
- Krebserzeugend im Tierversuch bei positiven Daten aus Tierversuchen, aber fehlenden oder unzureichenden epidemiologischen Daten (Kategorie 2),
- Verdachtsstoffe, für die Hinweise aus Tierversuchen oder *in vitro*-Tests z.B. zur Genotoxizität vorliegen, die jedoch nicht ausreichen, um eine Substanz in eine der beiden Gruppen einzustufen oder sie vom Verdacht zu entlasten (Kategorie 3).

Für die Einstufung in eine der drei Kategorien müssen z.B. für die Europäische Kommission und damit auch vom Ausschuss für Gefahrstoffe bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein (Formaleinstufung, siehe auch [2]), während andere Gremien wie die EPA [4] oder die Arbeitsstoffkommission [5] für die Entscheidung die gesamte Datenlage berücksichtigen und auch Analogieschlüsse ziehen („weight of evidence“). Damit wird erklärbar, weshalb die einzelnen Gremien z.T. zu unterschiedlichen Einstufungen krebserzeugender Substanzen kommen.

Insgesamt kann jedoch für Kanzerogene der Kategorie 1 mit ausreichender Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen Exposition und einer Krebserkrankung angenommen werden, wenn die Lokalisation des Tumors mit der in den epidemiologischen Untersuchungen gefundenen übereinstimmt und ein ausreichender Zeitraum zwischen Exposition und dem Auftreten der Erkrankung liegt (Latenzzeit). Diese Latenzzeit beträgt zumeist mehrere Jahrzehnte. Damit kann ein Tumor, der innerhalb weniger Jahre nach Expositionsbeginn auftritt, nicht auf die Substanz zurückgeführt werden, selbst wenn die Lokalisation des Tumors zutrifft.

Für die Kategorie 2 ist ein Zusammenhang zumeist schwer zu belegen, da definitionsgemäß keine ausreichenden epidemiologischen Hinweise vorliegen. Ein Zusammenhang wird nur dann wahrscheinlich sein können, wenn die Tumorklassifikation mit der im Tierversuch übereinstimmt, Expositionshöhe und -dauer ausreichend sind, der Metabolismus der Substanz beim Menschen mit dem der untersuchten Versuchstiere nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ übereinstimmt und die Latenzzeit ausreicht.

Neue Einstufungskriterien

Die in den letzten Jahren fortgeschrittenen Erkenntnisse über Wirkungsmechanismen und Wirkungsstärke kanzerogener Stoffe haben internationale Gremien wie die US Environmental Protection Agency [4], das National Research Council der USA [6], die OECD [7, 8] veranlasst, diese Erkenntnisse auch für die Klassifizierung von Kanzerogenen zu berücksichtigen. In Deutschland hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ein entsprechendes Konzept entwickelt, in der Fachliteratur veröffentlicht [9-11] und erstmalig 1998 umgesetzt. Die Senatskommission erarbeitet Grenzwerte für Chemikalien und Stäube an Arbeitsplätzen und in biologischem Material und bearbeitet die entsprechenden analytischen Verfahren. Kanzerogene, erbgutverändernde und fruchtschädigende Stoffe werden entsprechenden Kategorien zugeordnet. Zur internationalen Harmonisierung der Regelungen an Arbeitsplätzen bestehen enge Kooperationen zu den entsprechenden Kommissionen anderer europäischer Länder, der USA und der europäischen Kommission. Die vorgeschlagenen Werte und Einstufungen werden mit wissenschaftlichen Begründungen veröffentlicht, vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung überprüft und ggf. in die Gefahrstoff-Verordnung aufgenommen.

Die Kommission hat den üblichen drei Kategorien krebserzeugend beim Menschen, krebserzeugend im Tierversuch und krebverdächtig, zwei weitere Kategorien hinzugefügt:

Kategorie 4:

„Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen genotoxische Effekte keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Bei Einhaltung eines MAK-Wertes ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere für Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die darauf hinweisen, daß Steigerungen der Zellproliferation oder Änderungen der Differenzierung im Vordergrund stehen. Zur Charakterisierung eines Risikos werden die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt“.

Dieser Kategorie werden daher Stoffe zugeordnet, für die sich eine Wirkungsschwelle und damit ein MAK-Wert ableiten läßt. Bisher wurden dieser Gruppe die folgenden Stoffe zugeordnet [5]: Chloroform, 1,4-Dioxan, Hexachlorbenzol, Lindan, Ölsäure, Schwefelsäure-Aerosole, 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin.

Kategorie 5:

“Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, daß unter Einhaltung eines MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung wird gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich”.

Dieser Kategorie wurden bisher Ethanol und Styrol zugeordnet [5].

Einstufung krebserzeugender Metalle

Krebserzeugende Metalle sind gegenwärtig je nach Datenlage aufgrund qualitativer Informationen den Kategorien 1 bis 3 zugeordnet, Arsen in Kategorie 1, Cadmium und Cadmiumverbindungen in Kategorie 2. Die Arbeitsstoffkommission überprüft jedoch gegenwärtig, ob für eine Einstufung auch die neuen Kategorien 4 und 5 infrage kommen. Arsen ist aufgrund epidemiologischer Studien in die Kategorie 1 eingestuft. Aus den vorliegenden epidemiologischen Studien läßt sich jedoch keine Schwellendosis für das Entstehen von Lungentumoren ableiten. Um die Möglichkeit einer Zuordnung in die neuen Kategorien 4 oder 5 zu evaluieren, werden daher die Daten zum Wirkungsmechanismus überprüft. Grundsätzlich ist von einem genotoxischen Wirkungsmechanismus der Metalle auszugehen, dem durch Redoxreaktionen verursachter Stress, Hemmung der DNA-Reparatur und die Beeinflussung der Genregulation zugrunde liegen. Die Hemmung der DNA-Reparatur wird u.a. mit einer Verdrängung essentieller Ionen wie Zink durch toxische Metallionen aus den Reparaturproteinen erklärt [12, 13]. Da die Entstehung von DNA-Schäden ein häufiges Ereignis in Zellen darstellt, ist eine intakte DNA-Reparatur ein essentieller Vorgang, dessen Hemmung die Häufigkeit von Mutationen ansteigen läßt.

Zur Stärke dieser Wirkungen ist bekannt, dass z.B. Cadmium in vitro bereits bei Konzentrationen von $\leq 1 \mu\text{M}$ zu einer Hemmung der DNA-Reparatur führt, während oxidative DNA-Schäden oder DNA-Strangbrüche erst bei $\geq 10 \mu\text{M}$ auftreten. Damit scheint die DNA-Reparatur zumindest beim Cadmium der sensitivste Angriffspunkt zu sein. Nicht kanzerogene Metalle wie Quecksilber hemmen dagegen die DNA-Reparatur erst in sehr viel höheren, zytotoxischen Konzentrationen.

Obwohl die vorliegenden Untersuchungen Hinweise auf einen sekundären genotoxischen Wirkungsmechanismus der Schwermetalle geben, ist es gegenwärtig nicht möglich, unwirksame Konzentrationen der Metalle abzuleiten. Es verdichtet sich jedoch die Information, dass die Kanzerogenität auf einem sekundären genotoxischen Mechanismus

beruht. Dies könnte eine Einstufung in die Kategorie 4 ermöglichen, wenn eine Wirkungsschwelle bestimmen und damit ein MAK-Wert ableiten ließe.

Literatur

[1] Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs). Hrsg: ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists), Technical Affairs Office. Cincinnati, OH 45240, 1997

[2] Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances. Hrsg: European Chemicals Bureau (ECB). S. 27. Ispra, 1996

[3] Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Hrsg.: International Agency for Research of Cancer (IARC). Vol 69, 1-636, Lyon 1997

[4] Proposed Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Hrsg.: Environmental Protection Agency (EPA). Office of Research and Development. Washington, DC. EPA/600/P-92/003C, April 1996, Federal Register 61, 17960-18011, 1996

[5] MAK- und BAT-Werte-Liste. Hrsg.: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 36, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim 2000

[6] Science and judgment in risk assessment. Hrsg.: Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, Commission on Life Sciences, National Research Council (NRC). Washington, DC, National Academy Press 1994

[7] Classification Systems on Carcinogens in OECD Countries - Similarities and Differences. Prepared by Norway and The Netherlands. Hrsg.: OECD. Oslo and Bilthoven, Final Report, September 1995

[8] Report from the OECD Working Group on Harmonization of Classification and Labeling of Carcinogens. Hrsg.: OECD. Washington DC, October 17-18, 1995

[9] Neumann, H.G.; Thielmann, H.W.; Filser, J.G.; Gelbke, H.P.; Greim, H.; Kappus, H.; Norpoth, K.H.; Reuter, U.; Vamvakas, S.; Wardenbach, P.; Wichmann, H.E.: Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 32 (1997), S. 298-304

[10] Neumann, H.G.; Thielmann, H.W.; Filser, J.G.; Gelbke, H.P.; Greim, H.; Kappus, H.; Norpoth, K.H.; Reuter, U.; Vamvakas, S.; Wardenbach, P.; Wichmann, H.E.: Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124 (1998), S. 661-669

[11] Greim, H.: Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. VCH, Weinheim, 1998

[12] Hartwig, A.: Carcinogenicity of metal compounds: possible role of DNA repair inhibition. Toxicol. Lett. 102-103 (1998), S. 235-239

[13] Tully, D.B.; Collins, B.J.; Overstreet, J.D.; Smith, C.S.; Dinse, C.S.; Dinse, G.E.; Mumtaz, M.M.; Chapin, R.E.: Effects of arsenic, cadmium, chromium, and lead on gene expression regulated by a battery of different promoters in recombinant HepG2 cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 168 (2000), S. 79-90

Arbeitsbedingte Gesundheitsgefahren durch Cadmium- und Arsenexposition

Berufsgenossenschaftliche Fragestellungen

K. Ponto, Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft, Mainz

Anwendungsbereiche und Gefahrenquellen

Trotz aller bereits durchgeführten Ersatzmaßnahmen, Maßnahmen des technischen Arbeitsschutzes und des Einsatzes persönlicher Schutzausrüstungen kann es bei der Anwendung von Cadmium und Arsen und ihren Verbindungen auch heute noch zu Gefährdungen von Beschäftigten kommen.

Die Gesamtzahl betroffener Arbeitsplätze in der gewerblichen Wirtschaft stagniert seit den 80er Jahren. Nach Expertenschätzungen ist davon auszugehen, dass zur Zeit immer noch jeweils ca. 12 000 bis 15 000 Beschäftigte in Deutschland Cadmium, Arsen und ihren Verbindungen ausgesetzt sind.

Für Cadmium und seine Verbindungen sind folgende Anwendungsbereiche zu nennen:

- Verhütten von Blei-, Zink- und Kupfererzen
- Herstellen von Cadmium und Cadmiumlegierungen
- Verarbeiten von Cadmiumlegierungen
- Herstellen von Akkumulatoren
- Keramikherstellung (Emails, Glasuren, Spezialgläser)
- Elektronik- und Fahrzeugindustrie
- Abbruch-, Sanierungs- und Instandsetzungsarbeiten.

Anwendungsbereiche für Arsen und seine Verbindungen sind:

- Herstellen und Verarbeiten von Arsenverbindungen
- Gewinnung von Nichteisenmetallen aus arsenhaltigen Erzen
- Rösten von Schwefelkies
- Reparatur- und Reinigungsanlagen an Flugstaubanlagen, Filtern etc.
- Abbruch-, Sanierungs- und Instandsetzungsarbeiten.

Gefährdungsbeurteilung und Präventionsmaßnahmen

Cadmium oder seine Verbindungen werden wie Arsen und seine Verbindungen hauptsächlich über den Atemtrakt in Form von einatembarem Staub aufgenommen. Wegen der vermuteten bzw. nachgewiesenen krebserzeugenden Wirkung bestimmter Cadmium- und Arsenverbindungen sind als technisch basierte Luftgrenzwerte jeweils Technische Richtkonzentrationen (TRK) aufgestellt worden:

Cadmium und seine Verbindungen

- Batterieherstellung, thermische Zink-, Blei und Kupfergewinnung, Schweißen cadmiumhaltiger Legierungen 0,03 mg/m³ (E)
- im Übrigen 0,015 mg/m³ (E)

Arsen und seine Verbindungen 0,1 mg/m³ (E)

Die vorgenannten Werte gelten für einen Zeitraum von 8 Stunden.

Gemittelt über einen Zeitraum von jeweils 15 Minuten dürfen diese TRK-Werte maximal eine Stunde während einer 8-Stunden-Schicht um das vierfache überschritten werden.

Während Arsen und seine Verbindungen im Gefahrstoffrecht mit K 1 – Stoffe, die beim Menschen bekanntermaßen Krebs erzeugend wirken – eingestuft sind, wurde vom Gesetzgeber für Cadmium und seine Verbindungen mit Ausnahme von Cadmiumchlorid, -fluorid, -oxid und -sulfat die Einstufung K 2 – Stoffe die für den Menschen als Krebs erzeugen angesehen werden sollten – zurückgenommen. Zur Zeit gilt hierfür die Einstufung K 3 – Stoffe die wegen möglicher Krebs erregender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben – .

In der Vergangenheit sind vor allem durch die Messtechnischen Dienste der Berufsgenossenschaften im Rahmen von Gefährdungsbeurteilungen sehr viele Arbeitsplatzmessungen in Arbeitsbereichen mit Expositionen gegenüber Cadmium, Arsen und ihren Verbindungen durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser Messungen stehen in einer Datenbank (DOK-MEGA) für Fragestellungen der Prävention und für die Wissenschaft zur Verfügung.

Da vor allem die krebserzeugende Wirkung von Cadmium und seine Verbindungen der weiteren Abklärung bedarf, soll die Expositionssituation aufgrund der aktuellen Datenlage detailliert dargestellt werden (s. Tabelle):

Tabelle: Aktuelle Datenlage zu Cadmiumexpositionen am Arbeitsplatz

Anwendungsbereich	50%-Summenwert (mg/m³)	90%-Summenwert (mg/m³)
Hydrometallurgische Zinkgewinnung	0,002	0,021
Thermische Zink-, Blei- und Kupfergewinnung	0,02	0,045
Akkumulatorenherstellung	0,02	0,05
Keramik- und Glasindustrie	0,0033	0,035
Schweißen	0,02	0,212
Löten	< 0,0001	0,130
Pigmentherstellung	0,006	0,034
Elektronikschrott-Recycling	0,003	0,05

Für die Beschreibung der Gefährdungssituation ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass Cadmium, Arsen und ihre Verbindungen in folgenden Anwendungsbereichen in der Regel gemeinsam vorkommen:

- Verhütten von Blei-, Zink- und Kupfererzen
- Gewinnen von Nichteisenmetallen aus arsenhaltigen Erzen
- Umschmelzen von Zink/Kupfer
- Reparatur- und Reinigungsarbeiten an Flugstaubanlagen, Filtern etc.
- Abbruch-, Sanierungs- und Instandhaltungsarbeiten in vorgenannten Anwendungsbereichen.

Durch die im Gefahrstoffrecht (auch nach der Rückstufung in K 3 noch verbindlichen) speziellen Herstellungs- und Verwendungsverbote für Cadmium, Arsen und ihre

Verbindungen konnte deren Verwendung in den letzten Jahren weiter eingeschränkt werden.

Beispielhaft sind hier Anstrichstoffe, Schädlingsbekämpfungsmittel oder Pigmente in Erzeugnissen aus bestimmten Kunststoffen zu nennen.

Die aus der Beurteilung der Gefährdungen durch Cadmium, Arsen und ihre Verbindungen abzuleitenden Maßnahmen umfassen die Pflicht des Arbeitgebers zu prüfen, ob ein Ersatz durch ungefährliche oder weniger gefährliche Stoffe oder Zubereitungen oder ein anderes Verfahren möglich ist.

Bei weiterer Verwendung sind über Arbeitsbereichsanalysen die Expositionen zu ermitteln, und in Abhängigkeit von deren Höhe sind in der Rangfolge Technische Schutzmaßnahmen zur Verringerung der Exposition, organisatorische Maßnahmen und persönliche Schutzmaßnahmen durchzuführen.

Bei nicht nachgewiesener Einhaltung des niedrigeren Luftgrenzwertes (TRK = 0,015 mg/m³) sind nach geltendem Gefahrstoffrecht zusätzliche Maßnahmen zum Schutz der Beschäftigten auszulösen.

Bei Umgang mit krebserzeugenden Stoffen oder Zubereitungen sind diese Maßnahmen umfassender.

Arbeitsmedizinische Vorsorge

Wird am Arbeitsplatz die Auslöseschwelle von Cadmium, Arsen und ihren Verbindungen überschritten, so dürfen Arbeitnehmer dort nur beschäftigt werden, wenn sie arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen durch Ärzte mit besonderen Fachkenntnissen zugeführt worden sind. Staatliche und berufsgenossenschaftliche Rechtsvorschriften verpflichten den Arbeitgeber, dieses auf seine Kosten sicherzustellen.

Bei krebserzeugenden Gefahrstoffen umfassen arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen Erstuntersuchungen vor Aufnahme der gefährdenden Tätigkeit, Nachuntersuchungen in vorgeschriebenen Abständen und nach Beendigung der gefährdenden Tätigkeit nachgehende Untersuchungen. Zweck nachgehender Untersuchungen ist es, Krebserkrankungen möglichst frühzeitig zu erkennen und die erforderlichen Maßnahmen schnell einzuleiten. Durch den rechtzeitigen Einsatz berufsgenossenschaftlicher Mittel können zudem die Lebensumstände von Erkrankten z.B. durch optimale Schmerzbehandlung und durch umfassende Sicherung der Pflege erheblich erleichtert werden. Die Teilnahme an den Untersuchungen ist arbeitsrechtlich eine vertragliche Nebenpflicht für den Beschäftigten. Vorrangig sollen die Beschäftigten

über Gesundheitsrisiken aufgeklärt und beraten werden. Beeinträchtigungen der Gesundheit sollen frühzeitig erkannt und ihren Auswirkungen rechtzeitig begegnet werden. Arbeitsmedizinische Vorsorge ist auch ein Mittel, die Wirksamkeit von Arbeitsschutzmaßnahmen zu prüfen. Darüber hinaus erleichtert die arbeitsmedizinische Vorsorge im Falle eines Berufskrankheitenverfahrens die Beweissicherung vor allem bei Erkrankungen mit langen Latenzzeiten.

Nach Durchführung der Untersuchung teilt der Arzt dem Arbeitgeber das Ergebnis in einer ärztlichen Bescheinigung mit. Der Beschäftigte erhält eine Durchschrift der Bescheinigung. Im Falle gesundheitlicher Bedenken im Zusammenhang mit den Arbeitsplatzverhältnissen ist dem Arbeitgeber eine Überprüfung der Arbeitsplatzverhältnisse zu empfehlen. Vom Arzt bescheinigte gesundheitliche Bedenken können die Weiterbeschäftigung mit der gefährdenden Tätigkeit in Frage stellen. Dieses obliegt der Entscheidung des Arbeitgebers.

Die hier erforderlichen arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen sind nach den arbeitsmedizinischen Regeln „Cadmium und seine Verbindungen“ (G 32) und „Arsen und seine Verbindungen“ (G 16) vom Arzt durchzuführen. Diese Regeln geben im Hinblick auf die Erkenntnisse über die Toxikologie und die Kanzerogenität geeignete Untersuchungs- und Diagnostikmethoden vor und enthalten Kriterien zur Beurteilung des Untersuchungsergebnisses.

Im Jahr 1999 wurden nach der Statistik des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften insgesamt 4.613 Untersuchungen „Cadmium und seine Verbindungen“ und 5.473 Untersuchungen „Arsen und seine Verbindungen“ durchgeführt.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei einem nicht geringen Anteil der untersuchten Beschäftigten beide Untersuchungsarten wegen der Expositionsverhältnisse gleichzeitig durchgeführt wurden und dass die Untersuchungs- und Diagnostikmethoden ähnlich sind.

Beim Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN), der im Auftrag der ihm angeschlossenen Berufsgenossenschaften nach Beendigung der gefährdenden Tätigkeit und Ausscheiden aus dem Betrieb nachgehende Untersuchungen für die betroffenen Personen veranlasst, sind für Cadmium und seine Verbindungen insgesamt 1.102 Personen und für Arsen und seine Verbindungen insgesamt 1.281 Personen erfasst.

Insgesamt sind bei ODIN zurzeit 35.109 Personen durch gefährdende Tätigkeiten gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen registriert und werden bei Bedarf in Zusammenarbeit mit den Berufsgenossenschaften entsprechend betreut. Bei der Zentralen Erfassungsstelle asbeststaubgefährdeter Arbeitnehmer (ZAs) sind dies mit Stand 31.12.99 insgesamt 442.284 Personen.

Berufskrankheiten Nr. 1104 „Cadmium und seine Verbindungen“ und Nr. 1108 „Arsen und seine Verbindungen“

Für die Berufskrankheiten Nr. 1104 und Nr. 1108 gilt in Deutschland wie für alle anderen Berufskrankheiten auch, dass nur solche Krankheiten vom Gesetzgeber durch Rechtsverordnung als Berufskrankheit bezeichnet werden, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen bestimmte Personengruppen durch ihre (versicherte) Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind.

Hat ein Arzt oder Zahnarzt begründeten Verdacht, dass bei (versicherten) Beschäftigten eine Berufskrankheit besteht, hat er dies dem Unfallversicherungsträger oder der für den medizinischen Arbeitsschutz zuständigen Stelle formgebunden anzuzeigen.

Haben Arbeitgeber im Einzelfall Anhaltspunkte, dass bei einem (versicherten) Beschäftigten eine Berufskrankheit vorliegen könnte, so haben auch sie diese dem Unfallversicherungsträger anzuzeigen.

Maßgeblich für die ärztliche Untersuchung sind die Berufskrankheiten-Merkblätter zu den einzelnen vom Gesetzgeber bezeichneten Berufskrankheiten. Die zurzeit vorliegenden Merkblätter zur ärztlichen Untersuchung zu Nr. 1104 und Nr. 1108 begründen sich auf Bekanntmachungen des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung (BMA) aus dem Jahr 1963 bzw. 1964.

Für die Berufskrankheiten Nr. 1104 und Nr. 1108 gilt für Verfahren im Einzelfall, dass als so genannte haftungsbegründende Kausalität sowohl eine relevante Exposition gegenüber den angeschuldigten Gefahrstoffen „Cadmium und seine Verbindungen“ bzw. „Arsen und seinen Verbindungen“ bei der (versicherten) Tätigkeit des Erkrankten vorgelegen haben muss als auch die in der Rechtsverordnung bezeichnete Krankheit diagnostisch in der Regel über ein ärztliches Gutachten gesichert sein muss.

Ist der Zusammenhang zwischen der besonderen Einwirkung der genannten Stoffe und der Krankheit mindestens wahrscheinlich, so wird es dann in dem jeweiligen Einzelfall zur

Anerkennung der Erkrankung als Berufskrankheit durch den Rentenausschuss des Unfallversicherungsträgers kommen.

Von den im Jahr 1999 insgesamt 74.470 ergangenen Verdachtsanzeigen entfielen 20 auf die Berufskrankheit Nr.1104 und 16 auf die Berufskrankheit Nr. 1108.

Während im Jahr 1999 als Berufskrankheit Nr. 1104 insgesamt 4 Fälle anerkannt wurden, waren dies für die Berufskrankheit Nr. 1108 insgesamt 6 Fälle.

Von den in den Jahren 1995 bis 1999 insgesamt 10.628 beruflich verursachten Krebserkrankungen entfielen lediglich 24 anerkannte Berufskrankheiten auf die Berufskrankheit Nr. 1108.

Zusammenfassung

Durch die eingegrenzten Anwendungsbereiche sowohl von Cadmium und seinen Verbindungen als auch von Arsen und seinen Verbindungen konnten vor dem Hintergrund der gesicherten Erkenntnisse über die Toxizität die kanzerogene Wirkung zumindest bei Arsen Verwendungsbeschränkungen, Technische und organisatorische Schutzmaßnahmen und Maßnahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge wirkungsvoll umgesetzt werden. Die Maßnahmen zur effizienten Prävention sind weiterzuentwickeln. Zur Vereinfachung der Beurteilung der Gefährdungen durch Cadmium, Arsen und ihre Verbindungen und der Ermittlung der erforderlichen Präventionsmaßnahmen können hierbei Empfehlungen zu speziellen Arbeitsverfahren beitragen, die den Stand von Technik, Arbeitswissenschaft und Arbeitsmedizin repräsentieren.

Aus berufsgenossenschaftliche Sicht ergeben sich folgende Fragestellungen und Handlungsfelder:

1. Weiterer Abklärungsbedarf besteht vor allem hinsichtlich der Kanzerogenität von Cadmium und seinen Verbindungen. Ist eine Einstufung K 2 bzw. K 1 vorzunehmen oder zu verwerfen?
2. Je nach dem Ergebnis weiterer Untersuchungen sind die Regelungen für Cadmium und seine Verbindungen in der Gefahrstoffverordnung und in den entsprechenden Technischen Regeln für Gefahrstoffe anzupassen. Können die Regelungen hierzu auch praxisgerechter gestaltet werden?
3. Sind die Methoden in der arbeitsmedizinischen Vorsorge zu gegebener Zeit zu modifizieren?
4. Ist das Merkblatt für die Berufskrankheit 1104 aus dem Jahr 1963 zu überarbeiten?

Arsen und Cadmium – Arbeitsmedizinische Erfahrungen und Ansätze

C. Naumann, Sächsisches Landesinstitut für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Chemnitz

Ständige Bemühungen um die Verbesserung der arbeitshygienischen Bedingungen an schadstoffexponierten Arbeitsplätzen insbesondere auch mit toxisch wirkenden Stoffen führten im Verlauf vieler Jahre zu einem Rückgang der akuten und chronischen berufsbedingten Vergiftungen. Dagegen rückte die kanzerogene Wirkung einzelner Stoffe mehr in den Vordergrund des Interesses. Erkenntnisse zur Kanzerogenität chemischer Stoffe sind am Menschen gegenwärtig nur auf der Basis von Ergebnissen aus epidemiologischen Untersuchungen und Tierversuchen zu erlangen. Ohne genauere Informationen zur Struktur des Schadstoffes, dessen Dosis und Art sowie des Zeitverlaufs seiner Einwirkung auf den Beschäftigten ist keine ausreichende Einschätzung zum ursächlichen Zusammenhang zwischen der toxischen und/oder karzinogenen Gefahrstoffeinwirkung und der jeweils festgestellten Erkrankung abzugeben.

Erst ab Mitte der sechziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde mit der systematischen Erfassung und Bewertung von Gefahrstoffen an Arbeitsplätzen begonnen. Bis dahin war es vielfach erforderlich, nur auf der Basis von Erfahrungswerten eine Bewertung abgeben zu müssen, da keine Messergebnisse existierten.

Nach heutigem Verständnis können für als kanzerogen wirkend eingestufte chemische Verbindungen keine MAK- und BAT-Werte abgeleitet werden. Für Arsen ist der derzeit gültige TRK-Wert auf $0,1 \text{ mg/m}^3$ festgelegt. In der Regel erfolgt die Aufnahme dieser Noxe an Arbeitsplätzen inhalativ als Arsen trioxid. Auf akute Wirkungen, die hinlänglich bekannt sind, soll hier nicht eingegangen werden. An toxischen Wirkungen durch Arsen nach Langzeitexpositionen sind Schleimhautentzündungen (Konjunktivitis, Pharyngitis, Laryngitis und Tracheitis) sowie expositionsabhängige Nasenseptumperforationen beobachtet worden. Hautpigmentierungen und Hyperkeratosen besonders an Handflächen und Fußsohlen, Mees'sche Bänder an den Nägeln, periphere Angiopathien und auch Anämien kommen vor. Als ein bezeichnendes Symptom der chronischen Vergiftung wird eine Schädigung des peripheren Nervensystems betrachtet. Die so genannte Arsenneuropathie ist die häufigste Metall- oder Metalloidneuropathie. Seh-, Geruchs- und Geschmacksstörungen sowie psychische Störungen können auftreten. Alle diese Schadmuster sind hinlänglich bekannt. Es wurden aber auch Effekte

auf das Gefäßsystem und das periphere Nervensystem bei Belastungen im TRK-Wert-Bereich beschrieben [1, 2, 3].

Arsentrioxid, Arsenpentoxid, arsenige Säure, Arsensäure und deren Salze, also nur die Verbindungen von Arsen, sind beim Menschen eindeutig als kanzerogen eingestuft.

Arsentrioxid bedarf der Promotorwirkung von weiteren Noxen wie von Schwefeldioxid, Rauchen oder von Metalloxiden, um eine karzinogene Wirkung hervorrufen zu können.

Die hauptsächliche Tumorlokalisation findet sich bei inhalativer Belastung durch Arsenverbindungen an den Atemwegen, während Hauttumore nach gegenwärtigem epidemiologischen Kenntnisstand eher eine Seltenheit darstellen.

Auch die Aufnahme von Cadmium am Arbeitsplatz erfolgt am häufigsten inhalativ, wobei die Alveolengängigkeit der Teilchen ausschlaggebend ist.

Als Krankheitsbilder kennt man das Metaldampffieber bei kurzzeitiger Einwirkung von Cadmiumstaub oder -rauch, meist in Konzentrationen von 200 - 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Höhere Werte bewirken eine Irritation des Respirationstraktes mit Hustenanfällen. Nach einem erscheinungsfreien Intervall von bis zu 36 Stunden kann danach ein toxisches Lungenödem entstehen, dessen Mortalität mit 15 % beschrieben wird.

Lungenfunktionsstörungen, Lungenemphysem, Bronchitiden und Fibrosen mit latent progredienten Verlauf ohne Bronchitis-Symptome werden in älteren epidemiologischen Untersuchungen als chronische Schäden angegeben. Dieser Verlauf soll typisch sein.

Aus heutiger Sichtweise fehlen in diesen Untersuchungen die Angabe zu Cofaktoren wie z. B. Rauchen. Zudem stellt man jetzt höhere Anforderungen an die Diagnostik, welche in früheren Untersuchungen vorwiegend klinisch begründet wird. Hinzu kommt, dass selten Messergebnisse verfügbar sind. Wenn sie vorhanden sind, dann in Konzentrationen zwischen 0,1 und 2,3 $\text{mg Cd}/\text{m}^3$.

In den letzten Jahren werden nur leichte Lungenfunktionsstörungen beschrieben. Ob diese unterschiedlichen Ergebnisse auf bessere arbeitshygienische Verhältnisse oder individuelle Schutzmaßnahmen bzw. auf eine anspruchsvollere Diagnostik zurückzuführen sind, ist ungeklärt. Ebenso verhält es sich mit den Schäden an den oberen Atemwegen, an denen Hyposmie und Anosmie bei chronischer Rhinitis und dazu Schleimhautirritationen als Atrophie oder Ulceration auftraten.

Das morphologische Substrat und die Lokalisation der cadmiumbedingten Nierenschädigung ist ebenfalls noch Gegenstand der Diskussion. Gegenüber der Tubulusschädigung erscheint eine Glomerulusschädigung nicht zu belegen, weil sich im

Tubulus die höchsten Cd-Konzentrationen fanden, aber bisher kein bioptisches Substrat in den Glomeruli nachgewiesen wurde.

Die Eiweißausscheidung mit hohem Albuminanteil ist immer noch als das wesentliche Symptom einer Schädigung durch Cadmium zu betrachten.

Am Skelett sind Osteomalazien bei Cadmiumexposition gesehen worden, deren Pathogenese noch offen ist. Eine Wirkung auf das Herz und Gefäßsystem des Menschen wird angenommen, deren klinische Relevanz harrt der abschließenden Beurteilung [3, 4]. Die Ausprägung einer chronischen Vergiftung durch Cadmium wird naturgemäß von Dauer und Höhe der Exposition geprägt. Leichtere Erkrankungen zeigen sich als allgemeine Leistungsschwäche und Müdigkeit. Eine Proteinurie tritt dabei häufig auf. Ausgeprägtere Erkrankungen treten als chronischer Schnupfen zum Teil mit Ulcerationen sowie Hyposmie und Anosmie in Erscheinung. Belastungsdyspnoe und Husten als Emphysemfolgen kommen hinzu. Bei schweren chronischen Vergiftungen werden Osteomalazien und Osteoporosen an der Wirbelsäule, den Rippen und langen Röhrenknochen beschrieben.

Zur Karzinogenität von Cadmium existieren widersprüchliche Beobachtungen. Unter Arbeitsplatzexposition scheint das Prostatakarzinom verursacht werden zu können [5]. Unsere Erfahrungen mit Erkrankungen bei Beschäftigten mit Arsen- oder Cadmiumexposition stützen sich auf die in den Jahren von 1950 bis 1990 gemeldeten Verdachtsfälle einer Berufskrankheit aus drei sächsischen Betrieben und die von den dortigen Arbeitsplätzen mit Exposition bekannten Messergebnisse. Bei diesen Unternehmen handelt es sich um eine Nickelhütte, einen Betrieb, der unter anderem Nickel-Cadmium-Batterien produzierte und um eine Metallhütte, welche Gegenstand nachfolgender Beiträge sein wird.

Die Nickelhütte verarbeitete arsenhaltige Nickelerze und verhüttete vorwiegend nickelhaltige Konzentrate und Sekundärrohstoffe auf arsenidischem Weg. Eine Exposition gegenüber Arsenverbindungen bestand schwerpunktmäßig im pyrometallurgischen Teil, in der Entkupferungs- und der Nickelelektrolyse des nassmetallurgischen Bereichs sowie in der Natriumarsenatanlage.

Dieser Betrieb beschäftigte etwa 120 Arbeitskräfte. Eine Trennung in Exponierte und Nichtbelastete kann auf Grund der erheblichen Staubbelastung im Gesamtbetrieb und

der wechselnden Arbeitsplätze der Beschäftigten nicht vorgenommen werden. Typisch war bei dieser Fertigung die inhalative Exposition durch mehrere Gefahrstoffe, wozu neben Arsen Nickelverbindungen, Säuredämpfe, eine erhebliche Staubexposition und Hüttenrauche gehörten.

Dabei wurden bis dahin und auch später in Erkrankungsfällen lediglich die Arsenverbindungen als verursachender Faktor angesehen. Obwohl bereits in den 40er und 50er Jahren das vermehrte Auftreten von Bronchialkarzinomen bei Beschäftigten dieser Nickelhütte Gegenstand medizinischer Untersuchungen gewesen ist, wurden erste stichprobenartige messtechnische Expositionskontrollen erst 1966 durchgeführt. Eine systematische Gefahrstoffanalyse bei dieser Produktion erbrachte RÖDER 1974 im Rahmen einer Dissertation [6]. Er wies auf diese kombinierte Exposition hin, was zwar zur Verbesserung der arbeitshygienischen Bedingungen beitrug, allerdings bei der Begutachtung der an Bronchialkarzinomen Erkrankten dieses Unternehmens keine besondere Beachtung fand (Tabelle 1 und Abbildung 1).

Tabelle 1: Nickelhütte Aue: Mittlere As_2O_3 - und NiO-Konzentration in Abhängigkeit vom Arbeitsgang (nach [6])

Nr.	As_2O_3 mg/m ³	NiO mg/m ³	Vorgang
1	0,39	0,61	Rösten von Speise (nur Trocknen von Rücklaufmaterial)
2	1,47	1,53	Röstofen Beschickung
3	0,7	1,1	Speise bunkern
4	10,86	32,09	Beth-Filter warten (Filter reinigen, Schläuche wechseln)
5	1,86	8,16	Beth-Filter(Staub ziehen)
6	2,31	6,09	Nasskugelmühle beschicken
7	35,9	4,06	Röstanlage-Staubkammer (Austrag Flugstaub)
8	5,63	33,67	Speiseaufschluss (Beschicken des Aufschlußapparats)

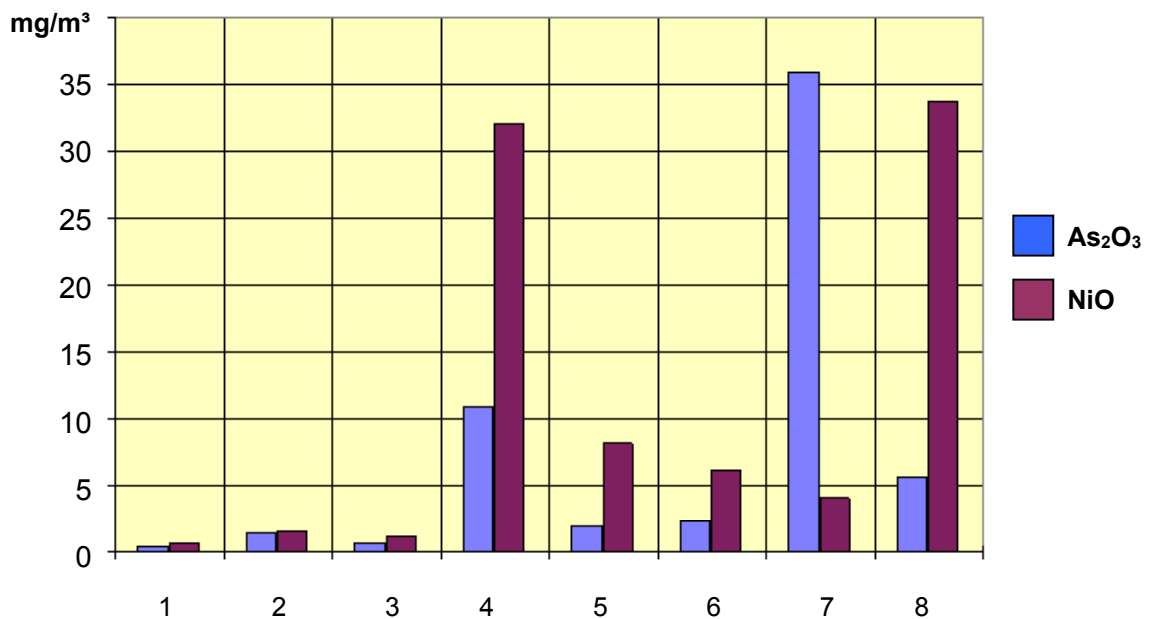


Abbildung 1: Nickelhütte Aue: Mittlere As₂O₃- und NiO-Konzentration in Abhängigkeit vom Arbeitsgang (nach [6])

Im Zeitraum von 1950 bis 1990 wurden 127 Anzeigen des Verdachtes einer Berufskrankheit durch Arsen bei Beschäftigten dieses Hüttenbetriebes erstattet. Als Diagnosen dominieren Bronchialkarzinome, Rhinopharyngitiden und Bronchitiden sowie in deutlich geringerer Anzahl chronische Vergiftungen, die überwiegend als Berufskrankheit durch Arsen anerkannt wurden. Der Diagnosezeitraum liegt für die Hälfte dieser Fälle vor 1964. Betroffen waren dem Beschäftigtenprofil entsprechend vorwiegend Männer.

Auch in der zu den Freiburger Metallhütten gehörenden Arsenikhütte, in der die Exposition durch As₂O₃ bestimmt wurde, traten erhebliche Konzentrationen auf, die beispielsweise am Arsenofen mit 2,68 mg/m³ gemessen wurden. Außerdem kam es bei der manuellen Beräumung der Flugstaubkanäle zu erheblichen Belastungen durch Arsenstaub. Deutliche gesundheitliche Schäden waren bei den dort meist langfristig Beschäftigten nicht zu beobachten. Man führte es auf das vorbildliche arbeitsschutzgerechte Verhalten dieser Arbeitskräfte zurück, die konsequent Atemschutz und dichte Schutzkleidung bei allen Arbeitsgängen mit Staubexposition trugen. Das Fehlen zusätzlicher Expositionsrisiken durch chemische Schadstoffe wie auch eine geringere Beschäftigtenzahl prägten mit Wahrscheinlichkeit diese Entwicklung.

Der sächsische Nickel-Cadmium-Batterien herstellende Betrieb arbeitete seit 1977 mit Ausnahmegenehmigungen der Obergutachtenkommission Arbeitshygiene zur Weiterführung dieser Produktion, die ihn zur Durchführung und Einhaltung von erweiterten Arbeitsschutzmaßnahmen, zur Sicherung einer kontinuierlichen betriebsärztlichen Betreuung und auch zu regelmäßiger messtechnischer Überwachung der Arbeitsplätze mit Exposition verpflichteten, weshalb über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren Messergebnisse der Cadmiumbelastung verfügbar sind.

Nickel-Cadmium-Akkumulatoren waren nur ein Teil der Erzeugnisse des Betriebes. Für die Elektrodenmasse wird sogenannte Plus- und Minusmasse verarbeitet. Die Minusmasse besteht aus 80 % gemahlenem Cadmiumschwamm, Eisen(III)chlorid und Petroleum. Die Plusmasse aus Nickelsulfat, Kalilauge, Cobalt und Graphit. Im Jahr 1975 beschreibt die Betriebsärztin in einer Arbeitsplatzanalyse die Tätigkeit einer Einlegerin, die wechselnd an Plus- und Minustablettierpressen tätig war [7]:

„Die Masse wird über einen Fülltrichter dem Tablettierwerkzeug, einer Exzenterpresse zugeführt und in Tabletten gepresst, die dann in perforierte Stahlbänder eingelegt werden. Die Produktion betreiben überwiegend Frauen, die nach kurzer Anlernzeit im Dreischichtsystem eingesetzt sind. Der Arbeitsraum der drei Exzenterpressen ist ca. 300 m² groß. In ihm befinden sich weitere Maschinen und Arbeitsplätze.

22 Fenster mit Lüftungsklappen befinden sich an der Nord- und Südseite. Der Betonfußboden des Raumes weist eine massive Cadmium-Staubverschmutzung auf. An den Füllbehältern der Maschinen und über den Massevorratsbehältern befinden sich Absaugtrichter und Lochplattenabsaugungen seitlich über den Tablettierstegen. Auf den Absaugrohren sind wie an der Presse starke Staubablagerungen zu verzeichnen.

Die Arbeitskraft füllt während der Maschinenlaufzeit die Masse mit einer Schaufel aus einem Faß in den Zuführbehälter der Pressen. Dabei kommt es zu erheblichen Staubaufwirbelungen direkt in Atemhöhe der Arbeitskraft. An diesen Arbeitsplätzen war die MAK von 0,1 mg/m³ für Cadmium um das 8-fache überschritten“.

Messungen ergaben an diesen Arbeitplätzen vor einer Rekonstruktion Werte von 0,35 - 4,1 mg/m³, danach eine Belastung von zwischen 0,04 und 0,19 mg/m³. An den Arbeitsplätzen mit Cadmiumexposition arbeiteten überwiegend Frauen unter ganztägiger Einwirkung. Sie waren in der Regel mehrjährig beschäftigt. Für das Jahr 1982 sind 160 und für 1988 70 Exponierte angegeben. Atemschutzmittel wurden erst in den 80er Jahren nach Festlegung des Betriebsarztes getragen.

Die Abbildung 2 zeigt, wie man Atemschutz vordem handhabte, d.h. er wurde nicht benutzt. Es fand zudem keine regelmäßige Wartung der Be- und Entlüftung und der Absaugung statt.



Abbildung 2: Arbeitsplatz einer Einlegerin

In der zweiten Hälfte der achtziger Jahre wurde die Cadmiumbelastung durch unsachgemäße Reinigung und sorglosen Umgang akzentuiert. Seit Beginn der sechziger Jahre waren in diesem Unternehmen erfahrene Arbeitsmediziner als Betriebsärzte tätig, die auch allgemeinmedizinische Diagnostik und Therapie betrieben und das Krankheitsgeschehen der Beschäftigten verfolgen konnten.

Messergebnisse aus dem Jahr	Messort	Cadmiumbelastung in mg/m ³
1965	Tablettiermaschine	0,14 - 0,28
	an der Presse	0,29
	Arbeitsplatz Plattenstecken	0,20 - 0,23
	in Raummitte	0,21 - 0,22
1975	Elektrodenfertigung	0,28 - 0,74
	Zellenfertigung	0,15 - 0,16
	in Raummitte	0,07 - 0,06
1980	Zellenfertigung	0,02 - 0,78
	Elektrodenfertigung	0,08 - 0,10
	in Raummitte	0,05 - 0,06
1983	Trockenraum	
	Ofenaustrag	0,57
	Ofeneintrag	0,16
	nach Naßreinigung	0,003
	Fällraum in Raummitte	0,57
1989	Elektrodenfertigung	0,10 - 0,91
	Tablettierpresse	0,05 - 0,08
	Elektrodenpresserei	0,01 - 0,17
	Knopfzellenfertigung 1.	0,02 - 0,11
	Knopfzellenfertigung 2.	0,01 - 0,87
	Elektrodenpresserei (Prismat. Fertigung)	0,02 - 0,18
	Minusmassefertigung	0,01 - 0,07

Tabelle 2: Cadmium-Exposition bei verschiedenen Tätigkeiten anhand von noch verfügbaren Messergebnissen (Messwerte in mg CdO/m³).

An der Darstellung der Betriebsärztin und den Messergebnissen kann das erhebliche Ausmaß der Cadmiumbelastung dieser Beschäftigten ersehen werden.

Von 1966 bis 1990 wurde bei 42 Beschäftigten aus diesem Unternehmen der Verdacht einer Berufskrankheit durch Cadmium angezeigt, wobei deren Diagnosezeitraum vorwiegend nach 1964 lag. Sie erkrankten an einer Vergiftung, meist unter dem klinischen Bild einer allgemeinen Leistungsminderung, an chronischem Schnupfen oder chronischen Entzündungen der oberen Atemwege. In einem Fall wurde bei einem 47-jährigen Mann mit 8-jähriger Cd-Exposition als Presser neben einer chronischen Rhinopharyngitis und Bronchitis sowie allgemeiner Leistungseinschränkung ein etwas später aufgetretenes Stimmbandkarzinom in die bereits anerkannte Berufskrankheit einbezogen. Seine langjährige Raucheranamnese und den erhebliche Alkoholkonsum ließ man dabei unbeachtet. Er verstarb einige Jahre danach an den Folgen eines nur klinisch und röntgenologisch gesicherten Bronchialkarzinoms, das der damalige Unfallversicherungsträger ebenfalls als Berufskrankheitsfolge einordnete. Das war der einzige Fall eines Karzinoms.

Ein weiterer Fall betraf eine 35-jährige Frau mit dreizehnjähriger Exposition in der Knopfzellenfertigung. Bei ihr lag nach der ärztlichen Anzeige eine chronische Rhinitis und eine Knochenatrophie vor. Sie lehnte eine Begutachtung ab und verließ den Betrieb, womit keine objektive Einschätzung zur cadmiumbedingten Erkrankung abzugeben war. In den beigefügten Befunden wurde eine erhebliche Osteoporose der Wirbelkörper und der langen Röhrenknochen beschrieben.

Unter den Diagnosen findet sich auch eine Nephropathie, die nach Ende der Cadmiumexposition und ärztlicher Behandlung zur Ausheilung kam.

Nach den an diesen Erkrankungsfällen gemachten Erfahrungen kann abschließend gesagt werden:

Eine kanzerogene Wirkung drei- und fünfwertiger anorganischer Arsenverbindungen gilt beim Menschen als erwiesen, wobei synkarzinogene und kokarzinogene Risikofaktoren Bedeutung erlangen. Unter Bezug auf eine Exposition gegenüber mehreren Risikofaktoren wie Arsen- und Nickelverbindungen sowie Schwefelsäuredämpfen kann diese Annahme auf die Beschäftigten bzw. die aufgetretenen Erkrankungsfälle der Nickelhütte Aue bezogen werden. Dabei sind die Bronchien die bevorzugte Lokalisation

dieser bösartigen Tumore, wogegen ein vermehrtes Auftreten von Hautkrebsen nicht zu beobachten war. In dieser Population traten die wesentlichen bekannten Schäden bei chronischer Arsenexposition ebenfalls auf.

Eine kanzerogene Wirkung von Cadmium am Menschen ist anhand unserer Beobachtungen auch bei erheblicher und längerer Exposition nicht zu bestätigen. Dagegen traten vermehrt toxikologisch bedingte Gesundheitsschäden in Erscheinung. Allerdings muß die Unkenntnis neu aufgetretener bösartiger Erkrankungen mit einer möglicherweise sehr langen Latenzzeit bei ehemals in diesem Betrieb Beschäftigten als Unsicherheitsfaktor kalkuliert werden.

Die Zusammenhangsfrage zwischen Arbeitstätigkeit und Krebsverursachung bleibt auch bei genauerer Kenntnis der Belastungsfaktoren nach wie vor eine der schwierigsten Fragen, die der Arbeitsmediziner zu beantworten hat.

Literatur

[1] Mross, K.: Arsen und seine Verbindungen. In: Konietzko, H.; Dupuis, H.: Handbuch der Arbeitsmedizin. IV - 2.3.2.1. 21. Erg. Lfg. 11/1998. ecomed, Landsberg - (Losebl.-Ausg.)

[2] Lagerkvist, B.E.; Linderholm, H.; Nordberg, G. F.: Arsenic and Raynauds phenomen. Vasospastic tendency and excretion of arsenic in smelter workers befor and the summer vacation. Int. Arch. Occup. Environ. Health 60 (1998), S. 361-364

[3] Bittersohl, G. u. a.: Vergiftungen durch Metalle und anorganische Nichtmetalle. In: Koelsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten. 4. Aufl., S. 150-152. Gustav-Fischer, Jena 1972

[4] Konietzko, H.: Cadmium und seine Verbindungen. In: Konietzko, H.; Dupuis, H.: Handbuch der Arbeitsmedizin. IV - 2.1.2. 21. Erg. Lfg. 11/1998. ecomed, Landsberg - (Losebl.-Ausg.)

[5] Bochmann, F.; Becker, N.; Bolm-Audorff, U.; Curio, I.; Hohmann, S.; Kentner, M.; Seibt, A.; Wahrendorf, J.: Meta-Analyse Epidemiologische Studien zu Cadmium
Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 58 (1998) Nr. 10, S. 387-389

[6] Röder, M.: Beitrag zur arbeitshygienischen Beurteilung von Arsen und Nickel in
ausgewählten Betrieben der Hüttenindustrie sowie Vorschläge zur Verbesserung des
Gesundheits- und Arbeitsschutzes und der Arbeitsbedingungen. Dissertation,
Bergakademie Freiberg, 1974

[7] Stelzner, K.: Arbeitsplatzanalyse an einer Plus- und Minustablettierpresse
beschäftigten Einlegerin im VEB Grubenlampewerke Zwickau. Zwickau 1975

Lung cancer risk among U.S. cadmium production workers

L. Stayner, NIOSH Cincinnati, USA

(English original version; slides not available)

I would first like to express my sincere thanks to Dr. Bochmann and the organizers of this meeting for inviting me to speak with you here today. In my presentation I will largely discuss the findings from previously published analyses of the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) cadmium cohort [1, 2]. I had hoped to be able to present an update of this analysis at this meeting, however, this simply was not possible. I will also touch on the issue of arsenic exposure and the implications of the analyses of our cohort by Dr. Sorahan, who will I am sure be also discussing this issue in his presentation. Finally, I will end my talk with a discussion of our future plans for the re-analysis of the updated cohort.

This study is what we epidemiologists refer to as a retrospective cohort mortality study. It included 606 white males who had worked at this cadmium production facility for at least 6 months between 1940 and 1969, and had been first employed after 1926. The followup for the analyses that I am about to show you was up to 1984. The update that we have just recently completed will extend the followup to 1998. We have analyzed the data using conventional life-table techniques, and Poisson, Cox, multistage and two-stage clonal expansion models. Since much of this work was conducted to support rulemaking on cadmium by our Occupational Safety and Health Administration (OSHA), estimates of lifetime risk of lung cancer for 45 years of exposure were developed using actuarial methods.

We have been fortunate in our work to have available to us excellent estimates of historic cadmium exposures in the different company departments that were previously developed by Dr. Tom Smith from Harvard.

Unfortunately, far less information was available to us on past exposure levels to arsenic. We were able to perform an indirect assessment of arsenic exposure using available information on the percentage of arsenic in the feedstock that was used over time at this facility. This slide shows analyses of these data by NIOSH and the company. Both analyses reveal an approximately 10 fold decrease in the concentration of feedstock from the 1920's to the 1940's.

This slide provides the overall Standardized Mortality Ratios (SMR) findings from the lifetable analysis. The overall SMR was 150 for lung cancer or in other words there was a 50% increase in lung cancer risk. There was a dramatic difference in lung cancer risks for hispanic and non-hispanic workers, with the non-hispanics demonstrating a two-fold increase and hispanic workers showing a 50% deficit in lung cancer risk. We believe these results are easily explained by differences in smoking habits between hispanics and the U.S. population that was used as the reference in this analysis.

There was strong evidence of a positive exposure-response-relationship between cumulative cadmium exposure and lung cancer risk in the SMR analysis, particularly when the data were combined for hispanic and non-hispanic workers. The exposure-response patterns were somewhat irregular for the individual groups, and particularly for the non-hispanics, but this was probably due to small numbers and unstable rates.

When the exposure-response analysis was stratified by year of hire before and after 1940, the lung cancer response appeared if anything to be greater among workers hired after 1940, with the exception of the highest exposure group where there were no deaths observed among those hired after 1940. Poisson regression analyses were also performed, which failed to demonstrate a significant interaction between employment after 1940 and cadmium exposure, suggesting that the exposure-response trends were really not statistically different. The coefficient of the interaction was positive indicating that if anything, the exposure-response-relationship was stronger among those hired after 1940. These findings strongly argue against the hypothesis that the lung cancer excess in this cohort could be explained by arsenic exposure, since as you will recall, the levels of arsenic in the feedstock used in this facility were reduced by approximately an order of magnitude after 1940.

Using Poisson regression methods, we fit a number of different parametric models to the lung cancer hazard rates in an attempt to determine the shape of the exposure-response-relationship. The results from fitting these models are illustrated in this slide. The power model represented by the yellow line in this graph yielded the best statistical fit to the data, and did a reasonable job in summarizing the points from a categorical model of the data, which is represented by the x's on this graph. The additive relative risk model provided a fit that was nearly as good.

We also fitted Cox proportional hazards models. This slide compares the results from fitting the Cox and Poisson regression using the additive relative risk form. The coefficient

for cadmium exposure from the Cox model was approximately one half of the magnitude of the Poisson regression model.

Sir Richard Doll, in an editorial accompanying the publication of our paper in the *Annals of Epidemiology*, questioned our using the models that I have described for predicting risks or in other words for „risk assessment“, and suggested that such extrapolations should be based upon biologic models. In response to these and other issues, we published in a letter to the journal [3] an analysis using the Armitage-Doll multistage model. We found in this analysis that the data were best fit by a 5-stage model with the exposure acting on the first stage.

This slide shows a comparison of the predictions for lifetime risk assuming 45 years of exposure derived from the multistage model with those derived from the linear relative risk Poisson and Cox models. The multistage risk predictions were intermediate between those from the Cox and Poisson regression models. The differences between these predictions was relatively minor. For example, at the OSHA standard that was in effect at the time of this analysis of 100 micrograms per cubic meter the predicted risks ranged from approximately 50 to a 100 excess deaths per 1000 workers. These risks were clearly in excess of what is considered acceptable by our OSHA, and they subsequently reduced their exposure limits to 5 micrograms per cubic meter, which corresponds to a lifetime risk of approximately 3 to 6 excess deaths per 1000 workers.

In a subsequent publication [2] we also fitted the two-stage clonal expansion model to our data. This biologic model is considered by many to be superior to the multistage model, since it allows carcinogens to not only have an effect on mutational rates, but also on the growth of normal and intermediate or initiated cells.

This slide shows a comparison between the rate ratios predicted by the multistage model and the two-stage clonal expansion model. The predictions from these two „biologic“ models were quite similar and again similar to those from the statistical models. The two-stage clonal expansion model demonstrated a non-linear exposure-response-relationship that was quite similar to the power model that was found to be the best fitting statistical model in the Cox and Poisson regression models.

Dr. Sorahan has published a re-analysis of our cohort using more refined job history information. This gave him the ability to do a better job than we could in both assigning individuals cadmium exposures, and in categorizing individuals with respect to potential arsenic exposures. This slide shows a comparison of the rate ratio estimates for categorical cadmium exposures from our analyses and the one by Dr. Sorahan. Both

analyses demonstrated a positive and statistically significant exposure-response-relationship. However, the rate ratios in our analysis were considerably higher than those in Dr. Sorahan's analysis. These differences might be explained by his use of a refined job history information or differences in how we modeled the data. The only difference between our models appears to be that they controlled for year of hire. We did not control for year hire because it is highly correlated with cadmium exposure, and there is no a priori reason to expect this to be a confounder for this study and in fact according to their paper it was not a confounder in the analysis.

Dr. Sorahan also observed that there was a significant exposure-response-relationship for lung cancer among cadmium workers with high cadmium and arsenic exposures, but not among workers with only high cadmium exposures. There are many potential explanations for these findings. One is simply chance, because the sample size of this study may have simply been too small to address this question, particularly since high cadmium exposure and arsenic exposure were most likely highly correlated. For example, there were only two lung cancer cases in the analysis who had more 1000 milligram per cubic meter days of cadmium exposure and minimal or no arsenic exposures. The assignment of high arsenic exposures also did not appear to take into account the fact that potential for arsenic exposures was probably minimal after 1940 in this study. Future analyses based on the update of this cohort will have a lot more cases, and should have a far better chance of disentangling the effects of arsenic and cadmium exposure. It may also be feasible to do a better job in assessing historic exposures to arsenic that take into account how exposure levels have changed over time at this facility.

In summary, our study provided strong evidence of a significant exposure-response-relationship in all of the analyses performed. Similar results were obtained when biologic models were used, such as the multistage model, as when statistical models were used. The exposure-response-relationship observed in our analyses were stronger than those reported by Sorahan for reasons that are not entirely clear. The hypothesis that the excess of lung cancer observed in this cohort could be explained by confounding by arsenic exposure is inconsistent with our observation that the exposure-response-relationship was if anything, strongest among workers hired after 1940 when arsenic exposures were low. The updated cohort should have a significant number of new lung cancer cases, and thus should have a much greater power for resolving the potential roles of cadmium and arsenic in the excess of lung cancer observed in this cohort.

References

[1] Stayner L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194

[2] Stayner, L.; Smith, R.; Bailer, J.; Luebeck, E.G.; Moolgavkar, S.H.: Modeling epidemiologic studies of occupational cohorts for the quantitative assessment of carcinogenic hazards. *Am. J. Ind. Med.* 27 (1995), S. 155-70

[3] Stayner, L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.A.: Letter to the editor regarding cadmium. *Ann. Epidemiol.* 3 (1993), S. 114-118

Lungenkrebsrisiko bei Arbeitern aus der U.S.-amerikanischen Cadmiumproduktion

L. Stayner, NIOSH Cincinnati, USA

(übersetzte Fassung; Dias nicht verfügbar)

Zunächst möchte ich Dr. Bochmann und den Veranstaltern dieser Tagung für die Einladung danken, heute zu Ihnen zu sprechen. In meinem Vortrag werde ich ausführlich auf die Ergebnisse bereits veröffentlichter Analysen der Cadmium-Kohorte des National Institut for Occupational Safety and Health (NIOSH) [1, 2] eingehen. Ich hatte gehofft, bei dieser Tagung eine Aktualisierung der Analyse vorstellen zu können, aber das war einfach nicht möglich. Ferner werde ich kurz auf das Thema Arsenexposition und die Folgerungen von Dr. Sorahan bei seiner Analysen unserer Kohorte eingehen. Sicherlich wird er selbst in seinem Vortrag dieses Thema diskutieren. Abschließend werde ich meine Ausführungen mit einer Vorstellung unserer künftigen Pläne für die erneute Analyse der aktualisierten Kohorte.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohorten-Mortalitätsstudie, wie wir Epidemiologen es nennen. Sie bezieht sich auf 606 weiße männliche Beschäftigte, die zwischen 1940 und 1969 mindestens sechs Monate in diesem Cadmiumproduktionswerk tätig waren und erstmalig nach 1926 eingestellt wurden. Das Follow-up für die Analysen, die ich Ihnen vorstellen werde, reichte bis 1984. Durch die Aktualisierung, die wir erst vor kurzem abgeschlossen haben, verlängert sich das Follow-up bis 1998. Wir haben die Daten unter Verwendung von konventionellen Sterbetafel-Techniken, Poisson-, Cox- und mehrstufigen Modellen sowie zweistufigen klonalen Expansionsmodellen analysiert. Da ein Großteil dieser Arbeit durchgeführt wurde, um die Regelsetzung für Cadmium durch die U.S.-Behörde für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz OSHA (*Occupational Safety und Health Administration*) zu unterstützen, wurden die Schätzungen des Lebenszeitrisikos hinsichtlich Lungenkrebs für 45 Expositionsjahre anhand von versicherungsmathematischen Methoden vorgenommen.

Glücklicherweise standen für unsere Arbeit hervorragende Schätzungen der historischen Cadmiumexpositionen in den verschiedenen Unternehmensabteilungen zur Verfügung, die zuvor von Dr. Tom Smith von Harvard aufgestellt worden waren.

Leider verfügten wir über weitaus weniger Angaben zu früheren Arsenexpositionen. Wir konnten anhand der vorhandenen Angaben zum prozentualen Arsengehalt im

Ausgangsmaterial, das über eine bestimmte Zeit in diesem Werk benutzt wurde, eine indirekte Abschätzung der Arsenexposition vornehmen. Auf diesem Dia werden Analysen dieser Daten gezeigt, die von der NIOSH und dem Unternehmen durchgeführt wurden. Aus beiden Analysen geht eine ca. zehnfache Abnahme der Arsenkonzentration des Ausgangsmaterials zwischen den zwanziger und vierziger Jahren hervor.

Dieses Dia zeigt die Ergebnisse der Gesamt-SMR (Standardisierte Mortalitätsratios) aus der Sterbetafelanalyse. Die Gesamt-SMR betrug für Lungenkrebs 150, was einem Anstieg des Lungenkrebsrisikos von 50 % entspricht. Es gab einen auffallenden Unterschied in Bezug auf das Lungenkrebsrisiko für hispanoamerikanische und nicht-hispanoamerikanische Arbeiter, wobei die nicht-hispanoamerikanischen Arbeiter einen Anstieg um das Doppelte und die hispanoamerikanischen Arbeiter eine Abnahme von 50 % hinsichtlich des Lungenkrebsrisikos verzeichneten. Unserer Meinung nach lassen sich diese Ergebnisse leicht durch das unterschiedliche Rauchverhalten zwischen der hispanoamerikanischen und U.S.-amerikanischen Bevölkerung erklären, die als Vergleichsgruppe in dieser Analyse diente.

Es gab in der SMR-Analyse eine starke Evidenz für eine positive Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen kumulativer Cadmiumexposition und Lungenkrebsrisiko, insbesondere als die Daten für hispanoamerikanische und nicht-hispanoamerikanische Beschäftigte zusammengefasst wurden. Die Expositions-Wirkungs-Muster fielen für die einzelnen Gruppen etwas unregelmäßig aus, und zwar insbesondere für die Nicht-Hispanoamerikaner, was jedoch wahrscheinlich auf die geringen Zahlen und schwankenden Raten zurückzuführen ist.

Als die Expositions-Wirkungs-Analyse nach Einstellungsjahr vor und nach 1940 stratifiziert wurde, schien die Lungenkrebswirkung, wenn überhaupt, unter den nach 1940 eingestellten Beschäftigten stärker zu sein, jedoch mit Ausnahme der Gruppe mit der höchsten Exposition, in der unter den nach 1940 eingestellten Beschäftigten keine Todesfälle beobachtet wurden. Ferner wurden Poisson-Regressionsanalysen durchgeführt, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Beschäftigung nach 1940 und der Cadmiumexposition ergaben, was darauf hindeutet, dass die Expositions-Wirkungs-Trends tatsächlich keine statistischen Unterschiede aufwiesen. Der Korrelationskoeffizient war positiv, woraus sich schließen lässt, dass die Expositions-Wirkungs-Beziehung, wenn überhaupt, stärker unter den nach 1940 eingestellten Beschäftigten ausfiel. Diese Ergebnisse sprechen stark gegen die Hypothese, dass das erhöhte Vorkommen von Lungenkrebs in dieser Kohorte mit der Arsenexposition erklärt

werden könnte, weil der Arsengehalt des in diesem Werk verwendeten Ausgangsmaterials, wie Sie sich erinnern werden, nach 1940 ca. um eine Größenordnung reduziert wurden.

Mit Hilfe von Poisson-Regressionsmethoden passten wir einige verschiedene parametrische Modelle an die Lungenkrebsraten an, und zwar in dem Versuch, die Art der Expositions-Wirkungs-Beziehung zu bestimmen. Auf diesem Dia werden die Ergebnisse der Anpassung dieser Modelle erläutert. Das Exponentialmodell, das durch die gelbe Linie in diesem Bild dargestellt wird, bildete statistisch am besten die Daten ab und lieferte bei der Zusammenfassung der Punkte eines gruppierten Modells der Daten, das in diesem Bild durch die "x" wiedergegeben wird, akzeptable Ergebnisse. Das additive relative Risikomodelle ermöglichte eine fast ebenso gute Abbildung.

Wir bildeten ebenso Coxsche proportionale Hazard-Modelle ab. Dieses Dia zeigt einen Vergleich der Ergebnisse der Cox- und Poisson-Regression-Abbildungen unter Verwendung der additiven relativen Risikoform. Der Koeffizient für die Cadmiumexposition des Cox-Modells entsprach ungefähr der Hälfte der Größenordnung des Poisson-Regressionsmodells.

Sir Richard Doll äußerte in einem Leitartikel zur Veröffentlichung unseres Aufsatzes in der Zeitschrift *Annals of Epidemiology* Bedenken gegen unsere Verwendung der von mir beschriebenen Modelle für die Risikoprognose bzw. „Risikobewertung“ und schlug vor, dass solche Extrapolationen auf biologischen Modellen basieren sollten. Als Antwort darauf und auf andere Fragen haben wir in einem „Leserbrief“ in der Zeitschrift eine Analyse veröffentlicht [3], für die das mehrstufige Armitage-Doll-Modell verwendet wurde. Wir kamen in dieser Analyse zu dem Ergebnis, dass die Daten am besten durch ein Fünf-Stufen-Modell beschrieben wurden, wobei die Exposition auf der ersten Stelle wirkte.

Auf diesem Dia sehen Sie einen Vergleich zwischen den Lebenszeitrisiko-Prognosen (wobei 45 Expositionsjahre zugrunde gelegt wurden), die aus dem mehrstufigen Modell abgeleitet wurden, und den Prognosen, die sich auf die linearen relativen Risiko-Poisson- und Cox-Modelle stützen. Die mehrstufigen Risikoprognosen lagen zwischen denen der Cox- und Poisson-Regressionsmodelle. Die Unterschiede zwischen diesen Prognosen fielen relativ gering aus. So lagen die prognostizierten Risiken, beispielsweise beim zum Zeitpunkt dieser Analyse gültigen OSHA-Standard von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, zwischen ca. 50 und 100 zusätzlichen Todesfällen je 1000 Beschäftigte. Diese Risiken waren hinsichtlich dessen, was von der OSHA-Behörde als akzeptabel eingestuft wird, eindeutig erhöht,

woraufhin ihre Grenzwerte auf $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gesenkt wurden, was einem Lebenszeitrisiko von ca. drei bis sechs zusätzlichen Todesfällen je 1000 Beschäftigte entspricht.

In einer anschließenden Veröffentlichung [2] wendeten wir auch das zweistufige klonale Expansionsmodell für unsere Daten an. Dieses biologische Modell halten viele für besser als das mehrstufige Modell, weil es die Möglichkeit einräumt, dass Kanzerogene nicht nur auf die Mutationsraten, sondern auch auf das Wachstum normaler Zellen und Zellen in Zwischen- und Initialstadien wirken.

Dieses Dia zeigt einen Vergleich zwischen den relativen Risiken, die unter Verwendung des mehrstufigen Modells und des zweistufigen klonalen Expansionsmodells prognostiziert wurden. Die Prognosen anhand dieser beiden „biologischen“ Modelle fielen relativ ähnlich aus und wiesen auch Ähnlichkeiten mit den Prognosen der statistischen Modelle auf. Das zweistufige klonale Expansionsmodell zeigte eine nicht-lineare Expositions-Wirkungs-Beziehung, die in hohem Maße dem Potenzmodell ähnelte, das sich als das passendste statistische Modell bei den Cox- und Poisson- Regressionsmodellen erwies.

Dr. Sorahan hat eine erneute Analyse unserer Kohorte veröffentlicht, die er unter Verwendung genauerer Angaben zur Berufshistorie durchführte. Auf diese Weise konnte er sowohl bei der Zuordnung von Cadmiumexpositionen zu einzelnen Personen als auch in der Gruppierung einzelner Personen in Bezug auf potenzielle Arsenexpositionen bessere Ergebnisse erzielen, als es uns möglich war. Auf diesem Dia sehen Sie einen Vergleich zwischen den Schätzungen der relativen Rate für Cadmiumexpositionsgruppen auf der Basis unserer Analysen und der Schätzung, die aus der Analyse von Dr. Sorahan hervorgeht. Beide Analysen ergaben eine positive und statistisch signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung. Dennoch fielen die relativen Risiken in unserer Analyse erheblich höher als in der Analyse von Dr. Sorahan aus. Diese Unterschiede lassen sich u.U. durch die Tatsache, dass er genauere Daten zur Berufshistorie verwendete, bzw. durch eine unterschiedliche Datenmodellierung erklären. Der einzige Unterschied zwischen unseren Modellen scheint darin zu liegen, dass Dr. Sorahan das Einstellungsjahr berücksichtigte. Wir haben nicht nach dem Einstellungsjahr kontrolliert, weil es in hohem Maße mit der Cadmiumexposition korreliert und kein A-Priori-Grund besteht, davon auszugehen, dass es einen Confounder für diese Studie darstellt. So erwies es sich auch in ihrem Aufsatz nicht als Confounder für die Analyse.

Dr. Sorahan beobachtete ebenso eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung für Lungenkrebs unter Cadmium-Arbeitern mit hohen Cadmium- und Arsenexpositionen,

nicht jedoch unter Beschäftigten mit ausschließlich hohen Cadmiumexpositionen. Es gibt viele mögliche Erklärungen dafür. Eine wäre schlicht Zufall, weil die Populationsgröße dieser Studie einfach zu klein für die Klärung dieser Frage war; insbesondere weil eine hohe Cadmium- und Arsenexposition aller Wahrscheinlichkeit nach eine hohe Korrelation aufwies. So gab es z.B. lediglich zwei Lungenkrebsfälle in der Analyse, bei denen mehr als 1000 mg/m³-Tage Cadmiumexposition und eine sehr geringe bzw. keine Arsenexposition beobachtet wurde. Bei der Zuordnung hoher Arsenexpositionen schien ebenso die Tatsache nicht zu zählen, dass die Arsenexposition nach 1940 in dieser Studie wahrscheinlich minimal war. Künftige Analysen, die sich auf ein Follow-up dieser Kohorte stützen, werden weitaus mehr Fälle haben, was die Aussichten auf eine Differenzierung der Effekte von Arsen- und Cadmiumexposition erheblich verbessert. Auch bei einer Bestimmung historischer Arsenexpositionen unter Berücksichtigung des Aspekts, wie sich die Expositionshöhen im Laufe der Zeit in diesem Werk verändert haben, werden u.U. bessere Ergebnisse möglich sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie eine starke Evidenz für eine signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung in allen durchgeführten Analysen geliefert hat. Durch die Verwendung biologischer Modelle, wie das mehrstufige Modell, wurden ähnliche Ergebnisse wie mit statistischen Modellen erzielt. Die in unseren Analysen beobachtete Expositions-Wirkungs-Beziehung fiel stärker aus als die, die Sorahan beschrieb. Die Gründe hierfür sind nicht ganz geklärt. Die Hypothese, dass das vermehrte Auftreten von Lungenkrebs, das in dieser Kohorte festgestellt wurde, durch den Confounder Arsenexposition zu erklären ist, passt nicht zu unserer Beobachtung, dass die Expositions-Wirkungs-Beziehung, wenn überhaupt, unter den Beschäftigten, die nach 1940 eingestellt wurden, als die Arsenexposition niedrig war, am stärksten ausfiel. In der aktualisierten Kohorte wird es wahrscheinlich eine signifikante Zahl neuer Lungenkrebsfälle geben, wodurch es viel eher möglich sein wird, die potenziellen Rollen von Cadmium und Arsen bei dem in dieser Kohorte festgestellten erhöhten Vorkommen von Lungenkrebs zu klären.

Literatur

[1] Stayner L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194

[2] Stayner, L.; Smith, R.; Bailer, J.; Luebeck, E.G.; Moolgavkar, S.H.: Modeling epidemiologic studies of occupational cohorts for the quantitative assessment of carcinogenic hazards. *Am. J. Ind. Med.* 27 (1995), S. 155-70

[3] Stayner, L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.A.: Letter to the editor regarding cadmium. *Ann. Epidemiol.* 3 (1993), S. 114-118

Carcinogenic hazards of occupational exposure to arsenic and cadmium: reviews and evaluations from the IARC Monographs

J.M. Rice, IARC, Lyon Cedex, France

(English original version)

Abstract

Both arsenic and cadmium have been classified as *carcinogenic to humans* (Group 1) by the *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Monographs evaluations are based primarily on published evidence of (1) increased cancer risk in exposed humans, and (2) increased incidence of malignant tumours in bioassays in experimental animals. Other relevant data can also contribute to overall evaluations of carcinogenicity. However, for both arsenic and cadmium (and their compounds), evidence of increased cancer risk in exposed humans is considered sufficient and the classification of these elements in IARC Group 1 does not depend on other evidence of any kind.

Carcinogenic exposures to arsenic occur in both environmental and occupational settings. Inorganic arsenic in drinking water and in medicinal preparations increases risk of cancers of the skin and at internal sites, including lung and probably urinary bladder. Occupational exposures in mining and smelting, where arsenic may be inhaled, clearly increase the risk of lung cancer. An almost 10-fold increase in the incidence of lung cancer has been documented in workers who were most heavily exposed. The carcinogenicity of arsenic has been notoriously difficult to demonstrate in experimental animals, but evidence of increased cancer risks in exposed humans has been sufficiently convincing without support from studies in animals, and the carcinogenicity of inorganic arsenic compounds to humans is not disputed.

Overt cadmium toxicity has occurred from eating foods (rice) grown in cadmium-polluted soil. Such environmental exposures were once thought possibly to be associated with increased risk of cancer of the prostate, but this has not been confirmed, nor has increased risk of prostatic carcinoma been confirmed to result from cadmium exposures in the workplace. In contrast, occupational exposures to cadmium in smelting and in cadmium-nickel battery manufacture are associated with increased risk of lung cancer. Combined exposures to both cadmium and arsenic may occur in mining and smelting, and combined exposures to nickel and cadmium may occur in the manufacture of nickel-

cadmium batteries, where increased risks of both lung cancer and other respiratory tract cancers may occur. Both arsenic and nickel are carcinogenic for the lung, and can - along with tobacco smoke - confound studies of the carcinogenicity of cadmium to the human respiratory tract when combined exposures occur. Because of the importance of confounding by co-exposures to other respiratory carcinogens in the work environment, some investigators still consider the carcinogenicity of cadmium to humans to remain unproved.

Data on the carcinogenicity of cadmium compounds to other species, and on the mechanisms of toxicity and carcinogenicity of these compounds, strongly and consistently support the identification of cadmium as an occupational carcinogen. Inorganic cadmium compounds are potently carcinogenic to the lung in rats exposed by inhalation, in the absence of exposure to other carcinogenic agents of any kind. Evidence also is accumulating that the mode of carcinogenic action of cadmium is related to its ability to displace zinc from complexes with protein molecules and thereby to modify protein function. The protein product of the tumour suppressor gene p53 is among the zinc-dependent proteins that are vulnerable to inactivation by cadmium. Such a mode of action would apply generally to both animals and humans. These facts lend biologic plausibility to the concept that cadmium by itself, in the form of its compounds, is carcinogenic to humans.

Introduction

The *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* is an international, interdisciplinary approach to carcinogenic hazard identification. The *Monographs* contain thorough, critical reviews of the published scientific evidence for environmental cancer risks to human beings. Monograph evaluations are qualitative rather than quantitative in nature – that is, they are hazard identifications rather than risk estimates – and they do not address issues of relative carcinogenic potency. During the period 1972 – 2000 a total of 874 agents and exposure circumstances have been reviewed, many of them more than once as new data have become available in the scientific literature. These evaluations and their summaries are available by Internet at <http://monographs.iarc.fr>.

Because the quality of published evidence for carcinogenicity varies greatly from one agent or exposure circumstance to another, in 1987 a classification system was

introduced [1] which stratifies agents according to the strength of the total evidence for carcinogenicity to humans. Epidemiologic studies to assess risks of cancer in exposed humans are critically reviewed, and the strength of that evidence is evaluated according to the criteria listed in Table 1. Similarly, bioassay data for carcinogenicity in experimental animals are evaluated according to the criteria listed in Table 2, which emphasize reproducibility of results and malignant tumours as experimental findings. Evidence from epidemiologic and experimental studies is finally combined to produce an overall qualitative evaluation and classification in one of the five groups defined in Table 3. Refinements of the original criteria have been introduced more recently to specify how relevant data of other kinds should be considered in making overall evaluations of carcinogenicity [2]. These other relevant data include data on mechanisms of carcinogenic action.

An agent is classified in Group 1 – *carcinogenic to humans* when epidemiologic evidence for increased cancer risk in exposed humans is *sufficient*, according to the definition given in Table 1, whether or not carcinogenicity studies in animals exist to support that classification. In rare cases an agent may be placed in Group 1 when evidence for increased cancer risk in exposed humans is less than sufficient, but other relevant data are compelling and meet the rigorous criteria specified in Table 3. These alternate criteria for classification in Group 1 must include *sufficient* evidence for carcinogenicity in animals.

In the absence of adequate data in humans, IARC considers that **„it is biologically plausible and prudent to regard agents for which there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals as if they presented a carcinogenic risk to humans“** [2]. Agents for which there is *sufficient evidence* of carcinogenicity in experimental animals by the criteria of Table 2, but for which there are few or no other data, are classified in Group 2B as *possibly carcinogenic to humans*. Agents that are carcinogenic in experimental animals and for which there are also certain kinds of supplementary data may be classified in Group 2A, *probably carcinogenic to humans*. Such supplementary data may consist of *limited evidence* of cancer in exposed humans; or may include various kinds of experimental data, for example, on genetic and related effects of an agent in microbial and mammalian cells and in experimental animals *in vivo*. Certain kinds of exposures that are not amenable to testing in experimental animals may be placed in Group 2A solely on the basis of *limited evidence* for increased cancer risk in exposed humans.

An agent is placed in Group 3 - *not classifiable as to carcinogenicity to humans* - when carcinogenicity data in experimental animals are less than sufficient and either there are no epidemiologic data, or published studies provide inadequate evidence for increased cancer risk in humans. Agents may also be placed in Group 3 when experimental data are sufficient to establish carcinogenicity in experimental animals but the mechanism of carcinogenicity in animals is considered not to predict human risk. In such cases epidemiologic studies must also be negative. More than half of all agents ever evaluated by the IARC Monographs Programme are in Group 3, most of them because of various limitations in the available data.

As new data are published, agents may be re-evaluated. When the strength of the total evidence for carcinogenicity changes as a result of new data, the classification of an agent may also change. However, once an agent has been classified in Group 1 – *carcinogenic to humans*, it is generally not evaluated again unless a re-evaluation can define the actual carcinogenic agent more precisely than was previously possible.

Evaluations of metallic and metalloid elements and their compounds by the IARC Monographs

The IARC Monographs Programme has evaluated carcinogenic hazards associated with occupational and other environmental exposures to the non-radioactive elements beryllium, cadmium, chromium, cobalt, lead, mercury and nickel and their compounds; to iron ore (haematite); and to arsenic and selenium and their compounds. The results of the most recent evaluations are summarized in Table 4. Several of these elements are considered definitely carcinogenic to humans, in the form of the element itself or its compounds. These include arsenic, beryllium and cadmium and their compounds, chromium(VI) compounds, and nickel compounds. The salts of each metal, including their naturally occurring ores, have generally been evaluated as a group, because of the interconvertibility of salts and because the metal ion has been considered to be the active carcinogenic moiety. Some metals and metalloids form stable organometallic compounds, and these have been evaluated separately from the corresponding inorganic compounds whenever an adequate database has existed to support the separate evaluations.

Nickel is especially important for assessments of carcinogenic hazards of cadmium, because combined exposures to nickel and cadmium occur in the manufacture of nickel-cadmium batteries. *Sufficient evidence* for carcinogenicity of nickel compounds to

humans, in the form of increased risks for lung and nasal cancers, has come from studies of other kinds of occupational exposures. Exposures associated with high-temperature oxidation of nickel matte and nickel-copper matte (roasting, sintering, and calcining) have been especially significant [3].

Certain compounds of additional metals have also been evaluated individually, without systematic review of all conditions of exposure to the metal and its compounds (e.g., the antineoplastic drug, cis-diamminedichloroplatinum, Group 2A). The special case of metallic foreign bodies implanted in tissues, as a result either of traumatic injuries or as surgical implants of various kinds, has also been evaluated [4]. Likewise, the carcinogenic hazards of ionizing radiation emanating from radioactive metals or their compounds have been reviewed and evaluated [5, 6], but radioactivity is not an aspect of the carcinogenicity of either arsenic or cadmium.

Arsenic and Arsenic Compounds (Group 1 – Carcinogenic to humans)

Arsenic and arsenic compounds, like cadmium and its compounds, were among the first groups of substances evaluated by the IARC Monographs Programme [7]. Arsenic and arsenic compounds have been reviewed on three occasions [7-9] (Table 5). In 1987 arsenic and arsenic compounds were evaluated as *carcinogenic to humans* (Group 1) on the basis of *sufficient* epidemiologic evidence for carcinogenicity to humans, although evidence for carcinogenicity to experimental animals was considered only *limited*. At that time no adequate data on the carcinogenicity of organo-arsenic compounds were available, and thus there was no separate evaluation of these substances. The overall evaluation of arsenic and arsenic compounds therefore carries the somewhat enigmatic footnote that „this evaluation applies to the group of chemicals as a whole and not necessarily to all individual chemicals within the group [9].“

There are numerous epidemiologic studies of skin cancer following medical treatments with arsenic, mostly involving ingestion of aqueous solutions of inorganic arsenic compounds such as potassium arsenite. Environmental exposure by consumption of arsenic in drinking water is also associated with both skin cancers and cancers at certain internal sites, notably lung and urinary bladder. Occupational exposures to inorganic arsenic in the mining and smelting of ores of various metals are associated with increased lung cancer risk. This increased risk may be as great as ten-fold in the most heavily exposed workers, and relatively clear dose-response relationships have been observed in many studies [9], notably a study of copper smelter workers in the USA [10].

Cadmium and Cadmium Compounds (Group 1 – Carcinogenic to humans)

Cadmium and (inorganic) cadmium compounds have been reviewed four times by the IARC Monographs Programme [11-14] (Table 5). In the fourth and most recent evaluation, cadmium and cadmium compounds were evaluated as carcinogenic to humans (Group 1), on the basis of *sufficient* epidemiologic evidence for carcinogenicity of cadmium and cadmium compounds in humans. There was also *sufficient* evidence for carcinogenicity of cadmium compounds in experimental animals [14].

Evidence for carcinogenicity of cadmium compounds to experimental animals has come principally from studies of long-term effects of direct injection of solutions or suspensions of the compounds into muscle or other soft connective tissues in rats and, to a lesser extent, mice. Malignant mesenchymal tumours at the injection site were the principal findings. Virtually all cadmium compounds tested by subcutaneous or intramuscular injection were tumorigenic. A significant dose-related increase in epithelial tumours of the prostate also occurred in rats in some experiments [15]. Inhalation studies of cadmium chloride, cadmium sulfate, cadmium sulfide, cadmium oxide dust and cadmium oxide fume caused significant incidences of pulmonary adenomas and adenocarcinomas in rats (Table 6).

Administration of excess zinc by inhalation, parenteral and oral routes has been shown to reduce the toxic and carcinogenic potential of cadmium to experimental animals (Table 6). Cadmium displaces zinc from intracellular binding sites, and high-affinity binding of cadmium to critical macromolecules has been recently put forward as a possible mechanism of cadmium carcinogenicity. Cadmium binding and displacement of zinc from proteins may alter physiologic functions of the proteins by inducing conformational changes. The gene product of the important tumour suppressor gene p53 is inactivated by cadmium in this way [16, 17]. These data support and reinforce results of epidemiologic studies that have identified cadmium as a carcinogen for the human lung. Epidemiologic evidence for carcinogenicity of cadmium compounds to humans has come from several sources. There was an early suspicion that cadmium was causally related to carcinoma of the prostate, based on observations of nickel-cadmium battery workers in the UK who were exposed to cadmium oxide [18]. This evidence was cited in the first two IARC evaluations of cadmium and its compounds [11, 12], and the association was at least superficially strengthened by the unusual occurrence of prostate tumours in rats given cadmium by injection [15]. A possible increased risk of prostate carcinoma from

environmental exposures to cadmium was also suggested by a few descriptive studies in Japan and Canada, but these have not been confirmed in further studies [14]. The numbers of workers and cancer cases in the early industrial studies (on battery production workers and smelter workers) and in the environmental studies were very small. Causal association of exposure to cadmium with development of prostatic carcinoma has generally not been confirmed in subsequent studies [14], despite a few statistically significant associations.

Increased risk of cancer of the respiratory tract was noted in one early study of cadmium-exposed smelter workers in the USA [19]. Increased lung cancer risk has also been observed in subsequent studies of additional groups of smelter workers in other countries, although concomitant exposures to arsenic are known to have occurred (especially before 1925) and possible confounding by tobacco smoking was not adequately controlled. When the current IARC classification system was first applied to cadmium, the evidence for increased occupational risk of cancer in cadmium workers was considered only *limited*, and cadmium and cadmium compounds were evaluated as probably *carcinogenic to humans* (Group 2A) [13].

The cohort of cadmium recovery workers originally studied by Lemen et al. [19] has continued to be studied [20-22] and the original observations of increased lung cancer risk have been confirmed and extended. Principal epidemiologic studies that showed increased occupational risk for lung cancer and were cited by the most recent Monographs working group are summarized in Table 7 [14]. These include the studies of Stayner et al. [21, 22] which showed a significant positive dose-response relationship for lung cancer. Stayner et al. [21] also separately analysed the 576 cadmium workers who were employed after January 1926 into subcohorts of those employed before 1940 (when arsenic exposures were high) and after 1940 when arsenic exposures were low. Dose-response relationships between exposure to cadmium and lung cancer risk remained significant in nearly all multivariate analyses after controlling for age, Mexican-American ethnicity (a proxy for lighter tobacco use) and period of employment. Other studies of the same worker population studied by Stayner et al., both at that time Lamm et al. [23] and subsequently Sorahan & Lancashire [24] have disagreed with attribution of the increased lung cancer risk to cadmium. Lamm et al. [23] conducted both a cohort analysis of this workforce and a case-control analysis of the lung cancer cases within the workforce. They noted that lung cancer cases were 8 times more likely than controls to be cigarette smokers, and that lung cancer risk was closely related to the

period of hire, which they concluded was a surrogate for arsenic exposure. In contrast to Stayner et al. [21], Lamm et al. suggested that exposure to arsenic and tobacco smoke, rather than cadmium particulates, might have been responsible for the increased lung cancer risk.

The IARC working group noted that there was only partial overlap between the worker populations included in the two studies, which might contribute to the different results obtained. The working group also noted that confounding by cigarette smoking was unlikely to explain a dose-response relationship and strength of association of the order of magnitude observed by Stayner et al. The working group noted further that the dose-response pattern was stronger in workers hired after 1940 when arsenic exposure was lower, indicating that the association with lung cancer in this cohort was unlikely to be due to exposure to arsenic.

A number of epidemiologic studies on cancer risks in cadmium-exposed workers have been conducted and published since the most recent IARC Monographs evaluation [14], and at least one analysis has challenged the conclusions of the IARC Monograph [24]. One new study of British copper cadmium alloy workers did not support the hypothesis that cadmium oxide fume is a human lung carcinogen [25]. Sorahan & Lancashire [24] then undertook an independent analysis of the same worker population studied by Stayner et al. [21-22]. They made estimates of exposures to cadmium in the presence and the absence of high exposures to arsenic trioxide from detailed individual job histories, and concluded that a significant trend for a risk of lung cancer existed only for exposures to cadmium received in the presence of arsenic trioxide.

The Jarup-study of Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel confirmed significant excess risk for lung cancer in men and highly significant excess risk for cancer of the nose and nasal sinuses [26]. Nickel, but not cadmium, has previously been identified as causing nasal cancer [3], and the occurrence of excess risk of cancer of the nasal cavity and nasal sinuses in this cohort strongly suggests a significant role of nickel in these cases.

Discussion

Arsenic, ingested in the form of its inorganic compounds, is clearly carcinogenic to humans, causing cancers of the skin, lung, and probably other organ sites. High arsenic levels in drinking water in certain parts of the world including Taiwan [27], parts of India [28] and Chile [29] are a matter of urgent and increasing public health concern because

of the very large numbers of people exposed. Evidence for the carcinogenicity of arsenic at organ sites in addition to skin and lung continues to accumulate, notably for urinary bladder and possibly also for ureter and kidney [27].

Arsenic in the work environment, especially in mining and copper smelting where exposures are by inhalation, has quite consistently been associated with an increased risk of lung cancer, up to 10-fold in the most heavily exposed workers [9]. Furthermore, a multiplicative effect of arsenic exposure and cigarette smoking on lung cancer risk has been reported in Swedish smelter workers [30], although subsequent studies have shown a less potent effect of smoking [9]. Nonetheless, as both arsenic and cigarette smoking are very powerful carcinogens for the human lung, both are serious potential confounders for studies of any other putative lung carcinogen.

Confounding is said to occur in epidemiological studies when an estimate of the association between an exposure and an outcome is perturbed by the real effect of another exposure on the same outcome, and the two exposures are correlated [31]. For an exposure to be a confounder, it must be an independent risk factor for the disease in question, and must be associated with the exposure under study [31]. There are multiple pulmonary carcinogens in occupational environments where exposure to cadmium is likely to occur, including arsenic, tobacco smoke, and sometimes nickel. Because of confounding by these other agents, the concept that cadmium alone has caused human lung cancer is thought by some epidemiologists to remain unproven [24]. These views do not take the carcinogenicity of cadmium compounds to rodent lung into consideration. Tobacco smoking is the most important cause of lung cancer worldwide; heavy smokers have a 20-fold excess risk of lung cancer, as well as significant excess risk of cancer at numerous other sites [32, 33]. Tobacco smoking is therefore an important potential confounder of studies of any other agent or exposure that is suspected of causing lung cancer. Moreover, risks from tobacco and exposures to other lung carcinogens are not necessarily additive, but may be synergistic. Risk of lung cancer is substantially increased, for example, in smokers who are also exposed to radon decay products or to asbestos [33]. Lung cancer risk from cigarette smoking combined with exposure to radon and its decay products is multiplicative or submultiplicative rather than additive [34]. The multiplicative or sub-multiplicative effect of arsenic exposure and smoking observed among Swedish smelter workers [30] has been noted above. Whether tobacco smoking is similarly synergistic with occupational exposures to cadmium is not known. The issue is complicated by the presence of significant quantities of cadmium in tobacco smoke [14].

The consistent and potent carcinogenicity of inhaled cadmium compounds to the rat lung and data on the possible mode of carcinogenic action of cadmium both support the conclusions of epidemiologic studies which have identified cadmium and cadmium compounds as carcinogenic to humans.

References

[1] Preamble. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. Volumes 1-42, IARC, Lyon 1987a, S. 17-34

[2] Preamble. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 54, IARC, Lyon 1992, S. 13-32

[3] Nickel and nickel compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 49, IARC, Lyon 1990, S. 257-445

[4] Surgical implants and other foreign bodies. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 74, IARC, Lyon 1999

[5] Ionizing radiation, Part 1: X- and gamma (γ) radiation, and neutrons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 75, IARC, Lyon 2000

[6] Ionizing radiation, Part 2: α - and β -particle emitting radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 78, IARC, Lyon 2001

[7] Arsenic and inorganic arsenic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2, IARC, Lyon 1973a, S. 48-73

[8] Arsenic and arsenic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Vol. 23, IARC, Lyon 1980, S. 39-141

- [9] Arsenic and arsenic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987b, S. 100-106
- [10] Lee-Feldstein, A.: Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. J. Occup. Med. 28 (1986), S. 296-302
- [11] Cadmium and inorganic cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2, IARC, Lyon 1973b, S. 74-99
- [12] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 11, IARC, Lyon 1976, S. 39-74
- [13] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987c, S. 139-142
- [14] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58, IARC, Lyon 1993, S. 119-237
- [15] Waalkes, M.P.; Rehm, S.; Riggs, C. W.; Bare, R. M.; Devor, D. E.; Poirier, L. A.; Wenk, M. L.; Henneman, J. R.; Balaschak, M. S.: Cadmium carcinogenesis in the male Wistar [CrI:(WI)BR] rat: dose-response analysis of tumor induction in the prostate and testes and at the injection site. Cancer Res. 48 (1988), S. 4656-4663
- [16] Hainaut, P.; Milner, J.: A structural role for metal ions in the „wild-type“ conformation of the tumor suppressor protein p53. Cancer Res. 53 (1993), S. 1739-1742
- [17] Meplan, C.; Mann, K.; Hainaut, P.: Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. J. Biol. Chem. 274 (1999), S. 31663-31670

[18] Kipling, M.D.; Waterhouse, J.A.H.: Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet*, I (1967), S. 730

[19] Lemen, R.A.; Lee, J.S.; Wagoner, J.K.; Blejer, H.P.: Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271 (1976), S. 273-279

[20] Thun, M. J.; Schnorr, T. M.; Smith, A. B.; Halperin, W. E.; Lemen, R. A.: Mortality among a cohort of US cadmium production workers – an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 51 (1985), S. 891-903

[21] Stayner, L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194

[22] Stayner, L.; Smith, R.; Schnorr, T.; Lemen, R.; Thun, M.: Letter regarding cadmium and lung cancer. *Ann. Epidemiol.* 3 (1993), S. 114-116

[23] Lamm, S.H.; Parkinson, M.; Anderson, M.; Taylor, W.: Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 195-211

[24] Sorahan, T.; Lancashire, R. J.: Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup. Environ. Med.* 54 (1997), S. 194-201

[25] Sorahan, T.; Lister, A., Gilthorpe; M.S.; Harrington, J.M.: Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup. Environ. Med.* 52 (1995), S. 804-812

[26] Jarup, L.; Bellander, T.; Hogstedt, C.; Spang, G.: Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), S. 755-759

[27] Guo, H.R.; Chiang, H.S.; Hu, H.; Lipsitz, S.R.; Monson, R.R.: Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiol.* 8 (1997), S. 545-550

[28] Das, D.; Chatterjee, A.; Mandal, B.K.; Samanta, G.; Chakraborti, D.; Chanda, B.: Arsenic in ground water in six districts of West Bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. Part 2. Arsenic concentration in drinking water, hair, nails, urine, skin-scale and liver tissue (biopsy) of the affected people. *Analyst* 120 (1995), S. 917-924

[29] Smith, A.H.; Goycolea, M.; Haque, R.; Biggs, M.L.: Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.* 147 (1998), S. 660-669

[30] Pershagen, G.; Wall, S.; Taube, A.; Linnman, L.: On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (1981), S. 302-309

[31] dos Santos Silva, I. (1999): *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. IARC, Lyon, S. 291-294

[32] Tobacco smoking. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 38, IARC, Lyon 1986

[33] Tobacco smoke. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987d, S. 359-362

[34] Radon. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 43, IARC, Lyon 1988, S. 173-259

[35] Sorahan, T.: Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Brit. J. Ind. Med.* 44 (1987), S. 803-809

Table 1:

IARC criteria for strength of evidence for increased cancer risk in exposed humans

Sufficient - a positive relationship has been established between exposure to the agent and cancer in humans, in which chance, bias and confounding can be ruled out with reasonable confidence.

Limited - a positive relationship has been observed between exposure to the agent and human cancer for which a causal association is credible, but chance, bias and confounding could not be ruled out with reasonable confidence.

Inadequate - available studies are of insufficient quality, consistency or statistical power to permit a conclusion regarding presence or absence of a causal association (or no data are available).

Evidence suggesting lack of carcinogenicity - several adequate studies covering the full range of exposures encountered by humans are mutually consistent in showing no positive association between exposure to the agent and human cancer, at any observed level of exposure.

Table 2:

IARC criteria for strength of evidence for carcinogenicity in experimental animals

Sufficient - a causal relationship has been established between exposure to the agent and increased incidence of malignant neoplasms, or an appropriate combination of benign and malignant neoplasms, in two or more species or in two or more independent studies in one species, conducted at different times or in different laboratories or under different protocols. Exceptionally, a single study in one species may suffice when malignant neoplasms occur to an unusual degree with regard to incidence, site, tumor type or age at onset.

Limited - data suggest a carcinogenic effect, but consist of a single experiment; or questions regarding adequacy of design, conduct or interpretation of the studies are unresolved; or the effect is limited to benign tumours or lesions of uncertain neoplastic potential only, or to certain neoplasms that may occur spontaneously in high incidences in certain strains.

Inadequate - the studies cannot be interpreted as showing either presence or absence of a carcinogenic effect because of major qualitative or quantitative limitations, or no data are available.

Evidence suggesting lack of carcinogenicity - adequate studies in at least two species are negative, within the limits of the tests used.

Table 3:

IARC Monographs overall evaluations of carcinogenicity to humans

Group 1 - carcinogenic to humans

Sufficient epidemiologic evidence of cancer in humans; exceptionally, less than sufficient human evidence, but sufficient evidence in animals and strong evidence in exposed humans that the agent acts through a relevant mechanism of carcinogenicity.

Group 2A - probably carcinogenic to humans

Limited evidence in humans but sufficient evidence in experimental animals; or, inadequate evidence in humans but sufficient evidence in animals, together with strong evidence that the carcinogenic mechanism also operates in humans.

Group 2B - possibly carcinogenic to humans

Inadequate evidence in humans but sufficient evidence in experimental animals; or inadequate evidence in humans but limited evidence in animals supported by other relevant data.

Group 3 - not classifiable as to carcinogenicity to humans

Inadequate evidence in humans and less than sufficient evidence in experimental animals. Exceptionally, agents for which there is inadequate evidence in humans but sufficient evidence in animals may be placed in this category when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity does not operate in humans.

Group 4 - probably not carcinogenic to humans

Evidence suggesting lack of carcinogenicity in both humans and animals; or, inadequate evidence in humans, and evidence suggesting lack of carcinogenicity in experimental animals, consistently and strongly supported by a broad range of other relevant data.

Table 4:

Most recent evaluations of non-radioactive metallic and metalloid elements and their compounds by the IARC Monographs, in order of decreasing evidence for carcinogenic hazard to humans (from <http://monographs.iarc.fr>)

Substance(s)	Evaluation	Volume, year
Arsenic and arsenic compounds	Group 1 ^a	Suppl. 7, 1987
Beryllium and beryllium compounds	Group 1	58, 1993
Cadmium and cadmium compounds	Group 1	58, 1993
Chromium		49, 1990
Cr(VI)	Group 1	
Metallic chromium	Group 3	
Compounds of Cr(III)	Group 3	
Nickel and nickel compounds		49, 1990
Nickel compounds	Group 1	
Metallic nickel	Group 2B	
Cobalt and cobalt compounds	Group 2B	52, 1991
Lead and lead compounds		Suppl. 7, 1987
Lead and inorganic lead compounds	Group 2B	
Organo-lead compounds	Group 3	
Mercury and mercury compounds		59, 1993
Methylmercury compounds	Group 2B	
Metallic mercury	Group 3	
Inorganic mercury compounds	Group 3	
Selenium and selenium compounds	Group 3	Suppl. 7, 1987
Haematite (iron ore) and ferric oxide ^b	Group 3	Suppl. 7, 1987

^a Applies to the group of chemicals as a whole and not necessarily to all individual chemicals within the group. Arsenic in drinking water will be re-evaluated by the IARC Monographs Programme in October 2002. This new evaluation will include an evaluation of some organo-arsenic compounds.

^b Haematite mining with exposure to radon is classified as Group 1; the occupational lung cancer risk is attributable to inhalation of radon and radon daughter radionuclides.

Table 5:

Evaluations of arsenic and arsenic compounds and of cadmium and cadmium compounds by the IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

Volume, Year	Evidence of carcinogenicity ^a		Overall evaluation ^a
	Humans	Animals	
Arsenic and arsenic compounds			
2, 1973	(sufficient)	(negative)	---
23, 1980	(sufficient)	(negative)	---
Suppl. 7, 1987	sufficient ^b	limited	Group 1
Cadmium and cadmium compounds			
2, 1973	(inadequate)	(sufficient)	---
11, 1976	(limited)	(sufficient)	---
Suppl. 7, 1987	limited	sufficient	Group 2A
58, 1993	sufficient ^c	sufficient	Group 1

^a According to the criteria of Tables 1-3. Overall evaluations of carcinogenicity were first made in 1987 in Supplement 7 to the IARC Monographs.

^b Sufficient evidence in humans for skin cancer following exposure to inorganic As(III) compounds as medical treatments and in drinking water; and for lung cancer in workers occupationally exposed in mining and smelting.

^c Sufficient evidence in humans for lung cancer in workers occupationally exposed in cadmium processing.

Table 6:

Lung tumour incidence in male Wistar rats with long-term exposure to cadmium by inhalation (modified from IARC 1993 [14], Table 13, p. 166) ^a

Group	Cadmium aerosol ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Rats with lung tumours/ rats examined
Control	0	0/40
Cadmium chloride	30	15/20
Cadmium sulfate	90	11/20
Cadmium sulfide	90	17/20
Cadmium oxide dust	30	28/39
Cadmium oxide fume	10 30	0/40 8/38
Cadmium oxide/zinc oxide	30/300 90/900	0/20 8/20

^a Rats were exposed to the concentration indicated until 25 per cent of the exposed animals had died (14–18 months), and the study was terminated when 75 per cent of the animals had died (at approximately 30 months). Comparable tumour incidences were seen in female rats at the same dosage levels.

Table 7:

Principal epidemiologic cohort studies of occupationally exposed workers which supported the IARC Monographs classification of cadmium and cadmium compounds in Group 1 – *carcinogenic to humans* (data from IARC 1993 [14] Table 10, pp. 157-158)

Reference	Population studied	Principal findings
Stayner et al., 1993 [22]	Subgroup of cohort of Stayner et al. (1992) hired after 1940 and exposed less heavily to arsenic.	Increasing relative risk (RR) of lung cancer with increasing levels of cadmium exposure, in both Mexican-American and other workers.
Stayner et al., 1992 [21]	Cadmium recovery (USA); 579 men employed \geq 6 months	Increasing RR of lung cancer with increasing levels of exposure. RR = 2.72 at highest exposure level. Test for trend significant.
Sorahan, 1987 [35]	Nickel-cadmium battery workers (UK); 3025 men and women employed \geq 1 month.	RR = 1.30 overall (significant; confidence interval 1.07 – 1.57). Increasing RR with increasing duration of exposure (to 1.5 at \geq 15 years) but trend not significant.

Krebsgefahren von arbeitsbedingten Expositionen gegenüber Arsen und Cadmium: Übersichtsarbeiten und Evaluierungen aus IARC-Monographien

J.M. Rice, IARC, Lyon Cedex, Frankreich

(übersetzte Fassung)

Zusammenfassung

Sowohl Arsen als auch Cadmium wurden in den *IARC-Monographien zur Evaluierung von Krebsrisiken für den Menschen als krebserzeugend beim Menschen* (Kategorie 1) eingestuft. Die Evaluierungen der Monographien basieren vorwiegend auf veröffentlichten Evidenzen für (1) ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen und (2) ein vermehrtes Auftreten bösartiger Tumore bei Versuchstieren in Biotests. Auch andere relevante Daten können für Gesamtbeurteilungen der Kanzerogenität herangezogen werden. Sowohl für Arsen als auch für Cadmium (und ihre Verbindungen) gelten die Evidenzen für ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen als ausreichend und die Einstufung dieser Elemente in IARC-Kategorie 1 hängt nicht von anderen Evidenzen ab. Kanzerogene Arsenexpositionen treten sowohl in der Umwelt als auch am Arbeitsplatz auf. Anorganisches Arsen im Trinkwasser und in medizinischen Präparaten erhöht die Risiken für Hautkrebs und innere Krebserkrankungen, einschließlich der Lunge und wahrscheinlich der Harnblase. Arbeitsbedingte Expositionen im Bergbau und in der Verhüttung, wo Arsen u.U. eingeatmet wird, steigern eindeutig das Lungenkrebsrisiko. Eine fast zehnfach höhere Häufigkeit von Lungenkrebs wurde für stark exponierte Beschäftigte dokumentiert. Die Kanzerogenität von Arsen war bekanntermaßen schwer im Tierversuch nachzuweisen, aber die Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen war auch ohne die Unterstützung durch Tierstudien ausreichend stark. Schließlich ist die Kanzerogenität von anorganischen Arsenverbindungen für den Menschen unbestritten.

Eine offenkundige Cadmiumtoxizität trat beim Verzehr von Lebensmitteln (Reis) auf, die auf cadmiumverseuchtem Boden angebaut wurden. Solche umweltbedingten Expositionen wurden früher mit einem möglicherweise erhöhten Prostatakrebsrisiko in Verbindung gebracht, was jedoch nicht bestätigt werden konnte. Ebenso wenig konnte ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Prostatakarzinomen nach arbeitsbedingten Expositionen nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu werden arbeitsbedingte Expositionen gegenüber Cadmium in der Verhüttung und Herstellung von Cadmium-Nickel-Batterien

mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert. Kombinierte Expositionen gegenüber Cadmium und Arsen kommen u.U. im Bergbau und in der Verhüttung vor, während kombinierte Expositionen gegenüber Nickel und Cadmium in der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien auftreten können, wo die Risiken in Bezug auf Lungenkrebs und andere Krebserkrankungen des Atemtraktes erhöht sein können. Sowohl Arsen als auch Nickel sind Lungenkanzerogene und können – zusammen mit Tabakrauch – Confounder (Störfaktoren) für Studien der Kanzerogenität von Cadmium für den Atemtrakt des Menschen darstellen, wenn kombinierte Expositionen auftreten. Wegen der Bedeutung störender Mischexpositionen gegenüber anderen Atemwegskanzerogenen in der Arbeitsumgebung halten einige Forscher die Kanzerogenität von Cadmium für den Menschen nach wie vor für nicht erwiesen.

Daten über die Kanzerogenität von Cadmiumverbindungen für andere Spezies und über die toxischen und kanzerogenen Wirkmechanismen dieser Verbindungen liefern überzeugende und einheitliche Hinweise auf eine Kanzerogenität von Cadmium am Arbeitsplatz. Anorganische Cadmiumverbindungen sind stark kanzerogen für die Lunge von Ratten, die einer inhalativen Exposition ausgesetzt waren, ohne dass eine Exposition gegenüber anderen kanzerogenen Stoffen vorlag. Ebenso verdichten sich die Evidenzen dafür, dass die Art der kanzerogenen Wirkung von Cadmium mit seiner Fähigkeit zusammenhängt, komplex gebundenes Zink in Proteinen zu ersetzen und auf diese Weise die Proteinfunktion zu verändern. Das Proteinprodukt des Tumor-Suppressor-Gens *p53* gehört zu den zinkabhängigen Proteinen, die anfällig für eine Inaktivierung durch Cadmium sind. Eine solche Wirkungsweise gilt allgemein für Tiere und Menschen. Durch diese Tatsachen wird die Annahme, dass Cadmium an sich, und zwar in der Form seiner Verbindungen, krebserzeugend beim Menschen ist, in biologischer Hinsicht plausibel.

Einleitung

Die *IARC-Monographien zur Evaluierung von Krebsrisiken für den Menschen* basieren auf einem internationalen, interdisziplinären Ansatz zur Feststellung von Krebsgefahren. Die *Monographien* enthalten umfassende und kritische Übersichtsarbeiten der veröffentlichten wissenschaftlichen Evidenzen für umweltbedingte Krebsrisiken für den Menschen. Die Monographie-Evaluierungen sind eher qualitativer als quantitativer Natur – d.h. es geht eher um die Ermittlung von „Hazard“ als um „Risk“. Ebenso wenig werden Fragen der relativen kanzerogenen Potenz behandelt. Im Zeitraum 1972 – 2000 wurden insgesamt 874 Stoffe und Expositionssituationen überprüft, viele von ihnen sogar

mehrfach, sobald neue Daten in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar waren. Diese Evaluierungen und deren Zusammenfassungen können im Internet unter <http://monographs.iarc.fr> eingesehen werden.

Da es zwischen den verschiedenen Stoffen und Expositionssituationen große Unterschiede in Bezug auf die Qualität der veröffentlichten Evidenzen für die Kanzerogenität gibt, wurde 1987 ein Einstufungssystem eingeführt [1], mit dessen Hilfe Stoffe gemäß ihrer Evidenzen als Humankanzerogen eingestuft werden. Epidemiologische Studien zur Beurteilung der Krebsrisiken für exponierte Personen werden kritisch überprüft und die Stärke der Evidenzen wird anhand der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien evaluiert. Auf ähnliche Weise werden Bioassay-Daten für die Kanzerogenität bei Versuchstieren anhand der in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien evaluiert, bei denen die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und bösartige Tumore als experimentelle Ergebnisse im Vordergrund stehen. Schließlich werden die Evidenzen aus epidemiologischen und experimentellen Studien zu einer qualitativen Gesamtbeurteilung und Einstufung in einer der fünf in Tabelle 3 definierten Kategorien zusammengefasst. In jüngerer Zeit wurden die ursprünglichen Kriterien differenziert, um festzulegen, wie relevante Daten anderer Art in Gesamtbeurteilungen der Kanzerogenität berücksichtigt werden sollten [2]. Zu diesen anderen relevanten Daten gehören Angaben zu den Mechanismen der kanzerogenen Wirkung.

Ein Stoff wird in Kategorie 1 – *krebserzeugend beim Menschen* – eingestuft, wenn die epidemiologische Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen gemäß der Definition in Tabelle 1 *ausreichend* ist, und zwar unabhängig davon, ob es Kanzerogenitätsstudien an Tieren gibt, die diese Einstufung bestätigen. In seltenen Fällen kann ein Stoff Kategorie 1 zugeordnet werden, wenn die Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen weniger als ausreichend ist, jedoch andere relevante Daten schlüssig sind und die strengen Kriterien aus Tabelle 3 erfüllen. Diese alternativen Kriterien für die Einstufung in Kategorie 1 müssen eine *ausreichende* Evidenz für die Kanzerogenität bei Tieren enthalten.

Wenn geeignete Daten für den Menschen fehlen, geht die IARC davon aus, dass **„es in biologischer Hinsicht plausibel und vernünftig ist, Stoffe, für die eine ausreichende Evidenz für die Kanzerogenität bei Versuchstieren vorliegt, so zu betrachten, als würden sie ein Krebsrisiko für den Menschen darstellen“** [2].

Stoffe, für die *ausreichende Evidenzen für die Kanzerogenität* bei Versuchstieren gemäß den Kriterien aus Tabelle 2 vorliegen, für die jedoch wenige oder gar keine anderen

Daten verfügbar sind, werden in Kategorie 2B als *möglicherweise krebserzeugend beim Menschen* eingestuft. Stoffe, die kanzerogen im Tierversuch sind und für die auch bestimmte Daten zusätzlich vorliegen, können in Kategorie 2A als *wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen* eingestuft werden. Solche ergänzenden Daten können beispielsweise eine *begrenzte Evidenz* für Krebs für exponierte Personen oder verschiedene experimentelle Daten sein, z.B. in Bezug auf genetische und ähnliche Effekte eines Stoffes auf Zellen von Mikroben und Säugetieren sowie Versuchstiere *in vivo*. Bestimmte Arten von Expositionen, die sich nicht in Tierversuchen testen lassen, können in Kategorie 2A eingestuft werden, und zwar allein auf der Grundlage einer *begrenzten Evidenz* für ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen.

Ein Stoff wird Kategorie 3 als *nicht klassifizierbar bezüglich der Kanzerogenität beim Menschen* zugeordnet, wenn die Kanzerogenitätsdaten aus Tierversuchen weniger als ausreichend sind und entweder keine epidemiologischen Daten vorliegen oder veröffentlichte Studien nur eine unzureichende Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko beim Menschen liefern. Ferner können Stoffe Kategorie 3 zugewiesen werden, wenn die Daten aus Versuchen ausreichen, um die Kanzerogenität bei Versuchstieren nachzuweisen, aber sich anhand des kanzerogenen Wirkungsmechanismus bei Tieren kein Risiko für den Menschen vorhersagen lässt. In solchen Fällen müssen auch die epidemiologischen Studien negativ ausfallen. Über die Hälfte aller Stoffe, die bisher im Rahmen der Monographienreihe des IARC evaluiert worden sind, gehören Kategorie 3 an – der Großteil davon, weil verschiedene Einschränkungen in Bezug auf die verfügbaren Daten bestehen.

Bei Veröffentlichung neuer Daten können die Stoffe erneut evaluiert werden. Ändert sich die Stärke der gesamten Evidenz hinsichtlich der Kanzerogenität auf Grund neuer Daten, wird u.U. auch ein Stoff neu eingestuft. Hat man jedoch einen Stoff einmal in die Kategorie 1 als *krebserzeugend beim Menschen* eingeordnet, wird er normalerweise nicht erneut evaluiert, es sei denn, es ist mittels einer erneuten Evaluierung möglich, den spezifischen kanzerogenen Stoff genauer zu definieren, als dies zuvor möglich war.

Evaluierungen von Metallen und Halbmetallen und deren Verbindungen in den IARC-Monographien

Im Rahmen der Monographienreihe des IARC wurden Krebsgefahren in Verbindung mit arbeitsbedingten und anderen umweltbedingten Expositionen gegenüber den nicht radioaktiven Elementen Beryllium, Cadmium, Chrom, Cobalt, Blei, Quecksilber, Nickel

und ihren Verbindungen, gegenüber Eisenerz (Hämatit) sowie gegenüber Arsen und Selen und ihren Verbindungen evaluiert. Die Ergebnisse der jüngsten Evaluierungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Einige dieser Elemente gelten als definitiv krebserzeugend beim Menschen, und zwar in Form des Elements selbst oder seiner Verbindungen. Hierzu gehören Arsen, Beryllium und Cadmium und ihre Verbindungen, Chrom(VI)-Verbindungen und Nickelverbindungen. Die Salze eines jeden Metalls, einschließlich ihrer natürlich vorkommenden Erze, wurden allgemein als Gruppe evaluiert, weil Salze untereinander austauschbar sind und das Metallion als der aktive kanzerogene Teil betrachtet wird. Einige Metalle und Halbmetalle bilden stabile organometallische Verbindungen, die getrennt von den entsprechenden anorganischen Verbindungen evaluiert wurden, sofern ein ausreichender Datenbestand für getrennte Evaluierungen vorhanden war.

Nickel ist für Bewertungen der Krebsgefahren von Cadmium besonders wichtig, weil kombinierte Expositionen gegenüber Nickel und Cadmium bei der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien auftreten. *Ausreichende Evidenz* für die Kanzerogenität von Nickelverbindungen für den Menschen in Form eines erhöhten Lungen- und Nasenkrebsrisikos liegt aus Studien über andere arbeitsbedingte Expositionen vor. Expositionen in Verbindung mit der Hochtemperaturoxidation von Nickelmatte und Nickel-Kupfer-Matte (Rösten, Sintern und Kalzinieren) sind von besonderer Bedeutung [3].

Ferner wurden bestimmte Verbindungen weiterer Metalle einzeln evaluiert, ohne dass eine systematische Überprüfung aller Expositionsbedingungen bezüglich dieser Metalle und ihrer Verbindungen (z.B. der zytostatische Wirkstoff *cis*-Diammindichlorplatin, Kategorie 2A) stattfand. Ebenso evaluiert wurde der besondere Fall metallischer Fremdkörper, die in Folge traumatischer Verletzungen oder als chirurgische Implantate verschiedenster Art in Gewebe implantiert wurden [4]. Gleichmaßen hat man die Krebsgefahren von ionisierender Strahlung, die von radioaktiven Metallen oder ihren Verbindungen ausgeht, überprüft und evaluiert [5, 6]. Radioaktivität ist jedoch kein Aspekt der Kanzerogenität von Arsen oder Cadmium.

Arsen und seine Verbindungen (Kategorie 1 – *krebserzeugend beim Menschen*)

Arsen und seine Verbindungen gehörten wie Cadmium und seine Verbindungen zu den ersten Stoffgruppen, die im Rahmen der Monographienreihe des IARC [7] evaluiert wurden. Arsen und seine Verbindungen wurden dreimal überprüft [7-9] (Tabelle 5). 1987

wurden Arsen und seine Verbindungen als *krebserzeugend beim Menschen* (Kategorie 1) auf der Grundlage *ausreichender* epidemiologischer Evidenz für die Kanzerogenität beim Menschen eingestuft, obwohl man die Evidenz für die Kanzerogenität bei Versuchstieren lediglich für *begrenzt* hielt. Zum damaligen Zeitpunkt waren keine adäquaten Daten in Bezug auf die Kanzerogenität von arsenhaltigen organischen Verbindungen verfügbar, weshalb diese Substanzen nicht einzeln evaluiert wurden. Daher enthält die Gesamtbeurteilung von Arsen und seinen Verbindungen die etwas rätselhaft klingende Fußnote, dass „diese Evaluierung für die Chemikaliengruppe als Ganzes gelte, nicht jedoch notwendigerweise für jede einzelne Chemikalie innerhalb dieser Gruppe...“ [9].

Es gibt zahlreiche epidemiologische Studien zu Hautkrebs nach medizinischen Behandlungen mit Arsen, die überwiegend die Aufnahme von wässrigen Lösungen von anorganischen Arsenverbindungen wie Kaliumarsenat zum Gegenstand haben. Umweltbedingte Expositionen durch die Aufnahme von Arsen über das Trinkwasser werden ferner sowohl mit Hautkrebs als auch mit inneren Krebserkrankungen, insbesondere der Lunge und Harnblase assoziiert. Arbeitsbedingte Expositionen gegenüber anorganischem Arsen im Bergbau und in der Verhüttung der Erze verschiedener Metalle werden mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko in Verbindung gebracht. Dieses erhöhte Risiko kann bei besonders stark exponierten Beschäftigten auf das Zehnfache steigen und in vielen Studien wurden relativ eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehungen beobachtet [9], insbesondere eine Studie unter Kupferhüttenarbeitern in den USA [10].

Cadmium und seine Verbindungen (Kategorie 1 – *krebserzeugend beim Menschen*)

Cadmium und seine (anorganischen) Verbindungen wurden viermal im Rahmen der Monographienreihe des IARC überprüft [11-14] (Tabelle 5). Bei der vierten und jüngsten Evaluierung wurden Cadmium und seine Verbindungen als *krebserzeugend beim Menschen* (Kategorie 1) auf der Grundlage *ausreichender* epidemiologischer Evidenz für die Kanzerogenität von Cadmium und seinen Verbindungen beim Menschen eingestuft. Es lagen ebenso eine *ausreichende* Evidenz für die Kanzerogenität von Cadmiumverbindungen bei Versuchstieren vor [14].

Die Evidenz für die Kanzerogenität von Cadmiumverbindungen bei Versuchstieren stammt vorwiegend aus Studien zu den langfristigen Effekten von direkten Injektionen

von Lösungen oder Suspensionen der Verbindungen in den Muskel oder andere weiche Bindegewebe von Ratten und in geringerem Umfang von Mäusen. Als wichtigste Ergebnisse wurden bösartige mesenchymale Tumore an der Injektionsstelle festgestellt. Fast alle durch subkutane oder intramuskuläre Injektion getesteten Cadmiumverbindungen erwiesen sich als tumorerzeugend. In einigen Experimenten mit Ratten war ferner ein signifikanter dosisabhängiger Anstieg von Epitheltumoren der Prostata zu beobachten [15]. Inhalationsstudien mit Cadmiumchlorid, Cadmiumsulfat, Cadmiumsulfid, Cadmiumoxidstaub und Cadmiumoxidrauch ergaben ebenso eine signifikante Häufigkeit von Lungenadenomen und Adenokarzinomen bei Ratten (Tabelle 6).

Die verstärkte Zufuhr von Zink durch Inhalation oder auf parenteralem und oralem Weg führte zu einer Reduzierung des toxischen und kanzerogenen Potenzials von Cadmium bei Versuchstieren (Tabelle 6). Cadmium ersetzt Zink an intrazellulären Bindungsstellen und die hohe Bindungsaffinität von Cadmium an Makromoleküle wurde vor kurzem als ein möglicher kanzerogener Wirkmechanismus von Cadmium vorgeschlagen. Die Cadmiumbindung und der Ersatz von Zink in Proteinen durch Cadmium kann die physiologischen Funktionen der Proteine durch eine Strukturänderung verändern. Das Genprodukt des wichtigen Tumor-Suppressor-Gens *p53* wird durch Cadmium auf diese Weise inaktiviert [16, 17]. Diese Daten unterstützen und bestätigen die Ergebnisse epidemiologischer Studien, in denen Cadmium als ein humanes Lungenkanzerogen ermittelt wurde.

Die epidemiologische Evidenz für die Kanzerogenität von Cadmiumverbindungen für den Menschen stammt aus verschiedenen Quellen. Es bestand ein früher Verdacht, dass Cadmium ursächlich mit Prostatakarzinomen in Verbindung stand. Dieser Verdacht stützte sich auf Beobachtungen unter Beschäftigten in Großbritannien, die mit Nickel-Cadmium-Batterien arbeiteten und gegenüber Cadmiumoxid exponiert waren [18]. Diese Evidenz wurde in den ersten beiden IARC-Evaluierungen von Cadmium und seinen Verbindungen [11, 12] zitiert und diese Assoziation wurde zumindest in einem ersten Ansatz durch das ungewöhnliche Vorkommen von Prostata Tumoren bei Ratten bekräftigt, denen Cadmium über eine Injektion verabreicht worden war [15]. Ferner wurde ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome nach umweltbedingter Cadmiumexposition in einigen deskriptiven Studien in Japan und Kanada vorgebracht, was jedoch nicht durch weitere Studien bestätigt worden ist [14]. Die Anzahl von Beschäftigten und Krebsfällen in den frühen Industriestudien (unter Beschäftigten in der

Batterieherstellung und Verhüttung) und in Umweltstudien fiel sehr gering aus. Die kausale Verbindung der Cadmiumexposition mit dem Entstehen von Prostatakzinomen wurde trotz einiger statistisch signifikanter Assoziationen nicht durch Folgestudien bestätigt [14].

Auf ein erhöhtes Krebsrisiko bezüglich des Atemtraktes wurde in einer frühen Studie unter cadmiumexponierten Hüttenarbeitern in den USA hingewiesen [19]. Ferner beobachtete man in späteren Studien ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko unter weiteren Gruppen von Hüttenarbeitern in anderen Ländern, wenngleich bekannt ist, dass (insbesondere vor 1925) gleichzeitig Arsenexpositionen vorlagen und der mögliche Confounder Rauchen nicht ausreichend kontrolliert wurde. Als das aktuelle IARC-Einstufungssystem erstmalig auf Cadmium angewendet wurde, befand man die Evidenz für ein erhöhtes arbeitsbedingtes Krebsrisiko für cadmiumexponierte Beschäftigte lediglich als *begrenzt* und stufte Cadmium und seine Verbindungen als *wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen* ein (Kategorie 2A) [13].

Die Kohorte aus der Cadmiumwiederverwertung, die ursprünglich Lemen et al. [19] untersucht hatten, war Gegenstand weiterer Untersuchungen [20-22], wobei die ursprünglichen Beobachtungen hinsichtlich eines erhöhten Lungenkrebsrisikos bestätigt und erweitert werden konnten. Die wichtigsten epidemiologischen Studien, die ein erhöhtes arbeitsbedingtes Lungenkrebsrisiko aufzeigten und von der jüngsten Monographien-Arbeitsgruppe zitiert wurden, sind in Tabelle 7 [14] zusammengefasst. Zu ihnen gehören die Studien von Stayner et al. [21, 22], aus denen eine signifikant positive Dosis-Wirkungs-Beziehung für Lungenkrebs hervorging. Stayner et al. [21] führten ebenso eine nach Subkohorten getrennte Analyse der 576 cadmiumexponierten Beschäftigten durch, die nach Januar 1926 eingestellt worden waren. Die eine Subkohorte bestand aus Beschäftigten, die vor 1940 eingestellt worden waren (als die Arsen-Expositionen hoch waren), die andere aus denen, die nach 1940 eingestellt worden waren, als die Arsen-Expositionen niedrig waren. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Exposition gegenüber Cadmium und Lungenkrebsrisiko waren nach wie vor in fast allen Multivarianzanalysen nach Adjustierung von Alter, mexikanisch-amerikanischer Abstammung (ein Hinweis auf den geringeren Konsum von Tabak) und Beschäftigungszeitraum signifikant.

In anderen Studien derselben Beschäftigtenpopulation, die Stayner et al. untersucht hatten, widersprachen zum selben Zeitpunkt Lamm et al. [23] und anschließend Sorahan und Lancashire [24] der Annahme, dass das erhöhte Lungenkrebsrisiko Cadmium

zuzuschreiben sei. Lamm et al. [23] führten sowohl eine Kohortenstudie als auch eine Fall-Kontroll-Studie der Lungenkrebsfälle unter den Beschäftigten durch. Sie vermerkten, dass Lungenkrebsfälle achtmal wahrscheinlicher auftraten als bei den Kontrollen, die Raucher waren, und dass das Lungenkrebsrisiko in engem Zusammenhang mit dem Einstellungszeitraum stand, was ihrer Meinung nach ein Surrogat für eine Arsenexposition war. Im Gegensatz zu Stayner et al. [21] brachten Lamm et al. vor, dass die Exposition gegenüber Arsen und Tabakrauch an Stelle von Cadmiumpartikeln die Ursache des erhöhten Lungenkrebsrisikos war.

Die IARC-Arbeitsgruppe bemerkte, dass es nur eine partielle Überlappung zwischen den in den beiden Studien berücksichtigten Beschäftigtengruppen gab, was unter anderem zu den verschiedenen Ergebnissen geführt haben könnte. Die Arbeitsgruppe wies ebenso darauf hin, dass es unwahrscheinlich sei, dass das Confounding durch Zigarettenkonsum eine Erklärung für die Dosis-Wirkungs-Beziehung und die Assoziationsstärke in der von Stayner et al. beobachteten Größenordnung sei. Die Arbeitsgruppe stellte ferner fest, dass das Dosis-Wirkungsmuster ausgeprägter unter den Beschäftigten war, die nach 1940 und somit bei niedrigeren Arsenexpositionen angestellt worden waren. Diese Tatsache deutet darauf hin, dass sich die Assoziation mit Lungenkrebs in dieser Kohorte wahrscheinlich nicht auf die Exposition gegenüber Arsen zurückführen lässt.

Seit der letzten IARC-Monographien-Evaluierung [14] wurden einige epidemiologische Studien zum Krebsrisiko für cadmiumexponierte Beschäftigte durchgeführt und veröffentlicht und in mindestens einer Analyse wurden die Schlussfolgerungen der IARC-Monographie durch Sorahan und Lancashire 1997 [24] angefochten. Eine neue Studie unter britischen Beschäftigten mit Exposition gegenüber Kupfer-Cadmium-Legierungen hat die Hypothese, dass Cadmiumoxid-Rauch ein humanes Lungenkanzerogen ist [25], nicht bestätigt. Sorahan und Lancashire [24] führten dann eine unabhängige Analyse derselben Beschäftigtenpopulation durch, die auch Stayner et al. [21, 22] untersucht hatten. Sie stellten Schätzungen hinsichtlich der Expositionen gegenüber Cadmium bei Vorhandensein und Nichtvorhandensein hoher Expositionen gegenüber Arsentrioxid auf der Grundlage detaillierter individueller Berufshistorien auf. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass ein signifikanter Trend für ein Lungenkrebsrisiko nur für Expositionen gegenüber Cadmium bei Vorhandensein von Arsentrioxid besteht.

Eine Studie von Jarup [26] unter schwedischen Beschäftigten in der Batterieherstellung, die gegenüber Cadmium und Nickel exponiert waren, bestätigte ein signifikant erhöhtes Risiko für Lungenkrebs bei Männern und ein stark signifikantes Risiko für Krebse der

Nase und Nasennebenhöhlen. Zuvor hatte man festgestellt, dass Nickel im Gegensatz zu Cadmium Nasenkrebs erzeugt [3]. So weist das erhöhte Risiko für Krebse der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen in dieser Kohorte stark darauf hin, dass Nickel in diesen Fällen eine signifikante Rolle spielte.

Diskussion

Arsen ist bei einer Aufnahme in Form seiner anorganischen Verbindungen eindeutig krebserzeugend beim Menschen und verursacht Krebs der Haut, der Lunge und wahrscheinlich an anderen Lokalisationen. Hohe Arsenwerte im Trinkwasser stellen in bestimmten Regionen der Welt wie Taiwan [27], Teilen von Indien [28] und Chile [29] auf Grund der großen Zahlen exponierter Menschen ein dringendes und immer ernster werdendes Problem für die öffentliche Gesundheit dar. Die Evidenz für die Kanzerogenität von Arsen an anderen Lokalisationen als Haut und Lunge verdichtet sich; dies gilt insbesondere für die Harnblase und möglicherweise auch für Harnleiter und Niere [27].

Arsen am Arbeitsplatz, insbesondere im Bergbau und in der Kupferverhüttung, wo es zu inhalativen Expositionen kommt, wurde relativ konsequent mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert, das bei den Beschäftigten mit der höchsten Exposition auf das Zehnfache steigen kann [9]. Ferner wurde ein multiplikativer Effekt von Arsenexposition und Zigarettenrauch bezüglich des Lungenkrebsrisikos unter schwedischen Hüttenarbeitern beschrieben [30], wenngleich nachfolgende Studien dem Rauchen einen weniger starken Effekt zuwiesen [9]. Nichtsdestoweniger stellen sowohl Arsen als auch der Zigarettenkonsum ernst zu nehmende potentielle Confounder für die Studien aller anderen vermeintlichen Lungenkanzerogene dar, weil beide sehr starke Kanzerogene für die menschliche Lunge sind.

Man spricht bei epidemiologischen Studien von Confounding, wenn eine Abschätzung der Assoziation zwischen einer Exposition und einer Folge durch den tatsächlichen Effekt einer anderen Exposition auf dieselbe Folge gestört wird und die beiden Expositionen miteinander in Beziehung stehen [31]. Von einem Confounder für eine Exposition ist dann die Rede, wenn er ein unabhängiger Risikofaktor für die Erkrankung ist und mit der untersuchten Exposition assoziiert wird [31]. Es gibt mehrere Lungenkanzerogene in Arbeitsumgebungen, in denen es wahrscheinlich zu einer Exposition gegenüber Cadmium kommt; dazu gehören Arsen, Tabakrauch und manchmal Nickel. Wegen des Confounding dieser Stoffe halten einige Epidemiologen die Annahme, dass Cadmium

allein Lungenkrebs beim Menschen erzeugt hat, nach wie vor für nicht erwiesen [24]. Bei diesen Ansichten wird die Kanzerogenität von Cadmiumverbindungen für Nagetierlungen nicht berücksichtigt.

Tabakkonsum ist weltweit die wichtigste Ursache für Lungenkrebs; starke Raucher haben ein 20faches erhöhtes Risiko für Lungenkrebs, aber auch ein signifikant erhöhtes Risiko für andere Krebsarten [32, 33]. Tabakkonsum stellt daher einen wichtigen potenziellen Confounder bei Studien mit anderen Stoffen oder Expositionen dar, die unter dem Verdacht stehen, Lungenkrebs zu verursachen. Außerdem sind die Risiken auf Grund von Tabak und Expositionen gegenüber anderen Lungenkanzerogenen nicht notwendigerweise additiv, sondern synergistisch. Das Lungenkrebsrisiko ist beispielsweise bei Rauchern, die ebenso gegenüber Radonzerfallsprodukten oder Asbest exponiert sind, wesentlich erhöht [33]. Das Lungenkrebsrisiko auf Grund von Zigarettenkonsum in Verbindung mit einer Exposition gegenüber Radon und seinen Zerfallsprodukten ist multiplikativ oder submultiplikativ statt additiv [34]. Der multiplikative oder submultiplikative Effekt von Arsenexpositionen in Verbindung mit dem Rauchen, den man unter schwedischen Hüttenarbeitern beobachtet hat [30], wurde oben bereits erwähnt. Es ist nicht bekannt, ob Tabakkonsum auf ähnliche Weise synergistisch bezüglich arbeitsbedingten Cadmiumexpositionen ist. Noch komplexer wird die Angelegenheit durch das Vorhandensein signifikanter Mengen von Cadmium im Tabakrauch [14]. Sowohl die konsistente und starke Kanzerogenität von inhalierten Cadmiumverbindungen für die Lunge von Ratten als auch die Daten über die mögliche kanzerogene Wirkungsweise von Cadmium bestätigen die Schlussfolgerungen von epidemiologischen Studien, die Cadmium und seine Verbindungen als krebserzeugend beim Menschen eingestuft haben.

Literatur

[1] Preamble. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. Volumes 1-42, IARC, Lyon 1987a, S. 17-34

[2] Preamble. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 54, IARC, Lyon 1992, S. 13-32

- [3] Nickel and nickel compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 49, IARC, Lyon 1990, S. 257-445
- [4] Surgical implants and other foreign bodies. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 74, IARC, Lyon 1999
- [5] Ionizing radiation, Part 1: X- and gamma (γ) radiation, and neutrons. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 75, IARC, Lyon 2000
- [6] Ionizing radiation, Part 2: α - and β -particle emitting radionuclides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 78, IARC, Lyon 2001
- [7] Arsenic and inorganic arsenic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2, IARC, Lyon 1973a, S. 48-73
- [8] Arsenic and arsenic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans. Vol. 23, IARC, Lyon 1980, S. 39-141
- [9] Arsenic and arsenic compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987b, S. 100-106
- [10] Lee-Feldstein, A.: Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. J. Occup. Med. 28 (1986), S. 296-302
- [11] Cadmium and inorganic cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 2, IARC, Lyon 1973b, S. 74-99
- [12] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Vol. 11, IARC, Lyon 1976, S. 39-74

- [13] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987c, S. 139-142
- [14] Cadmium and cadmium compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 58, IARC, Lyon 1993, S. 119-237
- [15] Waalkes, M.P.; Rehm, S.; Riggs, C. W.; Bare, R. M.; Devor, D. E.; Poirier, L. A.; Wenk, M. L.; Henneman, J. R.; Balaschak, M. S.: Cadmium carcinogenesis in the male Wistar [Crl:(WI)BR] rat: dose-response analysis of tumor induction in the prostate and testes and at the injection site. *Cancer Res.* 48 (1988), S. 4656-4663
- [16] Hainaut, P.; Milner, J.: A structural role for metal ions in the „wild-type“ conformation of the tumor suppressor protein p53. *Cancer Res.* 53 (1993), S. 1739-1742
- [17] Meplan, C.; Mann, K.; Hainaut, P.: Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J. Biol. Chem.* 274 (1999), S. 31663-31670
- [18] Kipling, M.D.; Waterhouse, J.A.H.: Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet*, I (1967), S. 730
- [19] Lemen, R.A.; Lee, J.S.; Wagoner, J.K.; Blejer, H.P.: Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 271 (1976), S. 273-279
- [20] Thun, M. J.; Schnorr, T. M.; Smith, A. B.; Halperin, W. E.; Lemen, R. A.: Mortality among a cohort of US cadmium production workers – an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 51 (1985), S. 891-903
- [21] Stayner, L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194

- [22] Stayner, L.; Smith, R.; Schnorr, T.; Lemen, R.; Thun, M.: Letter regarding cadmium and lung cancer. *Ann. Epidemiol.* 3 (1993), S. 114-116
- [23] Lamm, S.H.; Parkinson, M.; Anderson, M.; Taylor, W.: Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 195-211
- [24] Sorahan, T.; Lancashire, R. J.: Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup. Environ. Med.* 54 (1997), S. 194-201
- [25] Sorahan, T.; Lister, A., Gilthorpe; M.S.; Harrington, J.M.: Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup. Environ. Med.* 52 (1995), S. 804-812
- [26] Jarup, L.; Bellander, T.; Hogstedt, C.; Spang, G.: Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), S. 755-759
- [27] Guo, H.R.; Chiang, H.S.; Hu, H.; Lipsitz, S.R.; Monson, R.R.: Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiol.* 8 (1997), S. 545-550
- [28] Das, D.; Chatterjee, A.; Mandal, B.K.; Samanta, G.; Chakraborti, D.; Chanda, B.: Arsenic in ground water in six districts of West Bengal, India: the biggest arsenic calamity in the world. Part 2. Arsenic concentration in drinking water, hair, nails, urine, skin-scale and liver tissue (biopsy) of the affected people. *Analyst* 120 (1995), S. 917-924
- [29] Smith, A.H.; Goycolea, M.; Haque, R.; Biggs, M.L.: Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am. J. Epidemiol.* 147 (1998), S. 660-669
- [30] Pershagen, G.; Wall, S.; Taube, A.; Linnman, L.: On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand. J. Work Environ. Health* 7 (1981), S. 302-309

[31] dos Santos Silva, I. (1999): Cancer Epidemiology: Principles and Methods. IARC, Lyon, S. 291-294

[32] Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol. 38, IARC, Lyon 1986

[33] Tobacco smoke. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7, IARC, Lyon 1987d, S. 359-362

[34] Radon. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 43, IARC, Lyon 1988, S. 173-259

[35] Sorahan, T.: Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. Brit. J. Ind. Med. 44 (1987), S. 803-809

Tabelle 1:

IARC-Kriterien für die Stärke der Evidenz für ein erhöhtes Krebsrisiko für exponierte Personen

Ausreichend - Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber dem Stoff und Krebs beim Menschen beobachtet, wobei Zufall, Bias, und Confounding mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden können.

Begrenzt - Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber dem Stoff und Krebs beim Menschen beobachtet, wobei ein kausaler Zusammenhang glaubhaft ist, Zufall, Bias und Confounding jedoch nicht mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden konnten.

Unzureichend - Die verfügbaren Studien lassen auf Grund ungenügender Qualität, Konsistenz oder statistischer Aussagekraft keine Schlussfolgerung bezüglich des Vorhandenseins oder Fehlens eines kausalen Zusammenhangs zu (oder es sind keine Daten verfügbar).

Evidenz, die auf keine kanzerogene Wirkung hindeutet - Mehrere adäquate Studien bezüglich des ganzen Spektrums der Expositionen, denen Menschen ausgesetzt sind, bestätigen übereinstimmend, dass bei keiner beobachteten Expositionshöhe ein positiver Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber dem Stoff und Krebs beim Menschen besteht.

Tabelle 2:

IARC-Kriterien für die Stärke der Evidenz für die Kanzerogenität bei Versuchstieren

Ausreichend - Es wurde eine kausale Beziehung zwischen der Exposition gegenüber dem Stoff und einer erhöhten Inzidenz bösartiger Neoplasien¹ oder einer entsprechenden Kombination von gutartigen und bösartigen Neoplasien bei zwei oder mehreren Spezies oder bei einer Spezies in zwei oder mehreren unabhängigen Studien nachgewiesen, welche zu unterschiedlichen Zeiten oder in verschiedenen Labors oder nach verschiedenen Studienprotokollen durchgeführt wurden. In Ausnahmefällen kann eine einzelne Studie in einer Spezies ausreichen, wenn bösartige Neoplasien in ungewöhnlichem Maße in Bezug auf Inzidenz, Lokalisation, Tumorart oder Alter bei Tumorentstehung auftreten.

Begrenzt - Die Daten deuten auf einen kanzerogenen Effekt hin, beziehen sich jedoch auf einen einzelnen Versuch; oder es bestehen offene Fragen hinsichtlich des adäquaten Studienprotokolls, der Durchführung oder der Interpretation der Studien; oder der Effekt ist lediglich auf gutartige Tumore oder Läsionen mit unbestimmtem neoplastischen Potenzial oder auf bestimmte Neoplasien begrenzt, die spontan mit hoher Inzidenz bei bestimmten Tierstämmen auftreten können.

Unzureichend - Die Studien können nicht im Sinne des Vorhandenseins oder Fehlens eines kanzerogenen Effekts interpretiert werden, weil größere qualitative oder quantitative Einschränkungen bestehen oder es sind keine Daten verfügbar.

Evidenz, die auf keine kanzerogene Wirkung hindeutet - Adäquate Studien in mindestens zwei Spezies fielen in den Grenzen der benutzten Tests negativ aus.

¹ Neoplasie = Neubildung von Gewebe

Tabelle 3:

Gesamtbeurteilungen in den *IARC-Monographien* bezüglich der Kanzerogenität für den Menschen

Kategorie 1: krebserzeugend beim Menschen

Ausreichende epidemiologische Evidenz für Krebs beim Menschen; im Ausnahmefall weniger als ausreichende Evidenz beim Menschen, aber ausreichende Evidenz bei Tieren und starke Evidenz bei exponierten Menschen, dass der Stoff über einen kanzerogenen Mechanismus wirkt.

Kategorie 2A: wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen

Begrenzte Evidenz beim Menschen, aber ausreichende Evidenz bei Versuchstieren; oder unzureichende Evidenz beim Menschen, aber ausreichende Evidenz bei Tieren neben starker Evidenz, dass der kanzerogene Mechanismus auch beim Menschen wirkt.

Kategorie 2B: möglicherweise krebserzeugend beim Menschen

Unzureichende Evidenz beim Menschen, aber ausreichende Evidenz bei Versuchstieren; oder unzureichende Evidenz beim Menschen, aber begrenzte Evidenz bei Tieren, die von anderen relevanten Daten unterstützt werden.

Kategorie 3: nicht klassifizierbar bezüglich der Kanzerogenität beim Menschen

Unzureichende Evidenz beim Menschen und weniger als ausreichende Evidenz bei Versuchstieren. Im Ausnahmefall können auch Stoffe, für die unzureichende Evidenz beim Menschen, aber ausreichende Evidenz bei Tieren vorliegen, in diese Kategorie eingestuft werden, wenn starke Evidenzen vorliegen, dass der kanzerogene Mechanismus nicht beim Menschen wirkt.

Kategorie 4 - wahrscheinlich nicht krebserzeugend beim Menschen

Evidenz, die keine Kanzerogenität bei Menschen und Tieren erkennen lässt; oder unzureichende Evidenz beim Menschen und Evidenzen, die auf keine Kanzerogenität bei Versuchstieren hinweisen und auf konsistente und überzeugende Weise durch zahlreiche andere relevante Daten unterstützt werden.

Tabelle 4:

Jüngste Evaluierungen in IARC-Monographien von nichtradioaktiven metallischen und halbmolekularen Elementen und ihren Verbindungen in der Reihenfolge abnehmender Evidenzen für Krebsgefahren für den Menschen (aus <http://monographs.iarc.fr>)

Substanzen	Bewertung	Band, Jahr
Arsen und seine Verbindungen	Kategorie 1 ^a	Suppl. 7, 1987
Beryllium und seine Verbindungen	Kategorie 1	58, 1993
Cadmium und seine Verbindungen	Kategorie 1	58, 1993
Chrom		49, 1990
Cr(VI)	Kategorie 1	
Chrom	Kategorie 3	
Verbindungen von Cr(III)	Kategorie 3	
Nickel und seine Verbindungen		49, 1990
Nickelverbindungen	Kategorie 1	
Nickel	Kategorie 2B	
Cobalt und seine Verbindungen	Kategorie 2B	52, 1991
Blei und seine Verbindungen		Suppl. 7, 1987
Blei und anorganische Bleiverbindungen	Kategorie 2B	
organische Bleiverbindungen	Kategorie 3	
Quecksilber und seine Verbindungen		59, 1993
Quecksilberverbindungen	Kategorie 2B	
Quecksilber	Kategorie 3	
anorganische Quecksilberverbindungen	Kategorie 3	
Selen und seine Verbindungen	Kategorie 3	Suppl. 7, 1987
Hämatit (Eisenerz) und Eisenoxid ^b	Kategorie 3	Suppl. 7, 1987

^a Gilt für die Stoffgruppe als Ganzes, nicht jedoch notwendigerweise für jede einzelne Chemikalie innerhalb dieser Gruppe. Arsen in Trinkwasser wird erneut im Rahmen der Monographienreihe des IARC im Oktober 2002 evaluiert. In dieser neuen Evaluierung werden auch einige organische Arsenverbindungen evaluiert.

^b Der Hämatitbergbau mit Exposition gegenüber Radon ist in Kategorie 1 eingestuft; das arbeitsbedingte Lungenkrebsrisiko wird der Inhalation von Radon und seinen Tochterradionukliden zugeschrieben.

Tabelle 5

Evaluierungen von Arsen und seinen Verbindungen und von Cadmium und seinen Verbindungen in den IARC-Monographien zur Evaluierung von Krebsrisiken für den Menschen

Band, Jahr	Evidenz für Kanzerogenität ^a		
	Mensch	Tier	Gesamtbewertung ^a
Arsen und seine Verbindungen			
2, 1973	(ausreichend)	(negativ)	---
23, 1980	(ausreichend)	(negativ)	---
Suppl. 7, 1987	ausreichend ^b	begrenzt	Kategorie 1
Cadmium und seine Verbindungen			
2, 1973	(unzureichend)	(ausreichend)	---
11, 1976	(begrenzt)	(ausreichend)	---
Suppl. 7, 1987	begrenzt	ausreichend	Kategorie 2A
58, 1993	ausreichend ^c	ausreichend	Kategorie 1

^a Gemäß den Kriterien aus Tabellen 1 - 3. Gesamtbeurteilungen der Kanzerogenität wurden erstmalig 1987 in Anhang 7 der IARC-Monographien durchgeführt.

^b Ausreichende Evidenz beim Menschen für Hautkrebs nach Exposition gegenüber anorganischen As(III)-Verbindungen über medizinische Behandlungen und im Trinkwasser und für Lungenkrebs bei Beschäftigten mit arbeitsbedingter Exposition im Bergbau und in der Verhüttung.

^c Ausreichende Evidenz beim Menschen für Lungenkrebs bei Beschäftigten mit arbeitsbedingter Exposition in der Cadmiumverarbeitung.

Tabelle 6

Auftreten von Lungentumoren bei männlichen Wistarratten bei langfristiger inhalativer Exposition gegenüber Cadmium (geändert von IARC 1993 [14], Tabelle 13, S. 166)^a

Gruppe	Cadmiumaerosol ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Ratten mit Lungentumoren / untersuchte Ratten
Kontrollen	0	0/40
Cadmiumchlorid	30	15/20
Cadmiumsulfat	90	11/20
Cadmiumsulfid	90	17/20
Cadmiumoxid – Staub	30	28/39
Cadmiumoxid – Rauch	10 30	0/40 8/38
Cadmiumoxide/Zinkoxide	30/300 90/900	0/20 8/20

^aDie Ratten wurden der genannten Konzentration so lange ausgesetzt, bis 25 % der exponierten Tiere verendet waren (14 – 18 Monate); die Studie wurde abgeschlossen, als 75 % der Tiere verendet waren (nach ca. 30 Monaten). Eine vergleichbare Tumorfrequenz wurde bei weiblichen Ratten bei gleich hohen Dosierungen beobachtet.

Tabelle 7

Die wichtigsten epidemiologischen Kohortenstudien mit exponierten Beschäftigten, auf die sich die Einstufung von Cadmium und seinen Verbindungen in Kategorie 1 (krebserzeugend beim Menschen) der IARC-Monographien stützt (Daten von IARC 1993 [14], Tabelle 10, S. 157-158)

Literatur	Untersuchte Population	Wesentliche Ergebnisse
Stayner et al., 1993 [22]	Untergruppe der Kohorte von Stayner et al. (1992), die nach 1940 eingestellt wurde und einer weniger starken Arsenexposition ausgesetzt war.	Steigendes relatives Risiko (RR) für Lungenkrebs bei zunehmender Cadmiumexposition, sowohl bei mexikanisch-amerikanischen als auch bei anderen Beschäftigten.
Stayner et al., 1992 [21]	Cadmiumwiederverwertung (USA); 579 Männer, die ≥ 6 Monate beschäftigt waren	Zunehmendes RR für Lungenkrebs bei zunehmender Expositionshöhe. RR = 2,72 bei höchstem Expositionswert. Test bzgl. Trend signifikant.
Sorahan, 1987 [35]	Beschäftigte der Nickel-Cadmium-Batterie-Herstellung (GB), 3025 Männer und Frauen, die ≥ 1 Monat beschäftigt waren.	RR = 1,30 insgesamt (signifikant, Konfidenzintervall 1,07 – 1,57). Zunehmendes RR bei zunehmender Expositionsdauer (bis 1,5 bei ≥ 15 Jahren), aber Trend nicht signifikant.

Recent findings relating to lung cancer risks in cohort studies of cadmium-exposed workers

T. Sorahan, University of Birmingham, Edgbaston, U.K.

(English original version)

Studies of US cadmium recovery workers

Cancer mortality among workers from a United States cadmium recovery plant has been investigated by a number of authors [1-7], and the two reports published in 1992 [5-6], which reached very different conclusions regarding lung cancer risks after occupational exposure to cadmium, were reviewed in the same year by Doll [8]. This review noted that “these studies are of greater interest than the size of the cohort might imply, because of the detailed data that the investigators were able to secure about the levels of cadmium to which the workers were exposed”. In 1993, a Working Group of the International Agency for Research on Cancer (IARC) published a monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans following exposure to cadmium and cadmium compounds [9]. The Working Group concluded that “There is *sufficient evidence* in humans for the carcinogenicity of cadmium and cadmium compounds” and the overall evaluation was that “Cadmium and cadmium compounds *are carcinogenic to humans (Group 1)*”. The statistically significant positive trends of lung cancer risk with estimated cumulative cadmium exposure reported both by Thun et al. [3] and Stayner et al. [5] in their analyses of the mortality experience of workers from the US cadmium recovery plant were clearly key components of the *sufficient evidence* referred to above.

In 1994, a short report [10] highlighted two problems, possibly serious, regarding the quality of the job history data collected by Thun et al. [3] under the auspices of the National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). The estimated cumulative cadmium exposures derived from these data were also used by Stayner et al. [5] and Lamm et al. [6] in their analyses of lung cancer mortality in this cohort. The problems with the job history data arose from using sparse information contained in summary personnel records rather than making use of the extraordinarily detailed information on job histories contained in time sheet books (about 60 books, each ten inches thick). The collection of job history data in terms of departments rather than “general work areas” becomes vitally important in adjusting for any effects of arsenic; arsenic exposures being

much higher in departments involved in the early stages of the cadmium process. Stayner et al. concluded that it was “impossible to fully discount the potential influence of arsenic exposure” on the dose-response relationship which they had observed between lung cancer risk and cumulative cadmium exposure, and that “more detailed information would be required to fully evaluate potential confounding by arsenic” [5].

More detailed (and accurate) work history data were later abstracted by Sorahan and Lancashire [7, 10], and computerised information relating to identify particular follow-up details complete to the end of 1982, and job histories developed by the original NIOSH investigators were provided (Lamm, personal communication) for 597 of the 602 white male workers described by Thun et al. [3]. These workers were employed for at least six months as plant production workers in the period 1st January, 1940 – 31st December, 1969. The analysis was restricted to those 571 male workers first employed after 1st January, 1926.

The time sheet records, still available for the period 1926 onwards, show, for each day, how many hours each worker spent in different jobs. The time sheet records had been microfilmed by the original NIOSH researchers but were not used in the development of their job history files [3]. Most sheets refer to a half month (one sheet for the 1st–15th of the month and another for the remainder) although for some years sheets refer to a whole month. These records had been collected because workers were paid on the basis of hours worked, with different jobs attracting different rates of pay.

The starting point for the new data abstraction was a job dictionary compiled from some 300 job titles found in microfilm 27, relating to time sheet records for the period April – August, 1949 [9]. In the course of further data abstraction new titles were found and, periodically, unclassified job titles were sent to company personnel for categorisation. The final job dictionary comprised some 600 job titles classified under one of 29 headings. This job dictionary was used by two survey assistants to abstract, from the microfilmed time sheets, the principal job/department for each cohort member for each half month. The principal job/department was selected as the job/department in which the most hours were worked; principal job/departments accounted for 91% of all hours worked by cohort members in April-August, 1949 [9] and 95% of all hours worked by cohort members in June–December, 1972. This data abstraction took some four person-

years of effort.

The re-analysis of these cohort mortality data sought to obtain more reliable information for the identification and quantification of any lung cancer risks arising from occupational cadmium exposures by correcting some potentially serious errors in the job history data analysed previously, re-estimating cumulative cadmium exposures, and enabling a fuller evaluation of the potential confounding role of arsenic exposures. Individual estimates of cumulative cadmium exposures (as a time-dependent variable) were re-assessed by applying the job-exposure matrix used in previous analyses to more accurate job history data.

The new analysis showed a statistically significant positive trend of lung cancer risk over levels of cumulative cadmium exposure [7]. This relationship could not be explained by confounding effects of year of hire or hispanic ethnicity. In addition, this relationship became somewhat more pronounced when the exposures were 'lagged' by ten or twenty years. This contrasts with the analysis of Stayner et al. [5], in which the estimates of the effects of cadmium exposure were reduced when the exposures were 'lagged' by more than five years. The new overall findings provided, therefore, more convincing evidence of occupational lung cancer risks being caused or being associated with cadmium exposures.

More sophisticated analyses were then carried out in an attempt to disentangle the effects of cadmium exposures received in the presence of 'higher' arsenic exposures from those of cadmium exposures received in the absence of such arsenic exposures. Statistically significant trends were obtained only for lung cancer risks and cadmium exposures received in the presence of 'higher' arsenic exposure.

Interpretation of the study findings is difficult, in part, because the inhalation cadmium exposure estimates provided in the job exposure matrix do not all refer to cadmium oxide fume or dust. Moreover, exposures to cadmium sulphate and cadmium sulphide tended to occur in the absence of higher arsenic exposures whereas exposures to cadmium oxide tended to occur in the presence of higher exposures to arsenic trioxide. Consequently, a number of hypotheses were identified which were consistent with the study findings: a) cadmium oxide in the presence of arsenic trioxide is a human lung carcinogen, b)

cadmium oxide and arsenic trioxide are both human lung carcinogens and cadmium sulphate and cadmium sulphide are not (or they are less potent carcinogens), or c) arsenic trioxide is a human lung carcinogen [15] and cadmium oxide, cadmium sulphate and cadmium sulphide are not. Given the relatively small number of lung cancer deaths available for this analysis it was impossible to gauge which, if any, of the above hypotheses was correct. Findings from other studies must be considered, although more confident interpretation of the US data may become possible when further follow-up data become available.

Studies of UK copper-cadmium alloy workers

In 1953, a health survey of copper-cadmium alloy workers from two factories (Factories A and B) was carried out by Bonnell under the auspices of the Medical Research Council (MRC); findings relating to emphysema and proteinuria were reported in 1955 [11]. Of the 100 alloy workers examined, nine had emphysema and proteinuria, three had emphysema without proteinuria, and seven had proteinuria without emphysema. 104 employees who had never had any contact with copper-cadmium alloy work had been examined as a control group; only one case of proteinuria and one case of emphysema were diagnosed. A further group of 151 'vicinity' workers from factory B were also examined. Vicinity workers, whilst employed in a workshop in which copper-cadmium alloys were being made, were employed in the refining of copper and the manufacture of arsenical copper, phosphor bronze and other copper alloys. Bonnell reported "here were no cases in this group in whom the findings were consistent with the diagnosis of chronic cadmium poisoning". Chronic cadmium poisoning referred to proteinuria or cadmium-induced emphysema. In 1957, a follow-up study produced diagnoses of proteinuria or emphysema in a further 24 men from the original group of 100 copper-cadmium alloy workers [12].

Holden published two short reports which included information on the mortality of men employed for at least twelve months as copper-cadmium alloy workers at either of the two factories; follow-up was to the end of 1979 [13, 14]. A more detailed analysis has since been carried out which includes the analysis of deaths occurring in a further 13 years of follow-up [15]. Quantitative exposure estimates derived by others were available to calculate individual cumulative cadmium exposures [16]. Emphasis was given to findings for lung cancer and for chronic non-malignant diseases of the respiratory

system.

The study cohort for the recent analysis comprised 168 male copper-cadmium alloy workers from factory A, 179 male copper-cadmium alloy workers from factory B, 624 male 'vicinity' workers from factory B and 521 male iron and brass foundry workers from factory B [15]. All employees worked for a minimum period of twelve months in the above job categories and commenced the selected occupations in the period 1922-78. Ninety eight of the copper-cadmium alloy workers who participated in the 1953 MRC survey are included in the study cohort; the remaining two workers were later judged not to have had twelve months employment as copper-cadmium alloy workers. The iron and brass foundry workers were described by Holden as a control group [14]; 16 members of Holden's original control group have now been excluded because they commenced employment in the foundry before 1922.

The study populations had been abstracted by Holden from much larger sets of personnel records; the selected occupations representing only a small percentage of the total workforce at the two factories. Incomplete information on job histories were available from centralised personnel records at factory A; at factory B, 'starter' and 'leaver' books for the relevant departments were reviewed. These books recorded, in chronological order, names of employees with dates of starting and leaving work in a given department. Information obtained from these sources had been augmented by information obtained from company medical records, foremen and long-serving employees to identify those workers employed directly on the manufacture of copper-cadmium alloys and those workers employed in the workshop which housed the copper-cadmium process but who were never employed directly on the manufacture of copper-cadmium alloys (vicinity workers).

The new analysis provided very different findings for non-malignant diseases of the respiratory system among copper-cadmium alloy workers compared with those for lung cancer [15]. For non-malignant diseases of the respiratory system, there were statistically significantly elevated SMRs for copper-cadmium alloy workers from each of the two factories. In addition, the Poisson regression analysis, which used an internal standard, found that mortality risks increased with estimated cumulative cadmium exposure. For lung cancer, there was a statistically significantly depressed SMR for copper-cadmium

alloy workers from Factory A and a statistically significantly elevated SMR for copper-cadmium alloy workers from Factory B. The Poisson regression analysis did not find cumulative cadmium exposure to be an important risk factor for lung cancer, even when the analysis was restricted to copper-cadmium alloy workers from Factory B.

The study had a number of limitations including the fact that the independent historical assessment of cadmium exposures used to calculate individual cumulative exposures was only available for Factory B [16]. Its use for copper-cadmium alloy workers at Factory A must have led to some errors in individual annual exposure estimates; misclassification relating to placement in one or more of the three levels of cumulative exposure used in the Poisson regression analysis, however, was probably modest given that processes were broadly similar and that improvements were made over time at both factories. Because the classification of work histories involved the help of former employees, it follows that the sub-cohorts could not now be accurately re-abstracted from factory records, this is an unattractive but unavoidable feature of this study. It was concluded that the findings were consistent with the hypothesis that exposure to cadmium oxide fume increases risks of mortality from chronic non-malignant diseases of the respiratory system whereas they did not support the hypothesis that such exposure increases risks of mortality for lung cancer.

Studies of Swedish nickel-cadmium battery workers

A number of reports into the mortality and cancer morbidity experience of Swedish nickel-cadmium battery workers have been published [17-20]. The most recent of these reports was based on a longer period of follow-up, a larger cohort and the incorporation of quantitative exposure estimates [20]. The extended cohort comprised 717 male and 183 female workers employed for at least one year in the nickel-cadmium battery plant between 1931 and 1982. Follow-up was analysed to the end of 1992. A significantly elevated lung cancer SMR was found for male workers (SMR 176, Observed 16). However, there was no suggestion of lung cancer risks increasing with increasing cumulative cadmium exposure. The authors concluded that the evidence for cadmium as a lung carcinogen was weakening.

Conclusions

The study of UK nickel-cadmium battery workers is currently being updated. Quantitative exposure estimates are being introduced into this analysis, and these are based on larger

numbers of occupational hygiene samples than are available to any of the published cohorts described above. Further information from this cohort should assist any overall evaluation. It seems possible, however, that on the basis of the epidemiological literature published to date that cadmium compounds are not human lung carcinogens.

References

- [1] Lemen, R.A., Lee, J.S., Wagoner, J.K.; Blejer, H.P.: Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. NY Acad. Sci.* 271 (1976), S. 273-279
- [2] Varner, M.O.: Updated epidemiologic study of American cadmium smelter workers. In: Edited proceedings fourth international cadmium conference, Munich. Cadmium Association, London 1984, S. 149-151
- [3] Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; Halperin, W.E.; Lemen, R.A.: Mortality among a cohort of US cadmium production workers - an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 74 (1985), S. 325-333
- [4] Lamm, S.H.: Analysis of mortality studies of Globe, Colorado cadmium workers. In: Edited proceedings fifth international cadmium conference, San Francisco. Cadmium Association, London 1988, S. 120-123
- [5] Stayner, L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194
- [6] Lamm, S.H.; Parkinson, M.; Anderson, M.; Taylor, W.: Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 195-211
- [7] Sorahan, T.; Lancashire, R.J.: Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup. Environ. Med.* 54 (1997), S. 194-201
- [8] Doll, R.: Is cadmium a human carcinogen? *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 335-337

- [9] International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 58. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. IARC, Lyon 1993
- [10] Sorahan, T.; Lancashire, R.: Lung cancer findings from the NIOSH study of United States cadmium recovery workers: a cautionary note. *Occup. Environ. Med.* 51 (1994), S. 139-140
- [11] Bonnell, J.A.: Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br. J. Ind. Med.* 12 (1955), S. 181-195
- [12] Bonnell, J.A.; Kazantzis, G.; King, E.: A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br. J. Ind. Med.* 16 (1959), S. 135-147
- [13] Holden, H.: A mortality study of workers exposed to cadmium fume. In: *Cadmium 79*, Edited proceedings of the second International cadmium conference, Cannes. Cadmium Association, London 1980, S. 211-215
- [14] Holden, H.: Further mortality studies on workers exposed to cadmium fume. In: *Occupational exposure to cadmium*. Cadmium Association, London 1980, S. 23-24
- [15] Sorahan, T.; Lister, A.; Gilthorpe, M.S.; Harrington, J.M.: Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup. Environ. Med.* 52 (1995), S. 804-812
- [16] Davison, A.G.; Fayers, P.M.; Newman Taylor, A.J.; Venables, K.M.; Darbyshire, J.; Pickering, C.A.C.; et al.: Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet I* (1988), S. 663-667
- [17] Kjellstrom, T.; Friberg, L.; Rahnster, B.: Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ. Health Perspect.* 28 (1979), S. 199-204

[18] Anderson, K.; Elinder, C.G.; Hogstedt, C.: Mortality among cadmium and nickel-exposed workers in a Swedish battery factory. *Toxicol. Environ. Chem.* 9 (1984), S. 53-62

[19] Elinder, C.G.; Kjellstrom, T.; Hogstedt, C.: Cancer mortality of cadmium workers. *Br. J. Ind. Med.* 42 (1985), S. 651-655

[20] Jarup, L.; Bellander, T.; Hogstedt, C.; Spang, G.: Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998), S. 755-759

Neuere Ergebnisse zum Lungenkrebsrisiko aus Kohortenstudien von cadmiumexponierten Arbeitern

T. Sorahan, University of Birmingham, Edgbaston, Großbritannien

(übersetzte Fassung)

Studien von Beschäftigten der Cadmium-Wiederverwertung in den USA

Die krebisbedingte Mortalität unter Beschäftigten einer amerikanischen Wiederverwertungsanlage für Cadmium wurde von verschiedenen Autoren [1-7] untersucht. Die beiden 1992 veröffentlichten Berichte [5-6], die sehr verschiedene Schlussfolgerungen hinsichtlich des Lungenkrebsrisikos nach arbeitsbedingter Cadmiumexposition enthielten, wurden im selben Jahr von Doll geprüft [8]. In seiner Überprüfung heißt es, dass diese Studien von größerer Bedeutung seien, als es die Größe der Kohorte vermuten lasse. Grund hierfür seien die detaillierten Daten, welche die Forscher über die Höhe der Cadmiumexpositionen, denen die Beschäftigten ausgesetzt waren, ermitteln konnten. 1993 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) eine Monographie zur Evaluierung von Krebsrisiken für den Menschen nach Exposition gegenüber Cadmium und seinen Verbindungen [9]. Die Arbeitsgruppe kam zu der Schlussfolgerung, dass *ausreichende Evidenzen* für die Kanzerogenität von Cadmium und seinen Verbindungen für den Menschen vorlagen. Ihre Gesamtbeurteilung lautete, dass Cadmium und seine Verbindungen *für Menschen kanzerogen seien (Kategorie 1)*. Die statistisch signifikanten positiven Trends des Lungenkrebsrisikos bei einer geschätzten kumulativen Cadmiumexposition, die sowohl von Thun et al. [3] als auch von Stayner et al. [5] in ihren Analysen der Mortalität unter Beschäftigten der amerikanischen Cadmium-Wiederverwertungsanlage festgestellt wurden, waren offensichtlich entscheidende Bestandteile der oben erwähnten *ausreichenden Evidenzen*.

1994 wurde im Rahmen eines Kurzberichts [10] auf zwei möglicherweise schwerwiegende Probleme im Zusammenhang mit der Datenqualität der Berufshistorie hingewiesen, die Thun et al. [3] unter der Schirmherrschaft des *National Institute of Occupational Safety and Health* (NIOSH) erfasst hatten. Die geschätzten kumulativen Cadmiumexpositionen, die aus diesen Daten abgeleitet wurden, wurden ebenso von Stayner et al. [5] sowie Lamm et al. [6] in ihren Analysen der Lungenkrebsmortalität in

dieser Kohorte verwendet. Die Probleme mit den Berufsverlaufsdaten ergaben sich daraus, dass man die dürftigen Angaben in den knapp gehaltenen Personalakten verwendet hatte, statt die außergewöhnlich detaillierten Daten zur Arbeitshistorie in den (ca. 60, jeweils zehn Zoll dicken) Arbeitszeitbüchern zu verwenden. Die Erfassung der Berufsverlaufsdaten für einzelne Abteilungen statt für „allgemeine Arbeitsbereiche“ wird in Zusammenhang mit der Bereinigung hinsichtlich der Effekte von Arsen überaus wichtig, denn die Arsenexpositionen fallen in den Abteilungen, die an den frühen Phasen des Cadmiumprozesses beteiligt sind, wesentlich höher aus. Stayner et al. folgerten, dass es unmöglich sei, den potenziellen Einfluss der Arsenexposition vollständig aus der Dosis-Wirkungs-Beziehung herauszuhalten, welchen sie zwischen Lungenkrebsrisiko und kumulativer Cadmiumexposition beobachtet hatten. Man benötige zusätzliche detaillierte Angaben, um den potenziellen Einfluss des Confounder Arsen umfassend beurteilen zu können [5].

Sorahan und Lancashire [7, 10] extrahierten zu einem späteren Zeitpunkt ausführlichere (und genauere) Berufsverlaufsdaten. Für 597 der 602 weißen männlichen Beschäftigten, die von Thun et al. [3] beschrieben worden waren, wurden digitalisierte Daten mit genaueren Angaben über das Follow-up bis Ende 1982 sowie Berufsverlaufsangaben geliefert; Letztere waren von den damaligen NIOSH-Forscher erarbeitet worden (Lamm, persönliche Mitteilung). Diese Beschäftigten waren zwischen dem 1. Januar 1940 und 31. Dezember 1969 für mindestens sechs Monate in der Produktion des Werks tätig. Die Analyse wurde auf die 571 männlichen Beschäftigten beschränkt, die nach dem 1. Januar 1926 erstmalig beschäftigt waren.

Aus den Arbeitszeitaufzeichnungen, die noch für den Zeitraum ab 1926 vorhanden sind, geht hervor, wie viele Stunden jeder Beschäftigte täglich mit verschiedenen Tätigkeiten verbrachte. Die Arbeitszeitdaten waren von den ursprünglichen NIOSH-Forschern auf Mikrofilm erfasst worden, wurden jedoch nicht für das Erstellen der Daten über die Berufshistorie [3] verwendet. Die meisten Datenblätter geben einen halben Monat wieder (ein Blatt für den 1. bis 15. eines Monats, ein weiteres für die zweite Monatshälfte), wengleich einige Jahre lang ein Blatt je ganzen Monat verwendet wurde. Diese Daten wurden erhoben, weil die Entlohnung der Beschäftigten auf Stundenbasis erfolgte, wobei die einzelnen Tätigkeiten unterschiedlich vergütet wurden.

Der Ausgangspunkt für die neue Datenextraktion war ein Tätigkeitsverzeichnis, das anhand von ca. 300 Tätigkeitsbezeichnungen erarbeitet worden war, die man auf Mikrofilm 27 gefunden hatte und die sich auf Arbeitszeitaufzeichnungen für den Zeitraum April - August 1949 bezogen [9]. Im Laufe einer weiteren Datenextraktion wurden neue Bezeichnungen gefunden und in regelmäßigen Abständen wurden nicht klassifizierte Tätigkeitsbezeichnungen den Mitarbeitern des Unternehmens zur Klassifikation zugeschickt. Das Tätigkeitsverzeichnis enthielt in seiner endgültigen Fassung 600 Tätigkeitsbezeichnungen, die in 29 Kategorien eingeteilt waren. Anhand dieses Verzeichnisses extrahierten zwei Assistenten aus den auf Mikrofilm befindlichen Arbeitszeitblättern die Haupttätigkeit/Abteilung für jedes Kohortenmitglied und jeden halben Monat. Als Haupttätigkeit/Abteilung wurde die Tätigkeit/Abteilung gewählt, für die die meisten Stunden geleistet wurden. Von den Kohortenmitgliedern gearbeitete Stunden [9] entfielen zu 91 % auf Haupttätigkeit/Abteilung im Zeitraum April – August 1949 und zu 95 % im Zeitraum Juni – Dezember 1972. Für diese Datenextraktion war ein Aufwand von rund vier Personenjahren erforderlich.

Durch die erneute Analyse dieser Kohorten-Mortalitätsdaten sollten verlässlichere Angaben für das Feststellen und Quantifizieren eines Lungenkrebsrisikos nach arbeitsbedingter Cadmiumexposition gewonnen werden, indem man potenziell schwerwiegende Fehler bei den zuvor analysierten Berufsverlaufdaten behob, kumulative Cadmiumexpositionen neu schätzte und den potenziell störenden Einfluss von Arsenexpositionen umfassender beurteilte. Die individuellen Schätzungen der kumulativen Cadmiumexpositionen wurden (als zeitabhängige Variable) neu erfasst, indem man die Job-Expositions-Matrix, die in früheren Analysen verwendet worden war, auf genauere Berufsverlaufdaten anwandte.

Die neue Analyse ergab einen statistisch signifikanten positiven Trend für das Lungenkrebsrisiko mit steigender kumulativer Cadmiumexposition [7] Diese Beziehung ließ sich nicht durch Confounder wie Einstellungsjahr oder hispanische Abstammung erklären. Ferner wurde diese Beziehung noch etwas ausgeprägter, wenn die Expositionen um zehn oder zwanzig Jahre zurück lagen. Diese Feststellung widerspricht der Analyse von Stayner et al. [5], in welcher die Schätzungen der Effekte der Cadmiumexposition geringer ausfielen, wenn die Expositionen mehr als fünf Jahre zurück lagen. Demzufolge lieferten die neuen Gesamtergebnisse überzeugendere Evidenzen für arbeitsbedingte

Lungenkrebsrisiken, die durch Cadmiumexpositionen verursacht werden oder mit solchen in Verbindung stehen.

Dann wurden differenziertere Analysen durchgeführt, um die Effekte von Cadmiumexpositionen bei gleichzeitig „erhöhten“ Arsenexpositionen gegenüber Effekten von Cadmiumexpositionen ohne Arsenexpositionen abzugrenzen. Statistisch signifikante Trends ließen sich nur für Lungenkrebsrisiken und Cadmiumexpositionen bei Vorhandensein einer „erhöhten“ Arsenexposition beobachten.

Die Interpretation der Studienergebnisse ist schwierig. Das hat teilweise damit zu tun, dass sich die Schätzungen der inhalativen Cadmiumexposition in der Job-Expositions-Matrix nicht alle auf Cadmiumoxid-Rauch oder -Staub beziehen. Zudem traten Expositionen gegenüber Cadmiumsulfat und Cadmiumsulfid eher dann auf, wenn keine erhöhten Arsenexpositionen vorlagen, während Expositionen gegenüber Cadmiumoxid eher bei Vorhandensein erhöhter Expositionen gegenüber Arsentrioxid auftraten. Folglich wurden einige Hypothesen aufgestellt, die den Ergebnissen der Studie entsprachen: a) Cadmiumoxid ist bei Vorhandensein von Arsentrioxid ein humanes Lungenkanzerogen, b) sowohl Cadmiumoxid als auch Arsentrioxid sind humane Lungenkanzerogene, während Cadmiumsulfat und Cadmiumsulfid es nicht sind (bzw. weniger kanzerogen wirken) oder c) Arsentrioxid ist ein humanes Lungenkanzerogen [15] und Cadmiumoxid, Cadmiumsulfat und Cadmiumsulfid sind es nicht. Angesichts der relativ geringen Zahl von lungenkrebsbedingten Todesfällen, die für diese Analyse zur Verfügung standen, konnte nicht beurteilt werden, welche oder ob überhaupt eine der o.g. Hypothesen richtig ist. Die Ergebnisse anderer Studien müssen herangezogen werden, wenngleich eine verlässlichere Auswertung der amerikanischen Daten unter Umständen möglich wird, sobald weitere Daten von Follow-ups zur Verfügung stehen.

Studien unter Beschäftigten in Kupfer-Cadmium-Legierungswerken in Großbritannien

1953 wurde von Bonnell unter der Schirmherrschaft des Medical Research Council (MRC) eine Gesundheitsstudie unter Kupfer-Cadmium-Legierungsbeschäftigten (KCL-Beschäftigten) in zwei Werken (Werk A und B) durchgeführt. Die Ergebnisse in Bezug auf Emphyseme und Proteinurie wurden 1955 vorgestellt [11]. Von den 100 untersuchten legierungsexponierten Arbeitern litten neun an Emphysemen und Proteinurie, drei hatten

ein Emphysem und keine Proteinurie und sieben Proteinurie und kein Emphysem. 104 Mitarbeiter, die nie mit Kupfer-Cadmium-Legierungsarbeiten in Kontakt gekommen waren, wurden als Kontrollgruppe untersucht. Bei dieser Gruppe wurden nur ein Fall von Proteinurie und ein Emphysemfall festgestellt. Ebenso untersucht wurde eine Gruppe von 151 „in der Nähe Beschäftigten“ aus Werk B. Diese Beschäftigten arbeiteten zwar in einer Produktionswerkstatt für Kupfer-Cadmium-Legierungen, ihre Aufgaben bestanden jedoch in der Veredelung von Kupfer und Herstellung von Arsenkupferlegierungen, Phosphorbronze und anderen Kupferlegierungen. Bonnell berichtete, dass es keine Fälle in dieser Gruppe gab, in denen die Ergebnisse der Diagnose einer chronischen Cadmiumvergiftung entsprechen würden. Chronische Cadmiumvergiftung bezog sich auf Proteinurie oder cadmiumbedingte Emphyseme. 1957 wurden im Rahmen einer Follow-up-Studie Proteinurie bzw. Emphyseme bei weiteren 24 Männern der ursprünglichen Gruppe der 100 KCL-Beschäftigten diagnostiziert [12].

Holden veröffentlichte zwei Kurzberichte, die Angaben zur Mortalität von männlichen Beschäftigten enthielten, die mindestens zwölf Monate mit Kupfer-Cadmium-Legierungen in einem der beiden Werke gearbeitet hatten; das Follow-up reichte bis Ende 1979 [13, 14]. Zwischenzeitlich wurde eine ausführlichere Analyse durchgeführt, die die Todesfälle in einem weiteren Follow-up von 13 Jahren zum Gegenstand hatte [15]. Es lagen Schätzungen der quantitativen Exposition anderer Forscher vor, um die individuellen kumulativen Cadmiumexpositionen zu berechnen [16]. Im Vordergrund standen die Ergebnisse für Lungenkrebs und chronische nicht-bösartige Erkrankungen des Atemtraktes.

Die Studienkohorte der jüngsten Analyse umfasste 168 männliche KCL-Beschäftigte aus Werk A, 179 männliche KCL-Beschäftigte aus Werk B, 624 männliche „in der Nähe Beschäftigte“ aus Werk B und 521 männliche Beschäftigte der Eisen- und Messinggießerei aus Werk B [15]. Alle Mitarbeiter gehörten seit mindestens zwölf Monaten zur oben genannten Tätigkeitskategorie und hatten die ausgewählten Tätigkeiten zwischen 1922 und 1978 aufgenommen. 98 der KCL-Beschäftigten, die 1953 an der MRC-Untersuchung teilgenommen hatten, gehörten der Studienkohorte an; bei den beiden anderen Beschäftigten wurde später festgestellt, dass sie keine zwölf Monate Kupfer-Cadmium-Legierungsarbeiten ausgeführt hatten. Die Beschäftigten der Eisen- und Messinggießerei wurden von Holden als Kontrollgruppe beschrieben [14]; 16

Mitglieder der ursprünglichen Kontrollgruppe von Holden wurden aus dieser Studie ausgeschlossen, weil sie ihre Tätigkeit in der Gießerei vor 1922 aufgenommen hatten.

Holden hat die Studienpopulation aus wesentlich größeren Personaldatenbeständen extrahiert, wobei die ausgewählten Beschäftigungen nur einen geringen Prozentsatz der gesamten Belegschaft der beiden Werke darstellen. In Werk A standen unvollständige Berufsverlaufsdaten der zentralen Personaldatenbestände zur Verfügung. In Werk B wurden Bücher über „Zugänge“ und „Abgänge“ für die relevanten Abteilungen überprüft. Diese Bücher enthielten in chronologischer Reihenfolge die Namen der Mitarbeiter und das Datum der Aufnahme und Beendigung der Tätigkeit in einer bestimmten Abteilung. Die aus diesen Quellen gewonnenen Informationen wurden um die Angaben in den medizinischen Aufzeichnungen oder von Vorarbeitern und langjährigen Mitarbeitern ergänzt. Auf diese Weise wurde festgestellt, welche Beschäftigten direkt in der Herstellung von Kupfer-Cadmium-Legierungen tätig waren und welche zwar in der Werkstatt, in der der Kupfer-Cadmium-Prozess stattfand, jedoch nie direkt in der Herstellung von Kupfer-Cadmium-Legierungen arbeiteten („in der Nähe Beschäftigte“).

Die neue Analyse ergab stark abweichende Ergebnisse für nicht-bösartige Erkrankungen des Atemtraktes unter KCL-Beschäftigten im Vergleich zu solchen mit Lungenkrebs.¹⁵ Für nicht-bösartige Erkrankungen des Atemtraktes wurden in beiden Werken statistisch signifikant erhöhte Standardisierte Mortalitätsraten (SMR) für KCL-Arbeiter festgestellt. Zudem ergab die Poisson-Regressionsanalyse, die mit einem internen Standard arbeitete, dass die Mortalitätsrisiken mit der geschätzten kumulativen Cadmiumexposition stiegen. Für Lungenkrebs war eine statistisch signifikant niedrige SMR bei KCL-Beschäftigten aus Werk A und eine statistisch signifikant erhöhte SMR bei KCL-Beschäftigten aus Werk B zu beobachten. In der Poisson-Regressionsanalyse erwies sich eine kumulative Cadmiumexposition nicht als wichtiger Risikofaktor für Lungenkrebs, selbst als die Analyse auf KCL-Beschäftigte aus Werk B beschränkt wurde.

Die Studie unterliegt einigen Einschränkungen, einschließlich der Tatsache, dass die unabhängige historische Erfassung von Cadmiumexpositionen, auf deren Grundlage die individuellen kumulativen Expositionen geschätzt wurden, nur für Werk B verfügbar war [16]. Ihre Anwendung auf die KCL-Beschäftigten in Werk A hat sicherlich zu einigen Fehlern in den Schätzungen der individuellen jährlichen Exposition geführt; die falsche

Klassifizierung in Bezug auf die Zuordnung zu einer oder mehreren der drei kumulativen Expositionshöhen, die für die Poisson-Regressionsanalyse verwendet wurden, hält sich jedoch wahrscheinlich in Grenzen, weil sich die Prozesse weitestgehend ähnelten und im Laufe der Zeit in beiden Werken Verbesserungen vorgenommen wurden. Da die Klassifizierung der Berufsverläufe mit Hilfe ehemaliger Mitarbeiter erfolgte, konnten die untersuchten Subkohorten zu diesem Zeitpunkt nicht exakt erneut aus den Aufzeichnungen des Werks extrahiert werden. Dies ist ein unschönes, aber unvermeidbares Merkmal der Studie. Man kam zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Hypothese entsprachen, dass die Exposition gegenüber Cadmiumoxid-Rauch das Risiko vergrößerte, an chronischen nicht-bösartigen Erkrankungen des Atemtraktes zu sterben. Nicht bestätigt wurde jedoch die Hypothese, dass durch eine solche Exposition die Risiken einer lungenkrebsbedingten Mortalität steigen.

Studien unter Beschäftigten in der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien in Schweden

Es sind einige Berichte über die Fälle von Mortalität und Krebserkrankungen unter schwedischen Beschäftigten in der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien veröffentlicht worden [17-20]. Der aktuellste unter ihnen basiert auf einem längeren Follow-up-Zeitraum, einer größeren Kohorte und der Berücksichtigung quantitativer Expositionsschätzungen [20]. Der großen Kohorte gehörten 717 männliche und 183 weibliche Beschäftigte an, die zwischen 1931 und 1982 für mindestens ein Jahr im Nickel-Cadmium-Batteriewerk tätig waren. Das Follow-up wurde bis Ende 1992 ausgewertet. Bei den männlichen Beschäftigten wurde eine signifikant erhöhte Lungenkrebs-SMR (SMR 176, beobachtete Fälle 16) festgestellt. Es gab jedoch keinen Hinweis darauf, dass Lungenkrebsrisiken mit zunehmender kumulativer Cadmiumexposition stiegen. Die Verfasser kamen zu dem Schluss, dass dies die Evidenz für eine lungenkrebserzeugende Wirkung von Cadmium schwächte.

Schlussfolgerungen

Die Studie mit den britischen Arbeitern in der Nickel-Cadmium-Batterien-Industrie wird derzeit aktualisiert. In diese Analyse werden quantitative Expositionsschätzungen eingeführt, die auf einer größeren Anzahl von Arbeitsplatzanalysen basieren, als damals für die o.g. veröffentlichten Kohorten verfügbar waren. Weitere Angaben dieser Kohorte sollten in einer Gesamtbeurteilung berücksichtigt werden. Es scheint jedoch auf der

Grundlage der bis heute veröffentlichten epidemiologischen Literatur möglich zu sein, dass Cadmiumverbindungen keine humanen Lungenkanzerogene sind.

Literatur

[1] Lemen, R.A., Lee, J.S., Wagoner, J.K.; Blejer, H.P.: Cancer mortality among cadmium production workers. *Ann. NY Acad. Sci.* 271 (1976), S. 273-279

[2] Varner, M.O.: Updated epidemiologic study of American cadmium smelter workers. In: Edited proceedings fourth international cadmium conference, Munich. Cadmium Association, London 1984, S. 149-151

[3] Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; Halperin, W.E.; Lemen, R.A.: Mortality among a cohort of US cadmium production workers - an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 74 (1985), S. 325-333

[4] Lamm, S.H.: Analysis of mortality studies of Globe, Colorado cadmium workers. In: Edited proceedings fifth international cadmium conference, San Francisco. Cadmium Association, London 1988, S. 120-123

[5] Stayner, L.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194

[6] Lamm, S.H.; Parkinson, M.; Anderson, M.; Taylor, W.: Determinants of lung cancer risk among cadmium-exposed workers. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 195-211

[7] Sorahan, T.; Lancashire, R.J.: Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup. Environ. Med.* 54 (1997), S. 194-201

[8] Doll, R.: Is cadmium a human carcinogen? *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 335-337

[9] International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 58. Beryllium, cadmium, mercury, and

exposures in the glass manufacturing industry. IARC, Lyon 1993

[10] Sorahan, T.; Lancashire, R.: Lung cancer findings from the NIOSH study of United States cadmium recovery workers: a cautionary note. *Occup. Environ. Med.* 51 (1994), S. 139-140

[11] Bonnell, J.A.: Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. *Br. J. Ind. Med.* 12 (1955), S. 181-195

[12] Bonnell, J.A.; Kazantzis, G.; King, E.: A follow-up study of men exposed to cadmium oxide fume. *Br. J. Ind. Med.* 16 (1959), S. 135-147

[13] Holden, H.: A mortality study of workers exposed to cadmium fume. In: *Cadmium 79*, Edited proceedings of the second International cadmium conference, Cannes. Cadmium Association, London 1980, S. 211-215

[14] Holden, H.: Further mortality studies on workers exposed to cadmium fume. In: *Occupational exposure to cadmium*. Cadmium Association, London 1980, S. 23-24

[15] Sorahan, T.; Lister, A.; Gilthorpe, M.S.; Harrington, J.M.: Mortality of copper cadmium alloy workers with special reference to lung cancer and non-malignant diseases of the respiratory system, 1946-92. *Occup. Environ. Med.* 52 (1995), S. 804-812

[16] Davison, A.G.; Fayers, P.M.; Newman Taylor, A.J.; Venables, K.M.; Darbyshire, J.; Pickering, C.A.C.; et al.: Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet I* (1988), S. 663-667

[17] Kjellstrom, T.; Friberg, L.; Rahnster, B.: Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ. Health Perspect.* 28 (1979), S. 199-204

[18] Anderson, K.; Elinder, C.G.; Hogstedt, C.: Mortality among cadmium and nickel-exposed workers in a Swedish battery factory. *Toxicol. Environ. Chem.* 9 (1984), S. 53-62

[19] Elinder, C.G.; Kjellstrom, T.; Hogstedt, C.: Cancer mortality of cadmium workers. Br. J. Ind. Med. 42 (1985), S. 651-655

[20] Jarup, L.; Bellander, T.; Hogstedt, C.; Spang, G.: Mortality and cancer incidence in Swedish battery workers exposed to cadmium and nickel. Occup. Environ. Med. 55 (1998), S. 755-759

Meta-Analyse epidemiologischer Studien zur Karzinogenität von Cadmium

M. Kentner, Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung (IAS), Karlsruhe

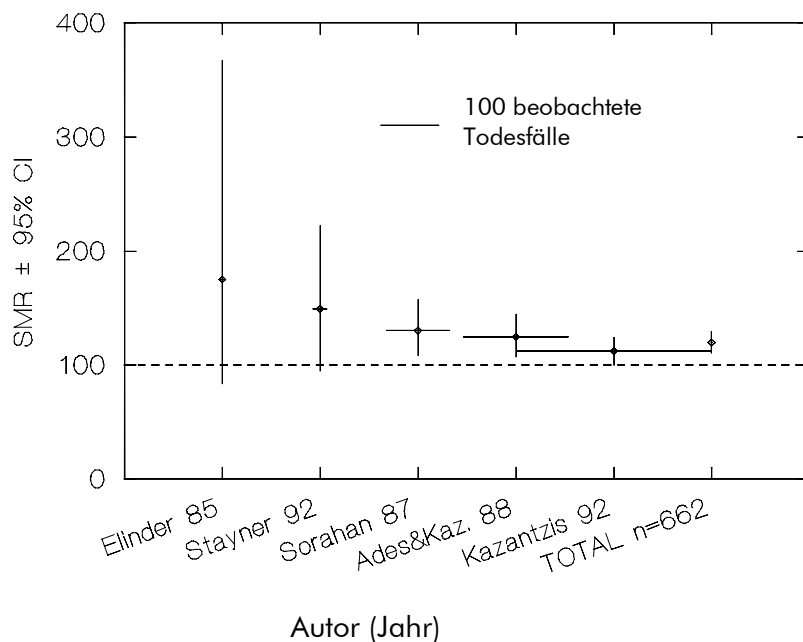
Aufgrund epidemiologischer Untersuchungen besteht der Verdacht auf eine krebserzeugende Wirkung von Cadmium und Cadmiumverbindungen auf den Menschen. Insbesondere wurde verschiedentlich von einer Risikoerhöhung für Tumoren der Lunge und der Prostata berichtet. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch nicht einheitlich. Eine qualitative und quantitative Zusammenfassung der Studien und Studienergebnisse in Form einer Meta-Analyse wurde durchgeführt, um eine Aussage über den gegenwärtigen Kenntnisstand zu erhalten.

Eine Literaturübersicht über einschlägige epidemiologische Veröffentlichungen zum Thema ergab ca. 250 Studien. Die Selektionskriterien für diese Art Meta-Analyse (Primärstudie, in Englisch oder Deutsch publiziert, nicht hauptsächlich deskriptive Einzelfallbeschreibung) erfüllten 25 Veröffentlichungen. Eine genaue Prüfung der Datengrundlage ergab, dass diesen 25 Veröffentlichungen nur wenige Kohorten zugrunde lagen. Für die Zusammenfassung wurden nur die neuesten Veröffentlichungen zu einer Kohorte verwendet. Dies sind die Veröffentlichungen von Elinder et al. (1985) [1], Sorahan (1987) [2], Ades et al. (1988) [3], Kazantzis et al. (1992) [4] und Stayner et al. (1992) [5].

Die Expositionsdarstellungen weichen zu stark voneinander ab, um zusammenfassend quantifiziert werden zu können. Aus diesem Grund erfolgte eine Einteilung in niedrige, mittlere und hohe Exposition. Darüber hinaus wurde die Expositionsdauer differenziert ausgewertet sowie eine Einteilung der Krebserkrankungen in Lungenkrebs und Prostatakrebs vorgenommen. Weitere Differenzierungen nach Cadmiumverbindung und Confoundern wurden versucht, allerdings war dabei die Datenlage für eine qualifizierte Zusammenfassung zu heterogen.

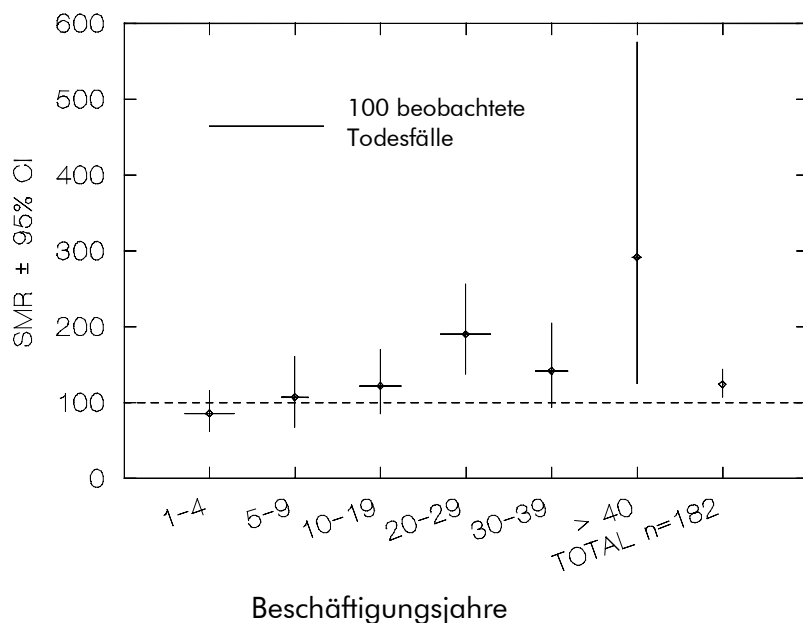
Die summarische Zusammenfassung der Ergebnisse aller Lungenkrebsstudien ergibt als Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Cadmiumexposition (vgl. Abbildung 1) eine Standard-Mortalitätsrate (SMR) von 1,19 (1,10 - 1,29, 95%), wobei bei den Einzelstudien die Signifikanz der Erhöhung nicht immer gegeben ist.

**Abbildung 1:
Lungenkrebsrisiko: ausgewählte Studien**



Bei Differenzierung nach kurzer, mittlerer und langer Expositionsdauer steigt von der kurzen zur mittleren Expositionsdauer die SMR zunächst an und fällt dann zur langen Expositionsdauer wieder ab, so dass ein stetig ansteigender Trend nicht erkennbar ist (vgl. Abbildung 2).

Abbildung 2: Lungenkrebsrisiko und Beschäftigungsjahre [3]



Bei Differenzierung nach niedriger, mittlerer und hoher Exposition (vgl. Abbildungen 3 – 5), ist erkennbar, dass auch hier in Abhängigkeit von der Expositionsdauer das Lungenkrebsrisiko bei niedriger (vgl. Abbildung 3) und hoher (vgl. Abbildung 5) Exposition zunächst ansteigt, dann wieder abfällt. Ein stetiger Trend ist nicht erkennbar. Allerdings zeigt eine Arbeit von Becker (1994) [6], dass auch eine derartige Entwicklung des relativen Risikos mit steigender Expositionsdauer konsistent mit einem expositionsbedingt steigenden relativen Risiko sein kann.

Abbildung 3: Lungenkrebsrisiko und Beschäftigungsjahre bei niedriger Exposition [4]

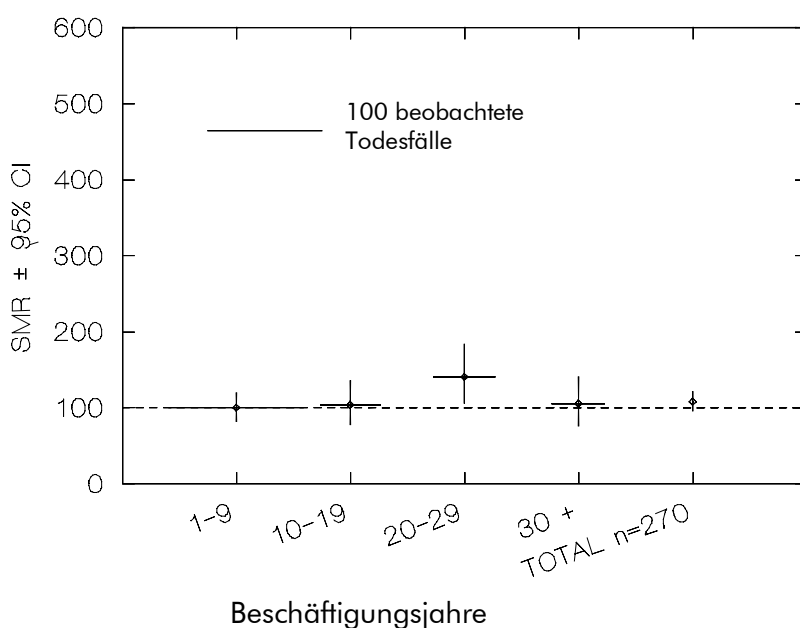


Abbildung 4: Lungenkrebsrisiko und Beschäftigungsjahre bei mittlerer Exposition [4]

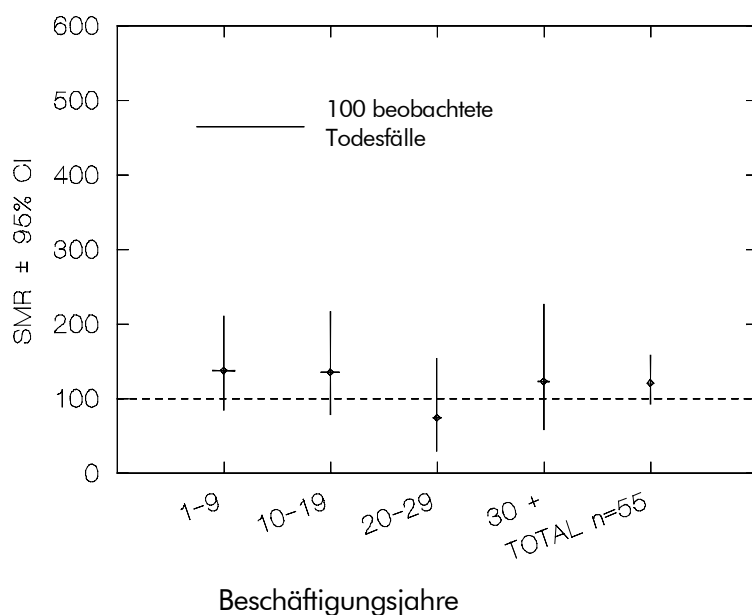
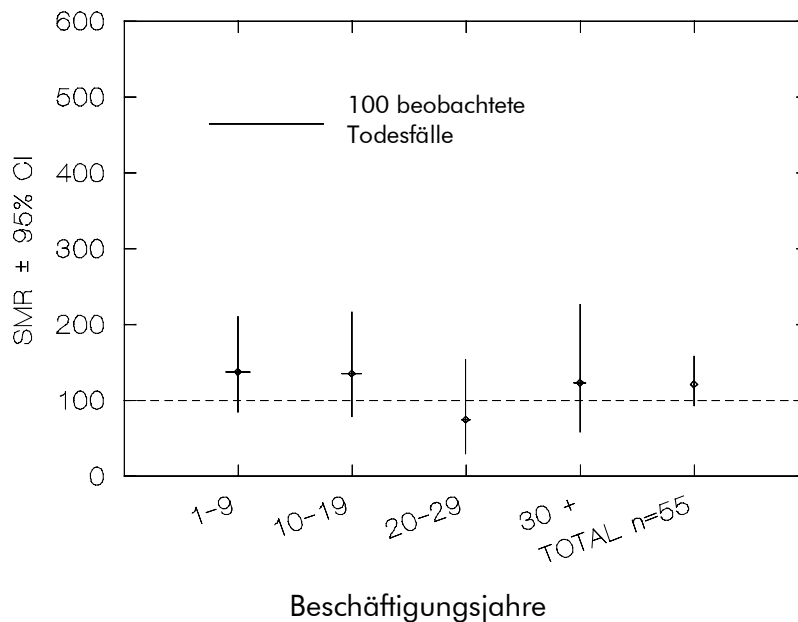


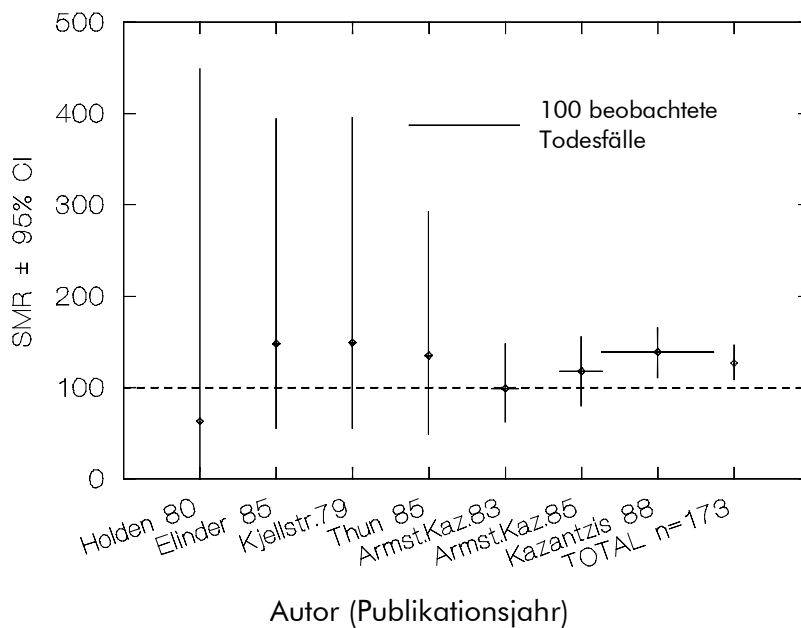
Abbildung 5: Lungenkrebsrisiko und Beschäftigungsjahre bei hoher Exposition [4]



Die Zusammenfassung der Ergebnisse, differenziert nach Expositionshöhe (vgl. Abbildungen 3 – 5), ergibt für keine der drei Abstufungen eine signifikante Erhöhung des Lungenkrebsrisikos bei Cadmiumexposition. Die Power dieses Ergebnisses ist mit den vorliegenden Informationen nur in etwa abschätzbar. Die Abschätzung mit mehreren Verfahren ergab eine Power von ca. 90 % für diesen Zusammenhang.

Die Studien über Prostatakrebsrisiko wurden entsprechend den Studien zu Lungenkrebs ausgewählt. Nicht signifikante Erhöhungen des Prostatakrebsrisikos beschreiben sechs Studien: Kjellström et al., 1979 [7]; Holden, 1980 [8]; Armstrong et al., 1983 [9] und 1985 [10]; Elinder et al., 1985 [1]; Thun, 1985 [11]; Kazantzis et al., 1988 [12]. Eine Studie zeigt eine signifikante Erhöhung: Kazantzis, 1988 [12]; SMR = 139 (1,11 - 1,66, 95%). Aufgrund der Gewichtung durch die Stichprobengröße resultiert hieraus in der Gesamtbewertung der Ergebnisse eine Erhöhung des Risikos für Prostatakrebs bei Cadmiumexposition: SMR = 1,27 (1,09 - 1,47, 95%); vgl. Abbildung 6. Die Power dieses Zusammenhanges wurde mit 65 % abgeschätzt.

Abbildung 6: Prostatakrebsrisiko: ausgewählte Studien



Einen wesentlichen Einfluss haben berufliche und außerberufliche Confounding-Faktoren wie zusätzliche Arsen-, Niclexposition oder Rauchen. Aufgrund mangelnder und unsystematischer Confounder-Berücksichtigung konnten wesentliche Confounding-Faktoren bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse nur unzureichend berücksichtigt werden. Die Studie mit der besten Erfassung der Exposition ist die Veröffentlichung von Stayner et al. (1992) [5]. Diese Studie belegt erhöhte Lungenkrebsrisiken in Abhängigkeit von der Expositionshöhe, der Latenzzeit, dem Jahr der ersten Exposition sowie dem Alter der Personen. Die von Stayner et al. vorgenommenen Expositionsabschätzungen werden in Folgeveröffentlichungen von Sorahan et al. (1997) [13] oder Kazantzis et al. (1992) [14] weiter differenziert. Sorahan und Lancashire (1997) [13] zeigten, dass zwischen der Cadmiumdosis und dem Lungenkrebsrisiko nur bei den Personen ein signifikanter Zusammenhang bestand, die in Abteilungen mit gleichzeitig hoher Arsenexposition gearbeitet hatten, nicht aber bei den Personen, die nur cadmium- und nicht arsenexponiert waren.

Zusammenfassend läßt sich gegenwärtig ein erhöhtes Tumorrisiko durch eine berufliche Cadmiumexposition bei beruflich exponierten Beschäftigten aufgrund der durchgeführten epidemiologischen Studien nicht sichern.

Dieser Ergebnisbericht wurde im Auftrag des Unterausschuß V „Grenzwerte“ des Ausschusses für Gefahrstoffe 1997 erstellt. Weitergehende Informationen über Auswahl und Bewertung der Qualität der Studien und die Methoden der Ergebniszusammenfassung sind bei den Autoren erhältlich. Eine ausführliche aktuelle Veröffentlichung ist in Vorbereitung.

Literatur

- [1] Elinder, C.G.; Kjellström T.K.; Hogstedt, C.; Andersson, K.; Spang, G.: Cancer mortality of cadmium workers. *Br. J. Ind. Med.* 42 (1985), S. 651-655
- [2] Sorahan, T.: Mortality from lung cancer among a cohort of nickel cadmium battery workers: 1946-84. *Br. J. Ind. Med.* 44 (1987), S. 803-809
- [3] Ades, A.E.; Kazantzis, G.: Lung cancer in a non-ferrous smelter: the role of cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 45 (1988); S. 435-442
- [4] Kazantzis, G.; Blanks, R.G.: A mortality study of cadmium exposed workers. In: Edited Proceedings of the seventh international cadmium conference, New Orleans, 6-8 April 1992. Hrsg.: Cook, M.E.; Hiscock, S.A.; Morrow, H.; Volpe, R.A. London/Reston, Cadmium Association/Cadmium Council (1992), S. 150-157
- [5] Stayner, L.; Smith, R.; Schnorr, T.; Lemen, R.; Thun, M.: A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Ann. Epidemiol.* 2 (1992), S. 177-194
- [6] Becker, N.: Cigarette smoking and lung cancer: a reconsideration of the British doctors' data with cumulative damage models. *Epidemiol.* 5 (1994), S. 27-34
- [7] Kjellström, T.; Friberg, L.; Rahnster, B.: Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ. Health Perspect.* 28 (1979), S. 199-204
- [8] Holden, H.: Further mortality studies on workers exposed to cadmium fume. In: Proceedings Seminar on occupational exposure to cadmium, London, 20. März 1980. Hrsg.: Cadmium Association (1980), S. 23-24

[9] Armstrong, B.G.; Kazantzis, G.: The mortality of cadmium workers. *Lancet* (1983), S. 1425-1427

[10] Armstrong, B.G.; Kazantzis, G.: Prostatic cancer and chronic respiratory und renal disease in British cadmium workers: a case control study. *Br. J. Ind. Med.* 42 (1985), S. 540-545

[11] Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; Halperin, W.E.; Lemen, R.A.: Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 74 (1985), S. 325-333

[12] Kazantzis, G.; Lam, T.H.; Sullivan, K.R.: Mortality of cadmium exposed workers. A five-year update. *Scand. J. Work Environ. Health* 14 (1988), S. 220-223

[13] Sorahan, T.; Lancashire, R. J.: Lung-cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: An analysis with detailed histories. *Occ. Environ. Med.* 54 (1997), S. 194-201

[14] Kazantzis, G.; Blanks, R.G.; Sullivan, K.R.: Toxicity and carcinogenicity. In: IARC Scientific Publications No. 118. Hrsg.: Nordberg, G.F.; Herber, R.F.; Alessio, L. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1992), S. 435-446

Epidemiologische Studie aus der Metallwiederaufbereitung (Cadmium-Studie Saxonia, Freiberg) I - Datengrundlage, Design

F. Bochmann, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin

Es geht um folgende Studie, die wir im Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA geplant haben und nun erste Ergebnisse präsentieren können. Zunächst möchte ich allen Beteiligten, die auf der Folie stehen, namentlich Herrn Ponto, Frau Seibt, Frau Hohmann und Frau Naumann aus den entsprechenden Institutionen recht herzlich danken – ohne die Unterstützung und die Möglichkeiten, die dadurch eröffnet wurden, hätten wir die Ergebnisse nicht erhalten können. Das gilt auch für Herrn Dr. Barig aus dem BIA, ohne dessen Hilfe bei der Aufbereitung und der Sammlung der Expositionsdaten wir diese Studie nicht hätten durchführen können.

Saxonia-Studie Freiberg

Karzinogenität beruflicher Cadmium-Exposition - Erste Ergebnisse -

F. Bochmann¹, V. Arndt¹, K. Ponto², A. Seibt³,
S. Hohman³, C. Naumann⁴

¹ Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin

² Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft - SMBG, Mainz

³ Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung, Chemnitz

⁴ Sächsisches Landesinstitut für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin



BIA 07 2000

Die Frage, warum wir für die Arbeitswelt diese Studie überhaupt gemacht haben, stand vor dem folgenden Hintergrund: Genau wie Leslie Stayner und Tom Sorahan gestern sagten, haben wir festgestellt, dass die meisten Studien nur auf Cadmium fokussieren, eventuell noch das Rauchen als möglichen Einflussfaktor berücksichtigen und die entsprechenden Effekte abschätzen. Das schien uns etwas zu wenig, da die Expositionen gemischt vorliegen und nichts monokausal ist. Wenn man Aussagen zu einer Substanz macht und die anderen Substanzen vergisst, läuft man leicht Gefahr, diese Substanz als Indikator für irgend etwas zu nehmen, ohne dass sie nun wirklich die ursächlich

auslösende Substanz darstellt. Der Zielpunkt, auf den wir zuerst abgehoben haben, war Krebs, speziell Lungenkrebs. Die ICD-Codes sind entsprechend angegeben (s. Tabelle 1).

- Erkrankungsrisiko von Personen mit beruflicher Cadmium-Exposition im Hinblick auf
 - Krebs allgemein (ICD9: 140-208)
 - Lungen-Ca (ICD-9: 162)
 - Prostata-Ca (ICD-9: 185)
 - Nieren-Ca (ICD-9: 189)
- Berücksichtigung möglicher Interaktionen durch andere berufliche Kanzerogene (insb. Arsen, Asbest)
- Dosis-Wirkungsbeziehung

Tabelle 1: Ziel/Fragestellung

Wichtig vor dem aktuellen Hintergrund in der Entwicklung in der Epidemiologie war es, dass wir mit den Modellen möglichst genau abschätzen konnten, was an Informationen vorliegt, insbesondere zu Arsen. Arsen, Asbest und Rauchen haben sich in der Diskussion, auch durch die Besichtigung der Werke als wichtige Faktoren herausgestellt. Das sind Einflussfaktoren, die in diesen Produktionslinien zum Teil stark vergesellschaftet auftraten. Meine Empfehlung ist daher auch, dass man die Betriebe besuchen sollte und so einen Eindruck von den dort vorherrschenden Arbeits- und Expositionsbedingungen erhält. Drei Tage in einem Betrieb bringen meistens mehr Informationen als eine Woche Literaturstudium. Der untersuchte Betrieb ist die Saxonia, ein Metallhütten- und Verarbeitungswerk in Freiberg in Sachsen, den es heute nicht mehr gibt.

- Metallhütten- und Verarbeitungswerk Freiberg
- Produktionshistorie
 - Zink-Produktion ab 1961
 - Zink-Recycling ab 1964
 - Cadmium-Gewinnung ab 1965
 - Einstellung der Produktion 1990

Tabelle 2: Produktionshistorie der Saxonia AG

Zur Produktionshistorie dieses Betriebs: Die Zinkproduktion lief ab 1961, das Recycling von Zink ab 1964, ab 1965 dann die Cadmiumgewinnung. Der Produktionsschwerpunkt lag dann später auf dem Recycling; die Produktion wurde nach der deutschen Wiedervereinigung 1990 eingestellt. An bestimmten Messpunkt standen Probesammler, oft lagen Messwerte für längere Zeiträume vor. Trotzdem gibt es nicht durchgehend Daten, man muss sich mit den Daten begnügen, die existieren. Es besteht grundsätzlich eine sehr gute Messdichte über den gesamten Betrieb und für viele Messpunkte, z. B. Lagerung, zum Teil Bunkerung, Förderung, an den Trommelöfen, bei der Feinlaugung und der Filtration. Die ganze Produktions- und Messhistorie der Saxonia wurde dokumentiert, lag aber leider nicht auf EDV vor. Dokumentiert sind die Verfahrensstufen, die Arbeitsplatzmessstellen, die Expositionsdauer in Schicht und die Messung von Cadmium, also Cadmiumoxid, Blei und Arsentrioxid (As_2O_3 in mg/m^3). Was auffällt ist, dass bei den meisten Beschäftigten, die cadmiumexponiert waren, gleichzeitig eine Arsenexposition vorlag – nicht überall, aber bei den meisten; es gab also eine vergleichsweise umfangreiche Dokumentation der Exposition. Man hat die Jahre, die Anzahl der durchgeführten Messungen in diesem Jahr, das Minimum/Maximum der Messung und den Durchschnittswert. Dieser war meistens der arithmetische Mittelwert. Wenn man davon ausgehen konnte, dass keine Änderungen im Produktionsablauf auftraten, sich also nicht wirklich etwas in der Exposition änderte, wurden auch keine zusätzlichen Messungen mehr gemacht. Auch wenn die Messwerte sehr niedrig waren, wurde entsprechend den gesetzlichen Vorgaben der DDR nicht weiter gemessen. Diese Werte haben wir nicht nur für Cadmium, sondern entsprechend auch für Blei und für Arsen. Wenn man diese Expositionen über den Zeitverlauf auswertet und sich die Konzentrationen genauer anschaut, erhält man die Ergebnisse in Abbildung 1.

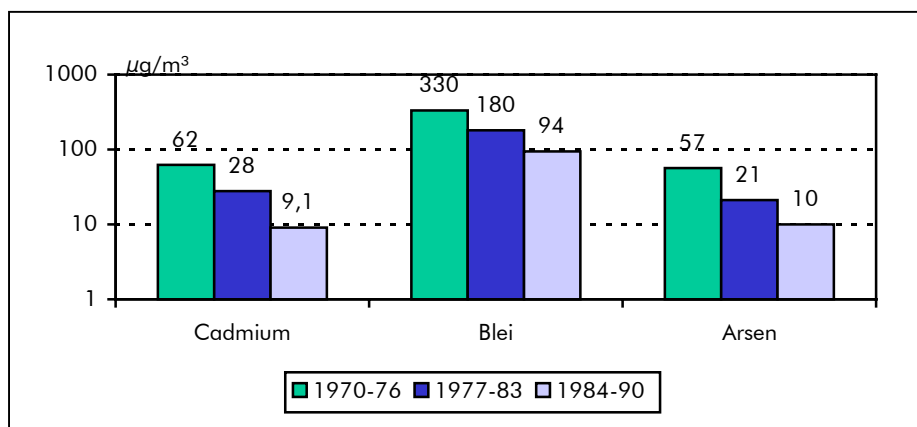


Abbildung 1: Mittlere Schadstoffkonzentration am Arbeitsplatz

Die Skala ist logarithmisch, die Untersuchungszeiträume sind für Cadmium 1970-1976, 1977-1983, 1984-1990. Die mittleren Konzentrationen für Cadmium fielen von 62 auf 9,1; für Blei von 330 auf 94 und Arsen von 57 auf 10, die Einheit ist $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

■	Jahresmittelwert vorhanden (1970-1990):
■	Cadmium: 37%
■	Blei: 35%
■	Arsen: 13%
■	Extrapolation fehlender Werte:
■	Treppenfunktion
■	geometrischer Mittelwert
■	lineare Interpolation
■	Kumulative Exposition = $\Sigma(\text{Schichtbezogene Expositionsdauer} * \text{Schadstoffkonzentration})$

Abbildung 2: Bestimmung der kumulativen Exposition

Über die Gesamtmatrix der Expositionen (Abbildung 2) gibt es die folgende Messdichten: Von Cadmium 37 % aller möglichen Werte, von Blei 35 % und für Arsen 13 %. Das erscheint nicht viel, bezieht sich aber auf die Gesamtmatrix. Es war für die Kohorte nicht nötig, für alle Punkte Messwerte zu haben. Trotzdem müssen fehlende Werte ergänzt werden, da auch dann, wenn nicht gemessen wurde, der dort Beschäftigte exponiert war. Also muss man die Werte als Treppenfunktion, geometrischen Mittelwert oder eine lineare Interpolation extrapolieren (s. Abbildung 3). Die kumulative Exposition berechnet sich mit der schichtbezogenen Expositionsdauer, die Summe mit der Schadstoffkonzentration im Produkt.

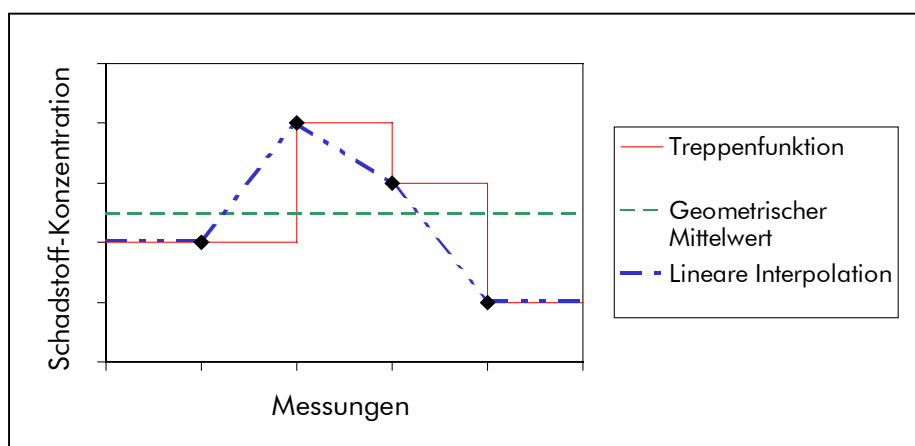


Abbildung 3: Extra-/Interpolation fehlender Expositionsmesswerte

Wenn man nun diese Funktion berechnet, dann haben wir eine Treppenfunktion (s. Abbildung 3). Geometrischer Mittelwert heißt, dass man über alle Messwerte den Durchschnitt aller Werte bildet, wir haben es hier fiktiv für vier Werte gemacht. Lineare Interpolation ist die direkte Verbindung der Punkte. Man könnte sich nun fragen, welche der drei Methoden am sinnvollsten anzuwenden ist. Das Ergebnis möchte ich an einer „optischen Beweisführung“ zeigen (s. Abbildung 4).

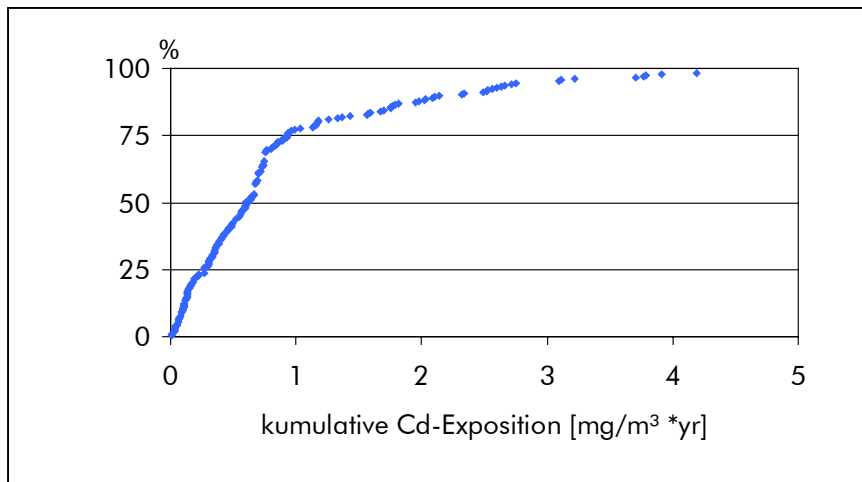


Abbildung 4: Kumulative Cadmium-Exposition (lineare Interpolation)

Das ist die kumulative Cadmium-Exposition nach linearer Interpolation. Die Einheit ist $\text{mg/m}^3 \times \text{Jahr}$, das ist jetzt nicht mehr die Konzentration, sondern ein Dosiswert, 50 % liegen ungefähr bei 0,7.

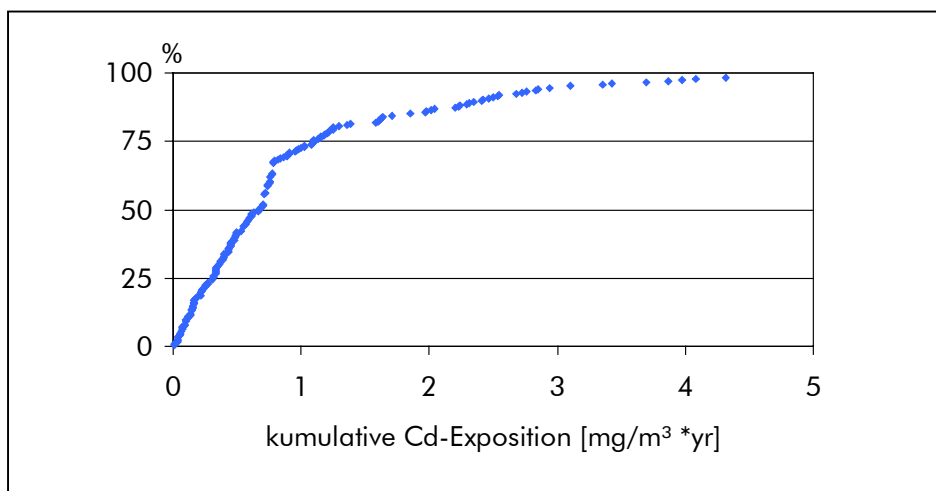


Abbildung 5: Kumulative Cadmium-Exposition (Treppenfunktion)

In Abbildung 5 sehen Sie die Treppenfunktion, die Skalen sind die gleichen. Wenn man beide Kurven übereinander legt, weicht es ein kleines bisschen voneinander ab, im Großen und Ganzen bleiben die Werte aber gleich, auch beim geometrischen Mittelwert (s. Abbildung 6). Für die Abschätzung der Exposition ist es somit relativ unerheblich, welche Abschätzungsmethode (Extrapolation) man anwendet.

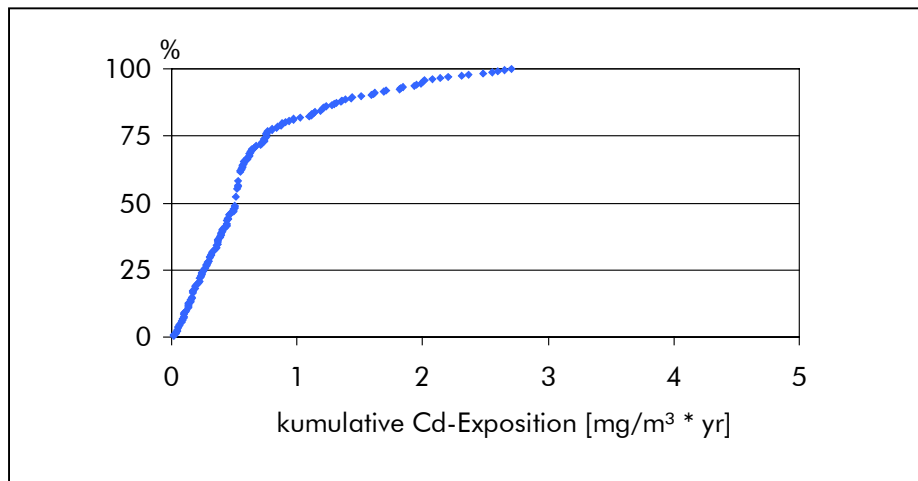


Abbildung 6: Kumulative Cadmium-Exposition (geometrischer Mittelwert)

Wir haben für die relevanten Expositionen den Zusammenhang zwischen Arsen und Cadmium untersucht; es zeigte sich, dass die Expositionen stark miteinander korrelieren (s. Abbildung 7).

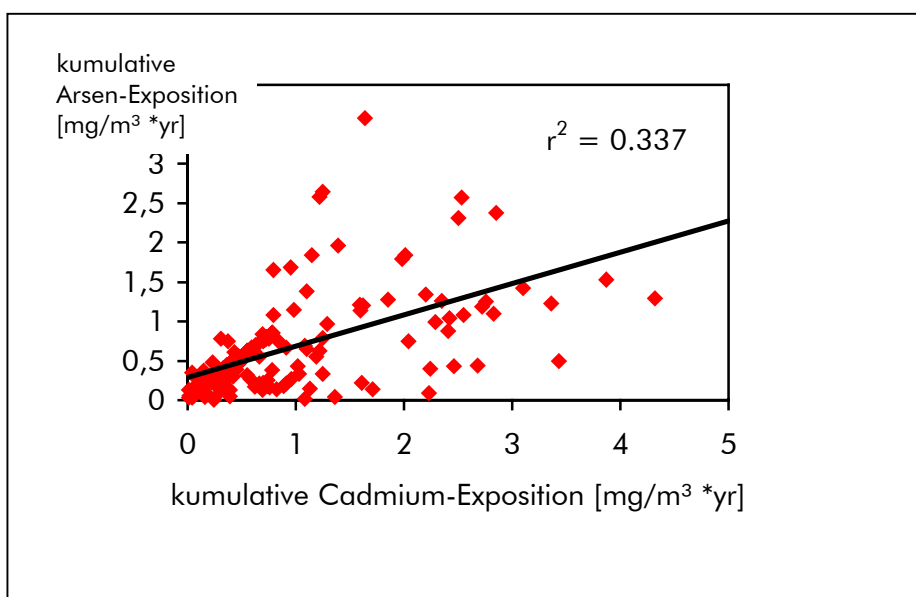


Abbildung 7: Korrelation zwischen Arsen- und Cadmium-Exposition

Die Korrelation ist signifikant, es gibt aber einige Ausreißer. Das heißt, dass bei diesem Betrieb überall da, wo Cadmium-Exposition vorlag, sehr wahrscheinlich auch eine Arsen-Exposition existierte. Aber dies ist eine Wahrscheinlichkeitsaussage, sie ist nicht sicher. Im zweiten Teil haben wir Angaben über die Morbidität analysiert. Wir haben drei verschiedene Quellen für diese Angaben: zunächst die ATÜs (Dokumentationen der arbeitsmedizinischen Tauglichkeit und Überwachung; s. Abbildung 8), die in der DDR systematisch durchgeführt wurden. Darin sind die biografischen Daten und die entsprechende Berufsvorgeschichte dokumentiert, auch die Anamnese aller möglichen Erkrankungen bis zu den Laborwerten.

- 390 Saxonia-Beschäftigte mit Cadmium-Exposition
- 199 Kontrollpersonen ohne spezifische Gefahrstoff-Exposition aus anderen Betrieben
- Arbeitsmedizinischen Tauglichkeits- und Überwachungsuntersuchung (ATÜ) 1983-1990

- Angaben zur beruflichen Exposition:
 - Tätigkeitsdauer
 - (andere berufliche Karzinogene: Arsen, Asbest)

- Für Follow-up berücksichtigt: 361 Exponierte (93%)
187 Kontrollen (94%)

Abbildung 8: Kohorte ATÜ: Arbeitsmedizinische Tauglichkeits- und Überwachungsuntersuchung

Aus diesen ATÜ-Kohorten gibt es letztlich 390 Saxonia-Beschäftigte mit einer Cadmium-Exposition und 199 Kontrollen ohne Cadmium-Exposition. Wir haben Angaben aus den ATÜs zur Tätigkeitsdauer und anderen beruflichen Karzinogenen – Arsen, Asbest und zum Teil eine mögliche Zuordnung zu Messwerten. Im Follow-up sind sind davon jeweils 93 % der Exponierten und 94 % der Kontrollen berücksichtigt.

Die zweite Quelle sind die nachgehenden Untersuchungen nach G32. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine Ernährungs- und Migrationsanamnese hinzugenommen. Wohnort, Ernährung und Rauchen wurden mit erfasst, nochmals die Vorerkrankungen; Alkohol wurde nochmals separat erfasst usw. Wir haben dem die Exposition zugeordnet, genau analog den Messplätzen, mit Expositionsdauer, wie und wie hoch exponiert war und in welchem Zeitraum exponiert war.

- 240 ehemalige Saxonia-Beschäftigte mit Cadmium-Exposition
- Nachgehende Untersuchungen G32, 1997-1998
(Quelle: IAS Chemnitz)
- Vollständige Arbeitsanamnese (Schulzeit bis dato)
- Zuordnung von Arbeitsbereichen zu Expositions-Messplätzen
=> quantitative Angaben zu Cd, As, Pb-Exposition
=> qualitative Angaben zu Asbest-Exposition
- Ausführliche Ernährungs-, Migrationsanamnese
- Für Follow-up berücksichtigt: 225 (94%)

Abbildung 9: Kohorte III: Nachgehende Untersuchungen (NGU)

In der Kohorte der nachgehenden Untersuchungen (NGU, s. Abbildung 9) hatten wir 240 ehemalige Saxonia-Beschäftigte mit einer vollständigen Arbeitsanamnese, also mit einer quantitativen und qualitativen Zuordnung zu den entsprechenden Asbest-, Blei-, Cadmium- und Arsen-Expositionen. Wir haben die ausführliche Ernährungs- und Migrationsanamnese noch nicht ausgewertet. Im Follow-up liegt die Berücksichtigungsrate bei 94 %. Die nachgehenden Untersuchungen (NGU) sind eingestellt.

Im Organisationsdienst für die nachgehende Untersuchungen (ODIN) haben wir knapp 400 ehemalige Saxonia-Beschäftigte gefunden. Hier werden Angaben zur Tätigkeitsdauer, zu Arsen, Asbest und Follow-up berücksichtigt. Diese Angaben sind vollständig (s. Abbildung 10).

- 398 ehemalige Saxonia-Beschäftigte mit Cadmium-Exposition
- Nachgehende Untersuchung G32, 1997-2000
- Angaben zur beruflichen Exposition:
 - Tätigkeitsdauer
 - andere berufliche Karzinogene: Arsen, Asbest
- Für Follow-up berücksichtigt: 398 (100%)

Abbildung 10: Kohorte II: ODIN

Diese drei Kohorten überlappen sich. Aus den nachgehenden Untersuchungen sind fast alle in ODIN eingestellt; bei den ATÜs sind einige nicht in den nachgehenden Untersuchungen erfasst; diese wurden separat ausgewertet (s. Abbildung 11).

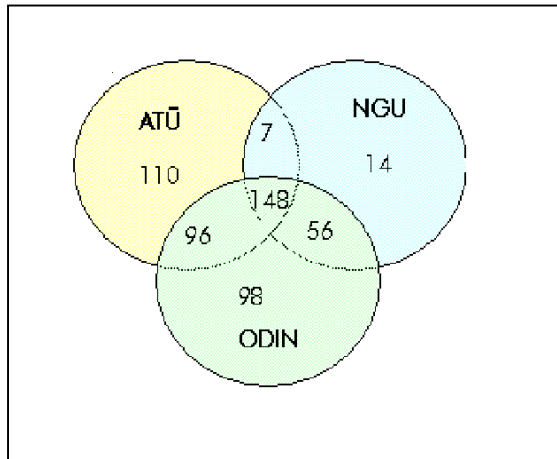


Abbildung 11: Überschneidung der Kohorten

Da unterschiedliche Qualitäten vorliegen, wurden die Kohorten zunächst getrennt ausgewertet, um relativ spezifische Angaben bezogen auf die Exposition zu erhalten.

Insgesamt haben wir eine Studienpopulation von knapp 600 Cadmium-Exponierten (s. Abbildung 12).

- Studienpopulation:
 - 587 Cadmium exponierte Mitarbeiter eines Metallhütten- und Verarbeitungswerks in Freiberg, Sachsen (Saxonia AG)
- Vergleichspopulation:
 - 1) 199 gewerblich Beschäftigte aus umliegenden Betrieben ohne spezifische Gefahrstoff-Exposition
 - 2) regionale Allgemeinbevölkerung
- Studiendesign:
 - Retrospektive Längsschnittuntersuchung
 - Endpunkte: Krebs allg., Lungen-, Nieren-, Prostata-Ca (Neuerkrankungen)
 - Follow-up über Gemeinsames Krebsregister der Neuen Bundesländer (Stichtag 31.12.1999)

Abbildung 12: Material/Methoden

Wir haben zwei Vergleichspopulationen: Die 199 gewerblich Beschäftigten des Betriebs und die regionale Allgemeinbevölkerung. Vom Design her ist dies eine retrospektive Längsschnittuntersuchung, die Endpunkte sind Krebs allgemein und speziell Lungenkrebs, auch Nieren- bzw. Prostatakrebs. Das Follow-up konnte dank des gemeinsamen Krebsregisters der Neuen Bundesländer und Berlin gemacht werden. Die Krebsfälle wurden mit Stichtag 1999 nochmals abgefragt.

Die Ergebnisse werden nun von Herrn Dr. Arndt präsentiert.

Epidemiologische Studie aus der Metallwiederaufbereitung

(Cadmium-Studie Saxonia, Freiberg) II - Erste Ergebnisse, Ausblick

V. Arndt, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin

Kommen wir jetzt zum Stand der Ergebnisse. Ich möchte Ihnen zunächst die Studienpopulation näher beschreiben.

Wir haben schon gehört, dass die Ausgangspopulation aus annähernd 600 Cadmium-Exponierten und 200 Kontrollpersonen bestand. Von 529 Exponierten und 187 Kontrollen lagen ausreichende personenidentifizierende Daten für ein Follow-up vor.

Wenn man die gesamte Studienpopulation aufsplittet in die Teilnehmer der arbeitsmedizinischen Tauglichkeits- und Überwachungsuntersuchung (ATÜ), in die Teilnehmer der nachgehende Untersuchung (NGU) und in die an den

Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN) gemeldeten Exponierten, so sehen wir bei allen drei Populationen, dass es sich überwiegend – zu über 90 % – um Männer handelt. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung liegt bei den Personen aus dem ATÜ-Kollektiv, die Ende der 80-er Jahre untersucht wurden, bei 41 Jahren für die Cadmium-Exponierten bzw. 40 Jahren für die Kontrollen, damit ein relativ junges Kollektiv. Die nachgehenden Untersuchungen, die auch eine Teilmenge von ODIN darstellen, fanden im Mittel etwa 10 Jahre später statt, daher sind diese Probanden im Mittel etwa 10 Jahre älter.

Angaben zum Raucherstatus waren für ATÜ sehr vollständig, annähernd die Hälfte aller Exponierten gab an, Raucher zu sein. Bei den nachgehenden Untersuchungen lag der Anteil der sogenannten „Jemals-Raucher“, also die Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung Raucher waren plus derer, die früher regelmäßig geraucht haben, bei 70 %. Im ODIN-Kollektiv gaben 52 % an, jemals regelmäßig geraucht zu haben. Allerdings lagen die Angaben zum Raucherstatus bei ODIN nur unvollständig vor. Die mittlere Dauer der Cadmium-Exposition lag für das ATÜ-Kollektiv bei annähernd 20 Jahren, für die Gruppe aus den nachgehende Untersuchungen bei 21 Jahren, und für das ODIN-Kollektiv bei 14 Jahren. Diese Abweichung ist für uns noch unklar, sie kann daran liegen, dass bei den nachgehenden Untersuchungen auch Expositionszeiten nach 1990 mit erfasst wurden, und dass es Unterschiede bei der Expositionserhebung gab. So wurden bei unserem NGU-Kollektiv gezielt die einzelnen Phasen des Erwerbslebens abgefragt, und daher kann es natürlich sein, dass man auch mehr Zeiten mit einer möglichen Exposition entdeckt.

Bei den Cadmiumexponierten gab es deutliche Anzeichen für eine begleitende Exposition gegenüber Arsen und im geringeren Umfang auch gegenüber Asbest. Der Anteil der Arsenexponierten betrug zwischen 40 % und 80 %, der Anteil der Asbestexponierten lag zwischen 7 und 43 % (s. Tabelle 1).

	ATÜ		NGU n=225	ODIN n=398
	Cd-Exp. n=361	Kontrollen n=187		
Männer	96%	87%	94%	92%
Alter	Ø 41 J	Ø 40 J	Ø 51 J	Ø 50 J
15-44	56%	62%	32%	36%
45-49	43%	35%	46%	41%
50-64	1%	3%	22%	23%
Raucherstatus				
Raucher	49%	43%	30%	} 52%
Ex-Raucher	6%	8%	40%	
Nichtraucher	46%	49%	28%	24%
k.A.	-	-	-	25%
Dauer Cd-Exposition		-	Ø 21 J	Ø 14 J
≥ 20 J.	(46%)	-	58%	23%
Arsen-Exposition	(44%)	(0%)	80%	66%
Asbest-Exposition	(43%)	(2%)	(67%)	(7%)

Tabelle 1: Beschreibung der Studienpopulation

Wir haben bei den Cadmium-Exponierten, die für das Follow-up zur Verfügung standen, insgesamt 27 Krebsfälle beobachtet, diese sind in Tabelle 2 unter „O“ – für observed – aufgeführt. Legt man das Krebsrisiko der Allgemeinbevölkerung zugrunde, so hätten wir 31 Krebsfälle erwartet. Das ergibt dann eine SMR (standardisierte Mortalitätsratio) von 0,87. Im Unterschied zu den Vorträgen, die wir gestern gehört haben, bei denen die SMRs in der Größenordnung um 100 lagen, berechne ich die SMR analog zum relativen Risiko und normiere sie auf 1. Also entspräche eine SMR von 1 einem relativen Risiko von 1.

In unserer Studienpopulation wurden insgesamt sechs Lungenkarzinomfälle gefunden. Das entspricht einer SMR von 0,84. Ferner trat ein Fall mit Nierenkarzinom auf. Bisher wurden noch keine Prostatakarzinome registriert. Bei den Kontrollen, 187 Personen aus benachbarten Betrieben ohne spezifische Schadstoffexposition, fanden sich insgesamt 14 Krebsfälle. Das entspricht einer SMR von 1,1. Ein Lungenkarzinom wurde beobachtet,

erwartet waren drei. Ferner wurden noch ein Fall mit Nierenkarzinom und zwei Fälle von Prostatakarzinom gemeldet.

ab 15 Lj.	<u>Cd-Exponierte</u> (N=529)			<u>Kontrollen</u> (N=187)		
	O	E*	SMR (95% CI)	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	27	31.17	0.87 (0.6-1.3)	14	12.52	1.12 (0.7-1.9)
Lungen-Ca	6	7.15	0.84 (0.4-1.9)	1	2.82	0.35 (0.0-2.5)
Nieren-Ca	1	1.74	0.57 (0.1-4.1)	1	0.64	1.56 (0.2-11.1)
Prostata-Ca	0	1.14	0.00 (0.0-43.1)	2	0.58	3.45 (0.9-13.8)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 2: Ergebnisse des Follow-up (Gesamtkohorte)

Untersucht man die einzelnen Kohorten getrennt, so finden sich in dem Kollektiv der Cadmium-Exponierten aus der ATÜ-Kohorte 14 Krebsfälle, davon drei Lungenkarzinome und ein Nierenkarzinom. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung ist auf den ersten Blick kein erhöhtes Krebsrisiko feststellbar, allerdings scheint eine erhöhte Krebshäufigkeit bei der Kontrollgruppe gegenüber der Gruppe der Cadmium-Exponierten vorzuliegen (Tabelle 3).

	<u>Cd-Exponierte (N=361)</u>			<u>Kontrollen (N=187)</u>		
	O	E*	SMR (95% CI)	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	14	20.48	0.68 (0.4-1.2)	14	12.52	1.12 (0.7-1.9)
Lungen-Ca	3	4.78	0.63 (0.2-1.9)	1	2.82	0.35 (0.0-2.5)
Nieren-Ca	1	1.17	0.85 (0.1-6.1)	1	0.64	1.56 (0.2-11.1)
Prostata-Ca	0	0.73	0 (0.0-67.4)	2	0.58	3.45 (0.9-13.8)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 3: Follow-up ATÜ: Krebserkrankungen insgesamt

Das wird deutlicher, wenn man die beiden Gruppen direkt miteinander vergleicht. So ergibt sich aus dem direkten Vergleich und der bivariaten Analyse ein relatives Risiko für die Cadmium-Exponierten von 0,5. Nach zusätzlicher Adjustierung für Alter, Geschlecht,

Rauchen und Asbest-Exposition und auch Arsen-Exposition verändert sich dieser Schätzer kaum. Beim Lungenkarzinom hingegen sehen wir bei den Cadmium-Exponierten ein etwas erhöhtes relatives Risiko, allerdings sind die Fallzahlen hier sehr gering, sodass ich auf eine weitergehende Stratifizierung und Adjustierung hier verzichtet habe (Tabelle 4).

	<u>Fälle</u>		<u>Prozent</u>		<u>Relatives Risiko (95% CI)</u>		
	Cd-Exp	Kontr.	Cd-Exp	Kontr.	Roh	Adj. *	Adj. **
Krebs insg.	14	14	3.9%	7.5%	0.50 (0.2-1.1)	0.44 (0.2-1.6)	0.64 (0.2-2.0)
Lungen- Ca	3	1	0.8%	0.5%	1.56 (0.2-15.1)	1.68 (0.1-32.5)	1.1 (0.0-33.0)

* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, berufliche Qualifikation, Asbest
 ** Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, berufliche Qualifikation, Asbest, Arsen

Tabelle 4: ATÜ: Relatives Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter gegenüber „blue collar“ Kontrollgruppen

Die Ergebnisse des Kollektivs der nachgehenden Untersuchung (Tabelle 5) mit insgesamt 225 Exponierten ergab in der SMR-Analyse – wenn man auf den Endpunkt Krebs blickt – ein relatives Risiko, genauer gesagt eine SMR, von 0,6. Ein Lungenkarzinomfall wurde identifiziert, das entspricht einer SMR von 0,32, allerdings mit einem sehr breiten Konfidenzintervall. Nierenkarzinome oder Prostatakarzinome traten in diesem Kollektiv nicht auf.

	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	8	13.37	0.60 (0.3-1.2)
Lungen-Ca	1	3.16	0.32 (0.0-2.2)
Nieren-Ca	0	0.78	0 (0.0-63.1)
Prostata-Ca	0	0.48	0 (0.0-103)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 5: NGU: Ergebnisse des Follow-up

Differenziert man nun diese Kohorte nach ihrem Arsen-Expositionsstatus, und wählt man dann einerseits Personen, die überhaupt keine Arsen-Exposition haben – davon gab es nur 41 – und vergleicht diese mit der Allgemeinbevölkerung, so ist kein erhöhtes Krebsrisiko feststellbar. Ebenso wenig ist dies bei den Personen, die angegeben haben, jemals Arsen exponiert gewesen zu sein, der Fall (Tabelle 6).

	Ohne Arsen (N=41)			Mit Arsen (N=179)		
	O	E*	SMR (95% CI)	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	2	2.70	0.74 (0.2-3.0)	6	10.26	0.58 (0.3-1.3)
Lungen-Ca	0	0.53	0.19 (0.0-92.8)	1	2.53	0.40 (0.1-2.8)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 6: NGU: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, mit/ohne Arsen-Exposition

Legt man nun den Schnitt ein wenig anders, unterscheidet man nämlich zwischen „keiner“, und „gelegentlicher“ gegenüber „überwiegender“ Arsenexposition, so findet sich eine höhere SMR bei den Personen, die cadmiumexponiert waren und gleichzeitig überwiegend arsenexponiert waren, allerdings sind alle Schätzer noch unter 1 (s. Tabelle 7).

	Arsen-Exposition					
	Keine/gelegentlich (N=83)			Überwiegend (N=137)		
	O	E*	SMR (95% CI)	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	2	4.70	0.43 (0.1-1.7)	6	8.26	0.73 (0.3-1.6)
Lungen-Ca	0	1.04	0 (0.0-47.3)	1	2.04	0.49 (0.1-3.5)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 7: NGU: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, mit gelegentlicher bzw. überwiegender Arsen-Exposition

Vergleicht man nun das Krebsrisiko der cadmiumexponierten Arbeiter innerhalb der Kohorte nach Arsen- und Asbest-Exposition und berücksichtigt Alter, Geschlecht und Rauchverhalten, so finden wir bei den Arsenexponierten, die angaben, überwiegend Arsen-exponiert gewesen zu sein, gegenüber den anderen Cadmium-Exponierten mit

geringerer Arsen-Exposition ein annähernd dreifach erhöhtes Krebsrisiko und auch bei den Asbest-Exponierten. Auch die Asbest-Exposition hat, das ist natürlich nicht überraschend, einen Hinweis auf ein erhöhtes Krebsrisiko. Allerdings sind hier die Fallzahlen sehr gering und es resultieren sehr breite Konfidenzintervalle (s. Tabelle 8).

	N	Krebs	(%)	RR ¹ _{adj.} (95% CI)
Arsen-Exposition				
keine/gelegentlich	83	2	2.4%	1.0 (Referenz)
überwiegend	137	6	4.4%	2.90 (0.3-25.3)
Asbest-Exposition				
keine/gelegentlich	107	3	2.8%	1.0 (Referenz)
überwiegend	113	5	4.4%	1.51 (0.3-8.1)

1) Relatives Risiko adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen und Asbest- bzw. Arsen-Exposition

Tabelle 8: NGU: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, nach Arsen/Asbest-Exposition (Interner Vergleich)

Wir haben jetzt noch untersucht, ob zwischen kumulativer Cadmium-Exposition und Krebshäufigkeit ein Zusammenhang besteht. In der bivariaten Analyse sehen wir zunächst eine Zunahme der Krebsprävalenz mit steigender kumulativer Exposition. Allerdings kehrt sich dieser Trend nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Rauchen und auch zusätzlich für Asbest und Arsen um. Es handelt sich also überwiegend um einen Alterseffekt (s. Tabelle 9).

Kumulative Cd-Exposition [mg/m ³ •yr]	Pers. N	Krebs insg. N	(%)	Adj. RR ⁽¹⁾ (95%CI)	Adj. RR ⁽²⁾ (95%CI)
< 0.4	70	2	2.9%	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
0.4-0.8	79	3	3.8%	0.39 (0.1-3.3)	0.24 (0.1-2.4)
> 0.8	66	3	4.5%	0.46 (0.1-3.8)	0.33 (0.1-3.0)

(1) Relatives Risiko adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen
(2) Relatives Risiko adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, Asbest, Arsen

Tabelle 9: NGU: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, in Abhängigkeit von der kumulativen Cd-Exposition (Interner Vergleich)

Schauen wir uns als letztes die 398 Exponierten aus der ODIN-Kohorte an (s. Tabelle 10). Bei diesem Kollektiv finden wir eine SMR von 1,15, sowohl für Krebs insgesamt als auch für Lungenkarzinome. Das ist zunächst überraschend, da in den vorherigen Analysen meistens eine SMR unter 1 ermittelt wurde. Diese Diskrepanz kann daran liegen, dass bei den beiden zuvor vorgestellten Studienpopulationen Selektionsfehler diskutiert werden müssen, da für diese Populationen (ATÜ, NGU) nur diejenigen Exponierten berücksichtigt wurden, die auch zu dieser Untersuchung gekommen sind, und das Follow-up relativ kurz war. Bei ODIN lagen auch Angaben von Personen vor, die nicht an dieser Untersuchung teilgenommen haben, da sie entweder vorher verstorben sind oder aus sonstigen Gründen nicht an der Untersuchung teilnehmen konnten.

	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	25	21.79	1.15 (0.8-1.7)
Lungen-Ca	6	5.23	1.15 (0.5-2.6)
Nieren-Ca	1	1.26	0.79 (0.1-5.6)
Prostata-Ca	0	0.84	0 (0.0-58.5)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 10: ODIN: Ergebnisse des Follow-up

Tabelle 11 zeigt das Krebsrisiko innerhalb der Gruppe der Cadmium-exponierten Arbeiter in Abhängigkeit von der Tätigkeitsdauer. Zwar ist mit steigender Expositionsdauer wiederum eine Zunahme der Krebshäufigkeit feststellbar, allerdings ist nach Adjustierung für Alter und Geschlecht, Rauchen und andere Kovariablen dieser Zusammenhang nicht mehr sichtbar.

Expositions- dauer	Pers. N	Krebs insg. N	Krebs insg. (%)	RR (roh) (95%CI)	Adj. RR ⁽¹⁾ (95%CI)	Adj. RR ⁽²⁾ (95%CI)
< 10 Jahre	125	7	5.6%	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)	1.0 (Referenz)
10-19 Jahre	155	9	5.8%	1.19 (0.4-3.2)	0.66 (0.2-1.9)	0.56 (0.2-1.7)
≥ 20 Jahre	91	8	8.8%	1.82 (0.6-5.2)	0.57 (0.2-1.8)	0.48 (0.1-1.6)

(1) Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen
(2) Adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, Asbest, Arsen

Tabelle 11: ODIN: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, in Abhängigkeit von der Expositionsdauer (Interner Vergleich)

Vergleicht man nun die Cadmium-belasteten Versicherten aus der ODIN-Kohorte mit zusätzlicher Arsen-Exposition mit der Allgemeinbevölkerung, so finden wir eine SMR von 1,26 für Krebs insgesamt, für Lungenkarzinome von 1,5. Die Cadmium-Exponierten ohne Arsen-Exposition weisen SMR's von 1 bzw. 0,5 auf (s. Tabelle 12).

	Ohne Arsen (N=137)			Mit Arsen (N=261)		
	O	E*	SMR (95% CI)	O	E*	SMR (95% CI)
Krebs insg.	8	8.24	0.97 (0.5-1.9)	17	13.54	1.26 (0.8-2.0)
Lungen-Ca	1	1.90	0.53 (0.1-3.7)	5	3.33	1.50 (0.6-3.6)
Nieren-Ca	0	0.46	0 (0.0-107)	1	0.81	1.23 (0.2-8.8)
Prostata-Ca	0	0.32	0 (0.0-154)	0	0.52	0 (0.0-94.6)

* Basierend auf Daten für DDR /NBL; adjustiert für Alter, Geschlecht, Kalenderjahr

Tabelle 12: ODIN: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, mit/ohne Arsen-Exposition

Vergleicht man schließlich das Krebsrisiko der Cadmium-Exponierten mit Arsen-Exposition gegenüber denjenigen ohne Arsen-Exposition, so finden wir für den Endpunkt Krebs insgesamt ein relatives Risiko von 1, für Lungenkrebs von 2,46, allerdings findet sich in dieser Referenzgruppe der Nicht-Arsen-Exponierten nur ein Lungenkrebsfall, sodass daher der Punktschätzer sehr instabil ist (s. Tabelle 13).

Krebs insg.	N	Krebs	(%)	RR ¹ _{adj.} (95% CI)
Arsen				
nicht exponiert	137	8	5.8%	1.0 (Referenz)
exponiert	261	17	6.5%	1.00 (0.4-2.6)
Lungenkrebs				
	N	Krebs	(%)	RR ¹ _{adj.} (95% CI)
Arsen				
nicht exponiert	137	1	0.7%	1.0 (Referenz)
exponiert	261	5	1.9%	2.46 (0.3-22.3)

1) Relatives Risiko adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen und Asbest-Exposition

Tabelle 13: ODIN: Krebsrisiko cadmiumexponierter Arbeiter, mit/ohne Arsen-Exposition (Interner Vergleich)

Wie sind die bisherigen Ergebnisse zu werten (s. Abbildung 1)? Es handelt sich, wie bereits zuvor erwähnt, insbesondere bei dem ATÜ- und dem NGU-Kollektiv um selektive Studienpopulationen, da in der Vergangenheit verstorbene Exponierte und Personen, die an der Untersuchung aus sonstigen Gründen nicht teilgenommen haben, nicht berücksichtigt werden konnten.

- Selektive Studienpopulation (healthy worker effect, selective survival)
- Geringe Power, instabile Risikoschätzer
 - Kurze Follow-up-Dauer
ATÜ: ca. 10 Jahre
NGU/ODIN: ca. 2 Jahre
 - Umfang der Studienpopulation
- Migration/Zensurierung

- Systematische Routinedaten (Vollständigkeit)
- Quantitative Messdaten
- Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher Risikofaktoren

Abbildung 1: Bewertung der Ergebnisse

Diese Selektion resultiert in einer Unterschätzung der wahren Effekte in der Größenordnung von etwa 50 %, legt man die ODIN-Ergebnisse als bestmöglichen Schätzer zugrunde. Aber auch für das ODIN-Kollektiv ist eine Untererfassung zu diskutieren, da auch hier nicht alle jemals Exponierten erfasst werden konnten. Weitere Einschränkungen zum derzeitigen Zeitpunkt resultieren aus der geringen Power der Studie, also der Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Effekt auch wirklich finden zu können, und den instabilen Punktschätzern mit sehr weiten Konfidenzintervallen. Diese Einschränkungen basieren zum einen auf dem Umfang der Studienpopulation von 600 Personen, die vergleichbar mit anderen Studien ist, aber der wesentliche limitierende Faktor ist im Augenblick die vergleichsweise kurze Follow-up-Dauer, bei den ATÜ-Untersuchungen von 10 Jahren, bei den nachgehenden Untersuchungen und ODIN bisher nur von 2 Jahren. Andererseits konnten wir auf systematisch erhobene Routinedaten mit zum Teil sehr hoher Vollständigkeit und auf quantitative Messdaten zurückgreifen und ferner konnten berufliche und außerberufliche Risikofaktoren berücksichtigt werden.

- **Zusammenfassung**
 - Hinweise auf erhöhtes Lungenkrebs-Risiko nur bei gleichzeitiger Arsen-Exposition, aber keine einheitlichen Befunde
 - Noch keine Aussagen zu Prostata- und Nierenkarzinomrisiko möglich

- **Ausblick**
 - Start einer langfristigen Kohorte
 - Retrospektive Vervollständigung („Berufsanfänger“)
 - Vervollständigung des Follow-up (Migration/Zensur)

Abbildung 2: Zusammenfassung und Ausblick

Wenn man die Ergebnisse zusammenfasst und ausblickt (s. Abbildung 2), finden sich bisher diskrete Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nur bei gleichzeitiger Arsen-Exposition, aber die Befunde innerhalb unserer Kohorte waren auch uneinheitlich. Es sind aus diesem Kollektiv noch keine Aussagen für Prostata- und Nierenkarzinom möglich. Wenn man in die Zukunft schaut, so denke ich, dass man durch den Aufbau einer langfristigen Kohorte eine hervorragende Ausgangsbasis hat, diese Fragestellung weiter zu untersuchen. Vielen Dank.

Podiumsdiskussion

Leitung: H. Greim, Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Bonn

(Originaltext; deutsche Übersetzungen sind kursiv in Klammern aufgeführt)

Herr Greim (DFG):

Meine Damen und Herren, kommen wir jetzt also zur allgemeinen Diskussion und, weil das einfach der – aus meiner Sicht zumindest – zentrale Diskussionspunkt ist, zur Meta-Analyse. Und da wir vorhin aus zeitlichen Gründen die weitere Diskussion der Meta-Analyse nicht zu Ende geführt haben, würde ich vorschlagen, dass wir jetzt zunächst noch Fragen hierzu stellen. Das sollte man zunächst ausdiskutieren, auch mit dem Ziel, dass man eine Vorstellung davon bekommt, was man eigentlich machen kann, um die Daten zusammenzuführen. Wenn wir das erreichen könnten und wüssten, wie das angestellt werden könnte, dann wären wir schon erheblich weiter. Ich würde also deswegen Herrn Straif zunächst einmal bitten, die Frage, die er hatte, zu stellen.

Herr Straif (Universität Münster):

Vielen Dank, Herr Professor Greim. Meine Frage war vorhin im Kontext zu der Präsentation von Herrn Professor Kentner, nicht speziell an Herrn Professor Kentner, sondern mehr allgemein: Sind Meta-Analysen in der beobachtenden Epidemiologie sinnvoll, also so wie es eigentlich Herr Professor Beyersmann schöner nicht hätte auf den Punkt bringen können, insbesondere dann, wenn wir völlig unterschiedliche Expositionsszenarien haben.

Tom Sorahan has discussed it in his conclusions of the paper that there are different cadmium compounds and that we should not mix them all up. So my question would be, perhaps Dr. Rice could comment on this: Why does IARC not do meta-analysis usually for their worldwide accepted and established monograph series – and at least until now we usually don't do it the German MAK-Kommission. My impression is, and that there are – let's say – two different groups in epidemiology. My position is more with the one group that says that in observational epidemiology meta-analyses – if they are done – should be meta-analyses that are a test for heterogeneity and search why is there heterogeneity to generate new hypotheses for research, but not summing up the difference – that is to compare apples and bananas.

(Tom Sorahan hat in seinen Schlussfolgerungen des Aufsatzes diskutiert, dass es verschiedene Cadmiumverbindungen gibt und dass wir sie nicht miteinander vermischen sollten. Daher wäre meine Frage an das Podium, vielleicht kann Dr. Rice etwas dazu sagen: Warum macht die IARC keine Meta-Analysen in ihrer weltweit akzeptierten und etablierten Monographienserie und warum, zumindest bis heute nicht, die deutsche MAK-Kommission? Mein Eindruck ist, dass es zwei verschiedene Gruppen in der Epidemiologie gibt. Meine Haltung gehört eher zu der Gruppe, die sagt, dass in der beobachtenden Epidemiologie eine Meta-Analyse – wenn sie gemacht wird – auf Heterogenität getestet werden sollte. Es sollte danach geforscht werden, warum es eine Heterogenität gibt, um neue Hypothesen für die Forschung zu entwickeln, anstatt den Unterschied aufzusummieren, d.h. Äpfel und Birnen zu vergleichen.)

Herr Rice (IARC):

In response to Dr. Straif's question about the Monograph's consideration of meta-analyses, it is in the same category as they are not relying on review papers and summary papers. The Monographs are based on the original published literature and certainly meta-analyses can often be informative, especially when relative risks are very low and the issue of consistency across many studies is desirable to establish, but basically we would rely on primary papers.

(Als Antwort auf Dr. Straifs Frage: Die Monographien verlassen sich auf Meta-Analysen genauso wenig wie auf Übersichtsarbeiten oder Zusammenfassungen. Die Monographien stützen sich auf Originalveröffentlichungen. Sicherlich können Meta-Analysen oft informativ sein, besonders wenn das relative Risiko sehr gering ist und Konsistenz über viele Studien erreicht werden soll, aber grundsätzlich würden wir uns auf die Primärpublikationen verlassen.)

Dr. Sorahan (Universität Birmingham):

Can I make a few comments on the meta-analysis this morning? I agree with Dr. Kentner, though it is sometimes very difficult to be quite sure what the two different papers are really about – the same population or was it changed slightly and so on. I think with the data from the UK, rather than thinking of one UK study, there are three United Kingdom studies: One is called 17 plant study because we have 17 different factories, some of them were cadmium workers and some of them were soldiers. There were different sorts of industries in that – and then there were two separate studies: the

study of copper-cadmium-alloy workers which started out with Holden and which I showed yesterday. And then there was the study started of with Kipling and Waterhouse on the nickel-cadmium-battery workers which I also took over in later years. I think in doing meta-analysis in cadmium one difficulty is that because all that many papers and the literature the meta-analysis can very quickly become out of days when one or two more papers suddenly appear. And I don't think it matches too much on the SMR meta-analysis but on the studies which were really trying to replicate the sort of work which now I should do on the American study, in other words: looking for trends of lung cancer risk with chemical exposure. It seems to me in the meta-analysis this morning, the words who studies in the literature which I guess were not there when you started the analysis but which are there now. And I think it was one, the Swedish study, the Elinder study, which has been updated by Lars Jarup in a much better paper. The UK copper-cadmium workers, I think I published a few years ago with Andrew Lister, the company doctor, so it seems to me on the analysis which the IARC Monograph made were most impressed by and gave most attention to, it seems to me that meta-analysis probably could be used to update it. In former meta-analyses and I guess this comes back to a point Kurt Straif made, I remember someone saying to me that when you read three papers and scratch your head, you are doing a meta-analysis.

(Kann ich einige Randbemerkungen zur Meta-Analyse heute morgen machen? Ich stimme mit Dr. Kentner überein, obwohl es manchmal sehr schwierig ist, sich dabei sicher zu sein, was die beiden Aufsätze wirklich behandeln – die gleiche Population oder hat sie sich leicht verändert u.s.w. Ich glaube, dass bei den Daten von Großbritannien, eher als nur bei der einen Studie aus Großbritannien, es nämlich drei Studien gibt: Eine wird die 17 Fabriken-Studie genannt, weil wir 17 verschiedene Fabriken haben; einige von ihnen waren Cadmiumarbeiter, einige Soldaten. Dabei gab es verschiedene Industriarten und dann gab es zwei separate Studien: Die Studie mit den Arbeitern mit Kupfer-Cadmium-Legierungen, die mit Holden anfang und die ich gestern aufführte, und dann gab es die Studie, die mit Kipling und Waterhouse mit den Arbeitern mit Nickel-Cadmium-Batterien anfang, die ich später übernahm. Ich glaube, bei der Durchführung von Cadmium-Meta-Analysen gibt es ein Problem, da bei all den vielen Aufsätzen und der Literatur die Meta-Analyse schnell ungültig werden kann, wenn ein oder zwei Aufsätze plötzlich neu erscheinen. Und ich glaube nicht, dass es sonderlich gut mit der SMR-Meta-Analyse übereinstimmt, aber mit den Studien, die wirklich versucht haben, das zu wiederholen, was ich mit der amerikanischen Studie machen sollte, nämlich nach

Trends für Lungenkrebsrisiko bei chemischer Exposition zu schauen. Heute morgen schien mir bei der Meta-Analyse noch Einiges in der Literatur zu fehlen, als Sie die Analyse begannen, jetzt aber liegt es vor. Nämlich eine Studie, die schwedische Studie von Elinder, die von Lars Jarup in einem, so denke ich, viel besseren Aufsatz auf den neuesten Stand gebracht wurde. Die Kupfer-Cadmium-Arbeiter in England, ich glaube ich veröffentlichte diese Studie vor einigen Jahren mit Andrew Lister, dem Betriebsarzt, diese Studie, von der die IARC in der Monographie am meisten beeindruckt war und der sie die meiste Beachtung schenkte, scheint mir, sollte der Meta-Analyse hinzugefügt werden. In früheren Meta-Analysen, ich nehme an, das führt zurück zu dem Punkt, den Kurt Straif ansprach, erinnere ich mich daran, dass jemand zu mir sagte, wenn du drei Aufsätze liest und deinen Kopf kratzt, dann machst du eine Meta-Analyse.)

Herr Bochmann (BIA):

Herr Straif, ich stimme Ihnen vollkommen zu. Meta-Analyse ist nichts anderes als zunächst eine Suche und eine Übersicht, wenn man nichts weiß. Dann fasst man die Ergebnisse zusammen und man liest sie – und da stimme ich dann Tom Sorahan zu – dann hat man schon eine erste Meta-Analyse gemacht, nämlich im eigenen Kopf, die man jetzt versucht, explizit zu machen. In der Regel weichen die Ergebnisse, die man hat, voneinander ab, das heißt, sie sind heterogen, und man versucht dann herauszubekommen, warum sie heterogen sind, und versucht, Gruppen von Studien zu finden, die homogen sind, das heißt, bei denen die Ergebnisse in die gleiche Richtung laufen und prüft, was diese Studien von dem Rest der Studien unterscheidet. Falls das nicht gelingt, muss man eine andere Lösung finden. Soweit die rein wissenschaftliche Perspektive, und jetzt die Perspektive der Umsetzung epidemiologischer Ergebnisse: In der Praxis ist es sicherlich wünschenswert, neue Studien mit einer guten Expositionserfassung zu machen, die sauber zuzuordnen ist und lange genug läuft. Für viele Fragestellungen, die wir heute im Arbeitsschutz haben, haben wir aber gar nicht mehr die Möglichkeit, retrospektiv vernünftige Expositionswerte zu bekommen. In vielen Fällen ist es dann so, wie ich auch schon sehr häufig erlebt habe, dass in Studien Expositionen vorliegen, die mühevoll zusammengetragen wurden. Wenn man versucht zu kären, woher diese Informationen über die Exposition stammen oder auch aus welchen Registern die Angaben zu Erkrankungen kommen, stößt man oft auf Unverständnis, weil das Fragestellungen sind, die der Wissenschaft damals noch fremd waren, heute aber vermehrt beachtet werden, sodass oft nichts anderes übrig bleibt, als die aktuellen

Ergebnisse zu interpretieren. Bessere Ergebnisse oder Hinweise erhalten wir nicht aus der Meta-Analyse und insofern werden wir eventuell auch neue Studien nicht machen können. Für einige Zusammenhänge kann man neue Studien machen und muss sich festlegen, wie man sie macht. Macht man sie mit den Ergebnissen, macht man sie mit den Rohdaten, oder wie gruppiert man die Daten? Das sind methodische Fragen, die wir hier nicht vertiefen sollten. Insgesamt denke ich, dass wir leider für viele Fragestellungen keine anderen Informationen mehr zur Verfügung haben und dann ein Gesamtbild brauchen. Da bleibt leider nichts anderes übrig, ob man das review oder meta-analysis nennt, ob wir das statistisch kombinieren oder ob wir es intuitiv im Gehirn des Epidemiologen kombinieren als eine Meta-Analyse. Für alle anderen Fragestellungen, wo man versuchen kann, die Heterogenität/Homogenität zu erzeugen, sollten wir das versuchen. Wo es funktioniert, bleibt sicherlich vor dem Hintergrund der Exposition kritisch zu prüfen.

Herr Greim (DFG):

We now made all these general statements and I really agree that, that is what we do in the MAK-Kommission: we look at the different papers and try to figure out what is their value specifically and then try to sum it up somehow and summarize it. But on the other hand, the big advantage of this meta-analysis, which has been presented here, is that it really has been shown to us who are not so very much involved in the different studies to what extent they are coherent, you know, and that very often there are several cohorts which have been looked at from different viewpoints. So I think, this has been a big value to our discussion. But this raises the question, what can we do to use this kind of information in the different studies, investigated from different points of view, to a decision whether there is some relationship between lung tumors and cadmium exposure or arsenic and whatsoever. How can we try to harmonize the results for a general statement? Is this possible or is it not possible? And what can be done to achieve that?

(Wir haben nun alle diese allgemeinen Stellungnahmen abgegeben und ich stimme wirklich damit überein, und das ist es, was wir in der MAK-Kommission machen, dass wir die verschiedenen Aufsätze anschauen und versuchen herauszufinden, was ihr spezifischer Wert ist, und dann irgendwie zusammenzubringen und zusammenzufassen. Andererseits ist der große Vorteil dieser Meta-Analyse, die hier gezeigt wurde, dass uns, die wir nicht so sehr in die verschiedenen Studien involviert sind, wirklich gezeigt wurde, wie weit sie übereinstimmen, und dass es sehr oft verschiedene Kohortenstudien gibt, die

von verschiedenen Gesichtspunkten gesehen wurden. Ich denke, das hatte hier für uns einen großen Wert für unsere Diskussion. Aber dies wirft die Frage auf, was können wir tun, um diese Art von Information über die verschiedenen Studien, die von verschiedenen Gesichtspunkten untersucht wurden, zu einem Endergebnis zu bringen, nämlich ob es einen Zusammenhang gibt zwischen Lungenkrebs und Cadmiumexposition oder Arsen u.s.w. Welchen Schluss können wir daraus ziehen und wie können wir versuchen, die Ergebnisse zu harmonisieren für eine allgemein gültige Stellungnahme? Ist das möglich oder ist es unmöglich? Und was kann getan werden, um das zu erreichen?)

Dr. Rice (IARC):

I don't have a direct answer to that. I actually wanted to ask Dr. Kentner first a specific question about his criterion for the significance of his findings in the case of his meta-analysis survey for lung cancer giving an increased risk of I think 1.19 and for prostate cancer a slightly greater risk for both to be statistically significant. And yet the conclusion from the meta-analysis paper is that it does not confirm any cancer risk in association with cadmium. So from my own information I would appreciate a clarification of your criteria. What would you expect to see from a meta-analysis to conclude that in fact there was an association?

(Ich habe keine direkte Antwort darauf. Ich wollte eigentlich zuerst Dr. Kentner eine spezielle Frage stellen bzgl. des Kriteriums für die Signifikanz seiner Ergebnisse aus der Meta-Analyse, insbesondere für Lungenkrebs mit einem erhöhten Risiko von, glaube ich, 1,19 und für Prostatakrebs mit einem leicht erhöhten Risiko: Für beide gilt statistisch signifikant, und die Schlußfolgerung der Meta-Analyse ist, dass ein Krebsrisiko in Verbindung mit Cadmium nicht bestätigt werden kann. Ausgehend von meinen Informationen hätte ich gerne eine Klärung Ihrer Kriterien. Was würden Sie denn bei einer Meta-Analyse erwarten, um daraus zu schließen, dass tatsächlich ein Zusammenhang bestand?)

Herr Kentner (IAS):

Vielen Dank für die Frage. Ich bin der Meinung, dass das Problem, das wir hier behandeln, möglicherweise durch eine epidemiologische Methodik nicht zu erklären ist. Die Epidemiologie bietet uns hier nicht genügend Trennschärfe. Ich meine, dass diese konkurrierende Exposition gegenüber Arsen, einem bekanntermaßen krebserzeugenden Stoff, so groß ist, dass die signifikanten Ergebnisse, die aus der Meta-Analyse resultieren,

dadurch überlagert werden. Das vorliegende und publizierte Datenmaterial gibt nicht genügend Anhaltspunkte, um hier eine Trennung herbeizuführen. Bei diesen Mischexpositionen und bei diesen Expositionsdaten, die wir haben, versagt die epidemiologische Methodik, das ist die einfache Schlussfolgerung. Sie ist nicht trennscharf genug, um dieses Problem letztendlich darstellen zu können.

Herr Morfeld (RAG):

Ich denke, man muss zunächst einmal feststellen, dass die vorgelegte Meta-Analyse sich nur auf SMR-Werte bezogen hat. Sie wissen also nur, ob die Sterblichkeit, zusammengezogen in den Gruppen, höher ist als in der Normalbevölkerung. Damit geht diese Meta-Analyse von ihrer Methodik her nicht das eigentliche Problem an, nämlich die Frage, was macht Arsen? Insofern hilft uns diese Art des methodischen Zugangs in der Meta-Analyse auch nicht weiter. Man muss es anders machen, man muss Expositions-Wirkungs-Beziehungen beschreiben, die nach Arsen adjustiert sind. Die deutsche Studie, haben wir gesehen, versucht Daten einzubringen. Aber es ist völlig klar, da kommen vielleicht Ergebnisse in den Jahren 2015/2020 zustande, vorher nicht, das heißt, wir können aus der deutschen Studie nichts erwarten. Ich sehe das einzige Fortkommen darin, dass wir die amerikanische Studie, die ja jetzt ein neues Follow-up hat, obwohl es noch nicht vorgestellt wurde – die Daten sind ja erst ganz frisch, wie Dr. Stayner berichtete – mit dem längeren Follow-up betrachten und vielleicht die Möglichkeiten hätten, die guten Expositionsdaten, die Dr. Sorahan erhoben hat, hier zuzufügen. Also eine neue Kombination zu machen, die guten Expositionsdaten von Dr. Sorahan und das längere Follow-up von Dr. Stayner. Vielleicht ist ja dieser Saal mutig genug, die beiden Herren aufzufordern, in diesem Punkt einmal zusammenzuarbeiten und eine gemeinsame Publikation zu verfassen, denn das würde vielleicht auch manches von den Verwirrungen nehmen, wieweit sich welche Kollektive wo in welchen Expositionsdaten überschneiden oder nicht.

Herr Stayner (NIOSH):

Actually, Tom Sorahan and I always came into this kind of discussion before this meeting and we haven't had a lot of time to talk about it at the meeting, but we had a little bit of a chat yesterday. I think we both agreed that it would be a good idea to put the best of both worlds here and combine the new update with the work history information he has coded and cooperate. So I certainly support that we are doing that and it is the next step,

the only thing that we really can do. I don't want to give people the impression that it will necessarily answer the arsenic question because I think in the end this is a tough thing to do without having the kind of qualitative data for arsenic that we have for cadmium and maybe also even much larger number of cases than even we have with the update. I am not certain we can ever completely disentangle these two issues. Do you want to make some comments?

(Tom Sorahan und ich gelangten immer zu dieser Art Diskussion vor der Tagung und wir hatten nicht viel Zeit, auf der Tagung darüber zu reden, aber wir haben gestern kurz darüber gesprochen. Ich glaube, wir waren uns beide darüber einig, dass es eine gute Idee sein würde, das Beste der beiden Gruppen hier zusammenzutragen und eine neue Auswertung mit den Informationen zur Arbeitshistorie zu machen, die er kodiert hat, und miteinander zu kooperieren. Ich unterstütze das sicherlich, und es ist der nächste Schritt, das Einzige, was wir wirklich tun können. Ich will nicht den Eindruck vermitteln, dass damit notwendigerweise die Arsenfrage geklärt wird, weil ich denke, dass das am Ende schwierig zu sagen ist, ohne diejenigen qualitativen Arsendaten zu haben, die wir für Cadmium haben, und vielleicht auch sogar eine viel größere Anzahl von Fällen haben als mit dem Update. Ich bin mir nicht sicher, ob wir jemals diese zwei Probleme ganz lösen können. Wollen Sie etwas dazu sagen?)

Herr Sorahan (Universität Birmingham):

Yes, I agree to what Leslie just said. I think we already between us have sorted out quite a few of the practical things which one gets in the way of such an initiative. And I think along with that study I presented yesterday, the new data from the nickel-cadmium-battery-factory were good work histories. I think the exposure data are good as the NIOSH hygiene assessments and I think the new Swedish study published by Lars Jarup, is of a similar quality. So there are at least three quality studies to look at and in trying to make up what we believe we shouldn't look at the NIOSH study, as it were on the pinnacle with a few of the things on the foothill which have to be considered. I think there is a number of equal important studies to go in the pot together.

(Ja, ich stimme dem zu, was Leslie gerade sagte. Ich denke, wir haben unter uns einige praktische Dinge geklärt, die sich im Laufe einer solchen Aktion entwickeln. Und ich denke, bei der Studie, die ich gestern vorstellte, hatten die neuen Daten von der Nickel-Cadmium-Batteriefabrik gute Arbeitshistorien. Ich glaube, die Expositionsdaten sind so gut wie die NIOSH Arbeitsplatzmessungen und ich denke, die neue schwedische Studie

von Lars Jarup ist von ähnlicher Qualität. Daher gibt es m.E. mindestens drei Qualitätsstudien, die man anschauen muss und bei dem Versuch zu finden, was wir glauben, sollten wir nicht die NIOSH-Studie anschauen, so wie es mit vielen anderen Dingen war, die eigentlich zu berücksichtigen sind. Ich glaube, dass es eine Anzahl gleich wichtiger Studien gibt, die man alle berücksichtigen sollte.)

Herr Heger (Landesamt für Arbeitssicherheit, Saarbrücken):

Herr Kentner, Sie haben in Ihrer Meta-Analyse relativ einfach ausgeführt, dass es wohl sehr gut möglich sei, die Exposition abzuschätzen, und auf diesen Abschätzungen entsprechende epidemiologische Studien aufzubauen. Ich persönlich möchte darauf hinweisen, dass wir es erstens einmal hier mit Metallstäuben zu tun haben und wir schon wissen, dass die Abschätzung der Exposition aus den luftanalytischen Daten größte Probleme macht. Herr Bochmann hat vorgestellt, dass alleine in den luftanalytischen Daten von ein und demselben Arbeitsplatz einmal ein Faktor von 11, zum anderen ein Faktor von 40 liegt – an ein und demselben Arbeitsplatz! Wenn wir die entsprechenden Biological-Monitoring-Werte hätten, würden wir wahrscheinlich spielend – so zeigt die Erfahrung – auf einen Faktor 400 kommen. Daher die Frage – bislang basieren alle Studien auf Luftdaten bzw. noch schwächeren Daten – besteht nicht in irgendeiner Form die Möglichkeit, zumindest kleinere Teilkollektive oder hochbelastete Teilkollektive etwas besser von der Belastung her zu beschreiben? Und das zweite: Wenn es um die Frage der Beurteilung mehrerer Studien mit unterschiedlicher Qualität der Expositionsdaten geht: mich überrascht es – allerdings habe ich die höheren Weihen der Epidemiologie noch nicht erfahren – dass die bestdokumentierte Studie zu der Cadmiumbelastung von der Expositionsseite her dann auch plötzlich Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt. Danke.

Herr Kentner (IAS):

Ich muss Ihnen Recht geben. Ich habe bei Cadmium keine großen praktischen Erfahrungen, was Abschätzungen anbelangt. Ich weiß es aber sehr gut vom Blei. Ich habe sieben Jahre lang sehr intensiv eine Batteriefabrik betreut, kannte da jeden Arbeiter und auch jeden Arbeitsplatz. Die Korrelation zwischen Luftwerten und Blutbleiwerten war desolat, mit Streuungen, die noch größer sind als Ihre. Das liegt aber am Blei, weil es einen hohen spezifischen Wert hat, und weil die Luftmessproblematik auch gegeben ist. Ähnliches könnte ich mir für Cadmium vorstellen. Nichtsdestoweniger weiß aber jeder Erfahrene im Betrieb, wo die Schmutzecken sind. Jeder, der sich in einem Betrieb

auskennt und die Leute entsprechend kennt und untersucht, weiß auch, wer - beispielsweise beim Blei – stärker reagiert als ein anderer. Also gibt es da schon einen empirischen Erfahrungsschatz, der sich im Laufe der Zeit herausbildet und mit dem man grobe Schätzungen der Exposition anstellen kann. Im vorliegenden Fall waren das Arbeitsbereichsschätzungen oder Jobschätzungen bzw. Einteilungen in Jobbereiche, also ein relativ grobes und semiquantitatives Vorgehen. Exakte Luftmessungen standen hier für die einzelnen Einschätzungen nur begrenzt zur Verfügung.

Herr Ulm (TU München):

I think in a situation like this where you are not clear whether you can see a result, an increased risk or not, the proof of a dose-response-relationship is an important task. And the question is, how can we identify the dose? You are taking in most cases the cumulative exposure and a cumulative exposure is a mixture of dose and duration. And my question is: Is this the appropriate measure for identifying the dose? In many studies we can see, if we look just at the duration of the exposure, an increase and then a decrease in the risk which is sometimes called the healthy survivor effect. Only those healthy ones can work really a long time. And this, of course, reflects the cumulative exposure. They are working longer, have a higher cumulative exposure and a lower risk. So, my question to you is: Is the cumulative exposure really the best measure to identify or characterize the dose for dose-response-relationships, which is in my field very important in this situation.

(Ich denke, in einer derartigen Situation, in der es nicht klar ist, ob man ein Ergebnis sieht, ein erhöhtes Risiko oder nicht, ist der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung eine wichtige Aufgabe. Und die Frage ist, wie können wir die Dosis identifizieren? In den meisten Fällen nimmt man die kumulative Exposition, und die ist eine Mischung aus Dosis und Dauer. Und meine Frage ist: Ist dies das angemessene Maß für die Identifizierung der Dosis? In vielen Studien können wir, wenn wir nur die Expositionsdauer anschauen, eine Erhöhung und dann eine Erniedrigung des Risikos sehen, was manchmal der healthy survivor effect (Überlebenseffekt der Gesunden) genannt wird. Nur diese Gesunden können wirklich lange arbeiten. Und das spiegelt natürlich die kumulative Exposition wider. Sie arbeiten länger, haben eine höhere kumulative Exposition und ein geringeres Risiko. Daher ist meine Frage an Sie: Ist die kumulative Exposition wirklich das beste Maß, um die Dosis für Dosis-Wirkungs-

Beziehungen zu identifizieren oder zu charakterisieren, was in meinem Bereich in dieser Situation sehr wichtig ist.)

Herr Sorahan (Universität Birmingham):

My view is that it is the simplest thing which has some real prospect of success. So, for instance, if one was looking at lung cancer and smoking, if you just said, right, the cumulative dose is the total number of cigarettes, someone has smoked, and you analyze this as a time-dependent variable, so as they go through their life as a smoker, their dose is increasing. If you did that analysis with the smoking data, you would have highly significant positive effects, you would show an effect. It is true, that there may be a more sophisticated model, biological meaning of model, which would in fact describe the data much better. But, it seems to me the cumulative dose, particularly if you do some analyses where you are lacking exposure, it is probably good enough in my view. But I welcome coming through this.

(Meiner Ansicht nach ist es die einfachste Sache, die eine wirklich reale Aussicht auf Erfolg hat. Wenn man z.B. Lungenkrebs und Rauchen anschaut, und man nimmt einfach an, die kumulative Dosis ist die Gesamtzahl der Zigaretten, die jemand geraucht hat, und man berechnet dies als zeitabhängige Variable, so als wären sie ihr Leben lang Raucher gewesen, steigt ihre Dosis an. Wenn man diese Analyse mit den Raucherdaten machen würden, würde man hoch signifikante positive Effekte haben, man würde einen Effekt zeigen. Es ist wahr, dass es ein raffinierteres Modell geben mag, ein Modell mit biologischer Bedeutung, das die Daten tatsächlich viel besser beschreiben würde. Aber mir scheint, dass die kumulative Dosis, insbesondere wenn man einige Berechnungen für die Expositionslücken macht, wahrscheinlich gut genug ist, aber ich freue mich über bessere Vorschläge.)

Herr Stayner (NIOSH):

I think in general from my experience in epidemiology that chemical exposure works as well as anything but, you know, that the issue of those rates is certainly important. And sometimes I had tried to separate intensity from duration in these analyses and most often, what you find is, you get pretty much the same answer as you get of chemical exposure. In a larger study, I think you might have a little bit more hope that you could try to tease these two things out and maybe, for example, fit models where you have separate slopes for duration of exposure, depending on what your average intensity was

and I have seen some of that kind of work in the asbestos literature. But maybe we should try a little bit of that in the future here, but I wouldn't hold that a lot of hope with the number of cases we have, that we can separate. And you are right, that there is this problem with duration that we see over and over again, that sometimes things drop off or evenly level off in the highest duration of exposure groups, most likely related to the healthy worker survivor effect which is another problem we just have to live with or maybe learn how to adjust for.

(Allgemein denke ich, dass nach meiner Erfahrung als Epidemiologe die chemische Exposition genauso gut funktioniert wie etwas anderes, wissen Sie, dass die Streitfrage um diese Raten sicherlich wichtig ist. Manchmal habe ich in diesen Analysen versucht, Expositionshöhe und -dauer zu differenzieren, und meistens findet man so ziemlich die gleiche Antwort wie aus der chemischen Exposition. In einer größeren Studie hat man eher die Chance, diese zwei Dinge zu trennen und vielleicht kann man ein Modell finden, bei dem man getrennte Geraden für die Expositionsdauer hat, abhängig von der durchschnittlichen Höhe; ich habe etwas derartiges in der Asbestliteratur gesehen. Aber vielleicht sollten wir zukünftig davon etwas anwenden. Aber ich würde mir bei der Anzahl der Fälle, die wir haben, nicht zuviel davon versprechen, dass wir das differenzieren können. Sie haben recht, dass es dieses Problem mit der Dauer gibt, die wir immer wieder übersehen, dass manchmal die Kurven abfallen oder sich bei der Gruppe mit der höchsten Expositionsdauer nivellieren, höchstwahrscheinlich wegen des healthy worker survivor effect, der ein anderes Problem darstellt, mit dem wir leben müssen oder vielleicht lernen müssen, es zu adjustieren.)

Herr Greim (DFG):

Just a comment on that because I recently had to give on the annual meeting of the European society of toxicology a presentation on dose response and biomonitoring in epidemiological studies: From the toxicological point of view, it depends, what you actually want. If you want a qualitative investigation then you need some indication that people have been exposed, but the problem is, as we all know, in your case the United States, and in toxicology what we want to do is a risk assessment and there you need good exposure data. And one has to go into the details of these epidemiological studies when one evaluates and tries to figure out whether there is a dose response. And, for example, we mean something else with dose than you. Dose is to us "exposure in mg/m³" per day, per time or whatsoever and that is a problem with retrospective

epidemiological studies. You almost never can come up with such good data. So, it is a question of how to design prospective studies to serve the needs of the toxicologists. *(Nur ein Kommentar, da ich kürzlich auf der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Toxikologie einen Vortrag über Dosiswirkung und Biomonitoring bei epidemiologischen Studien hielt: Sicherlich hängt es aus Sicht der Toxikologie davon ab, was Sie eigentlich wollen. Wenn Sie eine qualitative Untersuchung wollen, brauchen Sie Hinweise darauf, dass die Leute exponiert waren, aber das Problem ist, wie wir alle wissen, in Ihrem Fall in den USA, und was wir in der Toxikologie wollen, eine Risikoanalyse, und dazu braucht man gute Expositionsdaten. Und man muss bei diesen epidemiologischen Studien in die Details gehen, wenn man bewertet und herausfinden möchte, ob es eine Dosiswirkung gibt. Und mit Dosis meinen wir etwas anderes als Sie zum Beispiel. Sie wissen, Dosis ist für uns „Exposition in mg/m³“ irgendwas pro Tag, pro Zeit oder so, und das ist ein Problem bei retrospektiven epidemiologischen Studien. Sie haben fast nie so gute Daten verfügbar. Deshalb ist es eine Frage des Designs prospektiver Studien, wenn man die Toxikologen zufriedenstellen will.)*

Herr Straif (Universität Münster):

Herr Prof. Ulm has asked his question with regard to which exposure matrix we should use. Back to the appreciation of causality in epidemiology – not considering meta-analysis – one of the hallmarks is dose-response-relationships, that we also in the MAK-Kommission looked at, that we consider what is the best, the most informative study and how is the dose-response-slope. And quite often we see, as Leslie has pointed out, that there is a really nice dose-response-relationship with years of employment, more than one year, more than five years, more than ten years, more than twenty years. But then it drops, most often it drops, it does not even flatten. And it is really, I think, Leslie has written a nice paper to that problem together with Kyle Steenland on the healthy worker survivor effect. Probably there is no better solution but I was not really happy with the answer that Leslie gave us, how to deal with this problem. But the reason that I ask this again is that the toxicologists say, there is no dose response, because it drops in the highest exposure level where we would assume to see the highest risk, so this study does not show a dose response, so there is no association. And without going into χ^2 -estimation of this stuff which we don't understand, what may be an intermediate solution?

(Herr Prof. Ulm hatte seine Frage darauf bezogen, welche Expositionsmatrix wir nehmen sollten. Zurück zur Wertschätzung der Kausalität in der Epidemiologie – ohne Meta-Analysen zu berücksichtigen – eins der Kennzeichen sind Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die wir auch in der MAK-Kommission gesehen haben, dass wir herausfinden, was die beste Studie mit dem größten Informationsgehalt ist und wie die Steigung der Dosiswirkung aussieht. Wir sehen ziemlich oft, wie Leslie schon ausführte, dass es eine ziemlich nette Dosis-Wirkungs-Beziehung mit den Beschäftigungsjahren gibt, mehr als ein Jahr, mehr als fünf Jahre, mehr als zwanzig Jahre. Dann aber fällt es meistens ab, es nivelliert sich nicht einmal. Und es ist wirklich so, Leslie hat zusammen mit Kyle Steenland einen schönen Aufsatz über dieses Problem, den healthy worker survivor effekt geschrieben. Wahrscheinlich gibt es keine bessere Lösung, aber ich war etwas unzufrieden mit der Antwort, die Leslie uns gab, wie man mit diesem Problem umgehen soll. Aber der Grund, warum ich wieder frage, ist, dass die Toxikologen sagen, es gibt keine Dosiswirkung, weil es im höchsten Expositionsbereich abfällt, wo wir das höchste Risiko annehmen würden, deshalb zeigt die Studie keine Dosiswirkung, deshalb gibt es keinen Zusammenhang. Und ohne auf die χ^2 -Schätzungen einzugehen, was wir nicht verstehen, was könnte denn eine Zwischenlösung sein?)

Herr Stayner (NIOSH):

I don't want to go into χ^2 -estimation. Just to say there are some methods, Peter Morfeld worked on this, more than I have for maybe adjusting for this, but it is very complicated and it is not very clear how to use those with cohort data like this. Anyway, I think the main thing is maybe we have put too much weight on this criterion epidemiology for causality having exposure-response-relationships. Of course, it is nice, when we have them and it becomes very convincing when we have them. But when we don't have them, I don't think we should dismiss epidemiologic findings on that basis because there are so many potential reasons why we may fail to see a positive dose-response-relationship and probably this healthy worker survivor effect is one of the principal reasons why. But there may be other reasons. I mean we often are studying very high exposures, so, you know, there are many examples in toxicology of saturation of dose-response-relationships. And if you think about our occupational cohorts, we may just be up on that flat part of the curve. So, at least that would not explain the down turn, but it may explain sometimes why we don't see a continuation of increasing risk with duration or cumulative exposure. There are so many things, potential biases going on in our study, exposure errors, but I

think it is unrealistic to really demand in every case that we are able to show an exposure-response-relationship in epidemiology before accepting causality.

(Ich möchte nicht auf χ^2 -Schätzungen eingehen. Ich möchte nur sagen, dass es einige Methoden für die Adjustierung gibt, Peter Morfeld arbeitete mehr daran als ich, aber es ist sehr kompliziert und, um es deutlich zu sagen, es ist nicht gerade klar, wie man das bei den Kohortendaten wie diesen anwendet. Jedenfalls denke ich, haben wir offensichtlich zu viel Gewicht auf das Kriterium gesetzt haben, dass die Epidemiologie eine Kausalität liefert, wenn man Exposition-Wirkungs-Beziehungen hat. Natürlich ist es schön, wenn man sie hat und es wird sehr überzeugend, wenn man sie hat. Aber wenn wir sie nicht haben, glaube ich nicht, wir sollten epidemiologische Ergebnisse auf dieser Basis fallen lassen, weil es so viele potentielle Gründe gibt, warum es uns mißlingt, eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zu sehen, und wahrscheinlich ist dieser healthy worker survivor effect einer der Hauptgründe dafür. Aber es mag andere Gründe geben. Ich meine, wir untersuchen oft sehr hohe Expositionen, und wie Sie wissen, zeigen viele Beispiele in der Toxikologie eine Sättigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Und wenn man an unsere Arbeitskohorten denkt, befinden wir uns wahrscheinlich gerade auf dem flachen Teil der Kurve. Letztendlich würde das nicht das Abfallen der Kurve erklären, aber es kann manchmal erklären, warum wir nicht eine ständige Risikoerhöhung mit der Expositionsdauer oder der kumulativen Exposition sehen. Es gibt so viele Dinge, potenzielle Störfaktoren, die in unsere Studie eingehen, Expositionfehler, aber ich denke, man sollte wirklich in jedem Fall fordern, dass wir in der Epidemiologie eine Exposition-Wirkungs-Beziehung zeigen können, bevor wir eine Kausalität akzeptieren.)

Herr Jansing (Landesanstalt für Arbeitsschutz NRW):

Ich begeben mich vielleicht auf etwas vermintes Gebiet und es ist eine gewisse Redundanz, wenn ich nochmal auf zwei Aspekte hinweisen möchte oder auch Fragen stellen möchte. Zum einen haben wir die Frage der Prävention. Bei der Prävention, und hier sehe ich die MAK-Kommission in der Pflicht, oder es als Aufgaben der MAK-Kommission, hier zu sagen, der Stoff hat diesen Wirkungscharakter, eventuell mit einer Schwellendosis. Das ist die eine Seite. Die andere Seite ist aber auch die Entschädigungsseite. Und da kommen wir noch sehr viel mehr an die Fragen der Dosis-Wirkungs-Beziehung heran. Es reicht dann nicht, nur zu sagen, der Stoff ist prinzipiell geeignet, einen Tumor auszulösen, sondern möglichst auch noch: Hat diese konkrete Situation dieses Arbeitnehmers ausgereicht, um ein überwiegendes – das ist deutsches Recht – Risiko zu begründen? Und

dazu habe ich zwei Anmerkungen: Zum einen fällt mir auf, das ist gestern nachmittag angesprochen worden, dass wir nur immer großzügig von Cadmium sprechen, ohne zu berücksichtigen, in welcher Form es vorliegt, das ist immer wieder erwähnt worden. Aber ich sehe darin auch ein Problem der Meta-Analyse, dass hier unterschiedliche Ausgangsexpositionen miteinander verglichen werden und dann könnte man natürlich sagen, wir lösen das über das „biological monitoring“. Da möchte ich allerdings auch wieder etwas Wasser in den Wein gießen und sagen: Gerade für die Lungenkanzerogenität müssen wir an lokale Effekte denken, sodass möglicherweise das Biomonitoring hier allenfalls eine Indikatorfunktion hat, aber möglicherweise noch nicht einmal die entscheidende Funktion zur Klärung bringen kann. Beim Prostatakarzinom, glaube ich, das ist trivial, da können wir sicherlich mit dem Biomonitoring weiterkommen, beim Lungenkarzinom habe ich da Zweifel. Die Frage, die sich daran knüpft, ist, erstens einmal, ist es legitim, derzeit aufgrund der deutschen Rechtslage darüber nachzudenken, ob die vorgelegten widersprüchlichen Ergebnisse überhaupt weitere Überlegungen hinsichtlich der Anerkennungsfragen rechtfertigen, und zum anderen, gibt es Möglichkeiten, die tatsächliche schädigende Wirkung genauer zu beschreiben als nur über die Angabe über qualitative oder semiquantitative Angaben.

Herr Blome (BIA):

Legitim ist diese Frage allemal, dem müssen wir uns selbstverständlich stellen. Ich hatte mir ein gestuftes Vorgehen vorgestellt, und zwar insofern, dass wir zunächst versuchen sollten, alles das an Basisinformationen zusammenzutragen, was uns möglich ist. Wenn ich gleich versuche, dasjenige, was bisher für mich greifbar ist, darzustellen, dann werden Sie merken, dass das in die Richtung geht und dass ich mich natürlich zum jetzigen Zeitpunkt scheue, bereits jetzt Konsequenzen für die Entschädigung zu ziehen, bevor wir nicht auf dem Präventionssektor ein homogenes Gebilde erreicht haben. Was Ihre Seite der Expositionsbestimmung angeht, das ist ein ganz, ganz wichtiger Punkt, den wir natürlich so präzise wie möglich beschreiben müssen, und unser Institut hat sich das zum Ziel gesetzt in der jüngsten Vergangenheit, nicht nur für Faserjahre, BaP-Jahre, für Benzol usw. zusammenzutragen. Hier haben wir aber festgestellt, wie schwierig es ist, entsprechend solides Material verfügbar zu machen. Insofern bin ich stark auf der Suche danach, zunächst die Präventionsbasisinformationen verfügbar zu haben.

Herr Sonnenschein (Verwaltungsgemeinschaft Maschinen- und Metall-BG):

Meine Damen und Herren, zur Frage der Cadmium-Exposition, die ja in allen diesen Dingen eine Rolle gespielt hat, möchte ich auch noch etwas Wasser in diesen Wein schütten. Mir kommt die Frage der Entstehung dieser Stäube zu kurz – es handelt sich ja ausschließlich um Stäube, und nicht um Gase, sondern um staubförmige Partikeln – und die Entstehung dieser Partikeln ist sehr unterschiedlich, je nachdem woher sie stammen, aus einem mechanischen Prozess oder einem thermischen Prozess. Thermische Prozesse sehe ich persönlich als Expositionsszenarium viel kritischer an als einen mechanischen Prozess. Das heißt, eine Person, die über die Thermik belastet wird, wo die Stäube oder die Partikeln herkommen, sehe ich als viel kritischer an, und das geht etwas unter in der Diskussion hinsichtlich der Belastung der Mitglieder in diesen einzelnen Kohortenstudien. Und dann muss ich fast anknüpfen an das, was mein Vorredner gesagt hat – ich komme aus dem Bereich der Prävention. Ich sehe erstmal, was haben wir denn heute für Arbeitsplätze und was haben wir künftig für Arbeitsplätze. Wenn ich mir heute die Verbotsverordnung anschau, dann sind viele Dinge, über die wir aus der Vergangenheit reden, heute schon Geschichte. Die werden wir nicht mehr bekommen und die werden auch heute nicht mehr so durchgeführt. Das geht bis zu den Batterien, die heute auch in einer ganz anderen Situation sind, die Verwendung von Nickel-Cadmium-Batterien ist deutlich rückläufig. Nur, was machen wir denn, wenn wir Fälle auf den Tisch bekommen als Erkrankungsfälle? Da können wir nicht sagen, wir warten 10 oder 15 Jahre, bis die Studien abgelaufen sind, und entscheiden das. Wir müssen heute entscheiden, was heute kommt. Und, meine Damen und Herren, das ist das Problem, daran führt kein Weg vorbei. Wir können nicht einfach so tun, als wären keine Erkenntnisse vorhanden, daher müssen auch heute Wege aufgezeigt werden. Danke.

Herr Dahmann (IGF):

Ich würde Herrn Sonnenscheins Bemerkung noch ergänzen wollen, im Zusammenhang, mit dem, was kurz vorher gesagt worden ist. Ich sehe die Cadmium-Jahre schon am Horizont, auch aufgrund dessen, was ich gestern zur Frage der Expositionsermittlung gesagt habe. Ich glaube, allen Teilnehmern an dieser Veranstaltung, für die ich dem Hauptverband ausdrücklich danken möchte, muss klar sein, wie fragwürdig auch die Entstehung solcher Cadmium-, Benzol- oder Wie-auch-immer-Jahre aus epidemiologischen Studien ist. Ich stimme Herrn Prof. Kentner zu, natürlich kann man hervorragend - je besser man den Betrieb kennt, desto besser - hohe von niedrigen

Expositionen unterscheiden. Das sollten wir auch alle tun, auch im Hinblick auf epidemiologische Forschung. Nur die Folgerung, die sich daraus für die Praxis ergeben hat, hat Herr Sonnenschein, glaube ich, deutlich gemacht. Abschlussbemerkung: Ich kann Jerry Rice immer besser verstehen, mit dem Approach von IARC nicht zu quantifizieren, wie hoch das kanzerogene Risiko einer bestimmten Substanz ist.

Herr Otten (HVBG):

Ich habe jetzt den Vor- oder Nachteil, dass ich die Diskussion von gestern und heute morgen nicht mitbekommen habe, aber ich denke, was Herr Jansing gesagt hat und auch was Herr Sonnenschein und die übrigen gesagt haben, ist schon ein wichtiger Punkt in die Richtung, wie es Herr Blome dann formuliert hat. Ich denke, zur Frage, was ist eine Berufskrankheit, sind die rechtlichen Bedingungen ja relativ klar. Und eine Diskussion von der Prävention bis zum Berufskrankheitengeschehen in einem Zuge zu führen, kann sicherlich nicht zum Ziel führen, denn die Voraussetzungen, nach denen eine Berufskrankheit als solche bezeichnet werden kann, sind relativ klar beschrieben. Und ich höre im Moment, dass die Datenlage insgesamt kontrovers zu einer solchen Entscheidung ist, sodass ich meine, natürlich ist der Verweis darauf, dass wir vielleicht erst in 10 oder 15 Jahren bessere oder sicherere Daten haben, kein schöner Hinweis für angezeigte Fälle, erkrankte Fälle. Das ist völlig richtig. Zugleich aber brauchen wir zumindest eine rechtliche Sicherheit für die Unfallversicherung, denn es ist ja letztlich der Verordnungsgeber, der über die Liste zu entscheiden hat. Und mir scheint die Diskussionslage noch nicht so klar zu sein, dass dort schon von einer – ich überspitze das jetzt mal – neuen Berufskrankheit gesprochen werden könnte. Wir haben ja in der Vergangenheit leidvolle Erfahrungen gehabt, wie mit diesem Thema bei sicherer oder unsicherer Datenlage zu verfahren ist. Und ich denke, die Diskussion über das Berufskrankheitengeschehen, die Perspektiven für die nächste Zukunft, wie es auch am letzten Wochenende in Mainz diskutiert worden ist, hat auch deutlich gemacht, wo der Konflikt ist, wo vielleicht die Grenzen der Epidemiologie liegen, ob der Primat, der derzeit der Epidemiologie aber zugeordnet wird, für diese Fragestellung wirklich zukunftssträftig ist, auch das ist hier in der Diskussion deutlich geworden. Also ich meine, man müsse dies sicherlich mit großer Vorsicht diskutieren, um nicht zu vorschnellen Empfehlungen oder Entscheidungen zu kommen, die dann in der Praxis trotzdem nicht gelöst werden können, weil zwischen der Entscheidung auf der Ebene Sachverständigenbeirat und der Umsetzung in der beruflichen Praxis bekanntermaßen Welten liegen können. Das denke

ich, wäre nochmals wichtig für die Diskussion, dass hier eine Trennung wirklich wichtig ist. Vielen Dank.

Herr Kentner (IAS):

Wir sind jetzt mitten in einer Diskussion über Einstufungs- und Grenzwertfolgenabschätzung – eines meiner Lieblingsthemen. Ich würde das gerne noch ein bißchen erweitern und nicht nur auf die Berufskrankheitenproblematik fokussieren wollen, sondern, Herr Greim, Grenzwertfestsetzung und Einstufung von Grenzwerten haben natürlich erhebliche Konsequenzen auch in der Praxis und wenn man hier eine Gesamtschau macht und versucht, Gesundheitsbilanzen aufzustellen, dann kommen wir bei einigen Stoffen und bei einigen Einstufungen in Bereiche hinein, wo Prävention wieder gefährlich wird. Ich bitte auch – das war auch gestern meine Frage an die „evidence-based prevention“, das war meine Frage an Sie, Herr Greim – dass man sich über diese Dinge auch ein bißchen Gedanken macht, wenn ich mir zum Beispiel überlege, was der neue Bleigrenzwert für die Arbeitsplätze in Deutschland bedeutet. Falls er so umgesetzt wird, dann hat das erhebliche Konsequenzen auf Arbeitsplätze, aber auch auf Gesundheitsschutz-Dumping und anderes mehr. Und wenn man das alles subsummiert, dann kommt halt unterm Strich unter Umständen weniger Gesundheit raus als vorher. Diese Dinge, meine ich, sollten in Deutschland intensiver betrachtet werden, denn sie haben nicht nur Auswirkungen auf die direkt an diesen Arbeitsplätzen Arbeitenden, sondern auch noch darüber hinaus. Vielen Dank.

Herr Greim (DFG):

Gut, aber das Beispiel Blei ist da, glaube ich, nicht so besonders günstig. Wenn die neuen Werte für Blei ziehen werden, die ja auch im europäischen Bereich diskutiert werden, da würde ich nicht sagen, dass da weniger Gesundheit rauskommt, sondern eher mehr. Denn das Problem ist halt, wir wissen nicht, wo der Grenzwert liegt. Und je weiter wir heruntergehen, desto besser ist es. Es fragt sich nur, wohin, das ist das Problem, aber ich glaube, das brauchen wir jetzt hier nicht zu diskutieren.

Herr Grootz (Friemann & Wolf Batterieherstellung):

Ich möchte die Aussagen von Herrn Prof. Kentner in einem Aspekt relativieren, und zwar hinsichtlich der Frage, ob Cadmium-exponierte Arbeitsplätze in der Batterie-Industrie zukünftig eine Fragestellung für den Historiker sein werden. Es ist sicherlich richtig, dass

die Produktionsziffern und die Anzahl der Cadmium-exponierten Arbeitsplätze aufgrund der Substitutionsbemühungen in Zukunft rückläufig sein werden. Das trifft insbesondere auf die kleinen Geräte-Akkus zu, wo mit Nickel-Metallhydrid ein leistungsfähiges Alternativsystem zur Verfügung steht, aber auch da gilt: eine ganze Reihe von Applikationen sind nach wie vor nur mit Nickel-Cadmium-Akkus zu erzielen, nämlich wo es um Hochstrom-Anwendungen geht. Das gilt noch viel mehr für den Bereich der Nickel-Cadmium-Industriebatterien, die sich am Markt in Konkurrenz zu Bleibatterien befinden, und dort, wo Nickel-Cadmium-Batterien eingesetzt werden, das Preisverhältnis Blei:Nickel-Cadmium ist bei vergleichbaren Leistungsdaten ca. 1:2, werden diese Nickel-Cadmium-Batterien eingesetzt, weil man ihre spezifischen Systemeigenschaften benötigt: den großen Temperaturbereich, über den sie einsetzbar sind, die hohe Systemzuverlässigkeit und weitere Eigenschaften. Und nach unseren Schätzungen sind ca. 70 bis 80 % dieser Anwendungsfelder nicht durch andere Batteriesysteme zu substituieren.

Herr Greim (DFG):

Vielen Dank, ich möchte gerne die Diskussion wieder auf unser Hauptanliegen zurückführen, nämlich: Was ist mit der Epidemiologie, Cadmium?

Herr Morfeld (RAG):

Gerne möchte ich auf diesen Expositionsaspekt noch einmal eingehen, der mehrfach als der Schwachpunkt der Epidemiologie herausgestellt wurde. Erstens möchte ich zwei Wortmeldungen aufgreifen, die sagten, wäre es nicht hilfreich, vielleicht in einer kleinen Gruppe im biologischen Material zu messen, um die Expositionen besser einzuschätzen. Dies wird im Allgemeinen kontraproduktiv sein. Und ich möchte das an einem ganz anderen Beispiel skizzieren, um die Problematik klar zu machen. Wenn Sie eine Rakete zum Mars schicken möchten, so muss diese Rakete eine Fluggeschwindigkeit von 11,2 km/s erreichen, sonst verlässt sie das Schwerefeld der Erde nicht, und dann ist es relativ uninteressant, wenn sie diese 11,2 km/s nicht schafft, was für eine Art von Sensorium sie eingebaut hat, ob das sehr fein ist oder grob, sie „crasht“. Das ist ungefähr auch die Kritik, die wir heute an der deutschen Saxonia-Studie gehört haben, ob da nun sehr gute Expositionsdaten drin sind oder nicht, die Fluchtgeschwindigkeit der Studie, das heißt also ihre Power, reicht nicht aus, um zu einer Aussage zu kommen, die Studie „crasht“. Und die gleiche Gefahr droht einfach, wenn wir sagen, wir gehen auf kleine Gruppen

und machen eine präzisere Expositionsbewertung mit irgendwelchen Methoden. Es bleibt als einzige rationale Konsequenz im Grunde genommen nur den Weg zu gehen, wie er von Dr. Stayner und Dr. Sorahan vorgezeigt wurde, eine Expositionsbewertung in dieser Weise vorzunehmen. Und was wir noch anbieten können und was ich finde, was wir tun müssen in der Epidemiologie, ist, dass wir nicht nur Punktangaben rückwärts in der Exposition machen, sondern dass wir gleichzeitig sagen, wie ungenau unsere rückwärtigen Angaben sind, und dass wir dann versuchen, diese Ungenauigkeiten durch Vielfachrechnungen in den Auswertungen zu berücksichtigen. Ich glaube damit könnte man viele Argumente aufgreifen.

Herr Straif (Universität Münster):

Ich hatte mich etwas zurückgehalten, weil die Diskussion etwas in eine andere Richtung ging, aber jetzt ist das Thema wieder hier. Ich möchte Herrn Morfeld eigentlich nachdrücklich unterstützen und vielleicht auch einen anderen Punkt nochmal betonen, der hier, insbesondere bei denen, die eben gewohnt sind, eher von der Industriehygiene zu kommen und punktgenau zu messen, einerseits, oder die von der Arbeitsmedizin kommen und eben wirklich die vielfältigen arbeitsmedizinischen Geschichten der als Verdachtsfall angezeigten Berufskrankheiten vor Augen haben – ich durfte das auch über 4 Jahre bei Herrn Prof. Weitowitz machen – und die Arbeitsanamnese dauert selten unter 3 Stunden bei diesen Berufskrebserkrankungen. Ich denke aber trotzdem, das sind eben auch nur semiquantitative Schätzung der Exposition, die wir mit den Experten in den Betrieben durchführen, mit den Industriehygienikern und, immer ganz besonders geschätzt, mit den alten Meistern, die wirklich die Arbeitsbedingungen kennen, wie es vor 20 Jahren war: Ich möchte ganz provokativ in den Raum stellen, dass ich denke, dass wir mit diesen semiquantitativen Schätzwerten der Exposition häufig nicht sehr viel schlechter liegen, als wenn ich irgendwelche – auch das ist jetzt wieder provokativ – pseudogenauen Messwerte nehme, die nämlich nicht nach standardisierten epidemiologischen Bedingungen gemessen wurden, sondern die unter Compliance-Gesichtspunkten durchgeführt wurden. Ich denke, das hat Herr Bochmann ja auch schön in seiner Studie dargestellt, die eben häufig nicht alle Bereiche abdecken. Wir haben jetzt in der Gummiindustrie, wo sich die Frage der Nitrosamin-Exposition stellt, in unserer alten Studie eine semiquantitative Expositionsschätzung gemacht und wir dürfen jetzt in dem erweiterten Projekt – vielen Dank auch Herrn Dr. Blome für die Unterstützung – eben auch die OMEGA-Daten verwenden und wir haben weit über 2000 Messungen zu

Nitrosaminen. Aber ich möchte ganz klar sagen, ich weiß nicht, ob ich damit sehr viel glücklicher werde, weil eben zum Teil nicht ganz klar ist, unter welchen Bedingungen sie durchgeführt wurden, das gilt nicht unbedingt für die BIA-Messdaten, die sind sehr exzellent dokumentiert. Ich denke auch, wir sind uns sehr einig, dass wir in Zukunft in dieser Richtung sehr viel intensiver zusammenarbeiten müssen, um zu sehen, was wir aus diesen Messwerten herausholen können. Das ist ein bißchen das Spannungsfeld, das ja auch – ich erwähne das deshalb hier nochmals, weil es auch in der MAK-Kommission und von Herrn Prof. Greim immer wieder angesprochen wird – unterm Strich, und ich denke, da werden die Epidemiologen mir hier im Raum zumindest zustimmen, wirklich dazu führt, wenn wir jetzt eine gewisse Missklassifikation haben, dass wir dann eher zu einer gewissen Unterschätzung der Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge kommen; dass wir aber nicht völlig danebenliegen. Es ist eine ganz andere Frage – und ich denke, das ist wirklich die Hauptfragestellung bei Cadmium – ob wir eben „Confounding“ haben durch andere Expositionen, durch Arsen. Das ist die zentrale Frage und das war ein Punkt, zu dem ich mich heute morgen nochmals melden wollte. Deshalb ist es jetzt vielleicht ein bißchen aus dem Zusammenhang im Hinblick auf die Wortmeldung von Herrn Prof. Beyersmann, der zunächst die Meta-Analyse hinterfragte und dann auf die derzeit sicherlich beste Studie von Tom Sorahan hinwies. Wenn man sich die Ergebnisse in Tabelle 6 genauer anschaut, dann gibt es dort eine Gruppe mit hoher Cadmium-Exposition, die kategorisiert wird, und mit keiner oder minimaler Arsen-Exposition, und da sieht man ein relatives Risiko, ein Inkrement pro Expositionskategorie von etwa 1,3. Der Trend ist nicht statistisch signifikant, aber in der höchsten Expositionskategorie haben wir immerhin ein fast dreifach erhöhtes Risiko für Lungenkrebs in dieser Gruppe, die eben nicht gegenüber Arsen exponiert ist. Keine Sorge, Herr Prof. Greim, ich möchte jetzt nicht sagen, wir haben sufficient evidence for human carcinogeneity, aber ich denke, wie Herr Morfeld auch schon sagte, und ich bin sehr froh, das zu hören, dass wir da in absehbarer Zeit vielleicht eine gemeinsame Publikation von Leslie und Tom sehen dürfen, aber bis dahin bleibt epidemiologisch diese Frage aus meiner Sicht ungelöst. Es spricht aus meiner Sicht sehr viel für die IARC classification in group 1 und ich fürchte oder hoffe, dass wir vielleicht nach der erweiterten Publikation auch in diese Richtung gehen.

Herr Greim (DFG):

Vielen Dank, Herr Straif. Ich befürchte gar nichts, ich kann nur immer wieder betonen, wie wichtig die Studien sind, denn wir müssen ja bewerten, was vorliegt, wir initiieren

keine Studien. Deswegen ist die Frage des Designs bei neuen Studien für uns gar nicht so relevant, sondern das Entscheidende ist immer wieder, die Exposition abzuschätzen, die Bedeutung sieht man an der Diskussion, die wir seiner Zeit zu Trichlorethylen hatten. Ganz klar ist, dass die skandinavischen Studien negativ sein mussten aus den Kenntnissen, die wir jetzt haben, weil einfach die Exposition zu gering war, während die anderen die neueren Leute erfasst hatten mit sehr hoher Exposition. Vielen Dank, dass Sie nochmal darauf hingewiesen haben. Wir haben ja schon ein Statement von den beiden „major players“, dass sie sich doch nochmals mit den Themen auseinandersetzen. Ich möchte Ihnen allen und auch denen, die hier auf dem Podium gesessen haben, für ihre rege Aktivität herzlich danken und übergebe damit an Herrn Blome.

Zusammenfassung und Abschluss

H. Blome, Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

Die Vorträge und die lebhaften Diskussionen haben die Komplexität des Themas deutlich gezeigt. Durch den intensiven Austausch bei dieser Tagung konnte das Wissen über Cadmium verbessert werden. Trotz der epidemiologischen Studien, der Meta-Analyse und der Saxoniastudie ist es bis heute nicht eindeutig geklärt, ob Cadmium wirklich ein humanes Kanzerogen darstellt und wie es auf den Menschen wirkt. Es gibt aber die beiden derzeit interessantesten Studien von Herrn Stayner und Herrn Sorahan, die durch eine Kooperation neue Erkenntnisse liefern könnten. Die Studie von Herrn Stayner bietet den Vorteil eines langen Follow-ups, die Daten von Herrn Sorahan den Vorteil der stofflichen Differenziertheit. Ziel der wissenschaftlichen Gemeinschaft sollte nun sein, diese Forschungsergebnisse zu kombinieren und ein Netzwerk zu diesem Thema zu initiieren, um eine gemeinsame Erklärung seitens der Epidemiologie zu liefern. Nur durch den stetigen Austausch von Wissenschaft und Praxis kann die „best practice“ für den Umgang mit Cadmium in der Arbeitswelt gefunden werden. Aus diesen Erkenntnissen müssen Maßnahmen für die Prävention und die Regelsetzung in Deutschland abgeleitet werden. Die Forschungsergebnisse sollten daraufhin geprüft werden, ob ein Schwellenwert erkannt werden kann, der als neuer TRK-Wert denkbar wäre. Wichtig für die Zukunft ist auch zu differenzieren, in welcher Form Cadmium auftritt. Es kann einen Unterschied in der Auswirkung machen, ob Cadmium als Staub oder als Rauch vorliegt, da die mechanistischen Vorgänge beim Menschen noch nicht ausreichend erforscht sind. Weiterhin sind die Hinweise auf die Kombinationswirkung von Cadmium und anderen Stoffen, im Besonderen Arsen zu untersuchen. Die vorliegenden Ergebnisse, vor allem der Saxoniastudie sprechen dafür, dass vor allem die Arsenexposition für die Krebsfälle verantwortlich war.

Ziel aller hier Versammelten sollte sein, mit einer entsprechenden Schlussfolgerung die MAK-Kommission im Hinblick auf die Einstufung von Cadmium zu unterstützen. Um diesen Prozess voranzutreiben, soll mit dieser oder einer vielleicht erweiterten Gruppe erneut das Thema zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert werden. Das Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitssicherheit – BIA wird dabei eine koordinierende Funktion übernehmen.

Den Vortragenden, den Diskutanten und dem Auditorium sei gedankt für die anregende Diskussion und die Unterstützung bei dieser Aufgabe.

Anschriften der Autorinnen und Autoren

Arndt, Dr. Volker	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA Alte Heerstrasse 111 53754 Sankt Augustin, Deutschland
Blome, Dr. Helmut	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA Alte Heerstrasse 111 53754 Sankt Augustin, Deutschland
Bochmann, Dr. Frank	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA Alte Heerstrasse 111 53754 Sankt Augustin, Deutschland
Greim, Prof. Dr. Helmut	Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Kennedyallee 40 53175 Bonn, Deutschland
Kentner, Prof. Dr. Michael	Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung (IAS) Steinhäuserstraße 19 76135 Karlsruhe, Deutschland
Naumann, Frau Dr. Christa	Sächsisches Landesinstitut für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Reichsstr. 39 09112 Chemnitz, Deutschland
Ponto, Dipl.-Ing. Klaus	Süddeutsche Metall-BG Abteilung Gesundheitsschutz Wilhelm-Theodor-Römheld-Straße 15 55130 Mainz, Deutschland
Rice, Dr. Jerry M.	International Agency for Research on Cancer (IARC) 150 cours Albert Thomas 69372 Lyon cedex 08, Frankreich
Sorahan, Prof. Dr. Tom	University of Birmingham Institut of Occupational Health Edgbaston Birmingham B15 2TT, Großbritannien
Stayner, Dr. Leslie	National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) 4676 Columbia Parkway Cincinnati, OH 45226, USA

Liste der Teilnehmerinnen und Teilnehmer

Angermaier, Maximilian	Maschinenbau- und Metall-BG Postfach 10 10 15 40001 Düsseldorf Deutschland
Barig, Dr. Axel	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Berger, Dirk	Volkswagen AG 38436 Wolfsburg Deutschland
Beth-Hübner, Dr. Maren	Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie - Bezirksverwaltung Heidelberg - Kurfürsten-Anlage 62 69115 Heidelberg Deutschland
Beyersmann, Professor Detmar	Universität Bremen - BIOCHEMIE - FB2 - NW2 28334 Bremen Deutschland
Blome, Otto	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften - HVBG Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Böckler, Margret	Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektronik Gustav-Heinemann-Ufer 130 50968 Köln Deutschland
Bolm-Audorff, Dr. Ulrich	Hessisches Sozialministerium Dostojenskistraße 4 65187 Wiesbaden Deutschland
Bolt, Professor Hermann M.	Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (IfADo) Ardeystraße 67 44139 Dortmund Deutschland

Brammertz, Dr. Astrid	Institut für Arbeitsmedizin Robert-Koch-Straße 51 48149 Münster Deutschland
Brüske-Hohlfeld, Dr. Irene	GSF-Forschungszentrum Institut für Epidemiologie Ingolstädter Landstraße 1 85764 Neuherberg Deutschland
Dahmann, Dr. Dirk	Institut für Gefahrstoff-Forschung der Bergbau-BG Waldring 97 44789 Bochum Deutschland
Dreller, Dr. Stefan	Berufsgenossenschaftliche Zentrale für Sicherheit und Gesundheit - BGZ Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Ehm, Nicoletta	Institut für Arbeitsmedizin Robert-Koch-Straße 51 48149 Münster Deutschland
Fornoff, Christian	Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie Bezirksverwaltung Heidelberg Postfach 10 14 80 69004 Heidelberg Deutschland
Fox, Dr. Gisela	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Nöldnerstraße 40/42 10317 Berlin Deutschland
Fries, Hans-Georg	Edel- und Unedelmetall-Berufsgenossenschaft Technischer Aufsichtsdienst Vollmoellerstraße 11 70563 Stuttgart Deutschland
Gehrlach, Dr. Eberhard	Edel- und Unedelmetall-Berufsgenossenschaft Technischer Aufsichtsdienst Vollmoellerstraße 11 70563 Stuttgart Deutschland
Gielen, Dr. Hans Günter	Landesamt für Umweltschutz und Gewerbeaufsicht Rheinallee 97-101 55118 Mainz Deutschland

Goebel, Arno	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA Alte Heerstraße 111 53755 Sankt Augustin Deutschland
Grootz, Günter	Friemann & Wolf Meidericher Straße 6 – 8 47058 Duisburg Deutschland
Guldner, Dr. Karlheinz	Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas- Industrie Riemenschneiderstraße 2 97072 Würzburg Deutschland
Hahn, Hartmut	Universität Jena Botzstraße 3 07740 Jena Deutschland
Heger, Dr. Michael	Landesamt für Arbeitssicherheit Immissionsschutz und Gesundheit Malstatter Straße 17 66117 Saarbrücken Deutschland
Heinrich-Ramm, Dr. Regine	Zentralinstitut für Arbeitsmedizin Adolph-Schönfelder-Straße 5 22083 Hamburg Deutschland
Hohmann, Silvia	Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung Halsbrücker-Straße 34 09599 Freiberg Deutschland
Jansing, Dr. Paul-J.	Landesanstalt für Arbeitsschutz NRW Ulenbergstraße 127 – 131 40225 Düsseldorf Deutschland
Jöckel, Professor Karl-Heinz	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie Universitätskliniken Essen Hufelandstraße 55 45122 Essen Deutschland

Kappus, Professor Hermann	Humboldt-Universität, Charité, Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin Deutschland
Kienolt, Ulrich	Maschinenbau- und Metall-BG Postfach 80 50 02 51058 Köln Deutschland
Kleine, Dr. Horst	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA Alte Heerstraße 112 53755 Sankt Augustin Deutschland
Konietzka, Rainer	Umweltbundesamt Postfach 33 00 22 14191 Berlin Deutschland
Kotschy-Lang, Dr. Nicola	BG-Klinik für Berufskrankheiten Lauterbacher Straße 16 08223 Falkenstein Deutschland
Kredel, Dr. Peter	Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie Stolberger Straße 86 50933 Köln Deutschland
Kremers, Dr. Maria	BAD Industriestraße 16 50735 Köln Deutschland
Krutz, Dr. Kristina	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Nöldnerstraße 40/42 10317 Berlin Deutschland
Kujath, Dr. Peter	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Nöldnerstraße 40/42 10317 Berlin Deutschland
Lahr, Fredi	Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft Wilhelm-Theodor-Römheldstraße 15 55130 Mainz Deutschland

Lechtenberg, Dorothee	Wirtschaftsvereinigung Metalle Am Bonneshof 5 40474 Düsseldorf Deutschland
Lindemann, Dr. Harald	Bayer AG Institut für Toxikologie (Geb. 431) Postfach 10 17 09 42096 Wuppertal Deutschland
Lübbe, Jan	Norddeutsche Affinerie AG Hovestrasse 50 20539 Hamburg Deutschland
Mason, Howard	Health & Safety Laboratory Broad Lane Sheffield 33 7HQ USA
Matecki, Claus	Maschinenbau- und Metall-BG Postfach 10 10 15 40001 Düsseldorf Deutschland
Morfeld, Dr. Peter	Institut für Arbeitswissenschaften der RAG Aktiengesellschaft Hülshof 28 44369 Dortmund Deutschland
Moulin, Jean Jacques	Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) Avenue de Bourgogne BP27 54501 Vandoeuvre Cedex Frankreich
Neumann, Dr. Ingrid	Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe Technische Universität München 86350 Freising-Weihenstephan Deutschland
Nies, Dr. Eberhard	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland

Nold, Annette	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Otten, Dr. Heinz	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften - HVBG HA UV-Recht / Berufskrankheiten Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Pappai, Gabriele	Bergbau-Berufsgenossenschaft Berzirksverwaltung Gera Amthorstraße 12 07545 Gera Deutschland
Pappai, Wilfried	Maschinenbau- und Metall-BG Postfach 80 50 02 51058 Köln Deutschland
Perlebach, Dr. Edith	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften - BGZ Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Poppe, Marnix	Holz-Berufsgenossenschaft Kalscheurer Weg 12 50969 Köln Deutschland
Rabente, Thomas	Verwaltungsgemeinschaft Maschinenbau- und Metall-Berufsgenossenschaft und Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft Fachstelle "Gefährliche Arbeitsstoffe" Kreuzstraße 45 40210 Düsseldorf Deutschland
Reinhardt, Ulrike	Edel- und Unedelmetall-Berufsgenossenschaft Technischer Aufsichtsdienst Vollmoellerstraße 11 70563 Stuttgart Deutschland
Rocker, Michael	Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft Wilhelm-Theodor-Römheldstraße 15 55130 Mainz Deutschland

Rottmann, Jürgen	Bau-Berufsgenossenschaft Rheinland und Westfalen Viktoriastraße 21 42095 Wuppertal Deutschland
Schlüter, Professor Gerhard	Bayer AG Institut für Toxikologie Postfach 10 17 09 42096 Wuppertal Deutschland
Schneider, Klaus	Württ. Bau-Berufsgenossenschaft - Technischer Aufsichtsdienst - Friedrich-Gerstlacher-Straße 15 71032 Böblingen Deutschland
Schönle, Dr. Günther	Accumulatorenwerke Hoppecke Carl Zoellner & Sohn GmbH & Co. KG Postfach 11 40 59914 Brilon Deutschland
Schwalb, Dr. Joachim	Großhandels- und Lagerei-Berufsgenossenschaft 68145 Mannheim Deutschland
Seibt, Dr. Annelore	Institut für Arbeits- und Sozialhygiene Stiftung Reichenhainer Straße 34 - 36 09126 Chemnitz Deutschland
Senf, Dr. Ludwig	Berufsgenossenschaft der keramischen und Glas- Industrie Außenstelle Gera Amthorstraße 12 07548 Gera Deutschland
Smola, Dr. Thomas	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit - BIA Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Sonnenschein, Günter	Verwaltungsgemeinschaft Maschinenbau- und Metall-Berufs-genossenschaft und Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft Fachstelle "Gefährliche Arbeitsstoffe" Kreuzstraße 45 40210 Düsseldorf Deutschland

Straif, Dr. Kurt	Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin Domagkstraße 3 48149 Münster Deutschland
Stuhl, Dr. Oskar	Bundesvereinigung der Deutschen Ernährungsindustrie Godesberger Allee 142 - 148 53175 Bonn Deutschland
Szadkowski, Professor Dieter	Universität Hamburg Romintener Weg 58 22844 Norderstedt Deutschland
Triebig, Professor Gerhard	Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin des Universitätsklinikums Hospitalstraße 1 69115 Heidelberg Deutschland
Ullrich, Jens	Süddeutsche Metall-Berufsgenossenschaft Wilhelm-Theodor-Römheldstraße 15 55130 Mainz Deutschland
Ulm, Professor Kurt	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München Ismaninger Straße 22 81675 München Deutschland
Vater, Dr. Ursula	Zentralstelle für Arbeitsschutz Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie Ludwig-Mond-Straße 33 34125 Kassel Deutschland
Velten, Dr. Hans-Joachim	Norddeutsche Affinerie AG Hovestrasse 50 20539 Hamburg Deutschland
Wahrendorf, Professor Jürgen	AG Umwelt-Epidemiologie - Deutsches Krebsforschungszentrum Im Neuenheimer Feld 280 69120 Heidelberg Deutschland

Welzbacher, Dr. Ulrich	Berufsgenossenschaftliche Zentrale für Sicherheit und Gesundheit - BGZ Alte Heerstraße 111 53754 Sankt Augustin Deutschland
Westmeier, Dr. Ingrid	Landesamt für Arbeitsschutz Sachsen-Anhalt Kühnauer Straße 70 06846 Dessau Deutschland
Wirtz, Dr. Claudia	Maschinenbau- und Metall BG Postfach 80 50 02 51058 Köln Deutschland
Wriedt, Henning	Beratungs- und Informationsstelle Arbeit & Gesundheit Schanzenstraße 75 20357 Hamburg Deutschland
Zoubek, Dr. Gerd	Tiefbau-Berufsgenossenschaft Landsberger Straße 309 80687 München Deutschland