

BIA-Report 3/2000

Tetrachlorethen und Krebs

Kritische Überprüfung und Synthese
der epidemiologischen Literatur

Abschlussbericht

für die Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft, Augsburg
1. Mai 2000



HVBG

Hauptverband der
gewerblichen
Berufsgenossenschaften

Institut für angewandte Biometrie und Epidemiologie (IBE) GmbH, 44801 Bochum
vertreten durch Walter Dieckmann, Dipl. rer. soc.

in Zusammenarbeit mit

Applied Epidemiology Inc., Amherst, Massachusetts, USA

Prof. Kenneth A. Mundt, Ph.D., Wissenschaftlicher Leiter

Thomas Birk, Dipl. rer. soc.

Margaret T. Burch, M.S.

Prof. Margaret McDonald, Ph.D.

Prof. Carol Bigelow, Ph.D.

Bochum, Amherst 1. Mai 2000

Herausgeber: Hauptverband der gewerblichen
Berufsgenossenschaften (HVBG)
Alte Heerstraße 111, D – 53754 Sankt Augustin
Telefon: 0 22 41 / 2 31 - 01
Telefax: 0 22 41 / 2 31 - 13 33
Internet: www.hvbg.de
– Oktober 2000 –

Satz und Layout: HVBG, Öffentlichkeitsarbeit

Druck: Druckerei Plump OHG, Rheinbreitbach

ISBN: 3-88383-572-2

ISSN: 0173-0387

Kurzfassung

Tetrachlorethen (Perchlorethylen, Per) wird in der Metallreinigung und -entfettung, in Chemischreinigungen und in der chemischen Industrie als Lösungsmittel eingesetzt.

In epidemiologischen Studien, die Kollektive mit potenzieller Per-Exposition untersuchten (primär Chemischreiniger), wurde für einige spezifische Krebslokalisationen ein erhöhtes Risiko beschrieben. Die Ergebnisse waren jedoch nicht einheitlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde die epidemiologische Literatur zur Fragestellung Kanzerogenität und Per-Exposition umfassend aufgearbeitet. Jede Studie wurde kritisch

überprüft, um jeweils die Qualität von Daten und Methoden zu bestimmen. Die Ergebnisse der relevanten Studien wurden für spezifische Krebslokalisationen einzeln zusammengefasst.

Die zur Verfügung stehende Literatur hat starke methodische Einschränkungen (Expositionsabschätzung und Confounding) und bietet heterogene Ergebnisse. Keine der Studien ist adäquat aussagekräftig und die Gesamtheit der epidemiologischen Hinweise ist nicht dazu geeignet, überzeugend zu demonstrieren, dass irgendein Zusammenhang – ob stark oder schwach – zwischen Per-Exposition und Krebs vorhanden ist.

Abstract

Tetrachloroethene (perchloroethylene, Per) is used for metal cleaning and degreasing, in dry cleanings and as solvent in the chemical industry.

In epidemiology studies, which analysed collectives with potential Per exposure (primarily dry cleaner), increased hazards regarding some specific cancer localisations have been described. However, the findings are not uniform.

In the study in hand, the literature on epidemiology regarding cancer research and Per-exposition issues has been extensively consoli-

dated. Each study has been critically reviewed in order to determine the quality of data and methods respectively. Findings of the relevant studies have been summarized individually for specific cancer localisations.

The available literature shows strong methodical restrictions (exposition assessment and confounding) and provides heterogeneous results. None of the studies is adequately expressive, and the epidemiologic evidence in its entirety is not suitable to convincingly demonstrate that any connection (whether strong or weak) exists between exposure to Per and cancer.

Résumé

Le Tétrachloréthane (perchloréthylène) est utilisé comme solvant dans les nettoyants et dégraissants pour métaux, pour les nettoyages à sec et dans l'industrie chimique.

Dans des études épidémiologiques qui ont examiné des groupes pouvant être exposés au perchloréthylène (principalement nettoyants chimiques primaires), un risque accru est décrit pour certaines localisations spécifiques de cancers. Les résultats ne sont néanmoins pas homogènes.

Dans l'étude suivante, la littérature épidémiologique a été mise à jour de façon compréhensive en ce qui concerne le problème de cancérogénéité et de l'expo-

sition au perchloréthylène. Chaque étude a été soigneusement vérifiée afin de déterminer la qualité des données et des méthodes. Les résultats des études significatives ont été rassemblés séparément pour certaines localisations de cancers.

La littérature existante présente de fortes lacunes au niveau méthodologique (estimation de l'exposition et confusion) et donne des résultats hétérogènes. Aucune des études n'est pertinente et l'ensemble des indications épidémiologiques n'est pas apte à démontrer de façon convaincante qu'il y a un rapport – étroit ou non – entre l'exposition au perchloréthylène et le risque de cancer.

Resumen

El tetracloroetano (percloroetileno, Per) se emplea como disolvente en la limpieza y el desengrase de metales, en la limpieza química y en la industria química.

Los estudios epidemiológicos, que investigan a los colectivos con un potencial de exposición a Per (primordialmente limpiadores químicos), han detectado un riesgo aumentado de cáncer en algunas localizaciones específicas. Los resultados, sin embargo, no ofrecen un aspecto homogéneo.

El presente trabajo ofrece un estudio exhaustivo de la literatura epidemiológica que trata el tema de cancerogenicidad y exposición a Per. Se ha realizado un examen crítico

de todos los estudios para determinar la calidad de los datos y de la metodología. Los resultados de los estudios relevantes se han agrupado según las localizaciones específicas de cáncer.

La literatura disponible sufre de considerables limitaciones en referencia a la metodología (evaluación de la exposición y confounding) y, en consecuencia, los resultados se caracterizan por su heterogeneidad. Ninguno de los estudios tiene una relevancia adecuada, y el conjunto de las referencias epidemiológicas no permite demostrar contundentemente la existencia de alguna relación de mayor o menor importancia entre la exposición a Per y el cáncer.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Danksagung	11
Zusammenfassung	13
Hintergrund und Zielsetzung	13
Methoden der Literaturrecherche	13
Auswahl der Krebslokalisation für die kritische Analyse	14
Kriterien zur Abschätzung der Per-Exposition	16
Ergebnisse	16
Diskussion	19
Summary	21
Background and objective	21
Methods of literature search	21
Selection of cancer sites for critical analysis	22
Criteria for the assessment of PCE exposure	22
Results	24
Discussion	27
1 Einleitung	29
1.1 Hintergrund	29
1.2 Ziele des Projekts	32
1.3 Übersicht über epidemiologische Methoden	33
1.3.1 Kohortenstudien	33
1.3.2 Fall-Kontroll-Studien	34
1.3.3 Studien auf der Basis von Totenscheinen	35

	Seite
1.4	Überblick über Risikoschätzer in der Epidemiologie 36
1.5	Expositionsabschätzung 37
1.6	Bias und Confounding 41
1.7	Grundlagen der Metaanalyse 42
2	Methoden 45
2.1	Identifizierung der Studien 45
2.2	Kritische Überprüfung und Extraktion der Information 47
2.3	Aufbau der analytischen Datenbank 56
2.4	Auswahl der Krebslokalisationen für die kritische Analyse..... 57
2.5	Kriterien für die Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition 59
3	Literaturreview und Ergebnisse 61
3.1	Kohortenstudien 61
3.1.1	Zusammenfassung der Kohortenstudien 66
3.2	Fall-Kontroll-Studien..... 72
3.2.1	Zusammenfassung der Fall-Kontroll-Studien 74
3.3	Studien auf der Basis von Totenscheinen 75
3.3.1	Zusammenfassung der auf Totenscheinen basierenden Studien 92
3.4	Zusammenfassung der kritischen Überprüfung 93

3.5	Zusammenfassung nach Krebslokalisierung	99
3.5.1	Krebs der Mundhöhle und des Rachens (ICD-9 140-149).....	99
3.5.2	Krebs der Speiseröhre (ICD-9 150)	107
3.5.3	Krebs der Leber (ICD-9 155-156)	115
3.5.4	Krebs der Bauchspeicheldrüse (ICD-9 157).....	123
3.5.5	Kehlkopfkrebs (ICD-9 161)	129
3.5.6	Lungenkrebs (ICD-9 162).....	134
3.5.7	Zervixkarzinom/Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane (ICD-9 179-184)	142
3.5.8	Nierenzell-/Nierenkrebs (ICD-9 189.0-189.2).....	146
3.5.9	Blasenkrebs (ICD-9 188, 189.3-189.9).....	158
3.5.10	Andere Krebslokalisierungen	166
3.5.10.1	Magen (ICD-9 151)	166
3.5.10.2	Rektum (ICD-9 154).....	167
3.5.10.3	Haut (ICD-9 172, 173).....	168
3.5.10.4	Brust (ICD-9 174-175)	169
3.5.10.5	Corpus Uteri (ICD-9 179, 181, 182).....	169
3.5.10.6	Prostata (ICD-9 185)	170
3.5.10.7	Gehirn und Nervensystem (ICD-9 191, 192)	170
3.5.10.8	Lymphatisches und Hämatopoetisches System (ICD-9 200-208).....	171
4	Diskussion und Schlussfolgerungen	173
4.1	Grenzen der verfügbaren Literatur.....	173
4.1.1	Expositionsabschätzung.....	173

	Seite
4.1.2	Geringe Anzahl von Studienteilnehmern 174
4.1.3	Unterteilung der Literatur nach Krebslokalisationen 174
4.1.4	Überschneidung von Studien und Aktualisierungen von vorherigen Berichten 175
4.1.5	Sozialer Kontext und Confounding 175
4.2	Hauptergebnisse der kritischen Überprüfung..... 176
5	Glossar 181
6	Literatur 187
 Anhang	
Anlage A:	Verzeichnis der Tabellen 201
Anlage B:	Verzeichnis der Abbildungen..... 205
Anlage C:	Für die Literaturrecherche verwendete Datenbanken 207
Anlage D:	Screeninginstrument..... 209
Anlage E:	Struktur der Datenbank 217
Anlage F:	Ergänzende Expositionsinformationen der Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft und der Verwaltungsgemeinschaft Maschinenbau- und Metall-Berufsgenossenschaft und Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft 219

Danksagung

Das Projektteam dankt der Arbeitsgemeinschaft der Metall-Berufsgenossenschaften, der Arbeitsgemeinschaft der Berufsgenossenschaften der Bauwirtschaft, der Berufsgenossenschaft der Straßen-, U-Bahnen und Eisenbahnen, der Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, der Forschung Textilreinigung e.V. und der Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft für die finanzielle Unterstützung dieses Projektes.

Für die konstruktive Diskussion und die vielen Hinweise, speziell zu Fragen der Exposition und zur Bildung von Untergruppen, die wir im Rahmen unserer Treffen erhalten haben, wollen wir allen Mitgliedern des beratenden Arbeitskreises danken:

Herrn Prof. Dr. *Szadkowski*, Ordinariat für Arbeitsmedizin, Hamburg, und den Vertretern folgender Institute und Berufsgenossenschaften: Berufsgenossenschaftliches Institut

für Arbeitssicherheit – BIA, Forschungsinstitut Hohenstein, wfk-Forschungsinstitut für Reinigungstechnologie e.V. Krefeld, Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik, Maschinenbau- und Metall-Berufsgenossenschaft, Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft, speziell für die Vorbereitung und Leitung der Sitzungen sowie für die Betreuung des Forschungsprojektes.

Wir bedanken uns ebenfalls bei Herrn Dr. *Bochmann* und Frau *Nold* vom Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitssicherheit – BIA für die Begleitung unserer Arbeit und die Unterstützung während der Durchführung des Projektes.

Wir sind Frau *Susanne May*, Frau Professor *Annette Bucher* und Herrn *Axel Hildebrandt* für die Unterstützung bei der Übersetzung und bei redaktionellen Fragen zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Der Chlorkohlenwasserstoff (CKW) Tetrachlorethen (Synonyme: Tetrachlorethen, Perchlorethylen, Per) ist ein unbrennbares Lösungsmittel. Die kommerzielle Anwendung erfolgt in der Metallreinigung und -entfettung, als Lösungsmittel in Chemischreinigungen sowie in der chemischen Industrie.

Bei Inhalation von Per wurden neurologische Wirkungen, Leber- oder Nierenschäden beim Menschen beschrieben.

In einigen Tierversuchen wurde bei oraler bzw. inhalativer Exposition ein erhöhtes Krebsrisiko gefunden. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist jedoch fraglich. Die EU-Kommission hat Per in die Kategorie K 3 eingestuft.

In epidemiologischen Studien wurde für einige Krebslokalisationen ein erhöhtes Risiko beschrieben bei Kollektiven, bei denen eine Per-Exposition angenommen wurde. Die Ergebnisse waren jedoch nicht einheitlich. Die untersuchten Kollektive stammten überwiegend aus Nordamerika. Dabei wurden hauptsächlich Kollektive betrachtet, die Chemischreiniger einschlossen.

Das Ziel dieses Projektes war die kritische Beurteilung der epidemiologischen Literatur über einen möglichen Zusammenhang zwi-

schen Per-Exposition und spezifischen Krebserkrankungen. Dazu erfolgte eine Zusammenfassung der relevanten Informationen aus den veröffentlichten Studien.

Die Zielsetzung beinhaltete

1. eine umfassende Recherche der epidemiologischen Literatur zur Fragestellung Kanzerogenität und Per-Exposition,
2. eine kritische Überprüfung jeder Studie, um die Qualität von Daten und Methoden zu bestimmen,
3. eine metaanalytische Synthese, um die epidemiologische Evidenz jeder Krebslokalisation zu erfassen.

Methoden der Literaturrecherche

In einer umfassenden Literaturrecherche wurde ein mehrstufiges Such- und Selektionsverfahren eingesetzt. Berücksichtigt wurden unterschiedliche Informationsquellen: Allgemein zugängliche wissenschaftliche Literatur (z.B. MEDLINE), andere spezialisierte Datenbanken und die Literaturangaben aus bereits veröffentlichten Übersichtsarbeiten zu Per, organischen Lösungsmitteln, Chemischreinigungen und spezifischen Krebslokalisationen. Alle Recherchen verwendeten die Begriffe „Tetrachlorethen,

laundry/dry cleaning und degreasing“ einschließlich aller Synonyme. Recherchen nach anderen relevanten Berufen, Industrien oder Autoren wurden ebenfalls durchgeführt. Die Literaturrecherche wurde bis Mitte 1999 regelmäßig aktualisiert, um die Vollständigkeit des Literaturbestandes sicherzustellen.

Gefunden wurden insgesamt 81 Veröffentlichungen, die zwischen 1963 und 1999 publiziert wurden. Jede Veröffentlichung wurde von mindestens zwei Epidemiologen unabhängig begutachtet. Für diese kritische Überprüfung der Studien wurde innerhalb des Projektes eine Datenbank entwickelt, in die die Ergebnisse der Überprüfung mit Hilfe von Schlüsselementen eingegeben wurden. Die grundsätzliche Strategie war, so viele Studien wie möglich einzuschließen.

45 der gefundenen 81 Veröffentlichungen wurden in die weitere Analyse eingeschlossen. Es handelt sich dabei um 10 Kohortenstudien, 26 Fall-Kontroll-Studien und 9 Totenschein-basierte Studien.

Kriterien für den Ausschluss von Publikationen waren:

- ❑ Es gab mehrere Veröffentlichungen über die gleiche Studienpopulation: Nur die aktuellste Veröffentlichung wurde in die Analyse aufgenommen.
- ❑ Die einzelnen Studien waren Teil einer multizentrischen Studie, die

bereits in die Analyse aufgenommen wurde.

- ❑ Es wurden keine Risikoschätzer berechnet, da es keine exponierten Fälle gab.
- ❑ Die Wahrscheinlichkeit irgendeiner „wesentlichen“ Per-Exposition war gering, undefiniert oder konnte in der Studienpopulation nicht bestimmt werden.

Auswahl der Krebslokalisierung für die kritische Analyse

Jede Krebslokalisierung wurde einzeln bewertet. Für einige Lokalisierungen (z.B. Auge, Knochen, Schilddrüse) lagen zu wenig Ergebnisse vor, um einen Zusammenhang zwischen einer Per-Exposition und der jeweiligen Krebslokalisierung kritisch überprüfen zu können. Die Krebslokalisierungen, bei denen der Großteil der Ergebnisse nur von Totenschein-basierten Studien stammte, wurden nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden schließlich 17 Lokalisationen kritisch überprüft (siehe Tabelle I).

Neun dieser Krebslokalisierungen konnten nach der kritischen Überprüfung für eine Synthese ausgewählt werden. Lokalisationen für die Zusammenfassung wurden ausgewählt nach der Anzahl der vorhandenen Studien und danach, ob diese Lokalisation (z.B. Nierenzellkarzinom) in der epidemio-

Tabelle 1:
Überprüfte Krebslokalisationen nach der International Classification of Diseases (ICD)

ICD-9	Lokalisation	Anzahl der Veröffentlichungen	Art der Analyse
140-149	Mundhöhle und Rachen	8	Detailliert
150	Speiseröhre	8	Detailliert
151	Magen	8	Kurzform
154	Rektum	8	Kurzform
155-156	Leber	16	Detailliert
157	Bauchspeicheldrüse	10	Detailliert
161	Kehlkopf	6	Detailliert
162	Lunge	14	Detailliert
172-173	Haut	9	Kurzform
174-175	Brust	8	Kurzform
180 (179-184)	Zervix Uteri (weibliche Geschlechtsorgane)	8	Detailliert
179, 181, 182	Corpus Uteri	6	Kurzform
185	Prostata	10	Kurzform
188, 189.3- 189.9	Harnblase	16	Detailliert
189.0- 189.2	Niere	16	Detailliert
191-192	Gehirn und Nervensystem	5	Kurzform
200-208	Lymphatisches und hämatopoetisches Gewebe	6*)	Kurzform

*) hinzu kommen weitere Studien, die für spezielle Leukämietypen Ergebnisse berichten

logischen Literatur und der allgemeinen Diskussion viel Resonanz erlangt hatte.

Die anderen acht Krebslokalisationen wurden ebenfalls kritisch überprüft. Diese Überprüfung erfolgte nur in Kurzanalysen, da zu wenig Studien für eine Zusammenfassung vorlagen oder die vorliegenden Studien keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko ergaben (beispielsweise bei Brustkrebs).

Kriterien zur Abschätzung der Per-Exposition

Die meisten einbezogenen Studien haben eine Per-Exposition mit Hilfe von Ersatzmaßen (z.B. Berufsbezeichnungen oder Tätigkeits-schlüssel) abgeschätzt. Hier fehlen spezifische Informationen über Substanzen, gegen die ein Beschäftigter exponiert war.

Eine Per-Exposition wurde mithilfe folgender Expositions-kategorien abgeschätzt:

1. Per-Exposition wahrscheinlich
2. Misch-Exposition – wahrscheinliche Per-Exposition
3. Misch-Exposition – mögliche Per-Exposition
4. Per-Exposition unwahrscheinlich

Ergebnisse

Im geprüften Literaturbestand zeigten sich schwerwiegende Defizite:

- ❑ das Fehlen adäquater Expositionsangaben
- ❑ eine zu kleine Anzahl von beobachteten Erkrankungs- oder Todesfällen (speziell unter möglicherweise exponierten Personen)
- ❑ die mangelnde Berücksichtigung weiterer potenzieller Risikofaktoren

Die meisten Studienpopulationen setzten sich aus verschiedenen exponierten Berufsgruppen (Reiniger und Wäscher) zusammen, teilweise bestand eine Exposition gegenüber weiteren Lösungsmitteln. Eine Beurteilung der Per-Exposition war daher oft nicht möglich. Keine Studie konnte eine für die Zusammenfassung verwertbare Expositionsabschätzung für Per liefern.

Die Mehrzahl der Studien basierte auf Ersatzmaßen für Expositionen, die den Einschluss einer beträchtlichen Anzahl nicht oder misch-exponierter Personen erlauben. Diese Ersatzmaße waren z.B. „jemals“ versus „nie“ in Chemischreinigungen beschäftigt oder Angaben über Beruf und Tätigkeit der Studienteilnehmer. Die Qualität der Expositionsab-

schätzung bestimmt auch die Validität der Studienergebnisse. Eine fehlerhafte Klassifikation in die Kategorien „exponiert“ und „nicht-exponiert“ hat starke Auswirkungen auf die Risikoschätzung und kann zu falschen Schlussfolgerungen führen.

Zwei amerikanische Kohortenstudien bei Chemischreinigern (*Blair, 1990; Ruder, 1994*) beschrieben zwar die Exposition, konnten aber Confounder und Bias-Faktoren nicht berücksichtigen und hatten oft eine zu geringe Anzahl von beobachteten Todesfällen, um zuverlässige Risikoschätzer zu liefern.

Fall-Kontroll-Studien sind gut geeignet, um Störvariablen zu berücksichtigen. Viele der vorliegenden Fall-Kontroll-Studien waren jedoch bevölkerungsbasiert, was zu einer zu geringen Anzahl von Exponierten bei den Erkrankten und den Nicht-Erkrankten führte. Somit konnten auch hier, trotz zum Teil besserer Informationen zur Exposition, keine zuverlässigen Risikoschätzungen ermittelt werden.

Der hier zur Verfügung stehende Bestand an Veröffentlichungen zu Per war qualitativ sehr schwach. Dies erschwert den Prozess einer kritischen Überprüfung und Synthese.

In den Studien, in denen ein Risikoschätzer für eine spezifische Krebslokalisierung ermittelt wurde, blieb unklar, ob dieser Zusammenhang ein realer war bzw. ein Methodenartefakt oder nur ein Zufallsergebnis. Daher wurde darauf verzichtet, quantitative Zusam-

menfassungen für spezifische Krebslokalisationen zu berechnen.

Eine Synthese der Literatur erfolgte qualitativ für jede der neun Krebslokalisationen. Tabelle II (siehe Seite 18) gibt eine Übersicht über Krebslokalisationen und Schlussfolgerungen.

Grundlage für diese Schlussfolgerungen sind die aktuell vorliegenden epidemiologischen Ergebnisse.

Ein Zusammenhang zwischen Per-Exposition und Krebs der Mundhöhle, des Rachens, der Leber, der Bauchspeicheldrüse und des Gebärmutterhalses wurde als unwahrscheinlich betrachtet. Diese Schlussfolgerung würde sich wahrscheinlich auch dann nicht ändern, wenn die verfügbaren Studien bessere Informationen zur Exposition gehabt oder weitere mögliche Risikofaktoren berücksichtigt hätten.

Ein Zusammenhang zwischen Krebs der Mundhöhle und des Rachens und Per-Exposition konnte durch die vorhandenen epidemiologischen Ergebnisse nicht bestätigt werden: Hierbei fehlte die Berücksichtigung der Hauptrisikofaktoren „Rauchen“ und „Alkoholkonsum“. Beobachtete Risikoerhöhen für Leberkrebs ließen sich auch eher durch weitere Faktoren erklären, da hier keine Risikoerhöhen in den Untergruppen auftraten, die am wahrscheinlichsten perexponiert waren. Somit erscheint aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Ergebnisse ein

Zusammenfassung

Tabelle II:
Zusammenfassung der Ergebnisse für Per-Exposition und Krebs

Lokalisation	Schlussfolgerung	
	starker Zusammenhang	schwacher Zusammenhang
Mundhöhle und Rachen	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Speiseröhre	unwahrscheinlich	keine Aussage möglich
Leber	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Bauchspeicheldrüse	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Kehlkopf	keine Aussage möglich	keine Aussage möglich
Lunge	unwahrscheinlich	keine Aussage möglich
Gebärmutterhals	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Niere	unwahrscheinlich	keine Aussage möglich
Blase	keine Aussage möglich	keine Aussage möglich

Zusammenhang als nicht wahrscheinlich. Die Ergebnisse der Veröffentlichungen zu Bauchspeicheldrüsenkrebs waren heterogen, doch zeigten sich hier in den am wahrscheinlichsten perexponierten Gruppen keine Risikoerhöhungen.

Ebenfalls heterogen waren die Ergebnisse zu Gebärmutterhalskrebs. Auch hier fehlte die Kontrolle von Confounding- und Biasfaktoren. Für Speiseröhren-, Lungen- und Nierenkrebs

sind starke Zusammenhänge unwahrscheinlich. Zu schwachen Zusammenhängen sind aufgrund methodischer Schwierigkeiten (Expositionserfassung, fehlende Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren) Aussagen nicht möglich.

Die Studien zu Speiseröhrenkrebs und Lungenkrebs weisen eine leichte Risikoerhöhung auf. Insgesamt wurden für Speiseröhrenkrebs die Ergebnisse der Studien als unzureichend

für eine Absicherung einer Risikoerhöhung bei Per-Exposition betrachtet. Aufgrund der Ausprägung der beobachteten Effekte erscheint ein starker Zusammenhang jedoch unwahrscheinlich.

Ebenso wurden für Lungenkrebs geringe Risikoerhöhungen gefunden. Diese sind aber wahrscheinlich eher auf das Rauchen als auf eine mögliche Per-Exposition zurückführbar.

Die Ergebnisse der Studien zu Nierenkrebs waren heterogen und somit sind keine Schlussfolgerungen möglich. Aufgrund der Ausprägung der beobachteten Effekte erscheint ein starker Zusammenhang jedoch unwahrscheinlich. Hinsichtlich schwacher Zusammenhänge können keine Aussagen gemacht werden.

Für Kehlkopf- und Blasenkrebs sind keine Schlussfolgerungen möglich.

Die Ergebnisse der Studien zum Kehlkopfkrebs basierten auf zu wenig Fällen, die Expositionsermittlung war unzureichend und weitere Risikofaktoren wurden nicht angemessen berücksichtigt.

Die Studienergebnisse zu Blasenkrebs zeigten in den meisten Studien Risikoerhöhungen für die gesamte Studienpopulation. Diese Erhöhungen waren jedoch bis auf eine Ausnahme nicht signifikant. Darüber hinaus

wurde eine Risikoerhöhung nicht in der Untergruppe festgestellt, die am wahrscheinlichsten perexponiert war. Somit ist es zweifelhaft, dass die beobachteten Risikoerhöhungen durch Per-Exposition verursacht wurden. Darüber hinaus besteht hier auch das Problem einer unzureichenden Expositionsermittlung und der fehlenden Berücksichtigung der Effekte des Rauchens.

Die Kurzanalysen (vgl. Tabelle I) belegen keinen Zusammenhang zwischen Per-Exposition und den entsprechenden Krebslokalisationen.

Diskussion

Eine quantitative statistische Zusammenfassung in Form einer Metaanalyse wurde als nicht sinnvoll betrachtet und nicht durchgeführt. Die zur Verfügung stehende Literatur hat starke methodische Einschränkungen (Exposition und Confounding) und bietet so heterogene Ergebnisse, dass statistisch-quantitative Zusammenfassungen keine validen Schätzer erzeugen würden.

Eine umfangreiche Überprüfung der Veröffentlichungen und der Versuch, die Ergebnisse der relevanten Studien für jede Krebslokalisation zusammenzufassen, zeigte heterogene Ergebnisse. Dies ist ein grundsätzliches Merkmal, das auf einen großen Teil

der epidemiologischen Veröffentlichungen zu Krebs zutrifft.

Nach unserem Eindruck wurden in der Literaturrecherche vollständig die veröffentlichten epidemiologischen Studien erfasst. Einige dieser Studien können einen begrenzten Beitrag zum Verständnis des Einflusses der Per-Exposition bei der Entstehung von Krebs leisten. Jedoch ist keine dieser Studien adäquat aussagekräftig und die Gesamtheit der epidemiologischen Hinweise ist nicht dazu geeignet, überzeugend zu demonstrieren, dass irgendein Zusammenhang – ob stark oder schwach – zwischen Per-Exposition und Krebs vorhanden ist. Somit kann die Schluss-

folgerung, „eine berufliche Exposition gegenüber Per ist ein Risikofaktor für Krebs einer spezifischen Lokalisation“, durch die vorhandenen epidemiologischen Studien nicht abgesichert werden.

Zusätzliche Forschung sollte in Betracht gezogen werden, die die bestehenden Ergebnisse besser statistisch absichern kann, da in den Ländern, in denen bisher Studien durchgeführt wurden und weiter durchgeführt werden, eine berufliche Per-Exposition aufgrund gesetzlicher Bestimmungen gering ist. Ob noch ausreichend große Kollektive mit einer höheren Per-Exposition existieren und beobachtet werden können, ist jedoch zweifelhaft.

Summary

Background and objective

The chlorinated hydrocarbon tetrachloroethene (synonyms: tetrachloroethene, perchloroethylene, PCE) is a non-flammable solvent. The commercial application is in metal cleaning and degreasing, as a solvent in the dry-cleaning industry and in the chemical industry. In the case of inhalation of PCE neurological effects, damage to the liver or the kidney have been described in humans. In some animal experiments in the case of oral exposure or by inhalation an increased cancer risk was found. However the relevance of these results for humans is questionable. The European Commission has classified PCE in the category K 3.

For some cancer sites an increased risk has been described in epidemiological studies for populations assumed to be exposed to PCE . However the results were inconsistent. The studied populations were predominately from North America. Mostly populations which were investigated included dry cleaners.

The primary goal of this project was to critically assess the epidemiological literature on the possible relationship between PCE and specific cancers. For this purpose a summary of the relevant information from the published studies was made. Specific objectives included:

1. comprehensive searches of the epidemiological literature addressing the possible carcinogenicity of PCE exposure,
2. critical review of each study to determine the quality of data and methods,
3. meta-analytic synthesis, to record the epidemiological evidence for each cancer site.

Methods of literature search

In a comprehensive search of the literature a multistage search and selection procedure was employed. Various information sources were considered: generally accessible scientific literature (e.g. MEDLINE), other specialized databases and references from previously published reviews concerning "PCE", "organic solvents", the "dry-cleaning industry" or specific cancer locations. All database searches used the following terms : "Tetrachloroethene", "Laundry/dry cleaning" and "Degreasing" including all synonyms. Searches for other relevant occupations, industries or authors were also conducted. Finally, regular updates of the literature searches were done through the middle of 1999 to ensure a complete body of literature.

In total, 81 publications published between 1963 and 1999 were identified. Each

paper was reviewed independently by at least two epidemiologists. For this critical review of the studies a database was developed within this project and the results of the review were entered using key elements.

The overall strategy was to include as many studies as possible.

45 of the 81 studies were included in further analyses. There were ten cohort studies, 26 case control studies and nine death certificate studies.

Criteria for the exclusion of publications were as follows:

- ❑ there were multiple reports on the same study population: only the most recent report was included in the analyses,
- ❑ a single study was part of a multi-center study which was included in the analyses,
- ❑ no risk estimate was presented as there were no exposed cases,
- ❑ the probability of any substantial PCE exposure was low, undefined or could not be determined for the study population.

Selection of cancer sites for critical analysis

Every cancer site was individually assessed. For some sites (bone, eye, thyroid) too few results were available to critically review the

association between PCE exposure and the given cancer site. Those cancer sites, where the bulk of the results came from death certificate studies only, were not considered.

17 cancer sites in all were critically reviewed (see Table I).

Subsequently, nine of these cancer sites were selected after a detailed critical review for synthesis. Sites for the summary were selected according to the number of available studies and if these sites (e.g. renal cell carcinoma) have garnered much response within the epidemiological literature and general discussion.

The eight remaining cancer sites were also critically reviewed. This review was only made in the form of brief analysis because there were too few studies for a summarization or the available studies showed no allusions to an increased cancer risk (e.g. breast cancer).

Criteria for the assessment of PCE exposure

Most of the studies included assessed PCE exposure using surrogate measures (such as job titles or occupational codes). Specific information regarding agents to which employees were exposed are missing.

PCE exposure was assessed using the following criteria:

Table I:
Reviewed cancer sites according to the International Classification of Diseases (ICD)

ICD-9	Site	Number of Publications	Type of Analysis
140-149	Buccal Cavity & Pharynx	8	detailed
150	Esophagus	8	detailed
151	Stomach	8	brief
154	Rectum	8	brief
155-156	Liver	16	detailed
157	Pancreas	10	detailed
161	Larynx	6	detailed
162	Lung	14	detailed
172-173	Skin	9	brief
174-175	Breast	8	brief
180 (179-184)	Cervix uteri (Female Genitals)	8	detailed
179, 181, 182	Corpus uteri	6	brief
185	Prostate	10	brief
188,189.3- 189.9	Bladder	16	detailed
189.0-189.2	Kidney	16	detailed
191-192	Brain and other Nervous System	5	brief
200-208	Lymphatic/hematopoietic System	6*)	brief

*) further studies report results for specific types of leukemia

Summary

1. PCE exposure likely
2. Mixed exposures – PCE likely
3. Mixed exposures – PCE possible
4. PCE exposure unlikely.

Results

The reviewed body of literature showed serious deficits:

- ❑ the absence of adequate exposure information,
- ❑ too small numbers of observed cases/deaths (especially among possibly exposed persons),
- ❑ the lack of consideration of further potential risk factors.

Most study populations consisted of occupational groups with different exposures (dry cleaners and launderers), sometimes including exposure to other solvents. Therefore an assessment of PCE exposure often was not possible. No study was able to provide an assessment of the exposure to PCE usable for the summary.

The majority of studies relied upon surrogate measures of exposure, allowing the inclusion

of a substantial number of persons with no or mixed exposures. Surrogates of exposure included e.g. “ever” versus “never” having worked in dry cleaning or information to occupation and job of study participants. The quality of exposure assessment also determines the validity of the study results. An inaccurate classification of study subjects into exposed and non-exposed categories has a profound impact on the estimate and can lead to erroneous conclusions.

Two American cohort studies of dry cleaners (*Blair, 1990; Ruder, 1994*) described exposure, but were not able to control for important confounders and bias factors and often had too few observed numbers of deaths to generate reliable estimates of risk.

Case-control studies usually are well-suited for the control of confounding. Many available case-control studies were population-based which led to a too small number of exposed persons under the diseased and non diseased. Therefore this precludes also here the ascertainment of reliable risk estimates, despite partially better exposure information. The available body of published papers on PCE was qualitatively very weak, making the critical review and synthesis process more difficult.

Among studies providing estimates on any specific cancer site or type, it was not clear

whether the association was a real one or an artifact or simply a random result. Therefore no quantitative summarizations for the specific cancer sites were calculated.

A synthesis of the literature was conducted on a qualitative level for all nine cancer sites. Table II shows an overview of cancer sites and conclusions.

These conclusions are based on the actual available epidemiological results.

An association between PCE and cancers of the buccal cavity and pharynx, liver, pancreas and cervix was considered unlikely. These conclusions likely would not change even if the available studies had better exposure information or considered additional possible risk factors.

An association between cancer of the buccal cavity and pharynx and PCE could not be confirmed by the available epidemiological results: control for the main risk factors "smok-

Table II:
Summary of results for PCE-Exposure and Cancer

Cancer Site	Conclusion	
	strong association	weak association
Buccal Cavity / Pharynx	unlikely	unlikely
Esophagus	unlikely	no statement possible
Liver	unlikely	unlikely
Pancreas	unlikely	unlikely
Larynx	no statement possible	no statement possible
Lung	unlikely	no statement possible
Cervix	unlikely	unlikely
Kidney	unlikely	no statement possible
Bladder	no statement possible	no statement possible

ing" and "alcohol consumption" was missing. Excess liver cancers observed were also more likely explained by factors other than PCE because no excesses were observed in subgroups with the greatest probability of PCE exposure. Therefore an association seems unlikely based on the available epidemiological results. The results of the publications concerning pancreatic cancer were heterogeneous, but there were no increases in risk among those subgroups most likely exposed to PCE. The results concerning cervical cancer were also heterogeneous. There is also a lack of control for confounding factors and bias is likely.

For esophageal, lung and kidney cancer strong associations are unlikely. No statements concerning weak associations are possible due to methodological problems (exposure assessment, failure to consider other risk factors).

The studies of esophageal and lung cancer observed a slight increase in risk. Overall, the results of the studies concerning esophageal cancer were considered inadequate for a firm confirmation of an increased risk in case of PCE exposure. However because of the magnitude of the observed effects a strong association seems unlikely.

Also for lung cancer slight increases in risk were observed. These are more likely due to

smoking than due to a possible PCE exposure.

The results of the studies concerning renal cell cancer were heterogeneous and therefore no conclusion is possible. However because of the magnitude of the observed effects a strong association seems unlikely. With regard to weak associations no statements are possible.

Conclusions are not possible for laryngeal and bladder cancer.

The results of the studies of laryngeal cancer are based on too few cases, information on exposure was limited and other risk factors were not adequately considered.

The study results concerning bladder cancer showed in most studies increased risks for the whole study population. However these increases were not significant with one exception. Furthermore no increase in risk was observed in the subgroup most likely exposed to PCE. Therefore it is doubtful that the observed increases in risk are due to PCE exposure. Furthermore the problems of imprecise exposure measures and the lack of control for the effect of smoking remain.

The brief analyses (see table I) yielded no convincing relationships between PCE and the respective cancer sites.

Discussion

A quantitative statistical summarization in the form of a meta-analysis was not considered meaningful, and was not conducted. The available literature has strong methodological restrictions (exposure, confounding) and provides such heterogeneous results that statistical quantitative summarizations would not generate valid estimates.

The extensive review of the publications and the efforts to synthesize the results of the relevant studies on each cancer outcome showed heterogeneous results. This is a basic characteristic that plagues much of the recent cancer epidemiological literature.

From our impression the publications of epidemiological studies were included completely in the literature search. Some of these

studies make a limited contribution to the understanding of the role of PCE exposure as a risk factor for cancer. However none of the studies is adequately strong nor is the body of epidemiological evidence adequate to demonstrate convincingly that any association – strong or weak – is present between PCE and cancer. Therefore the conclusion "occupational exposure to PCE is a risk factor for cancer of any specific site" cannot be supported from the available epidemiological studies.

Additional research should be considered which is able to statistically confirm the available results, because in those countries in which most studies have been and continue to be conducted, occupational PCE exposure is low due to legal regulations. It is doubtful, however, whether adequately large populations with greater PCE exposure exist and can be tracked.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Tetrachlorethen (Tetrachlorethen, Perchloräthylen, Per)¹⁾, ein Chlorkohlenwasserstoff, ist ein unbrennbares Lösungsmittel mit gewerblicher Anwendung als chemisches Zwischenprodukt, als Metallreiniger (Dampfentfettung und Kaltreinigungsprozesse) und als das meistverwandte Lösungsmittel in Chemischreinigungen (International Agency for Research on Cancer (IARC, 1995). Per wird weltweit verwendet. Über die Hälfte der Nachfrage entfiel 1990 auf die Anwendung in der Chemischreinigung durch zirka 75 % der Chemischreiniger. Auf die Metallreinigung entfallen 13 % der weltweiten Verwendung und etwa 23 % auf die Verwendung als chemisches Zwischenprodukt (IARC, 1995). Ende der 80er-Jahre entfielen 20 bis 30 % des Per-Verbrauchs in Deutschland auf Chemischreinigung, 60 bis 70 % auf Metallentfettung und der verbleibende Rest auf andere Industrien (Amt. Mitt. d. Bundesanstalt f. Arbeitsschutz, 1988).

Der erste Chlorkohlenwasserstoff, der in Chemischreinigungen in den 30er- und 40er-Jahren eingesetzt wurde, war Tetrachlorkohlenstoff. Er wurde in den 50er-Jahren durch Per ersetzt. „Stoddard solvent“, ein erdöl-

basiertes Lösungsmittel, wurde in den USA von den späten 20er-Jahren bis etwa 1970 verwendet (IARC, 1995). Von den 60er-Jahren an verwandten 75 % der Chemischreinigungen in den USA Per. Auch in Deutschland wird Per seit den 50er-Jahren in Chemischreinigungen verwendet und ist heute das am häufigsten gebrauchte Lösungsmittel. Neben Per kamen in erster Linie Fluorchlorkohlenwasserstoffe sowie in geringerem Maße weitere Chlorkohlenwasserstoffe (z.B. Trichlorethen) und chlorkohlenwasserstofffreie Lösungsmittel zur Anwendung. Seit Beginn der 90er-Jahre werden in zunehmendem Maße Kohlenwasserstofflösungsmittel²⁾ verwendet (Mitteilung Textil- und Bekleidungs-BG, siehe Anlage F).

Es wird geschätzt, dass in den USA ca. 500 000 Beschäftigte potenziell perexponiert sind. 119 000 bis 278 000 von ihnen sind in Chemischreinigungen beschäftigt (Weiss, 1995; U.S. Environmental Protection Agency [U.S. EPA], 1998)³⁾. Die höchste Exposition besteht beim Bedienen der Chemischreinigungsmaschinen, in erster Linie durch Inhalation, beim Umladeverfahren auch durch Hautkontakt. 1991 verwandten ca. zwei Drittel der geschätzten 28 100 Chemischreinigungen in den USA ein ge-

¹⁾ Im Folgenden wird die Bezeichnung „Per“ verwendet.

²⁾ Isoparaffinische Kohlenwasserstoffe im Bereich C₁₀-C₁₂, sog. KWL

³⁾ Schätzungen für exponierte Beschäftigte außerhalb der USA waren nicht erhältlich.

geschlossenes Verfahren. Die übrigen Betriebe verwendeten ein offenes bzw. Umladeverfahren, bei dem vom Bediener Kleidung von der Reinigungsmaschine zu einem Trockner umgeladen wird und somit das Potenzial für eine Exposition erhöht ist (IARC, 1995). In Deutschland darf Per nach der „Zweiten Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung zur Emissionsbegrenzung von leichtflüchtigen Halogenkohlenwasserstoffen – 2. BImSchV)“ vom 10. Dezember 1990 nur noch in geschlossenen Anlagen verwendet werden.

Eine Veröffentlichung des National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) berichtete 1997 mittlere Luftbelastungen (TWA) für Maschinenführer an geschlossenen Anlagen von 7.8 ppm vs. 19.5 ppm im Umladebetrieb (U.S. EPA, 1998). Expositionsschätzungen variieren entsprechend der Arbeitsaufgabe und dem Verfahren, wobei die höchsten Expositionen unter Maschinenführern gefunden wurden, die in Betrieben, in denen das Umladeverfahren verwandt wird, arbeiten. Der größte Schutz vor Per-Exposition wird von geschlossenen Anlagen mit einem Kohlenstoffabsorber mit einer mittleren Luftbelastung von 1.6 ppm gewährt.

Per wurde zwischen 1976 und 1978 in ca. 100 deutschen Chemischreinigungen

gemessen. Die Exposition des Maschinenführers lag bei geschlossenen Anlagen im Durchschnitt bei 19.3 ppm (zwischen 2 und 290 ppm), im Umladebetrieb bei 31.1 ppm (zwischen 3 und 237 ppm). Bei geschlossenen Anlagen lagen 14 % der Messungen über 50 ppm im Vergleich zu 26 % der Messungen beim Umladebetrieb (Amt. Mitt. d. Bundesanstalt f. Arbeitsschutz, 1988). Rechtliche Änderungen in den 90er-Jahren erforderten die Einführung einer neuen Maschinengeneration und führten zu einer deutlichen Reduktion der Exposition. Während der gesamten 90er-Jahre lagen zwischen 98 % und 100 % der untersuchten Betriebe unter dem zurzeit gültigen Luftgrenzwert nach den Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 900) von 50 ppm und 1997 lagen 97 % aller Messwerte unter 5 ppm (Forschungsinstitut Hohenstein, 1998).

Per-Emissionen von Chemischreinigungen sind in Deutschland ausdrücklich reguliert. Nach der 2. BImSchV §4 (5) dürfen in den Betriebsräumen außerhalb der Chemischreinigungs- und Textilausrüstungsmaschinen keine leichtflüchtigen Halogenkohlenwasserstoffe eingesetzt werden. Die gegenwärtig erlaubte Belastungsgrenze, die von der Occupational Safety and Health Administration (OSHA) in den USA gesetzt wurde, ist 25 ppm (TWA). Dieser Wert entspricht ebenfalls dem Grenzwert, der von der American Conference of Governmental

Industrial Hygienists (ACGIH) empfohlen wird (U.S. Department of Health and Human Services [U.S. DHHS]), 1990; ACGIH, 1998). Der Grenzwert für berufsbedingte Per-Exposition in Deutschland wurde 1993 auf 50 ppm festgesetzt. Finnland, Frankreich, Kanada und Japan haben ebenfalls den Grenzwert auf 50 ppm festgesetzt, während Dänemark den Grenzwert auf ca. 30 ppm (200 mg/m³) bestimmt hat.

Per wirkt bei Inhalation toxisch auf verschiedene menschliche Organsysteme. Neurologische Wirkungen schließen Änderungen im Verhalten und der Koordination wie auch Schädigungen des Zentralnervensystems ein. Leber- und Nierenschäden wurden ebenfalls dokumentiert (Calabrese, 1991; U.S. DHHS, 1997).

Per hat bei einigen Tierversuchen eine karzinogene Wirkung gezeigt (Calabrese, 1991; IARC, 1995). Oral und durch Inhalation gegenüber Per exponierte Mäuse (B6C3F₁) entwickelten Leberkarzinome bzw. Leberkarzinome und -adenome. Ein Rattenstamm (F244/N) entwickelte mononukleare Leukämie und Tubularzellneoplasien der Niere (nur bei männlichen Ratten) (Henschler, 1994). Nicht alle Risikoerhöhungen waren statistisch signifikant und die Exposition produzierte nicht in allen Stämmen von getesteten Ratten Effekte (U.S. DHHS, 1997). Der Stoffwechselprozess, der bei einigen Tier-

arten auftritt, wird nicht beim Menschen gefunden (U.S. DHHS, 1997).

Gegenwärtig bestimmen IARC und die EPA Per als Karzinogen der Gruppe 2A, d.h., dass ausreichend karzinogene Evidenz bei Tieren und beschränkte Evidenz bei Menschen verfügbar ist. Jedoch wird berufliche Exposition durch Chemischreinigung als *möglicherweise* karzinogen bei Menschen betrachtet und deshalb ist eine Gruppe-2B-Kennzeichnung gegeben (IARC, 1995). Die EG-Kommission hat Per als krebserzeugend in die Kategorie K 3 eingestuft („Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zur Besorgnis geben, über die jedoch nicht genügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen“; Anhang 1 der Richtlinie 67/548/EWG).

Epidemiologische Studien haben versucht, die Beziehung zwischen Per-Exposition und Krebs zu untersuchen. Dabei wurden hauptsächlich Populationen betrachtet, die Chemischreiner eingeschlossen. Diese werden als in der Vergangenheit regelmäßig und zum Teil hoch perexponiert betrachtet, jedoch sind wenige einheitliche Befunde zum Vorschein gekommen. Unter den Krebslokalisationen, die laut Literatur mit einer erhöhten Anzahl beobachtet wurden, finden sich Blasen-, Speiseröhren-, Dickdarm-, Nieren (Nierenzell-) und Gebärmutterhalskrebs.

1 Einleitung

Nur wenige Studien haben die Frage von Per-Exposition und Krebs bei anderen beruflichen Kohorten untersucht (wie bei Wartungsarbeitern für Flugzeuge). Diese waren im Allgemeinen gegenüber mehreren Lösungsmitteln exponiert und daher ist eine Abschätzung des spezifischen Risikos, das mit einer alleinigen Exposition gegenüber Per verbunden ist, nicht möglich.

1.2 Ziele des Projekts

Das Hauptziel dieses Projekts war die kritische Beurteilung der epidemiologischen Literatur über den möglichen Zusammenhang zwischen Per und spezifischen Krebslokalisationen durch eine Synthese und Zusammenfassung relevanter Informationen und, wenn möglich, durch die Anwendung quantitativer zusammenfassender und metaanalytischer Techniken. Spezielle Zielsetzungen beinhalteten:

1. eine umfassende Recherche der epidemiologischen Literatur, die die mögliche Karzinogenität von Per untersucht,
2. eine kritische Überprüfung aller Studien, um die Qualität von Daten und Methoden zu bestimmen, und
3. eine Synthese der Evidenz für jede Krebslokalisation.

Zur Synthese der Ergebnisse der kritisch beurteilten Studien wurde eine analytische Datenbank aufgebaut. Relevante Studien stellten die Einzelbeobachtungen (Datenpunkte) dar. Ergebnisse werden für spezifische Krebslokalisationen berichtet.

Diese Beurteilung ist in vier Teile gegliedert. Dieser erste Abschnitt „Einleitung“ soll einen Überblick über Per und seine Verwendung liefern und beschreibt die grundlegenden Methoden epidemiologischer und biostatistischer Untersuchungen. Eingeschlossen sind Übersichten über Studiendesigns, Risikoschätzer und Expositionsabschätzung in der Epidemiologie. Der zweite Abschnitt „Methoden“ beschreibt den Ansatz, der in der Entwicklung der „Occupational-PCE-Cancer“-Datenbank verwendet wurde, sowie die umfassende Überprüfung der Literatur und einen Überblick über die Techniken der Metaanalyse. Der dritte Abschnitt „Literaturreview und Ergebnisse“ enthält Ergebnisse der kritischen Beurteilung der Literatur. Ein Überblick über die wesentlichen Literaturstellen wird, kategorisiert nach Studiendesign, präsentiert. Diesem Überblick folgt eine Diskussion der wichtigsten Ergebnisse für die spezifischen Krebslokalisationen. Die epidemiologische Evidenz, die verfügbar ist, um die Kanzerogenität von Per zu untersuchen, wird auf einer lokalisationsbezogenen Basis beurteilt. Für jede Krebslokalisation wird zumindest eine qualitativ

zusammenfassende Abschätzung des Krebsrisikos präsentiert und erörtert. Der vierte und abschließende Abschnitt „Diskussion und Schlussfolgerungen“ fasst die epidemiologische Evidenz für Per als ein Human-karzinogen auf der Grundlage der kritischen Überprüfung und der Synthese zusammen. Dies schließt sowohl eine Diskussion von kritischen epidemiologischen Fragestellungen, die für die Befunde relevant sind, als auch die Interpretation der aktuellen Analyse ein.

1.3 Übersicht über epidemiologische Methoden

Epidemiologische Studien können allgemein in experimentelle und nicht-experimentelle (Beobachtungs-)Designs klassifiziert werden. Die meisten Studien sind Beobachtungsstudien und schließen Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnitts-Studiendesigns ein. Zusätzliche Ansätze schließen Studien, die auf Informationen von Totenscheinen basieren, und ökologische Studien ein, bei denen die Einheit der Analyse eine Population im Gegensatz zu Personen ist. Die epidemiologische Literatur zu Per und Krebs besteht aus veröffentlichten Studien, die Kohorten-, Fall-Kontroll- und Totenscheinbasierte Designs verwenden. Jedes dieser Designs wird im Folgenden kurz beschrieben.

1.3.1 Kohortenstudien

Kohortenstudien folgen Gruppen von Personen über die Zeit, stratifiziert nach Exposition, um eine Vielfalt von Krankheiten zu beobachten, normalerweise Krankheiten, die nicht selten sind. Personen in einer Kohortenstudie sind in Bezug auf die Exposition gegenüber einem spezifizierten Risikofaktor ausgewählt.

Insgesamt werden Kohortenstudien im Allgemeinen als die im Design stärksten betrachtet, da das geschätzte Risiko direkt berechnet werden kann (Relatives Risiko), eine klare zeitliche Abfolge von Exposition und Krankheit gegeben ist, viele Krankheiten beobachtet werden können und eine genauere Expositionsabschätzung auf individuellem Niveau für die exponierten Gruppen durchgeführt werden kann. Folglich wird den Ergebnissen einer gut durchgeführten Kohortenstudie mit einer adäquaten Anzahl von interessierenden Krankheitsfällen mehr Gewicht zugemessen als Ergebnissen anderer Studiendesigns.

Andererseits erlauben Kohortenstudien durch ihr Design die Beurteilung eines umfassenden Bereichs von Mortalität oder Krebserkrankungen. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass von Kohortenstudien Ergebnisse für bestimmte Krebslokalisationen oder Todesursachen erzeugt werden, die auf einer äußerst kleinen Anzahl beobachteter Fälle basieren. Diese

können hoch instabil und deshalb möglicherweise irreführend sein.

Weiterhin hat die Art und Weise, wie eine Kohorte zusammengestellt und definiert wird, Auswirkungen auf die Genauigkeit von Expositionsmaßen innerhalb der Studie. Personen können derselben Expositions-kategorie auf der Basis von Tätigkeitsbezeichnungen oder Aufgaben zugeordnet sein, obwohl ihre *tatsächliche* Exposition hinsichtlich Intensität und Dauer der Exposition variieren kann. Eine qualitative Expositionsabschätzung auf der Basis von Tätigkeitsbezeichnungen ist eine *Schätzung* der realen Exposition einer Person. Die wirkliche Exposition kann innerhalb der Expositions-kategorien beträchtlich variieren.

1.3.2 Fall-Kontroll-Studien

Fall-Kontroll-Studien prüfen normalerweise einen oder mehrere angenommene Risikofaktoren auf einen Zusammenhang mit der bestimmten Krankheit. Fälle sind Personen mit einer interessierenden Krankheit oder Todesursache und Kontrollen sind eine repräsentative Stichprobe der nicht erkrankten Population, aus der die Fälle stammen (z.B. Einwohner einer Region, Krankenhauspatienten). Die Prävalenz der interessierenden Risikofaktoren wird zwischen Fällen und Kontrollen gegenübergestellt,

Unterschiede zeigen eine Assoziation an.

Dieses Design wird als kosteneffizient betrachtet, weil der Ausgangspunkt der Studie, Neuerkrankungsfälle z.B. an Krebs, schon aufgetreten ist und auch weil Informationen über mehrere Risikofaktoren, einschließlich potenzieller Confounder, simultan erhoben und geprüft werden können.

Aufgrund des Designs können Fall-Kontroll-Studien Krankenhaus-basiert oder bevölkerungsbasiert sein oder sie können innerhalb einer definierten Kohorte wie einer beruflichen Kohorte „eingebettet“ sein. Während jedes dieser Designs Vorteile hat, liegt die Stärke der „eingebetteten“ Fall-Kontroll-Studie in der Tatsache, dass Fälle und Kontrollen aus derselben definierten Kohorte ausgewählt werden und damit die Möglichkeit der Verzerrung durch Selektion (selection bias) reduziert wird. Weiter ist die Prävalenz der interessierenden Expositionen unter den Kontrollen in „eingebetteten“ Fall-Kontroll-Studien im Allgemeinen höher. Im Gegensatz dazu wählen bevölkerungsbasierte Studien Kontrollen aus einer allgemeinen Bevölkerung, in der die Verteilung der interessierenden Expositionen hoch verdünnt sein kann. Diese Seltenheit der Exposition schwächt die statistische *Power* der Studie, Ergebnisse zu entdecken und kann die Gültigkeit (Validität) der Studie reduzieren.

1.3.3 Studien auf der Basis von Totenscheinen

Totenscheine werden in der Epidemiologie oft verwendet, um das Verhältnis von Todesfällen an einer bestimmten Ursache unter allen Todesfällen innerhalb einer exponierten Kohorte zum entsprechenden Verhältnis von Todesfällen in einer nicht-exponierten Gruppe oder einer Bevölkerung zu vergleichen. Das Ergebnis, eine „Proportionate Mortality Ratio“ (PMR), ist ein Maß der Wirkung der Exposition auf eine bestimmte Todesursache (Rothman, 1998). Eine Variation dieses Maßes, bekannt als „Standardized Mortality Odds Ratio“ (SMOR) wird ebenfalls dazu verwendet, Mortalität in Analysen, die auf Totenscheinen basieren, zu vergleichen. Die SMOR ist der Quotient zweier Verhältnisse: das Verhältnis der Anzahl der Todesfälle an einer bestimmten Todesursache zu der Anzahl der Todesfälle an allen anderen Todesursachen unter den Exponierten und das Verhältnis der Anzahl der Todesfälle an einer bestimmten Todesursache zu der Anzahl der Todesfälle an allen anderen Todesursachen unter den Nichtexponierten (Duh, 1984).

Weil der Ansatz der „Proportionate Mortality Study“ keine fortlaufende Beobachtung der Kohortenmitglieder erfordert, liefert er eine einfache Methode, um rohe Beziehungen von Exposition und Krankheit zu untersuchen. Jedoch sind nur wenige oder keine Daten

über zugrunde liegende Risikofaktoren für die Studienpopulation verfügbar, sodass aus diesen Studien hervorgehende Risikoschätzwerte mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Eine weitere Evaluierung und Bestätigung von PMR-Ergebnissen durch andere Studiendesigns ist notwendig. Während einerseits eine erhöhte PMR ein gesteigertes Risiko für eine bestimmte Todesursache darstellen kann, kann andererseits dieser Schätzwert einfach ein Defizit in der Verteilung von Todesfällen an anderen Todesursachen reflektieren. Ein Beispiel hierfür wird als „healthy worker effect“ bezeichnet. Beschäftigte Personen sind i.d.R. gesünder als die Allgemeinbevölkerung und eine für die arbeitende Population beobachtete erhöhte Mortalität (z.B. an Krebs) kann ein starkes Mortalitätsdefizit für andere Todesursachen (z.B. Todesfälle an kardiovaskulären Krankheiten) reflektieren (Hennekens, 1987).

Von den drei oben beschriebenen Ansätzen werden Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien als aussagekräftiger betrachtet und häufig verwendet, um spezifische Hypothesen zu testen. Totenschein-basierte Studien, die PMR-Analysen verwenden, sind normalerweise eher vorbereitende Untersuchungsansätze, die dazu verwandt werden, Hypothesen zu generieren. Dementsprechend haben diese Studien weniger Gewicht in einer Synthese der Evidenz bezüglich spezifischer Zusammenhänge. Bei den Fall-Kontroll-

Studien werden bevölkerungsbasierte Studien als am wenigsten aussagekräftig betrachtet. Diejenigen, die in eine gut definierte Kohorte „eingebettet“ sind, gehören dagegen zu den aussagekräftigsten.

1.4 Überblick über Risikoschätzer in der Epidemiologie

Spezifisch für das Design einer epidemiologischen Studie ist der Risikoschätzwert oder das Maß des Zusammenhangs zwischen Exposition und Krankheit. Das *Relative Risiko* (RR) ist definiert als das Verhältnis des Risikos von Krankheit (oder Tod) unter den Exponierten im Vergleich mit dem Risiko unter den Nichtexponierten. Andere Assoziationsmaße sind von verschiedenen epidemiologischen Studiendesigns abgeleitet. Die *Odds Ratio* (OR) ist definiert als der Quotient des Verhältnisses von exponierten und nicht-exponierten Personen mit der Krankheit und des Verhältnisses von exponierten und nicht-exponierten Personen ohne die Erkrankung (die Vergleichspopulation oder Kontrollen) und wird fast immer in der Analyse von Daten aus Fall-Kontroll-Studien verwandt. Die Odds Ratio ist dem Relativen Risiko angenähert, wenn die Krankheit selten ist. Die *Proportionate Mortality Ratio* (PMR) wurde bereits oben definiert. Die *Standardized Mortality Ratio* (SMR) ist das Verhältnis der Anzahl von beobachteten Todesfällen in der Studienpopulation zur

Anzahl von Todesfällen, die erwartet würden, wenn die Mortalitätsrate in der Studienpopulation die gleiche wäre wie die Mortalitätsrate in einer externen (Referenz-)Population. Die *Standardized Incidence Ratio* (SIR) ist ähnlich, verwendet aber Neuerkrankungsfälle und Neuerkrankungsraten anstatt der Mortalitätsinformation.

Zum Zweck der kritischen Überprüfung und der Synthese von Studienergebnissen wird angenommen, dass alle diese Assoziationsmaße vergleichbar sind, obwohl es sein kann, dass sie technisch nicht äquivalent sind. In der Praxis werden alle als Schätzer des Relativen Risikos betrachtet und in einigen Kontexten (wie wissenschaftlichen Veröffentlichungen – vgl. speziell die medizinische Fachzeitschrift *The Lancet*) werden alle als Relatives Risiko ausgewiesen. In allen Fällen werden die Assoziationsmaße ähnlich interpretiert. Eine Risikoschätzung von 1.0 zeigt an, dass die Mortalitäts- oder Morbiditätsrate in der Studienpopulation die gleiche ist wie die Mortalitäts- oder Morbiditätsrate in der Vergleichspopulation.

Ein Hinweis auf die Genauigkeit eines Risikoschätzwertes ist der Vertrauensbereich (Konfidenzintervall). Ein enges Konfidenzintervall legt eine größere Genauigkeit des Schätzwertes nahe und basiert auf einer größeren Anzahl von beobachteten und erwarteten Ereignissen, also Erkrankungs- oder

Sterbefällen. Umgekehrt zeigen breite Konfidenzintervalle eine geringere Präzision an (und basieren normalerweise auf einer kleinen Anzahl beobachteter und erwarteter Ereignisse). Das Konfidenzintervall repräsentiert einen Bereich von wahrscheinlichen Werten.

1.5 Expositionsabschätzung

Die Expositionsabschätzung, die bei arbeits-epidemiologischen Studien verwendet wird, erstreckt sich von sehr einfachen qualitativen zu hoch quantitativen Maßen.

Die Qualität der Expositionsabschätzung bestimmt direkt die Gültigkeit der Studienergebnisse. Der volle Umfang dieser Tatsache wird jedoch selten erkannt und zahlreiche Studien werden weiterhin mit keiner gültigen direkten Expositions-messung veröffentlicht. Selbst bei einer gegebenen perfekten Expositionsabschätzung auf der Ebene der Studienteilnehmer (was bei den meisten epidemiologischen oder Beobachtungsstudien noch nicht erreichbar ist), kann es sein, dass jeder einzelne Teilnehmer in Bezug auf Stoffwechsel, Ausscheidung, der im Organ verbleibenden Stoffmenge und der Empfindlichkeit der biologischen Reaktion einzigartig ist. Alle diese Aspekte der Dosis-Wirkungsbeziehung werden normalerweise in der epidemiologischen Forschung nicht erfasst.

Häufiger, aber immer noch nicht die Regel, ist die Berücksichtigung der Latenzzeit, der Verzögerung zwischen Exposition und der Äußerung oder dem Erkennen der Krankheit bei einer exponierten Person. Aufgrund des Sachverhalts, dass die meisten Krebserkrankungen einige Jahre bis zu mehreren Jahrzehnten zwischen einer hinreichenden Exposition und der Entdeckung der Krankheit erfordern, muss die Expositionsabschätzung das Niveau der Exposition in der angemessenen Zeitperiode vor der Entdeckung der Krankheit bestimmen. Expositionen, die auftreten, nachdem ein karzinogener Prozess begonnen hat, werden normalerweise als irrelevant betrachtet, es sei denn, sie beeinflussen die Rate der Entwicklung der Krankheit (wie bei einem Tumorpromotor oder -suppressor) oder den Zeitpunkt der Entdeckung (wenn exponierte Personen wahrscheinlicher unter medizinischer Überwachung stehen).

Idealerweise sollte sich eine Expositionsabschätzung der Dosis des Stoffes, die vom Zielgewebe oder Organ aufgenommen wird, so weit, wie es auf der Basis der verfügbaren Daten möglich ist, nähern. Wenn der Indikator für Exposition mehr indirekt wird und sich von der Person entfernt, wird wahrscheinlich eine zunehmende Fehlklassifizierung von Personen in Bezug auf das Expositions-niveau auftreten. Eine Fehlklassifizierung der Exposition kann eine starke Auswirkung auf die Fähigkeit einer Studie

1 Einleitung

haben, gültige Risikoschätzungen abzuleiten.

Deshalb ist es wahrscheinlich, dass Expositionsmaße, die auf einem laufenden biologischen Monitoring von Personen basieren, die genauesten Risikoschätzungen erzeugen. Historisch sind wenige Substanzen biologisch überwacht worden, teils aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit von entsprechenden biologischen Medien (da u.a. einige Verfahren schmerzhaft bzw. unangenehm sind), dem Mangel an analytischen Fähigkeiten, schlechter Compliance der Beschäftigten und hoher Kosten solcher Programme.

Zugänglicher für die epidemiologische Forschung, jedoch noch nicht überall üblich, sind die Ergebnisse der quantitativen Überwachung von Luftkonzentrationen von Stoffen im Atembereich von Personen. Diese Messungen verlangen, dass Personen Probepumpen tragen, die oft hinderlich, unbequem und teuer sind. Geräte für die Arbeitsbereichsüberwachung werden deutlich häufiger verwendet, jedoch normalerweise zur Dokumentation der Einhaltung feststehender Expositionsgrenzen. Die Gültigkeit dieser Maße als Ersatz für Messungen auf individueller Ebene variiert jedoch. Stoffe, die sich rasch und gleichmäßig innerhalb eines Arbeitsbereichs verbreiten, können mit ortsfesten Messsystemen gut gemessen werden (z.B. einige For-

men von Strahlung), während andere Stoffe eine beträchtliche Variabilität zwischen Personen haben können. In diesem Fall kann eine ortsfeste Messung nur das Expositions-niveau am spezifischen Standort, an dem sich das Gerät befindet, reflektieren.

Variabilität in der Exposition kann häufig von keiner dieser Messmethoden erfasst werden, besonders wenn Änderungen innerhalb von Arbeitsschichten auftreten. Langzeitveränderungen können charakterisiert werden, wenn Proben häufig in einem Bereich oder für eine spezifische Person genommen werden.

In der epidemiologischen Forschung erheblich häufiger verwendet, aber von zweifelhafter Gültigkeit besonders für eine Risikoquantifizierung, sind die indirekten Ansätze einer Expositionsabschätzung. Am besseren Ende des Spektrums befindet sich die Kombination von individuellen Arbeitsgeschichten (einschließlich Tätigkeit und Arbeitsbereich) mit Tätigkeits- und bereichsbasierten Expositions-schätzungen, mit Hilfe einer sogenannten „Job-Exposure-Matrix“ oder JEM. Am anderen Ende stehen die am wenigsten genauen Maße der indirekten Expositionsabschätzungen wie die Verwendung der Tätigkeitsbezeichnung, der Zuordnung von „jemals in einem Industriezweig gearbeitet zu haben“ oder der Zuordnung zum „üblichen“ Industriezweig oder Beruf, wie sie auf Totenscheinen v.a. in den USA vorgenommen werden.

Diese Methoden sind, obwohl ungenau, häufig nützlich, um in einem ersten Schritt auf Assoziationen zu prüfen, da sie leicht zu verwenden und ziemlich kostengünstig sind. In den meisten Kontexten sind jedoch definitivere Verfahren der Expositions-schätzung erforderlich, bevor irgendeine gültige Risikoquantifizierung möglich ist. Die einfacheren Ansätze können dabei helfen, diejenigen Bereiche zu identifizieren, für die eine detailliertere und oft kostspieligere Forschung sinnvoll ist.

Zusätzlich kann die Expositionsabschätzung durch das spezifische Studiendesign, das zur Untersuchung eines Zusammenhangs von Exposition und Krankheit gewählt wurde, bestimmt (und begrenzt) werden.

In den hier überprüften Studien wurden Kohorten-, Fall-Kontroll- und Totenscheinbasierte Studiendesigns verwendet, um Hinweise auf die mögliche Karzinogenität einer Per-Exposition zu liefern. Jedoch haben verschiedene Studiendesigns unterschiedliche Fähigkeiten zur Expositionsabschätzung und somit die Wahl eines Studiendesigns in großen Teilen auch die Qualität der Expositionsabschätzung bestimmt.

Expositionsabschätzung in prospektiven Kohortenstudien bietet die beste Möglichkeit, durch eine fortlaufende Dokumentation der Änderungen in Expositions-niveaus und durch

die Bestimmung von Dosis-Wirkungs-Schätz-werten für jedes Kohortenmitglied eine Expo-sition zu messen. Retrospektive Kohortenstudien müssen die Exposition schätzen, die vor einiger Zeit, meist aber weit in der Ver-gangenheit aufgetreten ist. Diese historische Expositionsabschätzung ist aufgrund eines Mangels an direkten oder quantitativen Expositionsmaßen, häufig aber auch *vollstän-diger* qualitativer Maße für den relevanten Expositionszeitraum im Allgemeinen der schwächste Aspekt in den meisten arbeits-epidemiologischen Studien.

Eine gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studie mit adäquater Power kann wichtige Ergebnisse bereitstellen. Dieses Design hat aber potenzielle Schwächen aufgrund von Schwierigkeiten, vergangene Expositionen zu schätzen, was möglicherweise zu einem wesentlichen Informationsbias führt. Weiterhin sind bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studien durch eine geringe Prävalenz der spezifischen Exposition in der Allgemeinbevölke-rung und möglicherweise verzerrter Ab-schätzung durch die Studienteilnehmer oft weniger aussagekräftig in Bezug auf Expo-sitionsschätzungen. Beides trägt zu instabilen Risikoschätzungen bei.

Studien, die auf Totenscheinen basieren, enthalten nur eine schwache Expositionsabschätzung und gehen davon aus, dass alle Studienpersonen innerhalb einer gegebenen

1 Einleitung

Berufs- oder Industrieklassifizierung gleichermaßen exponiert sind. Diese Studien stützen sich auf die Annahme, dass Kategorien von Todesursachen außer den untersuchten nicht mit der interessierenden Exposition in Beziehung stehen und dass, wenn eine Exposition Todesfälle für spezifische Krankheiten verursacht oder verhindert, es eine entsprechende teilweise Zunahme (oder Abnahme) unter jenen, die exponiert waren, geben sollte (Rothman, 1998).

Während es Ähnlichkeiten in der Expositionsabschätzung innerhalb und zwischen Studiendesigns geben kann, sind nicht alle Studien, die in Bezug auf Exposition ähnlich zu sein scheinen, in Wahrheit in der Abschätzung der Exposition oder der tatsächlichen „reellen“ Exposition gleich. Werden beispielsweise zwei Studien verglichen, die sich mit Chemischreinigern befassen, so wird im Allgemeinen angenommen, dass diese „gleich“ exponiert sind. In Wirklichkeit wissen wir aber nicht, ob die Expositionen die gleichen sind. Hierbei spielen Fragen wie Latenzzeit, Dauer der Exposition, durchschnittliche Exposition, Expositionsspitzen und kumulative Exposition eine äußerst wichtige Rolle.

Wie erwähnt, erstreckt sich die Expositionsabschätzung in der Epidemiologie von einer hoch präzisen Quantifizierung von Exposition zu einem einfachen qualitativen Maß. Um

vollständig das Niveau der Exposition oder die Wahrscheinlichkeit, dass eine Exposition tatsächlich auftrat, zu verstehen, müssen weitere Informationen berücksichtigt werden.

In einer amerikanischen Kohorte von Chemischreinigern und Wäschereibesetzten kann man zum Beispiel ziemlich sicher sein, dass die Mehrzahl derjenigen, die nach 1960 als Chemischreiniger beschäftigt waren, auf einem bestimmten Niveau gegenüber Per exponiert waren (mit Ausnahme von Regionen wie Oklahoma, USA). Was wir nicht *notwendigerweise* bei einer „gemischten“ Kohorte wissen ist, wie viele und welche Beschäftigten Chemischreiniger sind. Aber selbst wenn wir in der Lage wären, eine Teilkohorte von Chemischreinigern zu bestimmen, sollten wir ebenfalls wissen, wie häufig, auf welchem Niveau und in welchem Zeitraum diese gegenüber Per exponiert waren, sowie deren Potenzial für eine Exposition gegenüber anderen Lösungsmitteln. Diese anderen Faktoren – kumulative Dosis, Intensität und Dauer der Exposition – sind alle entscheidend in der „Quantifizierung“ der Gesamtexposition. Die „wirkliche“ Exposition gegenüber Per (und anderen Lösungsmitteln) wird sich bei einer Person, die zehn Jahre als Kassierer gearbeitet hat, sehr von der Exposition einer Person, die zehn Jahre als Maschinenführer im Umladebetrieb gearbeitet hat, unterscheiden.

Die Informationen, die nötig sind, um vollständig die Exposition zu quantifizieren, sind nicht immer verfügbar. Selbst in Kohorten oder Populationen, in denen eine Exposition unsicher ist, kann jedoch eine Assoziation noch untersucht werden, da die Informationen, die eine Studie bereitstellt, einen Einblick in eine mögliche Beziehung schaffen oder auch eine starke Beziehung zwischen Exposition und Krankheit ausschließen können.

Letztendlich beeinflusst auch die Art und Weise, wie die Expositionsdaten zusammengefasst werden, die Genauigkeit der Risikoschätzung. Indikatoren des Expositionsniveaus (ob quantitativ oder indirekt gemessen) werden häufig mit einem bestimmten Zeitintervall multipliziert (wie z.B. der Dauer der Beschäftigung), um einen kumulativen Expositionsindex abzuleiten, vorzugsweise unter Berücksichtigung einer angemessenen Latenzzeit. Wenn der Mechanismus, durch den der Stoff zellularen oder genetischen Schaden verursacht, der zu Krebs führt, jedoch erfordert, dass eine Schwelle überschritten wird, dann ist es möglich, dass kumulative Expositionsindizes nicht angemessen sind. Leider ist es in der Frühphase des Verständnisses der Mechanismen eines Karzinogens nicht möglich zu wissen, welcher Ansatz einer Expositionsschätzung angemessen ist, und es sollte, wenn möglich, mehr als nur „kumulative

Exposition“ als Expositionsvariable verwendet werden.

1.6 Bias und Confounding

Selektions- und Informationsbias sind potenzielle Probleme in allen epidemiologischen Studien. Selektionsbias bezieht sich auf systematische Unterschiede, die einen Einfluss darauf haben, wer in die Studienpopulation aufgenommen wird. Informationsbias bezieht sich auf das systematisch unterschiedliche Expositionsmaß oder die Bestimmung der Krankheit über Vergleichsgruppen. Ein Bias spezifisch für Fall-Kontroll-Studien ist der „recall bias“, wenn eine Fallperson (oder, falls verstorben, ein nächster Verwandter oder andere Nahestehende) sich an Expositionen klarer erinnern kann oder Expositionen im Vergleich zu Kontrollpersonen überschätzt.

Außerdem kann auch Confounding die Gültigkeit einer beobachteten Wirkung unterhöhlen. Ein Confounder (Störvariable) ist ein Risikofaktor für eine bestimmte Krankheit, der auch mit der Exposition in Beziehung steht, aber kein Zwischenglied im Krankheitsprozess sein darf. Eine Anzahl von Techniken ist verfügbar, Bias aufgrund von Confounding auszuschalten, einschließlich stratifizierte und multivariate Analysen (Rothman, 1986; Last, 1988).

1.7 Grundlagen der Metaanalyse

Im weitesten Sinne ist eine Metaanalyse eine Methode zum Vergleich und zur Synthese von Studien, die sich mit ähnlichen Gesundheitsfragen und Risiken beschäftigen (Blair, 1995). Der Literaturreview und die Synthese, die in diesem Bericht beschrieben werden, sind dafür ein Beispiel. Unsere Vorgehensweise folgt einem expliziten Protokoll, das a priori entwickelt wurde. Diese Vorgehensweise umfasst unter anderem folgende Aspekte:

1. systematische Identifizierung der Studien
2. Ableitung von Ein- und Ausschlusskriterien für Studien und
3. Extraktion der Studienergebnisse

Als rein quantitative Definition kann eine Metaanalyse als eine Sammlung von Analysetechniken angesehen werden, die es ermöglicht, die Ergebnisse von zwei oder mehreren unabhängigen Studien statistisch zu kombinieren, um eine einzige Statistik hervorzubringen, die den Anspruch erhebt, wichtige deskriptive oder inferenzstatistische Eigenschaften zu besitzen (Oakes, 1990). Die Synthese der Studienergebnisse in einer Metaanalyse erfordert, zumindest in Teilbereichen, die Anwendung quantitativer Methoden.

Die statistischen Verfahren für eine Metaanalyse können in zwei Bereiche eingeteilt

werden: jene, die die Verteilung von p-Werten betrachten und jene, die die unterschiedlichen Effektschätzer betrachten. Eine Analyse von p-Werten basiert auf einer angenommenen Stichprobenverteilung, die von der biologischen Variabilität, der Zufallsvariabilität, dem Studiendesign und insbesondere der Stichprobengröße beeinflusst wird.

Das statistische Zusammenfassen von einzelnen Risikoschätzern kann aufschlussreich sein, dies aber nur, wenn die zusammengefassten Risikoschätzer dieselben Zusammenhänge (Ursache – Wirkung) abschätzen.

Die Technik des Kombinierens einzelner Schätzer aus verschiedenen Studien stellt eine Anwendung der Methoden der Stratifizierung dar. Zunächst wird ein Gesamtergebnis für die interessierenden Zusammenhänge berechnet, das dann für eine formale Beurteilung der Homogenität der verschiedenen Studienergebnisse benutzt wird. Falls die verschiedenen Studienergebnisse als homogen betrachtet werden können, ist es möglich, sie zu einem aufschlussreichen Gesamtrisikoschätzer zu kombinieren, der anschließend auf statistische Signifikanz (von der Nullhypothese abweichend) überprüft werden kann.

Ein Ansatz hierfür wird von *Mantel und Haenszel* (1959) bereitgestellt und in Tabelle 1 beschrieben. Der Übersichtlichkeit halber ist die Darstellungsform *Pettiti* (1994) entnommen:

	Exponiert	Nicht Exponiert	Σ
Erkrankt	a_i	b_i	g_i
Nicht Erkrankt	c_i	d_i	h_i
Σ	e_i	f_i	n_i

Tabelle 1:

Endliches Modell („fixed effects“): Formel für Punktschätzer (OR_{mh}) und Konfidenzintervall (KI) für eine zusammenfassende Odds Ratio als Kenngröße der Assoziation zwischen einem Expositionsfaktor und einer Krebserkrankung, die jeweils als „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ klassifiziert werden können (dichotomisch), für die Studien $i=1 \dots S$ ¹

	Punktschätzer	95 % KI
„Fixed Effects“ Modell	$OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^S W_i(OR)}{\sum_{i=1}^S W_i}$	$95 \% \text{ KI} = \exp(\ln(OR_{mh}) \pm 1,96 \cdot \sqrt{\text{var}(OR_{mh})})$
	wobei	wobei
	$w_i = 1/\text{var}_i$	$\text{var}(OR_{mh}) = \left(\frac{\sum F_i}{2 \sum R_i^2} \right) + \left[\frac{\sum G_i}{2(\sum R_i)(\sum S_i)} \right] + \left(\frac{\sum H_i}{2 \sum S_i^2} \right)$
	$\text{var}_i = \frac{n_i}{b_i c_i}$	$F_i = a_i d_i \left(\frac{(a_i + d_i)}{2 n_i} \right) \quad G_i = \frac{[a_i d_i (b_i + c_i)] + [b_i c_i (a_i + d_i)]}{2 n_i}$
	$OR_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$	$H_i = \frac{b_i c_i (b_i + c_i)}{2 n_i} \quad R_i = \frac{a_i d_i}{n_i} \quad S_i = \frac{b_i c_i}{n_i}$

1) Mantel and Haenszel (1959)

1 Einleitung

Wenn sich die einzelnen Effektschätzer nicht aus Studien mit einem gleichen Ursache-Wirkungs-Zusammenhang ableiten oder wenn sie als heterogen bestimmt werden, dann ist die statistische Kombination von Schätzern ungerechtfertigt und kann zu falschen (obwohl möglicherweise statistisch stärkeren) Schlussfolgerungen führen.

Wir sind der Meinung, dass in der überwiegenden Zahl der Metaanalysen, die auf epidemiologischen Beobachtungsstudien beruhen, die einzelnen Studienergebnisse eher heterogen sind. Nach unserer Erfahrung trifft es oft zu, dass verschiedene Studien unterschiedliche (und höchstens ähnliche) Zusammenhänge untersuchen. Die Verschiedenheiten beruhen oft auf Unterschieden in der Wahl der Studienpopulationen, der Erhebung der Exposition, der Berücksichtigung von Störgrößen etc. Es ist ferner unsere Ansicht, dass die Heterogenität ein nützliches Hilfsmittel für das Abschätzen der Stärke der vermuteten Assoziation zwischen Exposition und Krankheit ist.

Falls zum Beispiel angenommen wird, dass ein solcher Zusammenhang existiert, könnte erwartet werden, dass ein signifikanter und gleich bleibender Zusammenhang in unterschiedlichen Studienpopulationen auftritt, weil der biologische Mechanismus der gleiche ist. Für uns sind gleich bleibende Merkmale unterschiedlicher Studienergebnisse aufschlussreicher als ein einzelnes zusammenfassendes Gesamtergebnis. Je präziser die Expositionserhebung ist, desto weniger „Rauschen“ wird in den Schätzern der Assoziation auftreten.

Daher wird in den Fällen, in denen die epidemiologische Evidenz anzeigt, dass die separaten Effektschätzer, die von den verschiedenen Studien für die jeweiligen Krebslokalisationen geliefert wurden, nicht adäquat ähnlich sind, um zusammenfassende Schätzer zu berechnen, die verfügbare Evidenz für jede Krebslokalisation kritisch überprüft und synthetisiert und eine Schlussfolgerung auf Grundlage des vorhandenen Spektrums der Informationen abgeleitet.

2.1 Identifizierung der Studien

Der erste und einer der kritischsten Schritte bei der Durchführung einer Überprüfung und Synthese eines Literaturbestandes, ist die Identifizierung der relevanten Studien. Die Möglichkeit, diese Studien zu identifizieren, hängt stark davon ab, welche Studienergebnisse der Autor bzw. die Autoren in der Veröffentlichung präsentieren. Beispielsweise wird bei Fall-Kontroll-Studien der Expositionsstatus von Krebsfällen mit dem Expositionsstatus einer „Kontrollgruppe“ verglichen. Häufig wird dabei eine Vielzahl von Expositionen (in der Form von Stoffen oder dem Beruf/Industriezweig) in Betracht gezogen. Im Allgemeinen werden nur jene Ergebnisse, die sich auf die Studienhypothese(n) beziehen, oder andere „positive“ Befunde berichtet. „Null“ oder „negative“ Ergebnisse oder Assoziationen werden oft nicht berichtet und Literaturrecherchen tendieren dazu, mehr Studien mit „positiven“ Befunden zu identifizieren (publication bias). Außerdem hat die Zuordnung von Schlüsselwörtern zur Veröffentlichung (zum Teil auf der Kurzfassung [Abstract] basierend) einen Effekt für die Identifizierung relevanter Literatur. In der Regel werden nur die – nach Ansicht der Autoren oder Herausgeber – wichtigsten Ergebnisse in der Kurzfassung erwähnt. Ist die interessierende Fragestellung nicht Teil der Hauptergebnisse einer gegebenen Studie, so kann es sein, dass eine Literatur-

recherche innerhalb einer wissenschaftlichen Datenbank nicht in der Lage ist, diese Studie ausfindig zu machen.

Wir haben in diesem Projekt ein mehrstufiges Suchverfahren gewählt, das unterschiedliche Informationsquellen berücksichtigte, um eine umfassende Literaturrecherche sicherzustellen. Die erste Phase bestand aus dem Review der allgemeinen wissenschaftlichen Literatur (z.B. Fachbücher, Übersichtspublikationen und andere Sekundärquellen) und führte zu Recherchen in der Datenbank MEDLINE. Als nächstes wurden spezialisierte Datenbanken (z.B. CANCERLIT, TOXNET usw.) durchsucht, um potenziell relevante Veröffentlichungen zu identifizieren. Alle Recherchen basierten auf den Suchbegriffen (einschließlich aller Synonyme): „Tetrachloroethen“, „laundry/dry cleaning“ und „degreasing“ als Hauptschlüsselwörter. Recherchen nach anderen relevanten Berufen, Industrien oder Autoren wurden ebenfalls durchgeführt. Eine Liste der berücksichtigten Datenbanken findet sich in Anlage C.

Die Ergebnisse der Literaturrecherchen wurden mithilfe der folgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien zusammengestellt und überprüft:

- ❑ Studien mussten in „peer-reviewten“ Zeitschriften veröffentlicht sein (mit der

Ausnahme von Buchveröffentlichungen und Forschungsberichten).

- ❑ Es wurden nur epidemiologische Studien eingeschlossen (d.h. Fallstudien, Studien zur Expositionsabschätzung und Literaturreviews wurden ausgeschlossen).
- ❑ Der Bereich der interessierenden Krankheiten wurde auf Krebsmortalität oder -inzidenz begrenzt.
- ❑ Die Quelle potenzieller Exposition musste arbeitsbezogen sein (Ausschluss umweltepidemiologischer Studien).
- ❑ „PCE“ oder „laundry/dry cleaning“ (incl. Synonyme) musste in der Kurzfassung oder in den Schlüsselwörtern erwähnt sein.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurden dann mit den Bibliografien/Referenzlisten der veröffentlichten Übersichtsarbeiten zu „Per“, „organischen Lösungsmitteln“, der „Chemischreinigung“ oder spezifischen Krebslokalisationen (u.a. *Applied Epidemiology Inc.*, 1998; *Axelsson*, 1986; *Ikeda*, 1992; *IARC*, 1995; *Lyng*, 1997; *McLaughlin*, 1997; *Shen*, 1998; *Ulm*, 1996; *U.S. DHHS*, 1997; *Weiss*, 1995/1996) verglichen und um neue Literaturquellen erweitert.

Einige Studien, die anhand dieser Übersichtsarbeiten identifiziert wurden, konnten durch die Literaturrecherchen mit den Schlüsselbegriffen in den wissenschaftlichen Datenbanken nicht identifiziert werden. Um die Vollständigkeit der Literaturrecherche auch für die letzten Jahre zu sichern, wurden daher alle arbeitsepidemiologischen Studien, die zwischen 1995 (Jahr der Veröffentlichung des IARC-Berichts) und 1998 veröffentlicht wurden, in MEDLINE dahingehend überprüft, ob die Originalveröffentlichung *potenziell* Informationen zu Per oder der Chemischreinigung enthalten könnte (z.B. Fall-Kontroll-Studien zu bestimmten Krebserkrankungen). Diejenigen Veröffentlichungen, für die das zutraf, wurden anhand der Originalveröffentlichung auf ihre Relevanz hin überprüft.

Alle Ergebnisse wurden dann mit den Ergebnissen von Recherchen, die vom Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitssicherheit – BIA zwischen 1997 und 1999 durchgeführt wurden, abgeglichen.

Schließlich wurde eine regelmäßige Aktualisierung der Literaturrecherchen bis Mitte 1999 durchgeführt, um neue Veröffentlichungen zu identifizieren.

Durch diese Recherchen wurden insgesamt 81 Veröffentlichungen, die zwischen 1963 und 1999 publiziert worden sind, für eine detailliertere und kritische Überprüfung identi-

fiziert. Bibliotheken, Fernleihdienste, Artikelabrufdienste und direkter Kontakt mit Autoren bzw. Institutionen wurden genutzt, um Kopien von potenziell relevanten Veröffentlichungen zu erhalten.

2.2 Kritische Überprüfung und Extraktion der Information

Jede Veröffentlichung wurde von mindestens zwei Epidemiologen unabhängig überprüft. Diese kritische Beurteilung berücksichtigte beispielsweise das Studiendesign, die Kontrolle von Confounding, die Definition von Exposition und den Ansatz der Expositionsabschätzung, die Verringerung von Bias und die Identifizierung von Studiengrenzen durch die Autoren.

Um den Überprüfungsprozess zu standardisieren wurde ein Instrument für den kritischen Review zur Extraktion der relevanten Daten von jeder der 81 Studien entwickelt (vgl. Anlage D). Die Reviewer folgten diesem Instrumentarium, um eine Einheitlichkeit der Auswertung und eine Vollständigkeit der Datenbank sicherzustellen. Die allgemeine Strategie war, so viele Studien wie möglich einzuschließen und ihre Einschränkungen zu identifizieren, anstatt Studien auszuschließen. Studien, die keinen relevanten Beitrag leisteten, wurden in der Synthese der epidemiologischen Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden von den 81 Veröffentlichungen 45 in die weitere Analyse und die Synthese eingeschlossen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2:
In die Analyse eingeschlossene Studien nach Studientyp, Zielkrankheit(en) und Studienort

Studie (Erstautor./Jahr)	Studiendesign	Krebslokalisation(en)	Land
<i>Katz</i> , 1981	Totenschein-basierte Studie	Verschiedene	USA
<i>Silverman</i> , 1983	Fall-Kontroll-Studie	Harnblase	USA
<i>Stemhagen</i> , 1983	Fall-Kontroll-Studie	Leber	USA
<i>Duh</i> , 1984	Totenschein-basierte Studie	Verschiedene	USA
<i>Malker</i> , 1984	Kohortenstudie	Verschiedene	Schweden

2 Methoden

Tabelle 2:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Studiendesign	Krebslokalisierung(en)	Land
<i>Schoenberg</i> , 1984	Fall-Kontroll-Studie	Harnblase	USA
<i>Mabuchi</i> , 1985	Fall-Kontroll-Studie	Vulva	USA
<i>Nakamura</i> , 1985	Totenschein-basierte Studie	Verschiedene	Japan
<i>Smith</i> , 1985	Fall-Kontroll-Studie	Harnblase	USA
<i>McLaughlin</i> , 1987a	Kohortenstudie	Niere	Schweden
<i>McLaughlin</i> , 1987b	Kohortenstudie	Leber	Schweden
<i>Asal</i> , 1988	Fall-Kontroll-Studie	Niere	USA
<i>Doebbert</i> , 1988	Totenschein-basierte Studie	Verschiedene	USA
<i>Silverman</i> , 1989	Fall-Kontroll-Studie	Harnblase	USA
<i>Suarez</i> , 1989	Totenschein-basierte Studie	Leber	USA
<i>Blair</i> , 1990	Kohortenstudie	Verschiedene	USA
<i>Bond</i> , 1990	Fall-Kontroll-Studie	Leber	USA
<i>Lyng</i> , 1990	Kohortenstudie	Verschiedene	Dänemark
<i>Silverman</i> , 1990	Fall-Kontroll-Studie	Harnblase	USA
<i>Siemietycki</i> , 1991	Fall-Kontroll-Studie	Verschiedene	Kanada
<i>Spirtas</i> , 1991	Kohortenstudie	Verschiedene	USA
<i>Huebner</i> , 1992	Fall-Kontroll-Studie	Mundhöhle und Rachen	USA
<i>Blair</i> , 1993	Fall-Kontroll-Studie	Non-Hodgkin-Lymphom	USA

Tabelle 2:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Studiendesign	Krebslokalisation(en)	Land
<i>Brownson</i> , 1993	Fall-Kontroll-Studie	Lunge	USA
<i>Heineman</i> , 1994	Fall-Kontroll-Studie	Gehirn	USA
<i>Lynge</i> , 1994	Kohortenstudie	Verschiedene	Dänemark
<i>Ruder</i> , 1994	Kohortenstudie	Verschiedene	USA
<i>Anttila</i> , 1995	Kohortenstudie	Verschiedene	Finnland
<i>Chow</i> , 1995	Kohortenstudie	Speiseröhre	Schweden
<i>Clavel</i> , 1995	Fall-Kontroll-Studie	(Haarzell-)Leukämie	Frankreich
<i>Delahunty</i> , 1995	Fall-Kontroll-Studie	Niere	Neuseeland
<i>Lynge</i> , 1995	Fall-Kontroll-Studie	Leber, Niere	Dänemark
<i>Mandel</i> , 1995	Fall-Kontroll-Studie	Niere	5 Länder
<i>Reviere</i> , 1995	Totenschein-basierte Studie	Leber	USA
<i>Swanson</i> , 1995	Fall-Kontroll-Studie	Verschiedene	USA
<i>Aronson</i> , 1996	Fall-Kontroll-Studie	Prostata	Kanada
<i>Gallagher</i> , 1996	Fall-Kontroll-Studie	Haut (SCC, BCC)	Kanada
<i>Milham</i> , 1997	Totenschein-basierte Studie	Verschiedene	USA
<i>Teschke</i> , 1997	Fall-Kontroll-Studie	Harnblase, Nasenhöhle	Kanada
<i>Vaughan</i> , 1997	Fall-Kontroll-Studie	Mundhöhle, Speiseröhre, Kehlkopf	USA
<i>Walker</i> , 1997	Totenschein-basierte Studie	Verschiedene	USA

2 Methoden

Tabelle 2:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Studiendesign	Krebslokalisierung(en)	Land
<i>Clavel</i> , 1998	Fall-Kontroll-Studie	(Haarzell-)Leukämie	Frankreich
<i>Krstev</i> , 1998	Totenschein-basierte Studie	Prostata	USA
<i>Muscat</i> , 1998	Fall-Kontroll-Studie	Lunge	USA
<i>Dosemeci</i> , 1999	Fall-Kontroll-Studie	Niere	USA

Unter den für die kritische Überprüfung ausgewählten Veröffentlichungen befinden sich einige, die sich auf die gleiche Studie bzw. Studienpopulation beziehen, sich aber hinsichtlich der berichteten Krebslokalisationen oder der Expositionsabschätzung unterscheiden. Die drei schwedischen Kohortenstudien (*McLaughlin*, 1987a und 1987b; *Chow*, 1995) sind Aktualisierungen der *Walker* Kohortenstudie (1984) für spezifische Krebslokalisationen. Die Studie von *Lynge* (1994) stellt aktualisierte Ergebnisse der Kohortenstudie von *Lynge* (1990) für Leberkrebs vor und die Fall-Kontroll-Studie von *Lynge* (1995) ist in die Kohorte von 1990/1994 eingebettet und untersucht Leber- und Nierenzellkarzinome. Die Fall-Kontroll-Studie von *Aronson* (1996) enthält eine detaillierte Analyse hinsichtlich Prostatakrebs auf Grundlage der Daten der Fall-Kontroll-Studie von *Siemiatycki* (1991). Die beiden französischen Veröffent-

lichungen (*Clavel*, 1995 und 1998) beziehen sich auf die gleiche Datenbasis, unterscheiden sich jedoch in der geschlechtsspezifischen Analyse und der Analyse stoffbezogener Exposition vs. tätigkeitsbezogener Exposition.

Die anderen 36 Studien bzw. Publikationen wurden von der vollständigen kritischen Überprüfung ausgeschlossen, da (mindestens) einer der folgenden Gründe vorlag:

- ❑ Es gab mehr als eine Veröffentlichung bezüglich der gleichen Studienpopulation und Studienperiode.
- ❑ Es gab mehr als eine Veröffentlichung betreffend der gleichen Studienpopulation, aber verschiedene Studienperioden (Beobachtungszeiträume), und die „ältere“ Publikation präsentierte keine

zusätzlichen Ergebnisse im Vergleich zu der aktuelleren Publikation (die ältere Publikation wurde dann als Zusatzinformation hinsichtlich methodischer Fragen verwandt).

- ❑ Die einzelne Studie war Teil einer multi-zentrischen Studie und die Ergebnisse der größeren Studie waren schon Bestandteil der kritischen Überprüfung und Synthese.
- ❑ Es wurde keine Risikoschätzung aufgrund einer zu kleinen Anzahl von Fällen und Kontrollen präsentiert oder weil entweder keine Fallperson und/oder keine Kontrollperson exponiert war.
- ❑ Die Wahrscheinlichkeit irgendeiner „wesentlichen“ Per-Exposition war gering oder undefiniert und konnte in der Studienpopulation nicht bestimmt werden (z.B. wenn nur eine Risikoschätzung für „organische Lösungsmittel“ vorhanden war, ohne weitere Differenzierung).

- ❑ Wenn Per von den Autoren nur als Teil einer (z.T. langen) Liste verschiedener möglicher Expositionen ohne weitere Differenzierung aufgeführt wurde.

Zusätzlich wurden drei Veröffentlichungen, die während der Durchführung des Projekts nicht oder nicht in der nötigen Detailliertheit beschafft werden konnten (z.B. eine Dissertation), in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Aufgrund der vorliegenden Informationen für diese Studien (z.B. aus dem *IARC-Report*, 1995) hinsichtlich Veröffentlichungstyp, Studiendesign, Expositionsabschätzung und Krebslokalisierung(en) kann davon ausgegangen werden, dass mit der Nichtberücksichtigung dieser Veröffentlichungen keine Einschränkung der Aussagekraft der weiteren Analyse verbunden ist. Zwei weitere Studien wurden schließlich aufgrund methodischer Beschränkungen nicht berücksichtigt.

Eine detaillierte Übersicht über die von der weiteren Analyse ausgeschlossenen 36 Veröffentlichungen findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3:
Charakteristiken der Veröffentlichungen, die aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden

Studie (Erstautor/Jahr)	Design/Land	Exposition (Krebslokalisierung)	Anmerkung
<i>Aupérin</i> , 1994	Fall-Kontroll Frankreich	Wäscherei/Che-mischreinigung (Niere)	Keine Risikoschätzung; die Autoren berichten, dass die Anzahl der Fälle und Kontrollen zu klein für eine Analyse war

2 Methoden

Tabelle 3:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Design/ Land	Exposition (Krebslokalisation)	Anmerkung
<i>Austin</i> , 1987	Fall-Kontroll USA	Wäscherei/ Chemischreinigung (Leber)	Keine Risikoschätzung; 0 Fälle/4 Kontrollen exponiert
<i>Blair</i> , 1979	PMR/ Totenschein USA	Wäscherei/ Chemischreinigung (Verschiedene)	Eingeschlossen in die Kohorte von <i>Blair</i> , 1990; Analyse einer ersten Anzahl von Toten- scheinen
<i>Blair</i> , 1980	PMR/ Totenschein USA	Galvaniseure (Verschiedene)	Zu viele unterschiedliche Expositionen mög- lich, Per nur als eine von vielen aufgeführt und keine weitere Differenzierung in der Analyse
<i>Blair</i> , 1986	Kohorte USA	Chemischreinigung (Verschiedene)	Eingeschlossen in die Kohorte von <i>Blair</i> , 1990; erste Ergebnisse, die auf einem Work- shop präsentiert wurden
<i>Blair</i> , 1992	Fall-Kontroll USA	Wäscherei/ Chemischreinigung (Non-Hodgkin- Lymphom)	Identische Studie wie <i>Blair</i> , 1993; erste Ergebnisse, die auf einem Workshop präsen- tiert wurden
<i>Blair</i> , 1998	Kohorte USA	Wartungsarbeiter Luffahrt (Verschiedene)	Aktualisierung der Kohorte von <i>Spirtas</i> , 1991; jedoch keine Ergebnisse hinsichtlich Per berichtet
<i>Brown</i> , 1987	Kohorte USA	Chemischreinigung (Verschiedene)	Eingeschlossen in die Kohorte von <i>Ruder</i> , 1994
<i>Carpenter</i> , 1995	PMR/ Totenschein England	Wäscherei/ Chemischreinigung (Ovarium)	Workshop-Bericht; die Ergebnisse basieren auf nur 22 % der weiblichen Krebsfälle in der Beobachtungsperiode (für alle anderen war keine Tätigkeitsbezeichnung verfügbar)

Tabelle 3:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Design/ Land	Exposition (Krebslokalisation)	Anmerkung
<i>Døssing</i> , 1997	Fall-Kontroll Dänemark	Druckgewerbe (Leber)	Zu viele unterschiedliche Expositionen möglich, Per nur als eine aufgeführt; die Autoren sprechen davon, dass diese Beschäftigten in der Vergangenheit gegenüber großen Mengen organischer Lösungsmittel, darunter Trichlorethen und Per, exponiert waren, aber keine konkretere Expositionsbestimmung
<i>Dubrow</i> , 1987	PMR/ Totenschein USA	Schmuckherstellung (Verschiedene)	Zu viele unterschiedliche Expositionen möglich, Per nur als eine von vielen aufgeführt und keine weitere Differenzierung in der Analyse
<i>Fredriksson</i> , 1989	Fall-Kontroll Schweden	Chemischreinigung (Dickdarm)	In der Analyse nach „Beschäftigung“ wird zwar „Chemischreiniger“ aufgeführt, in der Analyse nach Stoffen jedoch Per nicht erwähnt, sondern nur Trichlorethen bei „Chemischreinigern“, ebenfalls in der Diskussion der Ergebnisse
<i>Gallagher</i> , 1989	PMR/ Totenschein Kanada	Wäscherei/ Chemischreinigung (Verschiedene)	Bericht nicht verfügbar; Ergebnisse sind im <i>IARC-Report</i> , 1995 berichtet, aber keine methodischen Details; aufgrund des Studiendesigns und der berichteten Krebslokalisationen kein wesentlicher Informationsverlust durch Nichtberücksichtigung zu erwarten
<i>Goldberg</i> , 1997	Fall-Kontroll Frankreich	Wäscherei/ Chemischreinigung (Kehlkopf)	Keine Risikoschätzung; 8 Fälle/0 Kontrollen exponiert
<i>Greenland</i> , 1994	Fall-Kontroll USA	Montage von Transformatoren (Verschiedene)	Per nicht erwähnt; Analyse hinsichtlich verschiedener anderer Expositionen wie Benzol, Asbest, Trichlorethen etc.

2 Methoden

Tabelle 3:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor,/Jahr)	Design/ Land	Exposition (Krebslokalisation)	Anmerkung
<i>Guralnick</i> , 1963	Kohorte USA	Wäscherei/ Chemischreinigung (Verschiedene)	Der Autor analysiert Totenscheine von 1950, daher Exposition gegenüber Per unwahrscheinlich
<i>Hardell</i> , 1981	Fall-Kontroll Schweden	Organische Lösungsmittel (Morbus Hodgkin; Non-Hodgkin-Lymphom)	Keine Risikoschätzung; nur Risikoschätzung für kombinierte Gruppe (Styrol, Benzol, Trichlorethen und Per); 1 Fall/0 Kontrollen perexponiert
<i>Hardell</i> , 1984	Fall-Kontroll Schweden	Organische Lösungsmittel (Leber)	Keine Risikoschätzung für Per; 1 Fall/0 Kontrollen perexponiert
<i>Harrington</i> , 1989	Fall-Kontroll England	Chemischreinigungsmittel (Niere)	Keine Risikoschätzung für Per 0 Fälle/0 Kontrollen exponiert
<i>Hernberg</i> , 1984	Fall-Kontroll Finnland	Lösungsmittel (Leber)	Keine Risikoschätzung für Per; 1 Fall gegenüber Chlorkohlenwasserstoffen in „Wäscherei“ oder „Chemischreinigung“ (widersprüchliche Angaben des Autors) exponiert
<i>Hernberg</i> , 1988	Fall-Kontroll Finnland	Lösungsmittel (Leber)	Keine Risikoschätzung für Per; nur Risikoschätzung für Lösungsmittel
<i>Kaplan</i> , 1980	Kohorte USA	Chemischreinigung (Verschiedene)	Studie eingeschlossen in die Kohorte von <i>Brown</i> , 1987, und der Aktualisierung von <i>Ruder</i> , 1994
<i>Lin</i> , 1981	Fall-Kontroll USA	Chemischreinigung oder Berufe in Zusammenhang mit Benzin (Bauchspeicheldrüse)	Keine Differenzierung nach Tätigkeit oder Stoffen in der Risikoschätzung

Tabelle 3:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Design/Land	Exposition (Krebslokalisation)	Anmerkung
<i>Mack</i> , 1985	Fall-Kontroll USA	Wäscherei/ Chemischreinigung; organische Lösungsmittel (Bauchspeicheldrüse)	Keine Risikoschätzung für Tätigkeit bzw. Industriebereich dokumentiert; keine Differenzierung der Risikoschätzung für „organische Lösungsmittel“
<i>McCredie</i> , 1993	Fall-Kontroll Australien	Chemischreinigung (Niere, Nieren- becken)	Teil der „International Renal-Cell Cancer Study“, siehe <i>Mandel</i> , 1995; (es ist nur ein Teil der Fälle und Kontrollen in die multizentrische Studie von Mandel eingegangen, Auswahlmechanismus aber nicht nachvollziehbar)
<i>Mellemgaard</i> , 1994	Fall-Kontroll Dänemark	Chemischreinigung (Niere)	Teil der „International Renal-Cell Cancer Study“, siehe <i>Mandel</i> , 1995
<i>Morton</i> , 1984	Kohorte USA/ Kanada	Wäscherei/ Chemischreinigung (Leukämie)	Keine verwendbare Risikoschätzung
<i>Office of Population Censuses and Surveys</i> , 1986	PMR/ Totenschein England	Wäscherei/ Chemischreinigung (Verschiedene)	Bericht nicht vorhanden; Ergebnisse sind im <i>IARC-Report</i> , 1995 berichtet, aber keine methodischen Details verfügbar; aufgrund des Studiendesigns kein wesentlicher Informationsverlust durch Nichtberücksichtigung zu erwarten
<i>Olsen</i> , 1989	Kohorte USA	Chemie (Verschiedene)	Zu viele unterschiedliche Expositionen möglich, Per nur als eine von vielen aufgeführt und keine weitere Differenzierung in der Analyse
<i>Partanen</i> , 1991	Fall-Kontroll Finnland	Chemischreinigung (Niere)	Keine Risikoschätzung; nur 1 Fall mit Tätigkeit als „Chemischreiniger“
<i>Petrone</i> , 1988	PMR/Toten- schein USA	Chemischreinigung (Verschiedene)	Nicht vorhanden; nur als Abstract veröffentlicht (Dissertation); nach <i>IARC-Report</i> , 1995 Exposition gegenüber „erdölbasierenden Lösungsmitteln“

Tabelle 3:
(Fortsetzung)

Studie (Erstautor/Jahr)	Design/ Land	Exposition (Krebslokalisation)	Anmerkung
<i>Pukkala</i> , 1995	Kohorte Finnland	Wäscherei (Ovarium)	Vorliegende Kopie gibt keinen Einblick in Methodik; Relevanz hinsichtlich Tätigkeitsgruppe „Wäscherei“ unsicher; Krebslokalisation keine zentrale Fragestellung
<i>Schlehofer</i> , 1995	Fall-Kontroll Deutschland	Per und Tetrachlor- kohlenstoff (Niere)	Teil der „International Renal-Cell Cancer Study“, siehe <i>Mandel</i> , 1995
<i>Sharpe</i> , 1989	Fall-Kontroll Kanada	Entfettungs- Lösungsmittel (Niere)	Die Autoren berichten, dass keine weitere stoffspezifische Differenzierung möglich war
<i>Stewart</i> , 1991	- USA	Wartungsarbeiter Luffahrt -	Keine Risikoschätzung; Veröffentlichung zur Methodik der Expositions- abschätzung in der Studie von <i>Spirtas</i> , 1991
<i>Vamvakas</i> , 1998	Fall-Kontroll Deutschland	Per (Niere)	Keine Risikoschätzung; 0 Fälle/2 Kontrollen exponiert

2.3 Aufbau der analytischen Datenbank

Als ein Ergebnis des kritischen Überprüfungsprozesses wurde eine detaillierte relationale Datenbank erstellt, die beschreibende und bewertende Elemente der Überprüfung für jede Studie enthält.

Diese Datenbank enthält über 100 Felder mit interessierenden Elementen (d.h. Variablen).

Diese Elemente können zur Bestimmung der Heterogenität unter Gruppen von Studien, die einzelne Themen beinhalten (z.B. Krebslokalisationen), beitragen. Diese Felder sind in eine Anzahl von Modulen gruppiert worden, um Standardabschnitte innerhalb einer Studie (z.B. Studienentwurf und Stichprobenumfang, Methoden der Expositionsabschätzung, Ergebnisse) zu reflektieren. Die Information, die in diese Datenbank eingegeben wurde, beinhaltet: Titel der Studie, Autor(en)

und Zeitschrift, Länge der Beobachtungsperiode für Kohortenmitglieder, statistische Information über Risikoschätzungen, Messung von potenziellen Confoundern sowie alle relevanten Ergebnisse (im Anlage E befindet sich eine Darstellung der relationalen Datenbank).

Aufgrund der Notwendigkeit, Teilgruppen von Studien zu untersuchen (z.B. anhand des Studiendesigns oder der Krebserkrankung), wurde die Datenbank so konstruiert, dass sie in der Lage ist, über mehrere Felder simultan zu sortieren.

2.4 Auswahl der Krebslokalisationen für die kritische Analyse

Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien wurden nach den berichteten Krebslokalisationen sortiert. Alle Studien wurden dann hinsichtlich der jeweiligen Krebslokalisation betrachtet, um den Literaturbestand und dessen Potenzial für eine kritische Auswertung zu beurteilen. Für einige Lokalisationen (z.B. Auge, Knochen, Schilddrüse) lagen zu wenige Ergebnisse vor, um die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Per-Exposition und der jeweiligen Krebslokalisation kritisch zu überprüfen und einzuschätzen. Zusätzlich wurden Krebslokalisationen, bei denen der Großteil der Ergebnisse von Totenschein-basierten Studien stammte, nicht für die kriti-

sche Überprüfung ausgewählt (z.B. lagen für Krebs des Ovariums Ergebnisse aus einer Kohortenstudie und vier Totenschein-basierten Studien vor).

Insgesamt wurden schließlich 17 Lokalisationen kritisch überprüft (siehe Tabelle 4 auf Seite 58). Hintergrundliteratur für jede Lokalisation wurde hinsichtlich der nationalen und internationalen Inzidenz- und Mortalitätsraten und bekannter oder möglicher Risikofaktoren analysiert. Diejenigen Studien, die Ergebnisse für die jeweilige Krebslokalisation berichteten, wurden dann im Kontext der verfügbaren Hintergrundliteratur überprüft.

Anschließend wurden neun dieser Krebslokalisationen für eine *detailliertere* kritische Überprüfung und Synthese ausgewählt. Neben dem Auswahlkriterium der Anzahl der vorhandenen Studien, die Risikoschätzungen für die jeweilige Lokalisation berichteten, wurden auch einige Krebslokalisationen a priori ausgewählt. Diese Lokalisationen (z.B. Nierenzellkarzinom) haben in der epidemiologischen Literatur aufgrund von gegensätzlichen Ergebnissen oder von Aussagen, die von einer Beziehung zwischen einer Per-Exposition und der jeweiligen Krebslokalisation ausgehen, viel Aufmerksamkeit erlangt. Eine detaillierte Diskussion dieser neun Krebslokalisationen findet sich im Abschnitt 3.5 „Zusammenfassung nach Krebslokalisation“.

2 Methoden

Tabelle 4:
Überprüfte Krebslokalisationen nach ICD-Klassifizierung

ICD-9	Lokalisation	Anzahl der Veröffentlichungen	Art der Analyse
140-149	Mundhöhle und Rachen	8	Detailliert
150	Speiseröhre	8	Detailliert
151	Magen	8	Kurzform
154	Rektum	8	Kurzform
155-156	Leber	16	Detailliert
157	Bauchspeicheldrüse	10	Detailliert
161	Kehlkopf	6	Detailliert
162	Lunge	14	Detailliert
172-173	Haut	9	Kurzform
174-175	Brust	8	Kurzform
180 (179-184)	Zervix Uteri (weibliche Geschlechtsorgane)	8	Detailliert
179,181, 182	Corpus Uteri	6	Kurzform
185	Prostata	10	Kurzform
188,189.3- 189.9	Harnblase	16	Detailliert
189.0- 189.2	Niere	16	Detailliert
191-192	Gehirn und Nervensystem	5	Kurzform
200-208	Lymphatisches und hämatopoetisches Gewebe	6*)	Kurzform

*) hinzu kommen weitere Studien, die für spezielle Leukämietypen Ergebnisse berichten

Die acht verbleibenden Krebslokalisationen wurden ebenfalls kritisch überprüft. Aufgrund der begrenzten Qualität oder Quantität der für eine nähere Betrachtung verfügbaren epidemiologischen Hinweise werden für diese Lokalisationen nur kurze Zusammenfassungen präsentiert.

Alle 17 kritisch überprüften Krebslokalisationen werden im Abschnitt 3.5 dargestellt, um ein umfassendes Bild der epidemiologischen Literatur zu Per-Exposition und Krebs zur Verfügung zu stellen.

2.5 Kriterien für die Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition

Die meisten der in diesen Bericht einbezogenen Studien haben versucht, eine Exposition gegenüber Per auf eine indirekte Weise mit Hilfe von Surrogatmaßen wie Beruf oder Industrie abzuschätzen, im Allgemeinen ohne Informationen bezüglich spezifischer Stoffe.

Als Teil der kritischen Synthese wurde daher ein Klassifizierungsschema entwickelt, um die Studien entsprechend ihrer Wahrscheinlichkeit zu beurteilen, dass die Studienpopulation und die Fälle perexponiert waren. Dieses Wahrscheinlichkeits-„Rating“ basiert auf der höchsten Kategorie, auf der in den Studien der Versuch unternommen wurde, zumindest eine Teilpopulation mit einem gegebenen

Niveau oder einer Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber Per zu isolieren.

Die Informationen, die zur Klassifizierung verwendet wurden, beinhalten die zeitliche Periode einer potenziellen Exposition, die Definition von Exposition und/oder das Expositionsmaß, die Expositionsgeschichte und das Wissen über die Verwendung von Per in Betrieben.

1. Per-Exposition wahrscheinlich

Die Kohorte oder Teilkohorte ist wahrscheinlich gegenüber Per exponiert, basierend auf dem Expositionsmaß, dem Untersuchungszeitraum oder der Geschichte des Lösungsmittelgebrauchs in den Betrieben. Es erscheint vernünftig anzunehmen, dass diese Studienpopulation gegenüber Per exponiert war. Die Möglichkeit anderer Expositionen ist nicht ausgeschlossen, jedoch wird Per als die vorherrschende Exposition betrachtet.

2. Mischexposition

Diese Studienpopulation scheint gegenüber einer Vielfalt von Stoffen exponiert gewesen zu sein oder die Studienpopulation beinhaltet verschiedene Berufs- oder Industriekategorien. Wenn Studienpopulationen „gemischt“ sind, ist es möglich, dass ein größerer Teil

der Personen nicht gegenüber Per exponiert war. Es war innerhalb der Studie jedoch nicht möglich, eine Teilkohorte, die auf einer Industrie- oder Berufskategorie basiert, zu identifizieren.

a) wahrscheinliche Per-Exposition

Es erscheint vernünftig anzunehmen, dass Per unter den Lösungsmitteln oder chemischen Stoffen war, gegenüber denen diese Population sowie die Krankheitsfälle exponiert waren.

b) mögliche Per-Exposition

Es ist möglich, dass Per unter den Lösungsmitteln oder chemischen Stoffen war, gegenüber denen diese Population sowie die Krankheitsfälle exponiert waren. Jedoch haben wir kein spezifisches Wissen bezüglich der Exposition. Personen oder Gruppen

innerhalb der Population können oder können auch nicht gegenüber Per exponiert gewesen sein.

3. Per-Exposition unwahrscheinlich

Auf der Basis der Informationen, die in den Studien berichtet werden, sowie unseres Wissens über die Verwendung von Per in den Betrieben ist eine Exposition gegenüber Per für diese Population unwahrscheinlich.

Diese Kriterien für die Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition basieren auf den spezifischen Details einer Studie und einer Gesamtsicht des Niveaus und der Qualität der Expositionsabschätzung. In einigen Fällen hätten Studien auch einer benachbarten Kategorie zugeordnet werden können. Die Entwicklung der Kriterien und die Anwendung der Kriterien bei den überprüften Studien stellen eine Bewertung der von einer spezifischen Studie verwendeten Expositionsabschätzung dar.

3 Literaturreview und Ergebnisse

Fünfundvierzig Studien wurden nach Krebslokalisierung und Studiendesign kritisch überprüft. Kohortenstudien und auf Totenscheinen basierende Studien werden zusammenfassend beschrieben, da sie Ergebnisse für mehrere Krankheiten präsentieren und daher in mehreren lokalisationspezifischen Abschnitten behandelt werden. Ein summarischer Überblick über die Fall-Kontroll-Studien ist ebenfalls eingeschlossen mit spezifischen Details für diejenigen Studien, die mehrere Krankheiten untersucht haben. Details der einzelnen Studien werden nach Studiendesign aufgeschlüsselt in den Tabellen 5 bis 13 präsentiert.

3.1 Kohortenstudien

Zehn Kohortenstudien wurden in der Analyse von Per-Exposition und Chemischreinigung oder anderer exponierter Tätigkeiten betrachtet; jedoch betrafen nur drei Studien gut definierte Berufskohorten: zwei Kohorten von Chemischreinigern und eine von Beschäftigten in der Flugzeugwartung, die gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln exponiert waren. Die zwei Kohorten von Chemischreinigern werden als diejenigen Studien betrachtet, die am wahrscheinlichsten in der Lage sind, die Gesundheitswirkungen von Per aufzuklären, trotz ihrer eingeschränkten Fähigkeit, die individuelle Exposition zu charakterisieren. Die übrigen sieben Studien

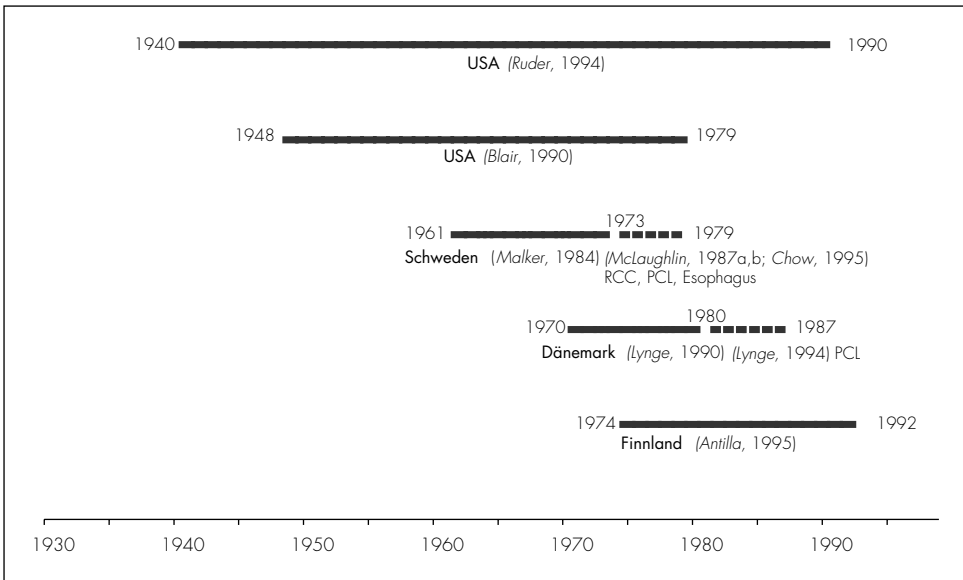
sind bevölkerungs- oder Register-basierte Studien, sechs davon auf der Basis von zwei Studienpopulationen und die siebte auf der Basis einer Kohorte von Beschäftigten aus verschiedenen Industrien, die gegenüber verschiedenen Lösungsmitteln exponiert waren. Im Folgenden (siehe Abbildung 1 auf Seite 62) wird eine Zusammenfassung jeder dieser Studien und eine kurze Diskussion der Gesamtergebnisse präsentiert.

Die früheste Studie, veröffentlicht 1984 von *Walker*, untersuchte die schwedische Bevölkerung des Zensus 1960 hinsichtlich Krebsinzidenz über einen Zeitraum von 13 Jahren (1961 bis 1973). Da die Ergebnisse dieser Studie in schwedischer Sprache veröffentlicht sind, wurden die Daten dieser Studie dem IARC-Bericht zur Chemischreinigung (*IARC*, 1995) entnommen. Standardisierte Inzidenzraten (SIRs) und 95%-Konfidenzintervalle wurden für alle Krebslokalisierungen zusammen, für Krebs der Mundhöhle und des Nasenrachenraums, der Leber und Gallenwege, der Lunge und der Brust berechnet.

Eine Aktualisierung der schwedischen Kohorte wurde später bis 1979 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden lokalisationsbezogen in mehreren Publikationen veröffentlicht. Drei dieser Veröffentlichungen legten Ergebnisse für Beschäftigte in Wäschereien und Chemischreinigungen vor. Die Aktualisierung von *McLaughlin* (1987a) schätzte

3 Literaturreview und Ergebnisse

Abbildung 1:
Beobachtungszeiträume der berücksichtigten Kohortenstudien



PCL= primärer Leberkrebs; RCC = Nierenzellkarzinom
(die gestrichelte Linie bezieht sich auf erweiterte Beobachtungszeiträume, von denen jedoch nur Ergebnisse für spezifische Krebslokalisationen berichtet sind)

das Auftreten von Nierenzellkrebs bei Männern hinsichtlich Tätigkeit und Industrieklassifizierung ab. Das „Cancer Environment Register“ wurde verwendet, das Daten zur Krebsinzidenz und Zensusdaten für alle beschäftigten Schweden verknüpft. Über 7400 Fälle von Nierenzellkarzinomen und über 800 Fälle von Nieren-beckenkarzinomen wurden bei Männern identifiziert. SIRs wur-

den im Allgemeinen für Männer für größere Industrie- und Tätigkeitsschlüssel präsentiert (adjustiert für Alter und Region). Es sind jedoch auch einige Ergebnisse für Frauen in dem Diskussionsabschnitt eingeschlossen. Die Expositionsbestimmung war qualitativ und basierte auf den Tätigkeits- und Industrieschlüsseln, die zum Zeitpunkt des Zensus 1960 berichtet wurden.

In einer verwandten Studie untersuchte *McLaughlin* (1987b) das Auftreten von primärem Leberkrebs unter Männern der gleichen Kohorte. Das „Cancer Environment Register“ wurde wieder zur Identifizierung von Krebsfällen, die mit Industrien oder Tätigkeiten verbunden waren, genutzt. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre von 1961 bis 1979. Mehr als 2600 Fälle von primärem Leberkrebs wurden identifiziert.

Schließlich beobachtete *Chow* (1995) 2394 Männer, die 1960 beschäftigt waren, über 19 Jahre hinweg, um die Inzidenz an Speiseröhrenkrebs für spezifische Industriezweige und Tätigkeiten abzuschätzen. Die erwarteten Krebsraten wurden aus den Raten für die schwedische Allgemeinbevölkerung für den gleichen Zeitraum und adjustiert für Geschlecht und geografische Region berechnet.

Alle vier schwedischen Veröffentlichungen berichten Ergebnisse für die zusammengefasste Gruppe von Wäschereibesetzten und Chemischreinigern. Außer dieser zu einem Zeitpunkt (1960) erhobenen Berufs- bzw. Industrieklassifizierung sind keine weiteren Informationen hinsichtlich der Exposition der Population verfügbar.

In den Vereinigten Staaten wurde eine Kohortenstudie über Chemischreiniger vom „Natio-

nal Cancer Institute“ (NCI) durchgeführt (*Blair*, 1990). Diese Kohorte bestand aus mehr als 5000 Mitgliedern einer Gewerkschaft von Chemischreinigern im Bundesstaat Missouri, die mindestens ein Jahr in Chemischreinigungen gearbeitet hatten. Die Kohorte wurde vom 1. Januar 1948 oder vom Datum des Eintritts in die Gewerkschaft (falls der Eintritt nach dem 1. Januar 1948 lag) bis zum 1. Januar 1979 beobachtet. Aufzeichnungen der Gewerkschaft und Verwaltungsdaten der Sozialversicherung wurden verwendet, um den Vitalstatus am Ende der Beobachtungsperiode zu ermitteln. Die Expositionsabschätzung war qualitativ und verwandte die vorhandenen Tätigkeitsbezeichnungen als Surrogat für eine Per-Exposition. Zur Annäherung an die wirkliche Exposition wurden die Kohortenmitglieder weiterhin einem Expositionsindex zugeordnet, der auf der Tätigkeitsbezeichnung und externen Daten beruhte. Die Mortalität der Kohorte wurde mit den Todesraten der USA verglichen. Confounding durch Rasse, Geschlecht, Alter und Kalenderperiode wurde in der Analyse berücksichtigt. Die Mortalität der Kohorte wurde ebenfalls nach dem Eintrittsdatum in die Gewerkschaft analysiert. Das Jahr 1960 gilt als der ungefähre Zeitpunkt, nach welchem Per das vorherrschende Lösungsmittel war, das in der Mehrzahl der Betriebe verwandt wurde. Die Ergebnisse dieser Analyse waren jedoch ähnlich den Hauptergebnissen und wurden von den

Autoren daher nicht berichtet. Die Information über die Sterblichkeit dieser Kohorte wird gegenwärtig aktualisiert; jedoch ist noch kein veröffentlichter Bericht verfügbar (persönliche Kommunikation mit Dr. *Aaron Blair*, Oktober 1999).

In Dänemark identifizierte *Lynge* (1990) eine Kohorte von Beschäftigten in Wäschereien und Chemischreinigungen durch das „Danish Occupational Cancer Register“. Jede Person des Zensus 1970, die mit dem Industrieschlüssel „Wäschereien, Reinigung und Färberei“ kodiert war, wurde über zehn Jahre hinsichtlich Krebsinzidenz beobachtet. Die Studienpopulation bestand aus insgesamt 10 600 Personen im Alter von 20 bis 64 Jahren. Die Expositionsbestimmung war qualitativ mit der Annahme einer Per-Exposition, basierend auf seiner breiten Anwendung in Dänemark nach den fünfziger Jahren. *Lynge* (1994) präsentierte später auf der Basis von Daten des dänischen Krebsregisters Ergebnisse für diese Kohorte für einen ausgedehnten Beobachtungszeitraum bis 1987. In der Veröffentlichung untersuchte *Lynge* die Verwendung des Registers als Ressource für die Forschung über die Gesundheit im Beruf. Das Register wurde verknüpft mit Zensusdaten, Rentendaten und einigen Personaldaten aus Unternehmen. Die in dieser Veröffentlichung für Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger berichteten Ergebnisse beschränken sich auf primären Leberkrebs. Beide Studien

präsentieren die Ergebnisse für die zusammengefasste Gruppe von Wäschereibeschäftigten und Chemischreinigern und stellen keine weiteren Informationen hinsichtlich der Exposition der Population zur Verfügung.

Weitere Analysen in Form einer „eingebetteten“ Fall-Kontroll-Studie wurden von *Lynge* (1995) später durchgeführt, um diejenigen, die in Wäschereien beschäftigt waren, von denen, die in Chemischreinigungen beschäftigt waren, zu trennen und die Risiken für primären Leberkrebs und Nierenzellkrebs abzuschätzen.

Das „National Institute for Occupational Safety and Health“ (NIOSH) in den USA führte ebenfalls eine Kohortenstudie unter Mitgliedern einer Gewerkschaft der Chemischreiniger durch (*Kaplan*, 1980; *Brown*, 1987). Eine Aktualisierung dieser Studie von *Ruder* (1994) benutzte Gewerkschaftsdaten, um Chemischreiniger (1 109 Männer und 592 Frauen) aus vier amerikanischen Städten (in New York, Kalifornien, Illinois und Michigan) zu identifizieren. Die Kohortenmitglieder mussten mindestens ein Jahr vor 1960 in einem Betrieb gearbeitet haben, der in erster Linie Per verwendet hatte. Die Kohorte wurde 50 Jahre beobachtet (1940 bis 1990) und der Vitalstatus am 31. Dezember 1990 mit Hilfe des „National Death Index“ bestimmt. Die Expositionsbestimmung war qualitativ,

angezeigt durch die Gewerkschaftsmitgliedschaft. Innerhalb der Kohorte wurde eine Untergruppe, die in erster Linie perexponiert war, für eine gesonderte Analyse identifiziert. Sie bestand aus Personen, die (zum Zeitpunkt der Definition der Kohorte) *ausschließlich* in Betrieben gearbeitet hatten, in denen Per das vorherrschende Lösungsmittel war. Die beobachtete Mortalität wurde mit nationalen Todesraten verglichen unter der Berücksichtigung von Geschlecht, Rasse und Kalenderperiode. Die Information über die Sterblichkeit dieser Kohorte wird gegenwärtig aktualisiert; jedoch ist noch kein veröffentlichter Bericht verfügbar (persönliche Kommunikation mit Dr. *Avima Ruder*, Oktober 1999).

Anttila (1995) untersuchte die Krebsinzidenz unter Beschäftigten in Finnland, die gegenüber einem von drei Halogenkohlenwasserstoffen (Trichlorethen, Tetrachlorethen, 1,1,1-Trichlorethan) exponiert waren. Insgesamt wurden 3974 Personen über den Zeitraum von 1967 bis 1992 beobachtet. Diese Kohorte bestand aus Beschäftigten, die mit Hilfe von Biomonitoring hinsichtlich beruflicher Expositionen am „Finnish Institute of Occupational Health“ überwacht wurden. Durchschnittlich waren pro Person 3.2 Bestimmungen von Per im Blut vorhanden. Die mittlere Konzentration von Per im Blut bei Männern in dieser Studie war 0.7 µmol/l und bei Frauen 0.4 µmol/l. Für 45 % der Überwachten war nur eine analysierte Probe

vorhanden. Das follow-up dieser Kohorte wurde anhand des finnischen Krebsregisters durchgeführt und die finnische Bevölkerung diente als Vergleichspopulation. Die Ergebnisse werden für alle Halogenkohlenwasserstoffe sowie für einzelne Lösungsmittel für spezifische Krebslokalisationen berichtet. Die perexponierte Teilkohorte (292 Männer und 557 Frauen) wurde von 1974 bis 1992 beobachtet. Die Berufe oder Industriebereiche, aus denen diese Personen kamen, sind jedoch nicht berichtet. Ebenfalls liegen keine Informationen zur Dauer der Exposition vor. Die berichteten SIRs für diese Teilkohorte beschränken sich mit einer Ausnahme auf Krebslokalisationen mit einer erhöhten Risikoschätzung.

Spietas (1991) führte eine retrospektive Kohortenstudie unter 14457 Zivilbeschäftigten durch, die zwischen 1952 und 1956 in der Flugzeugwartung der „Hill Air Force base“ in Utah (USA) beschäftigt waren. Bis 1982 wurde die Kohorte beobachtet und der Vitalstatus bestimmt. SMRs wurden kalkuliert unter Verwendung der weißen Bevölkerung von Utah zur Berechnung der erwarteten Anzahl von Todesfällen. Die Exposition wurde anhand von Tätigkeitsbezeichnungen definiert und bestand aus einer Mischexposition gegenüber Lösungsmitteln, in erster Linie Trichlorethen (Tri). Eine Teilkohorte von 851 Beschäftigten (*Stewart*, 1991), die auch perexponiert waren, wurde untersucht,

aber Ergebnisse nur für Non-Hodgkin-Lymphom und Multiples Myelom berichtet. Kürzlich veröffentlichte *Blair* (1998) eine Aktualisierung dieser Kohorte bis 1990, jedoch wurden keine Per-spezifischen Ergebnisse berichtet. Abbildung 1 zeigt die Beobachtungszeiträume innerhalb der berücksichtigten Studien.

3.1.1 Zusammenfassung der Kohortenstudien

Die Definition und Abschätzung der Exposition war mit einer Ausnahme in allen untersuchten Kohorten qualitativer Art. Der einzige Bericht mit einem quantitativen Maß ist derjenige von *Anttila* (1995), der Blutproben von Beschäftigten mit Informationen des Krebsregisters verknüpfte. Eine der Stärken der Studie ist, dass es ein quantitatives Expositionsmaß für Per gibt. Es sind aber keine spezifischen Berufsgruppen identifiziert. Eine zentrale Schwäche der Studie ist jedoch, dass Informationen über die Dauer der Exposition nicht verfügbar sind. Die beiden amerikanischen Kohortenstudien verwandten die Mitgliedschaft in einer Gewerkschaft der Chemischreiniger als Surrogat für Per-Exposition. *Blair* (1990) versuchte, durch eine Stratifizierung der Kohorte nach Eintrittsdatum eine hauptsächlich perexponierte Teilkohorte zu bilden. *Ruder* (1994) stratifizierte die Kohorte weiter auf der Basis von potenzieller

Exposition gegenüber anderen Lösungsmitteln und schätzte Relative Risiken für Chemischreiniger, die vermutlich nur gegenüber Per exponiert waren. Für diese beiden Teilkohorten kann angenommen werden, dass die Exposition vorwiegend gegenüber Per bestand. Die Teilkohorte von *Anttila* war zwar sicher gegenüber Per exponiert, hat aber mehr Beschränkungen aufgrund des Potenzials für eine Mischexposition und des Fehlens jeglicher Informationen zur Dauer der Exposition.

Die dänischen und schwedischen Studien verwendeten die Berufs- oder Industrieklassifizierung zu einem einzigen Zeitpunkt als Surrogat für Exposition. Diese Berichte enthalten Schätzungen des Relativen Risikos für die zusammengefasste Gruppe von Wäscherei- und Chemischreinigungsbeschäftigten, aber keinerlei Informationen über die Dauer oder die Intensität der Exposition. Ob und in welchem Ausmaß die Populationen und die Krankheitsfälle perexponiert waren, kann auf der Basis der vorhandenen Informationen nicht bestimmt werden. Die Teilkohorte von *Spirtas* war zwar relativ sicher gegenüber Per, jedoch wahrscheinlich ebenfalls gegenüber anderen Lösungsmitteln exponiert.

Mit Ausnahme von „Alter“, „Geschlecht“ und in zwei Studien „Rasse“ wurden andere Risikofaktoren in keiner der verfügbaren Kohortenstudien kontrolliert.

Die Gesamtkrebsmortalität bzw. -inzidenz wurde in fünf der untersuchten Kohortenstudien berichtet und war bei allen ähnlich dem Erwartungswert. Eine grenzwertig statistisch signifikante Erhöhung wurde von *Blair* (1990) für Chemischreiniger gefunden (SMR 1.2, 95 % KI 1.00 - 1.30), von *Ruder* (1994) in der Gesamtkohorte (SMR 1.23, 95 % KI 1.07 - 1.41), wobei die SMR für nur Per-exponierte Beschäftigte nicht signifikant erhöht war (SMR 1.01, 95 % KI 0.76 - 1.32), und bei *Lyng* (1990) nur für Männer (SIR 1.3, 95 % KI 1.1 - 1.5).

Die Ergebnisse für die einzelnen Krebslokalisationen variieren und werden später auf lokalisationsbezogener Basis diskutiert.

Die Charakteristika der überprüften Kohortenstudien (siehe Tabelle 5 auf Seite 68 f.) und der entsprechenden Expositionsdaten (siehe Tabelle 6 auf Seite 70 f.) sind im Folgenden dargestellt. Die potenziellen Confounder, die in diesen Kohortenstudien berücksichtigt wurden, werden in Tabelle 7 (siehe Seite 72) dargestellt.

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 5:
Charakteristiken der überprüften Kohortenstudien

Referenz		Land	Studienpopulation
<i>Anttila</i>	1995	Finnland	Beschäftigte Personen, exponiert gegenüber 3 Halogenkohlenwasserstoffen
			(perexponierte Teilkohorte)
<i>Blair</i>	1990	USA	Mitglieder einer Gewerkschaft der Chemischreiniger (St. Louis, Missouri)
<i>Chow</i>	1995	Schweden	Männer, beschäftigt in Schweden 1960
<i>Lyngø</i>	1990	Dänemark	Chemischreiniger und Wäschereibesetzende in Dänemark
<i>Lyngø</i>	1994	Dänemark	Chemischreiniger und Wäschereibesetzende in Dänemark
<i>Malmer</i>	1984	Schweden	Schweden, beschäftigt 1960
<i>McLaughlin</i>	1987a	Schweden	Männer, beschäftigt in Schweden 1960
<i>McLaughlin</i>	1987b	Schweden	Männer, beschäftigt in Schweden 1960
<i>Ruder</i>	1994	USA	Mitglieder von Gewerkschaften der Chemischreiniger in 4 Städten
			(„nur“ perexponierte Teilkohorte)
<i>Spiras</i>	1991	USA	Zivilbeschäftigte in der Flugzeuginstandhaltung in Utah
			(Teilkohorte „jemals“ Per-Exponierter)

Vergleichspopulation	Kohortengröße	Beobachtungsperiode	
		Beginn	Ende
Bevölkerung Finnland	3 974	1967	1992
	849	1974	1992
Bevölkerung USA	5 365	1948	1979
Bevölkerung Schweden	- ¹⁾	1961	1979
Bevölkerung Dänemark, erwerbstätig 1970	10 600	1970	1980
Bevölkerung Dänemark, erwerbstätig 1970	10 600	1970	1987
Bevölkerung Schweden	- ¹⁾	1961	1973
Bevölkerung Schweden	- ¹⁾	1961	1979
Bevölkerung Schweden	- ¹⁾	1961	1979
Bevölkerung USA	1 701	1940	1990
	620		
Bevölkerung Utah	14 457	1953	1982
	851 ²⁾		

¹⁾ Nicht berichtet

²⁾ Stewart, 1991

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 6:
Charakteristiken der Expositionsdaten der Kohortenstudien

Referenz		für Studie relevante Tätigkeit/Industrie	Berichtete Expositionen
<i>Anttila</i>	1995	Verschiedene (einschließlich Chemischreinigung, Entfettung, grafische Industrie)	Per, Tri und 1,1,1-Trichlorethan
<i>Blair</i>	1990	Chemischreinigung	Per und andere Lösungsmittel
<i>Chow</i>	1995	Wäscherei	Beruf/Tätigkeit
<i>Lyngø</i>	1990	Wäscherei/Chemischreinigung	Per und Tri
<i>Lyngø</i>	1994	Wäscherei/Chemischreinigung	Per und Tri
<i>Malker</i>	1984	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>McLaughlin</i>	1987a	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>McLaughlin</i>	1987b	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Ruder</i>	1994	Chemischreinigung	Per und andere Lösungsmittel
<i>Spirtas</i>	1991	Flugzeugwartung	Tri und andere Lösungsmittel

Expositionsmessung	Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition
Blutproben	Mischexposition – Per wahrscheinlich ¹⁾
Gewerkschaftsmitgliedschaft	Mischexposition – Per wahrscheinlich ¹⁾
Industrieklassifizierung (Zensus-basiert)	Mischexposition – Per möglich ²⁾
Industrieklassifizierung (Zensus-basiert)	Mischexposition – Per möglich
Tätigkeitsbezeichnung (Zensus-basiert)	Mischexposition – Per möglich
Tätigkeitsbezeichnung (Zensus-basiert)	Mischexposition – Per möglich
Industrieklassifizierung (Zensus-basiert)	Mischexposition – Per möglich
Industrieklassifizierung (Zensus-basiert)	Mischexposition – Per möglich
Gewerkschaftsmitgliedschaft, Historie des Lösungsmittelgebrauchs in Betrieben	Mischexposition – Per wahrscheinlich ¹⁾
Tätigkeitsbezeichnung	Mischexposition – Per wahrscheinlich

¹⁾ Diese Studien haben auch Teilkohorten, die als vorwiegend gegenüber Per exponiert betrachtet werden

²⁾ Unter der Annahme, dass bei Chow der Begriff „laundry worker“ auch Chemischreiniger einschließt, wie in den anderen schwedischen Studien

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 7:
Potenzielle Confounder, die in den Kohortenstudien berücksichtigt wurden¹⁾

Referenz		Geschlecht	Rasse	Kalenderintervall	geografische Region
<i>Anttila</i>	1995	Ja	–	Ja	–
<i>Blair</i>	1990	Ja	Ja	Ja	Nein
<i>Chow</i>	1995	–	–	Ja	Ja
<i>Lynge</i>	1990	Ja	–	Nein	–
<i>Lynge</i>	1994	Ja	–	Nein	–
<i>Malaker</i>	1984	Ja	–	Ja	Ja
<i>McLaughlin</i>	1987a	–	–	Ja	Ja
<i>McLaughlin</i>	1987b	–	–	Ja	Ja
<i>Ruder</i>	1994	Ja	Ja	Ja	Nein
<i>Spirtas</i>	1991	Ja	–	Ja	Ja

– nicht relevant/anwendbar, z.B. wenn nur Frauen oder Weiße oder wenn „Rasse“ unwichtig ist (Europa)

1) alle Kohortenstudien verwandten altersadjustierte Risikoschätzungen

3.2 Fall-Kontroll-Studien

26 Fall-Kontroll-Studien wurden kritisch hinsichtlich Per-Exposition und Krebskrankung oder Krebssterblichkeit untersucht. Die meisten der verfügbaren Fall-Kontroll-Studien waren bevölkerungsbasiert. Das bedeutet, dass Fall- und Kontrollpersonen aus der Be-

völkerung und nicht aus spezifischen Berufsgruppen ausgewählt wurden. Eine Studie war eine auf einem Bevölkerungsregister basierende Fall-Kontroll-Studie und zwei der 26 Studien wählten ihre Fälle und Kontrollen aus spezifischen Berufsgruppen. Die Mehrzahl der Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen Per und einer bestimmten

Krebslokalisierung. Fünf Studien beurteilten die Assoziation zwischen Per und mehreren Krebslokalisationen und werden im folgenden Abschnitt näher beschrieben.

Siemiatycki (1991) präsentiert Ergebnisse für elf von 20 identifizierten Krebslokalisationen auf der Basis von Tätigkeit und Industriebereich. Er schloss alle Personen aus der Analyse aus, die ausschließlich im Zeitraum von fünf Jahren vor Beginn der Krankheit in dem jeweiligen Beruf (bzw. Industriebereich) gearbeitet hatten. Alle anderen wurden als „exponiert“ definiert. Beschäftigte, die in einem spezifischen Beruf oder Industriebereich fünf Jahre vor Krankheitsbeginn bereits mindestens zehn Jahre gearbeitet hatten, wurden als „substanziiell exponiert“ klassifiziert. Ergebnisse werden für die zusammengefasste Gruppe von Wäschereibesetzäftigten und Chemischreinigern berichtet. Risikoschätzungen wurden unter der Verwendung von zwei Vergleichsgruppen berechnet: Kontrollpersonen aus der Bevölkerung und Krebsfälle der Studie mit Krebslokalisationen, die mit der untersuchten Krebslokalisation in keinem Zusammenhang stehen. Für jede Krebslokalisation wurden auf Basis der Kenntnis von anderen Risikofaktoren für diese Krebslokalisation potenzielle Confounder ausgewählt. Alter, Rauchen, Alkoholkonsum und Familieneinkommen wurden je nach Relevanz für eine bestimmte Krebslokalisation in den Analysen berücksichtigt.

Swanson (1995) untersuchte zwar berufliche Risikofaktoren für elf Krebslokalisationen, jedoch waren nur die Ergebnisse für Blasenkrebs für diesen Bericht verwendbar, da hier ein Bezug zu Chemischreinigung berichtet wurde. Die Studienpopulation bestand aus Frauen aus Detroit, Michigan (USA). Informationen über die lebenslange Berufsgeschichte, über demographische Variablen, über Gesundheitsstatus und Tabakkonsum wurden durch telefonische Befragung erhoben. Nur sechs der über 600 Blasenkrebsfälle bezeichneten „Chemischreiner“ als ihre übliche Tätigkeit. Zusätzlich hatten vier Personen mit Augenkrebs aus der Fallgruppe berichtet, jemals im Bereich von Wäschereien oder Chemischreinigungen tätig gewesen zu sein. Die Gesamtzahl der Fälle an Augenkrebs ist jedoch nicht berichtet. Weitere Ergebnisse hinsichtlich „Chemischreiner“ wurden nicht berichtet. Ebenfalls werden in dieser Veröffentlichung nur Berufe und Industriezweige mit einer erhöhten Risikoschätzung für eine bestimmte Krebslokalisation berichtet.

Vaughan (1997) untersuchte Krebs der Mundhöhle, des Kehlkopfs und der Speiseröhre bei Beschäftigten in Chemischreinigungen im Bundesstaat Washington (USA). Die Definition von Exposition war qualitativer Art und basierte auf einer mindestens sechsmonatigen Beschäftigung in diesem Bereich sowie auf der Beschäftigungsdauer und dem

Beschäftigungszeitraum. *Vaughan* definierte Personen, die nach 1960 in Chemischreinigungen gearbeitet hatten, als „wahrscheinlich perexponiert“.

Die Fall-Kontroll-Studie von *Lynge* (1995) wurde durchgeführt, um einen beobachteten Zusammenhang zwischen primärem Leberkrebs bei Beschäftigten in Wäschereien und Chemischreinigungen sowie das Risiko dieser Population für Nierenzellkrebs zu beurteilen. Insgesamt 17 Fälle von Leberkrebs und 16 Fälle von Nierenzellkrebs wurden ausgewertet. Keiner der Leberkrebsfälle und nur drei Fälle von Nierenzellkrebs hatten in Chemischreinigungen gearbeitet. Alle anderen Fälle waren Wäschereibeschäftigte.

Die Studie von *Teschke* (1997) untersuchte berufliche Risiken für nasale Karzinome und für Blasenkrebs. Wie bei der Studie von *Swanson* (1995) sind die Details hinsichtlich Blasenkrebs für diesen Bericht am relevantesten. Von den „exponierten“ Fällen arbeiteten jedoch nur drei in Chemischreinigungen.

Fünf andere bevölkerungsbasierte Studien untersuchten speziell die Beziehung zwischen Tätigkeit und Blasenkrebs (*Schoenberg*, 1984; *Silverman*, 1983; *Silverman*, 1989; *Silverman*, 1990; *Smith*, 1985) als Teil der „National Bladder Cancer Study“, die berufliche Risikofaktoren für Neuerkrankungs-

fälle an Blasenkrebs in zehn Gebieten der USA abschätzte. Interviews wurden durchgeführt, um Daten zur Berufsgeschichte zu erheben. Kontrollen wurden so ausgewählt, dass sie zu Fällen hinsichtlich Alter und geografischem Gebiet vergleichbar waren. Je nach Studie werden Ergebnisse für Chemischreiniger oder für Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger zusammen berichtet.

Andere Krebslokalisationen, die untersucht wurden, waren Leber (zwei Studien), Nierenzellkarzinom (vier Studien), Lunge (zwei Studien), Haarzell-Leukämie (zwei Studien), Haut, Gehirn, Non-Hodgkin-Lymphom, Mundhöhle, Prostata und Vulva (jeweils eine Studie). Die grundlegenden Charakteristiken dieser Studien sind in den Tabellen 8 bis 10 (siehe Seite 76 ff.) zusammengefasst.

3.2.1 Zusammenfassung der Fall-Kontroll-Studien

Im Allgemeinen gibt es eine größere Anzahl von Fall-Kontroll-Studien, von denen einige Ergebnisse für mehrere Krebsarten berichteten. Jedoch beinhalteten die meisten Analysen der krebspezifischen Studien eine nicht akzeptable geringe Anzahl von Fällen, die als „exponiert“ betrachtet wurden, obwohl keine der Studien eine Per-Exposition direkt gemessen hatte.

Die Exposition in der Mehrzahl der Studien war definiert als selbst berichtete Beschäftigung in Wäschereien und Chemischreinigungen oder selbst berichtete Exposition gegenüber Chemischreinigungs-Lösungsmitteln. Dies diente als Surrogat für Per-Exposition. Im Allgemeinen hatten die Studienteilnehmer mindestens sechs Monate in diesem Bereich gearbeitet. Von wenigen Ausnahmen abgesehen waren spezifische Tätigkeitsbezeichnungen nicht verfügbar. Keine der Fall-Kontroll-Studien enthält eine quantitative Expositionsabschätzung. Zusätzlich wählten die meisten Studien bevölkerungsbasierte Fall- und Kontrollpersonen, für die eine sehr geringe Prävalenz der Exposition wahrscheinlich war und zu einer Einschränkung der Power der Studie führt. Mit Ausnahme einer kleinen Teilgruppe in der Studie von *Vaughan* (1997) wird angenommen, dass es sich bei der Exposition in den Fall-Kontroll-Studien um eine Mischexposition handelte.

Die Adjustierung für potenzielle Confounder variierte unter den Studien, obwohl die meisten Studien „Alter“ und „Rauchen“ berücksichtigten. Studien, die mehrere Bevölkerungsgruppen umfassten, kontrollierten auch für „Rasse“. Alkoholkonsum wurde in Studien über Speiseröhren- und Kehlkopfkrebs berücksichtigt, jedoch nur selten in anderen Studien. Viele der Fall-Kontroll-Studien haben Informationen zu potenziellen Confoundern

erhoben. Diese Information wurde jedoch nicht immer in die detaillierte Analyse einbezogen. In einigen Studien war das angemessen, da die Kovariate nicht die Beziehung zwischen Per bzw. dem benutzten Surrogat und der spezifischen Krebslokalisierung zu beeinflussen schienen. In einigen Studien hätte der Einschluss der Kovariate in anschließenden Analysen die Beziehung, die geprüft wurde, möglicherweise erklären können.

3.3 Studien auf der Basis von Totenscheinen

Neun PMR oder Totenschein-basierte Studien wurden für die kritische Überprüfung ausgewählt; dieser Studienansatz hat jedoch, wie oben erwähnt, starke Einschränkungen und Ergebnisse können nur als vorläufig betrachtet werden.

Daten von Totenscheinen aus Wisconsin (USA) wurden von *Katz* (1981) analysiert, um die Mortalität von weiblichen Wäscherei- und Chemischreinigungsbeschäftigten im Zeitraum von 1963 bis 1977 zu untersuchen. 671 Totenscheine wurden für die Analyse identifiziert. „Proportionate Mortality Ratios“ (PMRs) wurden für 25 Todesursachen berechnet. Vergleiche wurden zu allen arbeitenden Frauen und zu arbeitenden Frauen in anderen Niedriglohnberufen gemacht.

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 8:
Charakteristiken der überprüften Fall-Kontroll-Studien

Referenz		Land	Fälle
<i>Aronson</i>	1996	Kanada	Prostatakrebs-Fälle, Männliche Einwohner (Montreal)
<i>Asal</i>	1988	USA	Nierenzellkarzinom-Fälle, Einwohner (Oklahoma)
<i>Blair</i>	1993	USA	Non-Hodgkin-Lymphom-Fälle, männliche Weiße (Iowa, Minnesota)
<i>Bond</i>	1990	USA	Fälle von Krebs der Leber/Gallenwege, männliche Chemiewarbeiter (Michigan)
<i>Brownson</i>	1993	USA	Neuerkrankungsfälle an Lungenkrebs, weibliche Weiße, Nichtraucher (Missouri)
<i>Clavel</i>	1995	Frankreich	Haarzell-Leukämie-Fälle, 18 Krankenhäuser
<i>Clavel</i>	1998	Frankreich	Haarzell-Leukämie-Fälle, 18 Krankenhäuser, Männer
<i>Delahun</i>	1995	Neuseeland	Nierenzellkarzinom-Fälle, Männer, Einwohner
<i>Dosemeci</i>	1999	USA	Nierenzellkarzinom-Fälle, durch Krebsregister identifiziert, Weiße (Minnesota)
<i>Gallagher</i>	1996	Kanada	Nicht-melanozytischer-Hautkrebs-Fälle, bevölkerungsbasiert, Männer (Alberta)
<i>Heineman</i>	1994	USA	Hirnkrebs-Todesfälle, männliche Weiße (Louisiana, New Jersey, Pennsylvania)
<i>Huebner</i>	1992	USA	Neuerkrankungsfälle an Mundhöhlen- und Rachenkrebs, 4 Gebiete
<i>Lyng</i>	1995	Dänemark	Primärer Leberkrebs und Nierenzellkarzinom-Fälle, Wäschereibesetzäftigte und Chemischreiniger

Kontrollen	Anzahl Fälle (exponiert ¹)	Anzahl Kontrollen (exponiert ¹)	Studienperiode	
			Beginn	Ende
andere Krebsfälle (ohne Lungenkrebs) und Bevölkerung	449 (8)	2 083 (-)	1979	1986
Krankenhaus und Bevölkerung	315 (11)	649 (7)	1981	1984
Bevölkerung	622 (16)	1 245 (14)	1980	1983
Kohorte	44 (6 ²)	1 888 (231 ²)	1940	1982
Bevölkerung	429 (30)	1 021 (39)	1986	1991
Krankenhaus	291 (3)	541 (5)	1980	1990
Krankenhaus	226 (1)	425 (2)	1980	1990
andere Krebsfälle des Krebsregisters	710 (-)	12 756 (-)	1978	1986
Bevölkerung	438 (50)	687 (76 ²)	1988	1990
Bevölkerung	446 (13)	406 (4)	1983	1984
Bevölkerung, Todesfälle (ohne zerebro-vasculäres System, Epilepsie, Selbstmord und Mord)	300 (111)	320 (106)	1978	1981
Bevölkerung	1 114 (22)	1 268 (29)	1984	1985
Kohorte	33 (3)	165 (40)	1970	1987

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 8:
(Fortsetzung)

Referenz		Land	Fälle
<i>Mabuchi</i>	1985	USA	Fälle an Krebs der Vulva, Krankenhäuser in 5 großstädtischen Gebieten
<i>Mandel</i>	1995	5 Staaten	Neuerkrankungsfälle an Nierenzellkarzinom (USA, Deutschland, Dänemark, Schweden, Australien)
<i>Muscat</i>	1998	USA	Neuerkrankungsfälle an Lungenkrebs, Schwarze, 24 Krankenhäuser ⁴⁾ (verschiedene Städte)
<i>Schoenberg</i>	1984	USA	Neuerkrankungsfälle an Blasenkrebs, männliche Weiße (New Jersey)
<i>Siemiatycki</i>	1991	Kanada	Männliche Einwohner (Montreal)
<i>Silverman</i>	1983	USA	Neuerkrankungsfälle an Blasenkrebs, männliche Weiße (Detroit, Michigan)
<i>Silverman</i>	1989	USA	National Bladder Cancer Study, nicht weiße Männer, 10 geografische Gebiete
<i>Silverman</i>	1990	USA	National Bladder Cancer Study, weiße Frauen, 10 geografische Gebiete
<i>Smith</i>	1985	USA	Blasenkrebs-Fälle, Wäschereibesetzte, Chemischerreiniger und andere
<i>Stemhagen</i>	1983	USA	Neuerkrankungsfälle an primärem Leberkrebs (New Jersey)
<i>Swanson</i>	1995	USA	Neuerkrankungsfälle (11 Krebslokalisationen), Frauen (Detroit, Michigan) (Blasenkrebs-Fälle)

Kontrollen	Anzahl Fälle (exponiert ¹)	Anzahl Kontrollen (exponiert ¹)	Studienperiode	
			Beginn	Ende
Krankenhaus, kein Krebs	149 (13)	149 (3)	1972	1975
Bevölkerung	1 732 (23/302 ³)	2 309 (28/265 ³)	1989	1991
Krankenhaus, ohne Erkrankung, die mit Tabakkonsum in Zusammenhang steht	550 (14 ²)	386 (6 ²)	1978	1996
Bevölkerung	658 (7)	1 258 (10)	1978	1979
Bevölkerung, andere Krebsfälle (ohne Lungenkrebs)	3 730 (54)	533 ⁵ (-)	1979	1985
Bevölkerung	303 (12)	296 (5)	1977	1978
Bevölkerung	126 (11)	383 (12)	1977	1978
Bevölkerung	652 (23)	1 266 (32)	1977	1978
Bevölkerung	– ⁶⁾	– ⁶⁾	1978	1978
Krankenhaus, Totenschein (ohne Hepatitis, Leberzirrhose, andere Leber- erkrankungen)	265 (10)	530 (8)	1975	1980
Bevölkerung	5 714 (-) (6)	1 972 (-) (16)	1984	1991

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 8:
(Fortsetzung)

Referenz		Land	Fälle
<i>Teschke</i>	1997	Kanada	Neuerkrankungsfälle an Blasen- und nasalem Krebs (British Columbia) (Blasenkrebs-Fälle ⁷)
<i>Vaughan</i>	1997	USA	Neuerkrankungsfälle an Krebs der Mundhöhle, des Kehlkopfs und der Speiseröhre (Washington)

– nicht berichtet

- 1) Beschäftigung in Wäscherei/Chemischreinigung, als Chemischreiniger oder Per-Exposition
- 2) berechnet durch die Autoren
- 3) exponiert: „jemals“ in Chemischreinigungen beschäftigt/„jemals“ gegenüber Chemischreinigungs-Lösungsmittel exponiert
- 4) *Morabia*, 1992
- 5) Bevölkerungskontrollen. Die Studie verwandte auch andere Krebsfälle als Kontrollgruppe für jede Lokalisation (n=1360-2864).
- 6) *Smith* berichtet Anzahl der Personen nach Expositionsstatus:
 - 1) jemals in Wäschereien/Chemischreinigungen beschäftigt (n=103)
 - 2) in anderen Berufen/Industrien beschäftigt, in denen ähnliche oder gleiche Stoffe wie in ¹⁾ verwandt werden (n=5776)
 - 3) nicht exponierte Gruppe (n=1 869)
- 7) 3 Fälle und 1 Kontrollperson waren speziell in Chemischreinigungen beschäftigt

Kontrollen	Anzahl Fälle (exponiert ¹)	Anzahl Kontrollen (exponiert ¹)	Studienperiode	
			Beginn	Ende
Bevölkerung	153 (5) 105 (5)	298 (8) 139 (4)	1990	1992
Bevölkerung	1 120 (16)	724 (8)	1983	1990

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 9:
Charakteristiken der Expositionsdaten der Fall-Kontroll-Studien

Referenz		für Studie relevante Tätigkeit/Industrie	Expositionsvariable
<i>Aronson</i>	1996	Verschiedene	Beruf/Tätigkeit, Industrie und Substanzklassifizierung
<i>Asal</i>	1988	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Blair</i>	1993	Wäscherei/Kleidungsdienste	Beruf/Tätigkeit
<i>Bond</i>	1990	Chemiearbeiter	Per und andere Lösungsmittel
<i>Brownson</i>	1993	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Clavel</i>	1995	Chemischreinigung	Chemischreinigungs-Lösungsmittel
<i>Clavel</i>	1998	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Delahun</i>	1995	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Dosemeci</i>	1999	Verschiedene	Per und andere Lösungsmittel
<i>Gallagher</i>	1996	Verschiedene	Chemischreinigungs-Lösungsmittel
<i>Heineman</i>	1994	Verschiedene	Per und andere Lösungsmittel
<i>Huebner</i>	1992	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Lyng</i>	1995	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Mabuchi</i>	1985	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Mandel</i>	1995	Chemischreinigung; Verschiedene	Beruf/Tätigkeit; Chemischreinigungs-Lösungsmittel
<i>Muscat</i>	1998	Verschiedene	Chemischreinigungs-Lösungsmittel

Expositionsmessung	Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition
selbst berichtet (Befragung); Beruf/Tätigkeit + Experteneinschätzung	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
Tätigkeitsbezeichnung + Daten der Industriehygiene	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung); Beruf/Tätigkeit + Experteneinschätzung	Mischexposition – Per möglich
Beruf/Tätigkeitsklassifizierung zum Diagnosezeitpunkt (Registerdaten)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung); Beruf/Tätigkeit + „Job-Exposure-Matrix“ (JEM)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung); Beruf/Tätigkeit + JEM	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
Tätigkeitsbezeichnung	Mischexposition – Per wahrscheinlich ¹⁾
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 9:
(Fortsetzung)

Referenz		für Studie relevante Tätigkeit/Industrie	Expositionsvariable
<i>Schoenberg</i>	1984	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Siemiatycki</i>	1991	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Silverman</i>	1983	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Silverman</i>	1989	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Silverman</i>	1990	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Smith</i>	1985	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Stemhagen</i>	1983	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Swanson</i>	1995	Chemischreinigung; Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Teschke</i>	1997	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Vaughan</i>	1997	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit

¹⁾ für Nierenzellkarzinom; für primären Leberkrebs: Per-Exposition unwahrscheinlich

²⁾ für Personen mit „wahrscheinlicher Per-Exposition“

Expositionsmessung	Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per möglich
selbst berichtet (Befragung)	Mischexposition – Per wahrscheinlich ²⁾

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 10:
Potenzielle Confounder, die in den Fall-Kontroll-Studien berücksichtigt wurden

Referenz		Alter	Geschlecht	Rasse	BMI ¹⁾	Bildung
<i>Aronson</i>	1996	Ja	–	–	Ja	Nein
<i>Asal</i>	1988	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
<i>Blair</i>	1993	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Bond</i>	1990	Ja	–	Nein	Nein	Nein
<i>Brownson</i>	1993	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Clavel</i>	1995	Ja	Ja	–	Nein	Ja
<i>Clavel</i>	1998	Ja	–	–	Nein	Ja
<i>Delahunt</i>	1995	Ja	–	Nein	Nein	Nein
<i>Dosemeci</i>	1999	Ja	Ja	–	Ja	Nein
<i>Gallagher</i>	1996	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Heineman</i>	1994	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Huebner</i>	1992	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
<i>Lynge</i>	1995	Ja	Ja	–	Nein	Nein
<i>Mabuchi</i>	1985	Ja	–	Ja	Nein	Ja
<i>Mandel</i>	1995	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
<i>Muscat</i>	1998	Ja	Ja	–	Nein	Ja
<i>Schoenberg</i>	1984	Ja	–	–	Nein	Nein

Rauchen	Alkohol	Weitere Confounder
Nein	Nein	ethnische Zugehörigkeit, sozioökonomischer Status (SES), Status des Befragten, Exposition gegenüber allen anderen Stoffen
Ja	Nein	
Ja	Nein	Bundesstaat; familiäre Krankheitsvorgeschichte; Gebrauch von Haarfärbemitteln, Befragentyp
Nein	Nein	
Ja	Nein	vorherige Lungenkrankheit
Ja	Nein	Region
Ja	Nein	Landwirtschaft
Nein	Nein	
Ja	Nein	Hypertonie, Gebrauch von Diuretika, Antihypertensiva
Nein	Nein	Haufarbe; Haarfarbe; ethnische Herkunft der Mutter; Sonne
Nein	Nein	Studiengebiet, Todesjahr der Fälle; Beschäftigung in Industrien, die im Zusammenhang mit Elektronik stehen
Ja	Ja	Studienort
Nein	Nein	Beruf/Tätigkeit
Ja	Nein	Kaffee, Anzahl der Ehen, Alter bei der ersten Ehe
Ja	Nein	Studienzentrum
Ja	Nein	
Ja	Nein	

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 10:
(Fortsetzung)

Referenz		Alter	Geschlecht	Rasse	BMI ¹⁾	Bildung
<i>Siemiatycki</i>	1991	Ja	Nein	Nein	Nein ²⁾	Nein
<i>Silverman</i>	1983	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Silverman</i>	1989	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Silverman</i>	1990	Ja	–	–	Nein	Nein
<i>Smith</i>	1985	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<i>Stemhagen</i>	1983	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<i>Swanson</i>	1995	Ja	–	Ja	Nein	Nein
<i>Teschke</i>	1997	Ja	Ja	–	Nein	Nein
<i>Vaughan</i>	1997	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

– nicht adäquat

1) Index für Körpergewicht

2) abhängig von der Krebslokalisierung

Rauchen	Alkohol	Weitere Confounder
Ja	Ja ²⁾	Familieneinkommen; Geburtsort, Index für Bier und Kaffee, Befragentyp
Ja	Nein	Hochrisiko-Industrien/Tätigkeiten
Ja	Nein	Hochrisiko-Industrien/Tätigkeiten
Ja	Nein	
Ja	Nein	Kaffeekonsum
Nein	Nein	
Ja	Nein	
Ja	Nein	Konsum von Kaffee, Tee und Diät-Softdrinks; Vorgeschichte zu Blaseninfektion, Unterleibsverletzung, Chemotherapie
Ja	Ja	Studienperiode

Der Bericht von *Duh* (1984) präsentiert die Analyse von Totenscheinen für 440 Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger in Oklahoma (USA) für den Zeitraum von 1975 bis 1981. „Standardisierte Mortalitäts Odds Ratios“ (SMORs) wurden berechnet unter Verwendung der Verteilung der Todesfälle (nach Alter, Rasse, Geschlecht und Todesursache) aus der Standardpopulation. Exposition wurde anhand der „üblichen“ Tätigkeit, wie sie auf dem Totenschein kodiert ist, definiert. Chemischreiniger konnten in der Analyse nicht von Wäschereibeschäftigten getrennt werden. Von Bedeutung ist die Tatsache, dass, anders als in den meisten amerikanischen Bundesstaaten, erdölbasierende Lösungsmittel (z.B. „Stoddard solvent“) mehr als 50 % der gesamten Reinigungslösungsmittel ausmachen, die in den Betrieben in Oklahoma verwendet wurden.

Nakamura (1985) führte eine Studie durch, um die Mortalität japanischer Beschäftigter in Wäschereien und Chemischreinigungen, die zwischen 1971 und 1980 gestorben waren, zu untersuchen. Sowohl berufliche als auch außerberufliche Faktoren wurden abgeschätzt. 1711 Todesfälle wurden durch die „All-Japan Laundry and Dry-Cleaning Association“ identifiziert. Für Personen, die zwischen 1979 und 1981 gestorben waren, wurden Informationen zur Expositionsgeschichte und zu möglichen Confoundern durch eine Befragung von Familienmit-

gliedern der Verstorbenen gesammelt. Die japanische Allgemeinbevölkerung diente als Vergleichspopulation. Wie in der Studie in Oklahoma wurden erdölbasierende Lösungsmittel häufiger in japanischen Chemischreinigungen verwendet als Per (ca. 65 % vs. 30 %).

Doebbert (1988) untersuchte die kalifornischen Mortalitätsdaten des Zeitraums 1979 bis 1981 nach Risikomustern innerhalb von Tätigkeitskategorien. Tätigkeit und Industriebereich von 173 438 Todesfällen wurden analysiert und SMRs berechnet. Keine direkte Information hinsichtlich Exposition war verfügbar. Ergebnisse für Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger werden für die Gesamtmortalität und für ausgewählte Todesursachen einschließlich Lungenkrebs für schwarze Frauen berichtet.

Suarez (1989) analysierte 1742 Totenscheine von männlichen Texanern mit der Diagnose „primärer Leberkrebs“ zwischen 1969 und 1980 hinsichtlich Tätigkeits- bzw. Industriebereich. Die Studie wurde in Form einer Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, wobei als Kontrollpersonen eine gleiche Anzahl von Personen, die an allen anderen Todesursachen (ausgenommen Krebs, Krankheiten der Leber und der Gallenblase, infektiöse Hepatitis und Alkoholismus) verstorben waren, zufällig ausgewählt wurde. Ergebnisse werden

für „Chemischreinigung“ und „Chemischreiner“ berichtet.

Reviere (1995) führte eine Studie unter Verwendung von Daten der „National Mortality Follow back Study“ durch, einer repräsentativen Stichprobe von amerikanischen Erwachsenen (25 Jahre und älter), die 1986 verstorben waren. Informationen zu Tätigkeit und Industrie wurden mit Fragebögen erhoben, gewöhnlich von nächsten Verwandten der Verstorbenen. Ergebnisse, die für Beschäftigte in Wäschereien und Chemischreinigungen berichtet werden, sind auf Leberkrebs beschränkt.

Die *Milham*-Studie (1997) analysierte Todesursachen anhand der Tätigkeit von 588 090 Männern (1950 bis 1989) und 88 071 Frauen (1974 bis 1989) im Bundesstaat Washington (USA). PMRs wurden anhand der Mortalitätsraten im Bundesstaat berechnet, standardisiert für Alter und Todesjahr. Die Studienpopulation beschränkte sich auf weiße Personen. Alle Frauen, die als übliche Beschäftigung „Hausfrau“ verzeichnet hatten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Geschlechtsspezifische Ergebnisse für Wäschereibesetzte und Chemischreiner werden für den gesamten Zeitraum sowie für 12-Jahres-Intervalle präsentiert.

Walker (1997) analysierte Informationen von Totenscheinen von 8 163 ehemaligen Be-

schäftigten in Wäschereien und Chemischreinigungen in 28 amerikanischen Bundesstaaten hinsichtlich der Krebsmortalität. Der Studienzeitraum umfasste die Jahre von 1979 bis 1990 und alters-adjustierte PMRs wurden berechnet. Zum Vergleich wurde die entsprechende Mortalität im Bundesstaat verwandt. Die Ergebnisse werden für zwei Alterskohorten sowie rassen- und geschlechtsspezifisch berichtet. *Walker* hat ebenfalls „Proportional Cancer Mortality Ratios“ (PCMR) berechnet und ausgewiesen. Wie bei den anderen PMR-Studien wird eine Exposition auf Grundlage der auf dem Totenschein berichteten „üblichen“ Beschäftigung angenommen. Weil Daten von verstorbenen Personen aus 28 Bundesstaaten in diese Studie einbezogen sind, gibt es eine teilweise Überschneidung mit einigen der anderen oben beschriebenen Totenscheinbasierten Studien (*Duh*, 1984; *Milham*, 1997; *Reviere*, 1995) und mit den Kohortenstudien von *Blair* (1990) und *Ruder* (1994) für spezifische Jahre und Bundesstaaten.

Krstev (1998) analysierte anhand von ca. 60 000 Totenscheinen der Jahre 1984 bis 1993 aus 24 amerikanischen Bundesstaaten das Risiko für Prostatakrebs in bestimmten Berufen bzw. Industriezweigen. „Mortalitäts Odds Ratios“ (MORs) wurden berechnet unter Verwendung von ca. 300 000 Kontrollpersonen, die an anderen Todesursachen als Krebs verstorben waren. Ergebnisse werden

für „Chemischreiniger“ (Tätigkeits-/Berufsklassifizierung) und für „Wäscherei/Chemischreinigung“ (Industrieklassifizierung) berichtet. Weil auch in diese Studie Daten von verstorbenen Personen aus mehreren Bundesstaaten einbezogen sind, gibt es hier ebenfalls eine teilweise Überschneidung mit einigen der anderen oben beschriebenen Totenschein-basierten Studien (*Duh*, 1984; *Milham*, 1997; *Reviere*, 1995; *Walker*, 1997).

3.3.1 Zusammenfassung der auf Totenscheinen basierenden Studien

Den meisten überprüften Studien auf der Basis von Totenscheinen ist eine wichtige expositionsbezogene Einschränkung gemeinsam. Sie konnten Wäschereibesetzte und Chemischreiniger nicht getrennt analysieren. Problematisch hierbei ist, dass das Expositionspotenzial für diese beiden verschiedenen Berufsgruppen sehr unterschiedlich ist. Der Einschluss nicht exponierter Personen in die „exponiert“-Kategorien würde jede Schätzung des Relativen Risikos abschwächen, wenn ein Zusammenhang zwischen Exposition und Krankheit existiert.

Ausnahmen bilden die Studien von *Suarez* (1989) und *Krstev* (1998), die Ergebnisse speziell für Chemischreiniger berichten, sowie in einem gewissen Grad die japanische

Studie von *Nakamura* (1985), in der für einen begrenzten Zeitraum eine Risikoschätzung für die Gesamtkrebssterblichkeit für Chemischreiniger berechnet wurde.

Sogar unter Gruppen, die korrekt als Chemischreiniger identifiziert wurden, sind individuelle Arbeitsgeschichten und daher die tatsächlichen Expositionen gegenüber Per nicht bekannt. Ob und in welchem Ausmaß die Todesfälle perexponiert waren, ist aufgrund der vorhandenen Informationen nicht bestimmbar. Ohne zusätzliche Informationen hinsichtlich des Zeitraums der Exposition und der Arbeitsgeschichte ist es nicht möglich, eine individuelle Exposition abzuschätzen.

Ebenfalls von Bedeutung ist, dass den auf Totenscheinen basierenden Studien im Allgemeinen jede Kontrolle für andere anerkannte oder potenzielle Risikofaktoren fehlte.

Die Analyse der Todesursachen, die auf den Totenscheinen von Wäschereibesetzten und Chemischreinigern dieser neun Studien verzeichnet sind, zeigte variable Ergebnisse (s.u. für krebspezifische Ergebnisse). Die PMR für die Gesamtkrebssterblichkeit unter allen Todesursachen war in keiner dieser Studien erhöht, mit Ausnahme einer beobachteten erhöhten Mortalität bei schwarzen Männern im Alter von unter 65 Jahren in der *Walker*-Studie von 1997 (PMR 1.3, 95 % KI 1.05 - 1.59). Erwähnenswert ist ebenfalls

ein signifikantes Mortalitätsdefizit unter weißen Frauen in beiden Altersgruppen (unter 65 und 65 und ältere) für alle Krebslokalisationen zusammen.

Im Folgenden werden die Charakteristika der Totenschein-basierten Studien (siehe Tabelle 11 auf Seite 94 f.), die entsprechenden Expositionsdaten aus diesen Studien (siehe Tabelle 12 auf Seite 96 f.) und die potenziellen Confounder, die berücksichtigt wurden, im Detail aufgeführt.

3.4 Zusammenfassung der kritischen Überprüfung

Alle überprüften Studien teilen die Beschränkungen hinsichtlich der Expositionsabschätzung für Per. Die Expositionen waren, soweit dies anhand der Veröffentlichungen zu beurteilen war, vorwiegend Mischexpositionen oder die Studienpopulationen setzten sich aus unterschiedlich exponierten Berufsgruppen zusammen.

In den meisten Fällen war es nicht möglich, eine Exposition gegenüber Per entweder zu bestätigen oder zu verneinen. Keine einzige Studie konnte eine quantitative Abschätzung der individuellen Exposition und nur wenige Studien eine qualitative Abschätzung zur Verfügung stellen. Alle Totenschein-basierten Studien, die meisten Fall-Kontroll-Studien und

alle Zensus-basierten Kohortenstudien charakterisierten Per-Exposition unter Nutzung der schwächsten und am wenigsten genauen verfügbaren Methoden der Expositionsabschätzung.

Die beiden Kohortenstudien zu Chemisch-reinigern stellten die noch wahrscheinlichsten Expositionsumstände dar, konnten aber wichtige Confounder nicht berücksichtigen und hatten oft eine zu geringe Anzahl von beobachteten Todesfällen, um zuverlässige Risikoschätzungen erzeugen zu können.

Fall-Kontroll-Studien sind normalerweise gut geeignet, um Confounder zu berücksichtigen. Viele der verfügbaren Fall-Kontroll-Studien waren jedoch bevölkerungsbasiert mit einer geringen Prävalenz der Exposition und damit einer unangemessen kleinen Anzahl von exponierten Fällen und Kontrollen. Dies schloss sowohl die Erzeugung von zuverlässigen Risikoschätzern als auch detailliertere Analysen aus, auch dann, wenn bessere Informationen zur Exposition zur Verfügung standen.

Insgesamt ist der anscheinend größere verfügbare Bestand an Veröffentlichungen zu Per und einem Krebsrisiko tatsächlich qualitativ ungewöhnlich schwach. Dies erschwert den Prozess der kritischen Überprüfung und Synthese.

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 11:
Charakteristiken der Totenschein-basierten Studien

Referenz		Land	Studienpopulation
<i>Doebbert</i>	1988	USA	„California Occupational Mortality Database“
<i>Duh</i>	1984	USA	Chemischreiniger und Wäschereibesetzäftigte (Oklahoma)
<i>Katz</i>	1981	USA	Weiße weibliche Chemischreiniger und Wäschereibesetzäftigte (Wisconsin)
<i>Krstev</i>	1998	USA	Prostatakrebs (24 US-Bundesstaaten)
<i>Milham</i>	1997	USA	Weiße Beschäftigte (Washington State)
<i>Nakamura</i>	1985	Japan	Mitglieder der „All-Japan Laundry and Dry cleaning Association“
<i>Reviere</i>	1995	USA	„National Mortality Followback Survey“ (NMFS)/USA, Stichprobe
<i>Suarez</i>	1989	USA	Primärer Leberkrebs, Männer (Texas)
<i>Walker</i>	1997	USA	Chemischreiniger und Wäschereibesetzäftigte aus 28 Bundesstaaten. NOMS Daten (National Occupation Mortality Surveillance)

¹⁾ Chemischreiniger

²⁾ Wäscherei/Chemischreinigung

³⁾ Chemischreiniger und Wäschereibesetzäftigte/Leberkrebs

⁴⁾ Chemischreinigung

Vergleichspopulation	Anzahl der Totenscheine	Studienperiode	
		Beginn	Ende
beschäftigte Einwohner Kaliforniens 1980	173 438	1979	1981
Bevölkerung USA	440	1975	1981
weiße Frauen aus allen anderen Berufen/aus Niedriglohn-Berufen, Wisconsin	671	1963	1977
Todesfälle außer Krebs aus allen anderen Berufen/Industrien als den jeweils untersuchten (24 US-Bundesstaaten)	26 ¹⁾ (154 ²⁾	1984	1993
weiße Einwohner (Washington State)	2 885 ²⁾	1950	1989
Bevölkerung Japan	1 711	1971	1980
Bevölkerung USA	272 ³⁾	1986	1986
gleiche Zahl Kontrollpersonen, alle anderen Todesursachen außer Krebs u.a. (Texas)	4 ¹⁾ (11 ⁴⁾	1969	1980
alle Beschäftigten (28 Bundesstaaten)	8 163	1979	1990

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 12:
Charakteristiken der Expositionsdaten der Totenschein-basierten Studien

Referenz		für Studie relevante Tätigkeit/Industrie	Berichtete Expositionen
<i>Doebbert</i>	1988	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Duh</i>	1984	Wäscherei/Chemischreinigung	Per und andere Lösungsmittel
<i>Katz</i>	1981	Wäscherei/Chemischreinigung	Per und andere Lösungsmittel
<i>Krstev</i>	1998	Chemischreiniger; Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Milham</i>	1997	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Nakamura</i>	1985	Wäscherei/Chemischreinigung	Per und andere Lösungsmittel
<i>Reviere</i>	1995	Wäscherei/Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Suarez</i>	1989	Chemischreinigung	Beruf/Tätigkeit
<i>Walker</i>	1997	Wäscherei/Chemischreinigung	Per und andere Lösungsmittel

Expositionsmessung	Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per möglich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per möglich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per möglich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per wahrscheinlich Mischexposition – Per möglich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per möglich
Gewerkschaftsdaten	Mischexposition – Per möglich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per möglich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per wahrscheinlich
Üblicher Beruf/Industrie (von Totenschein)	Mischexposition – Per möglich

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 13:
Potenzielle Confounder, die in den Totenschein-basierten Studien berücksichtigt wurden

Referenz		Alter	Geschlecht	Rasse	Rau- chen	Alkohol	andere Confounder
<i>Doebbert</i>	1988	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	
<i>Duh</i>	1984	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	
<i>Katz</i>	1981	Ja	–	–	Nein	Nein	Niedriglohnberuf, Familienstand
<i>Krstev</i>	1998	Ja	–	Ja	Nein	Nein	geografische Region
<i>Milham</i>	1997	Ja	Ja	–	Nein	Nein	Kalenderintervall
<i>Nakamura</i>	1985	Ja	Ja	–	Ja ¹⁾	Ja ¹⁾	geografische Region
<i>Reviere</i>	1995	–	–	Nein	Nein	Nein	
<i>Suarez</i>	1989	Ja	–	Nein	Nein	Nein	
<i>Walker</i>	1997	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	

– nicht zutreffend oder nicht berichtet

¹⁾ teilweise

Zur Vervollständigung der Überprüfung und der kritischen Synthese der Literatur zu Per und Krebs wurde jede Studie kritisch betrachtet und die Qualität und Stärke der epidemiologischen Hinweise bestimmt. In einem nächsten Schritt wird die Bedeutung der Hinweise über die Studien hinweg synthetisiert und bewertet.

Epidemiologische Studien sind im Gegensatz zu Experimenten Beobachtungsstudien und folgen nicht unbedingt einem einzelnen Set von methodischen Standards. Die kritische Abschätzung der Gesamtqualität von Studien basiert auf vielen Faktoren, von denen manche subjektiver Art sind. Die Stärke des Studiendesigns (einschließlich der Definition der Studienpopulation und die Zeitperiode), die Qualität der Expositionsabschätzung, die Validität der Definition der Krankheit, die Vermeidung von Bias und technische Aspekte des Designs und der Analyse tragen alle zur Gesamtqualität einer Studie bei.

Eine Synthese eines Literaturbestands berücksichtigt, ob es eine adäquate Anzahl von Studien von guter Qualität für die interessierende Krankheit gibt, die Konsistenz der Ergebnisse über die Studien und die Größe eines Effekts, wenn er konsistent ist.

Das Gewicht der epidemiologischen Evidenz kann entweder positiv oder negativ sein, für oder gegen einen Zusammenhang sprechen

oder als nicht adäquat betrachtet werden, irgendeine Schlussfolgerung hinsichtlich des betreffenden Zusammenhangs zu treffen.

Innerhalb des Literaturbestands, der die potenzielle Beziehung zwischen Per und spezifischen Krebslokalisationen beurteilt, ist die allgemeine Qualität der epidemiologischen Hinweise begrenzt. Eine kleine Anzahl von beobachteten Fällen für einige Krebslokalisationen, unzulängliche Expositionsmaße und widersprüchliche Ergebnisse machen es schwierig, eine eindeutige Einschätzung einer Assoziation für alle interessierenden Krebslokalisationen vorzunehmen. Die größte Beschränkung in diesem Literaturbestand ist die allgemeine Qualität der Informationen zur Exposition. Da jedoch verschiedene Faktoren zusammengenommen zur Qualität einer Studie beitragen, ist etwas Evidenz verfügbar und kann für verschiedene Krebslokalisationen synthetisiert werden.

3.5 Zusammenfassung nach Krebslokalisation

3.5.1 Krebs der Mundhöhle und des Rachens (ICD-9 140-149)

Krebsraten der Mundhöhle und des Rachens zeigen weltweit eine große demographische und geografische Variabilität. Die höchsten Raten für Männer wurden in der

östlichen Zentralregion Frankreichs (über 40/100 000), die höchsten Raten für Frauen in Indien (ca. 15/100 000) festgestellt (Blot, 1996). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard¹) werden in Deutschland für Männer auf 14/100 000 und für Frauen auf 3/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die Mortalitätsraten betragen 6.4/100 000 bei Männern und 1.2/100 000 bei Frauen (EUCAN, 1999). In den USA liegen die entsprechenden Mortalitätsraten für Männer bei 3.3/100 000 und für Frauen bei 1.2/100 000 (WHO, 1999). Die Mortalitätsrate für Mundhöhlenkrebs ist im Allgemeinen sowohl in südlichen Bereichen höher als auch unter niedrigeren sozioökonomischen Gruppen, was Muster von Risikofaktoren reflektiert (Blot, 1996).

Die stärksten Risikofaktoren für Mundhöhlen- und Rachenkrebs sind der Konsum von Tabakprodukten und Alkohol. Es gibt ebenfalls Hinweise auf einen Zusammenhang mit Ernährungsweisen, die wenig Obst und Gemüse enthalten und einem erhöhten Krebsrisiko. Nur wenige berufliche Faktoren, die zu Mundhöhlenkrebs beitragen, sind bekannt

und wenige – häufig kleine Studien – haben Berufe oder Industriebereiche mit Mundhöhlenkrebs in Zusammenhang gebracht. Wegen der nachdrücklich demonstrierten Beziehung zwischen Tabakprodukten, Alkohol und Mundhöhlenkrebs müssen erhöhte Risiken, die ohne Einbeziehung dieser Risikofaktoren berechnet wurden, mit Vorsicht interpretiert werden (Blot, 1996).

Acht der in diese Analyse eingeschlossenen Studien haben Ergebnisse für Krebs der Mundhöhle und des Rachens berichtet. Ergebnisse dieser Studien werden in Tabelle 14 (siehe Seite 102 ff.) präsentiert und ausgewählte Risikoschätzungen und Konfidenzintervalle in Abbildung 2 gezeigt.

Die Expositionsermittlung war in all diesen Studien qualitativer Art und sehr eingeschränkt. Die Kategorie „exponiert“ schloss in fünf der acht Studien sowohl Wäschereibeschäftigte als auch Chemischreiniger ein. In diesen Studien wurde Exposition durch die „übliche“ Tätigkeit anhand des Totenscheins, der Tätigkeitsbezeichnung zu einem Zeitpunkt oder der Klassifizierung nach „jemals in einem Industriezweig beschäftigt“ definiert. Die übrigen drei Studienpopulationen bestanden ausschließlich aus Chemischreinigern, definiert anhand der Gewerkschaftsmitgliedschaft oder der berichteten Tätigkeit in Chemischreinigungen.

1) Die Höhe der jeweiligen Rate wird stark von der Wahl der Standardpopulation beeinflusst. Altersstandardisierte Mortalitätsraten auf der Basis des Standards „Deutsche Gesamtbevölkerung 1989“ finden sich bei: Robert Koch-Institut (RKI), 1999. Dachdokumentation Krebs.

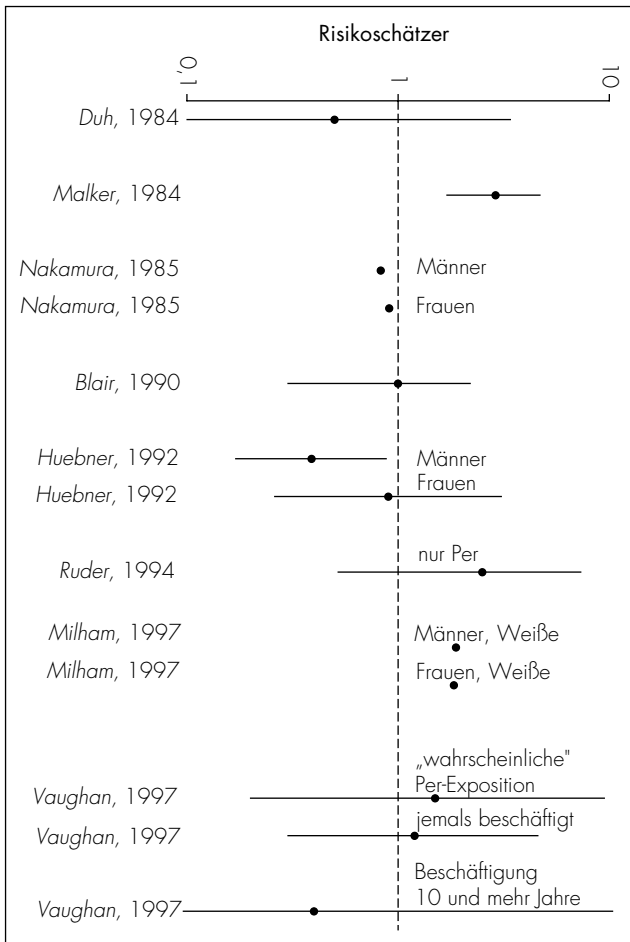


Abbildung 2:
Ausgewählte Risikoschätzer und
Konfidenzintervalle für Krebs der
Mundhöhle und des Rachens

Informationen über Rauchen und Alkohol-
konsum wurden in den Fall-Kontroll-Studien
von Huebner (1992) und Vaughan (1997)

durch Befragung der Fälle oder der nächsten
Verwandten erhoben. Beide Forscher bezo-
gen auch das Bildungsniveau mit ein und

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 14:
Berichtete Risikoschätzer für Krebs der Mundhöhle und des Rachens¹⁾ von acht Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Walker</i>	1984	SIR	Wäscherei/Chemischreiniger
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Huebner</i>	1992	OR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		OR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Vaughan</i>	1997	OR	„Wahrscheinliche“ Per-Exposition
		OR	Chemischreinigungen (jemals)
		OR	Chemischreiniger (1 bis 9 Jahre)
		OR	Chemischreiniger (10 und mehr Jahre)
Totenschein basierte Studien			
<i>Duh</i>	1984	SMOR	Wäscherei/Chemischreiniger
<i>Nakamura</i>	1985	PMR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²⁾
Kohortenstudien					
Beide		16	-	2.90	(1.70 - 4.70)
Adjustiert	Adjustiert	5	5.20	1.00	(0.30 - 2.20)
Adjustiert	Adjustiert	6	-	1.64	(0.60 - 3.56)
Adjustiert	Adjustiert	3	-	2.51	(0.52 - 7.33)
Adjustiert	Adjustiert	3	-	1.22	(0.25 - 3.56)
Fall - Kontroll-Studien					
Männer	Adjustiert	14	22	0.39	(0.17 - 0.88)
Frauen	Adjustiert	8	7	0.90	(0.26 - 3.09)
Adjustiert	Alle ³⁾	4	3	1.50	(0.20 - 9.50)
Adjustiert	Alle	7	8	1.20	(0.30 - 4.60)
Adjustiert	Alle	6	1	0.40	(0.30 - 5.70)
Adjustiert	Alle	1	1	0.40	(0.00 - 31.60)
Totenschein basierte Studien					
Adjustiert	Adjustiert	1	2.00	0.50	(0.10 - 3.40)
Männer		3	3.60	0.83	-
Frauen		1	1.10	0.91	-

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 14:
(Fortsetzung)

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibesetzte/Chemischreiner
		PMR	1950 bis 1989
		PMR	1950 bis 1962
		PMR	1963 bis 1975
		PMR	1976 bis 1989
		PMR	1974 bis 1989

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio; PMR: Proportionate Mortality Ratio;

–: nicht berichtet

1) *Vaughan*-Studie ohne Nasenrachenraum

2) 95 %-Konfidenzintervall

3) *Vaughan* berichtet, dass eine Adjustierung für Rasse keine Veränderung der Risikoschätzung bewirkte

*) $p \leq 0.05$; **) $p < 0.01$

Huebner berücksichtigte außerdem Rasse und Studienort. Der Beobachtungszeitraum in den Kohortenstudien erlaubte eine adäquate Latenzzeit für die Entwicklung von Mundhöhlenkrebs.

In den acht Studien wurden nur wenige Krebsfälle ermittelt und nur zwei Studien berichteten signifikant erhöhte Risiken. Die Kohortenstudie von *Malke* (1984) berichtete eine SIR von 2.9 (95 % KI 1.7 - 4.7)

auf Basis von 16 Fällen. *Milham* (1997) berichtete eine PMR von 1.88 bei weißen Männern auf der Basis von 15 Fällen, jedoch trat die Hälfte dieser Fälle in den Jahren 1950 bis 1962 auf. Unter der Annahme einer adäquaten Latenzzeit ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass diese Fälle vorwiegend gegenüber Per exponiert waren. Die letztere Studie berichtete auch eine erhöhte Schätzung für Frauen (PMR 1.84) auf der Basis von acht Fällen.

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²⁾
Männer	Weißer	15	8.00	1.88*)	–
Männer	Weißer	8	2.00	3.43***)	–
Männer	Weißer	3	3.00	0.98	–
Männer	Weißer	4	3.00	1.55	–
Frauen	Weißer	8	4.00	1.84	–

Innerhalb den großen amerikanischen Kohortenstudien berichtete *Ruder* (1994) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für diejenigen, die in erster Linie perexponiert waren (SMR 2.51, 95 % KI 0.52 - 7.33), während in der Studie von *Blair* (1990) kein erhöhtes Risiko gefunden wurde (SMR 1.0, 95 % KI 0.3 - 2.2).

Bei der Untersuchung hinsichtlich Beschäftigungsdauer in der Fall-Kontroll-Studie von *Vaughan* (1997) zeigt sich für diejenigen,

die zehn oder mehr Jahre in Chemischreinigungen beschäftigt waren, ein verringertes Risiko (OR 0.4, 95 % KI 0.0 - 31.6) – dies jedoch auf der Basis nur eines Falles – während für diejenigen, die „jemals“ in diesem Bereich gearbeitet hatten (OR 1.2, 95 % KI 0.3 - 4.6), und für diejenigen, die als „wahrscheinlich perexponiert“ klassifiziert worden waren (OR 1.5, 95 % KI 0.2 - 9.5), eine geringe Risikoerhöhung gefunden wurde.

Die Fall-Kontroll-Studie von *Huebner* (1992) fand ein verringertes Risiko für Männer und für Frauen, die „jemals“ in Wäschereien oder Chemischreinigungen tätig waren (sowohl für die in der Studie verwendete Tätigkeits- als auch für die Industrieklassifizierung). Die adjustierte OR für Männer (Tätigkeitsklassifizierung) zeigte dabei den stärksten negativen Effekt (OR 0.39, 95 % KI 0.17 - 0.88).

Eine Synthese der Literatur profitiert wenig von den Totenschein-basierten Studien, da deren Fähigkeit, zum allgemeinen Bild beizutragen, durch das Niveau der verfügbaren Daten beschränkt ist. Deshalb wurden drei Kohorten- und zwei Fall-Kontroll-Studien als die für die kritische Synthese der Literatur relevantesten Studien betrachtet.

Getrennte Risikoschätzer wurden nicht zusammengeführt, um eine quantitative Zusammenfassung für diese Krebslokalisation zu erzeugen. Zwei der Studien, die in der kritischen Synthese betrachtet wurden, umfassten sowohl Wäschereibesetzte als auch Chemischreiniger. Die Risikoschätzer der drei Studien über Chemischreiniger wurden nicht zusammengefasst, da die getrennten Effektschätzungen als informativer betrachtet wurden. Die Beziehung zwischen Per und Krebs der Mundhöhle und des Rachens lässt sich am besten mit einer qualitativen Synthese der verfügbaren Studien beurteilen.

Die Fähigkeit der für die Überprüfung verfügbaren Studien, die Rolle bekannter Risikofaktoren für Krebs der Mundhöhle und des Rachens einzuschätzen, variierte. Die Kohortenstudien berücksichtigten nicht, bedingt durch ihr Design, Tabak- und Alkoholkonsum, was für diese Krebslokalisation die Qualität der Evidenz begrenzt. Die Risikoschätzer in der Studie von *Vaughan* (1997) waren für Rauchen und Alkohol adjustiert (Alkohol wurde als Confounder in dieser Studie betrachtet aufgrund der Unterschiede im berichteten Alkoholkonsum bei den Kontrollpersonen). Die Fall-Kontroll-Studie von *Huebner* (1992) berücksichtigte sowohl Tabak- und Alkoholkonsum als auch die Beschäftigungsdauer und fand ein reduziertes Krebsrisiko, die Studienpopulation war jedoch „gemischt“. Aufgrund der Stärke des Zusammenhangs zwischen diesen Verhaltensweisen und dem Krebs der Mundhöhle und des Rachens müssen Schätzungen, die diese Risikofaktoren nicht berücksichtigt haben, vorsichtig interpretiert werden. Weiterhin ist es bei den gegebenen Risikoschätzern und den zugehörigen Konfidenzintervallen, die in den überprüften Studien berechnet wurden, unwahrscheinlich, dass die Kontrolle von anderen Risikofaktoren Ergebnisse generiert hätte, die einen positiven Zusammenhang nachweisen.

Die Qualität der Evidenz, die für das Verständnis der Beziehung zwischen Per und

Krebs der Mundhöhle und des Rachens verfügbar ist, ist begrenzt. Unterschiede in der Definition der Studienpopulation, der Definition und Abschätzung von Exposition und der Fähigkeit der Berücksichtigung von Confounding erlauben keine klare Kategorisierung der Studien oder der Risikoschätzer. Es ist glaubhaft, dass einige der Studienbevölkerungen wahrscheinlich perexponiert waren, obwohl die Qualität der Informationen hinsichtlich der Exposition mangelhaft war. Weiterhin wurden nur ein Fall in der höchsten Expositions-kategorie in der Studie von *Vaughan* (1997) und nur drei Fälle in der als „nur perexponiert“ definierten Teilkohorte der Studie von *Ruder* (1994) beobachtet. Der stärkste positive Effekt wurde von *Walker* (1984) und der stärkste negative Effekt von *Huebner* (1992) beobachtet, aber beide in Studienpopulationen, die aus Wäschereibeschäftigten und Chemischreinigern bestanden.

Die Möglichkeit eines Zusammenhangs von Per-Exposition und Krebs der Mundhöhle und des Rachens erscheint unwahrscheinlich, da die zwei Fall-Kontroll-Studien, die adäquat wichtige potenzielle Confounder berücksichtigten, keine oder nur gering erhöhte Risiken fanden. Weiterhin spricht das Fehlen von starken Effekten in denjenigen Populationen, die auf Chemischreiniger beschränkt waren, nicht für einen Zusammenhang von Per und Krebs der Mundhöhle und des Rachens.

Andere Erklärungen für diese Krebsfälle hingegen, wie Zigaretten- und Alkoholkonsum, erscheinen wahrscheinlicher.

3.5.2 Krebs der Speiseröhre (ICD-9 150)

Krebs der Speiseröhre nimmt weltweit den neunten Rang bei Krebserkrankungen ein mit einer Neuerkrankungsrate in den USA von 3.9/100 000 (*Muñoz*, 1996; *Ries*, 1996). Die höchsten Raten wurden in China, im Iran, unter schwarzen Männern in Südafrika und Nordamerika und in einigen Gebieten der Karibik und Lateinamerikas gefunden. Die Überlebenschancen sind gering (die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 9%), sodass Mortalitäts- und Inzidenzraten vergleichbar sind (*Ries*, 1996). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden für Deutschland für Männer auf 5.5/100 000 und für Frauen auf 1/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt (*EUCAN*, 1999). In den USA werden die höchsten Raten unter in Städten lebenden Schwarzen und in einigen Gebieten der Südküste gefunden. Die amerikanischen Mortalitätsraten des „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ Programms (SEER) betragen 4/100 000 für weiße Männer und 1.3/100 000 für weiße Frauen im Vergleich zu 14.2/100 000 für schwarze Männer und 3.6/100 000 für schwarze Frauen (*Muñoz*, 1996). Während die Inzidenz- und Mortalitätsraten für Weiße

relativ konstant geblieben sind, nahmen die Raten unter Schwarzen seit 1950 ständig zu. Diese Entwicklung konnte nicht auf den Zugang zu medizinischer Versorgung oder auf einen Anstieg der Prävalenz von Rauchen oder Alkoholkonsum zurückgeführt werden (Ellis, 1991; Ernster, 1991; Muñoz, 1996). Unterschiedliche Ernährung könnte jedoch eine Erklärung für diesen Unterschied sein (Muñoz, 1996).

Alkohol und Rauchen sind zwei Risikofaktoren für Speiseröhrenkrebs, die klare Dosis-Wirkungs-Beziehungen zeigen und ebenfalls interagieren (Ernster, 1991; Muñoz, 1996). Die Schätzungen für die Sterblichkeit an Speiseröhrenkrebs, die auf Rauchen allein und in Kombination mit Alkohol zurückgeführt werden, sind hoch. Sozioökonomischer Status und Ernährung, speziell eine geringe Aufnahme von Obst und Gemüse, werden ebenfalls als wichtige Risikofaktoren betrachtet (Ellis, 1991; Muñoz, 1996).

Ergebnisse für Speiseröhrenkrebs wurden in acht der in die Analyse eingeschlossenen Studien berichtet. Tabelle 15 (siehe Seite 110 ff.) zeigt Risikoschätzungen und andere Charakteristiken dieser Studien. Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle finden sich in Abbildung 3.

Qualitative Expositionsschätzungen wurden für alle acht Studien vorgenommen. Surro-

gatmaße für eine Per-Exposition waren die übliche Beschäftigung, die auf Totenscheinen verzeichnet ist, Gewerkschaftsmitgliedschaft und Tätigkeits- oder Industriebezeichnung. Fünf dieser Studien schlossen sowohl Wäschereibeschäftigte als auch Chemischreiner in die „exponierte“ Gruppe ein. Die Studie von Chow (1995) berichtete eine Risikoschätzung für „Wäschereibeschäftigte“ (eine Gruppe, die im Allgemeinen als nicht perexponiert angesehen wird) und es wurde aus dem Bericht nicht ersichtlich, ob diese Klassifizierung auch „Chemischreiner“ umfasste. Wie bereits oben erwähnt, erscheint es jedoch wahrscheinlich, dass diese Kohorte Chemischreiner einschloss, da die anderen Veröffentlichungen zu dieser schwedischen Kohorte immer Chemischreiner und Wäschereibeschäftigte zusammen klassifizierten. Die drei verbleibenden Studien setzten sich ausschließlich aus Chemischreinigern zusammen. Wie bereits diskutiert, ist die Wahrscheinlichkeit für Populationen, die sich ausschließlich aus Chemischreinigern zusammensetzen, höher, dass sie gegenüber Per exponiert waren, als für Populationen, die auch Wäschereibeschäftigte einschließen.

Daten für die potenziellen Confounder Alkohol und Zigaretten wurden durch eine postalische Befragung der nächsten Verwandten von Verstorbenen in der Studie von Nakamura (1985) erhoben (57 % Antwortrate).

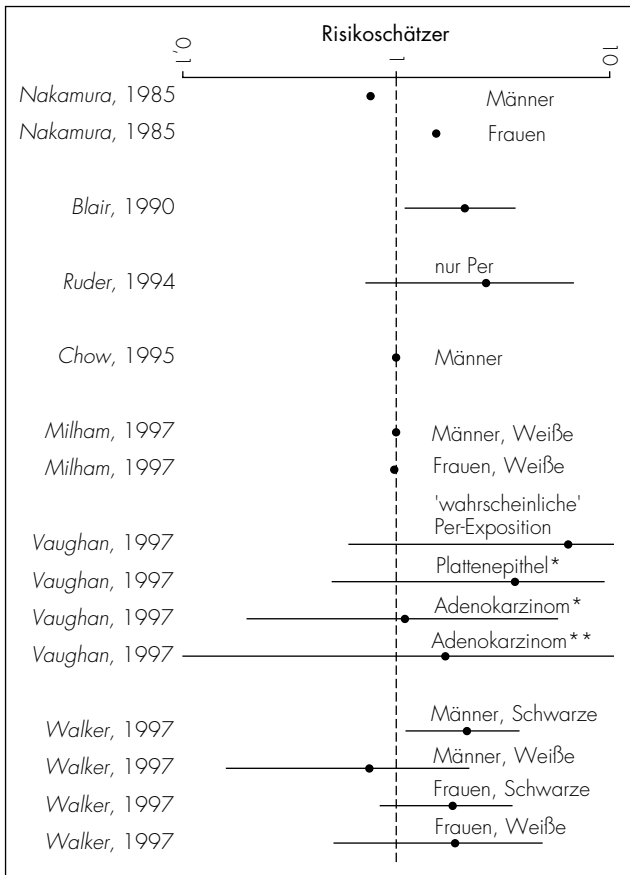


Abbildung 3:
Ausgewählte Risikoschätzer
und Konfidenzintervalle für Krebs
der Speiseröhre

*) jemals beschäftigt in
Chemischreinigung
**) 10 und mehr Jahre Beschäftigungs-
dauer in Chemischreinigung

Die Studien von *Siemiatycki* (1991) und *Vaughan* (1997) erhoben diese Daten durch Befragung der Fälle bzw. der nächsten

Verwandten sowie der Kontrollpersonen. *Vaughan* bezog auch das Bildungsniveau ein.

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 1.5:
Berichtete Risikoschätzer für Krebs der Speiseröhre von acht Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
		SMR	Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)
		SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
<i>Chow</i>	1995	SIR	Wäschereibesetzäftigte ²⁾
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Siemiatycki</i>	1991	OR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
<i>Vaughan</i>	1997	OR	„Wahrscheinliche“ Per-Exposition
		OR	Chemischreinigung (jemals)
		OR	Chemischreinigung (jemals)
		OR	Chemischreiniger (1 bis 9 Jahre)
		OR	Chemischreiniger (10 und mehr Jahre)

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenzintervall ¹⁾
Kohortenstudien					
Adjustiert	Adjustiert	13	6.10	2.1 *	(1.10 - 3.60)
Männer	Schwarze	11	-	3.5	-
Adjustiert	Adjustiert	10	-	2.14 *	(1.02 - 3.94)
Adjustiert	Adjustiert	4	-	2.64	(0.72 - 6.76)
Adjustiert	Adjustiert	6	-	1.90	(0.69 - 4.14)
Männer	Adjustiert	5	-	1.60	(0.52 - 3.73)
Frauen	Adjustiert	5	-	3.24 *	(1.05 - 7.58)
Männer		3	-	1.0	-
Fall-Kontroll-Studien					
Männer		0	-		
Adjustiert	Alle ³⁾	2	3	6.4 ⁴⁾	(0.60 - 68.90)
Adjustiert	Alle	2	8	1.1 ⁵⁾	(0.20 - 5.70)
Adjustiert	Alle	2	8	3.6 ⁴⁾	(0.50 - 27.00)
Adjustiert	Alle	2	7	4.6 ⁴⁾	(0.50 - 39.40)
Adjustiert	Alle	0	1	-	

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 15:
(Fortsetzung)

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Totenschein-basierte Studien			
<i>Nakamura</i>	1985	PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio; PMR: Proportionate Mortality Ratio

-: nicht berichtet

1) 95 %-Konfidenzintervall

2) Unklar, ob bei *Chow* der Begriff „Laundry“ auch Chemischreiniger einschließt

3) *Vaughan* berichtet, dass eine Adjustierung für Rasse keine Veränderung der Risikoschätzung bewirkte

4) Plattenepithelkarzinom; es handelt sich in allen Expositionskategorien um dieselben zwei Personen

5) Adenokarzinom

*) $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenzintervall ¹⁾
Totenschein-basierte Studien					
Männer		12	15.80	0.76	-
Frauen		4	2.60	1.54	-
Männer	Weißer	7	7.00	1.00	-
Frauen	Weißer	3	3.00	0.98	-
Männer	Schwarzer	12	-	2.15*	(1.11 - 3.76)
Männer	Weißer	3	-	0.75	(0.16 - 2.19)
Frauen	Schwarzer	9	-	1.84	(0.84 - 3.49)
Frauen	Weißer	4	-	1.89	(0.51 - 4.83)

Insgesamt wurden in den meisten überprüften Studien nur wenige Fälle von Speiseröhrenkrebs beobachtet und berichtet. Die Kohortenstudien von *Blair* (1990) und *Ruder* (1994) und die Totenschein-basierte Studie von *Walker* (1997) beobachteten eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Speiseröhrenkrebs. Sowohl *Walker* als auch *Blair* fanden die Erhöhung bei schwarzen Männern (PMR 2.15, 95 % KI 1.11 - 3.76; SMR 3.5; 11 von 13 Todesfällen), während *Ruder* eine Erhöhung bei Frauen beobachtete (SMR 3.24, 95 % KI 1.05 - 7.58), die, wie *Ruder* weiterhin anmerkte, eine geringere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Männern haben, Tätigkeiten als Maschinenbediener auszuüben, bei denen die Per-Exposition höher ist. *Ruder* berichtet auch eine signifikante Risikoerhöhung in der nur perexponierten Teilkohorte bei mindestens fünf Jahren Beschäftigung und einer Latenzzeit von mindestens 20 Jahren (4 Todesfälle, SMR 7.17, 95 % KI 1.92 - 19.82).

Siemiatycki (1991) fand jedoch keinen Fall von Speiseröhrenkrebs bei „substanziell“ exponierten Wäschereibesetzten und Chemischreinigern (zehn oder mehr Jahre akkumulierte Exposition mindestens fünf Jahre vor Beginn der Krankheit). Ebenso wurde kein Fall bei Chemischreinigern mit einer mindestens 10-jährigen Expositionsdauer von *Vaughan* (1997) berichtet. Das Risiko von Beschäftigten mit „wahrscheinlicher“ Per-

Exposition (d.h. beschäftigt im Zeitraum von 1960 bis 1989) war erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant (OR 6.4, 95 % KI 0.6 - 68.9). Während die Ergebnisse von *Milham* (1997) für Männer und Frauen wie auch das Ergebnis für Männer in der Kohortenstudie von *Chow* (1995) alle ungefähr am Nullwert (Risikoschätzung von 1.0) lagen, berichtete *Nakamura* (1985) eine Risikoerhöhung bei Frauen (PMR 1.54), aber nicht bei Männern (PMR 0.76).

Der Mehrzahl der berichteten Risikoschätzungen für Speiseröhrenkrebs mangelt es aufgrund eines kleinen Stichprobenumfangs an Präzision, was zu breiten Konfidenzintervallen führt. Diese Ungenauigkeit wird für Studien, die Intervallgrenzen berichten, in Abbildung 3 veranschaulicht.

Zwei Kohortenstudien und eine Fall-Kontroll-Studie wurden als die für die kritische Synthese der Literatur relevantesten Studien betrachtet. Die Totenschein-basierten Studien wurden als nicht informativ für eine kritische Synthese beurteilt. Aufgrund von Unterschieden in den Krebsdefinitionen und in der Definition der exponierten Kohorten wurde ein quantitativer zusammenfassender Effektschätzer für Speiseröhrenkrebs nicht berechnet. *Vaughan* (1997) berichtete die Ergebnisse getrennt für Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome und beobachtete nur wenige Fälle von jedem Typ von Speise-

röhrenkrebs (Adenokarzinome sind jedoch selten). Obwohl die Studien von *Blair* (1990) und *Ruder* (1994) ähnlich definierte allgemeine Risikoschätzer berichteten, wurden sie nicht verbunden, da die getrennten spezifischeren Schätzer, die Latenzzeit und Beschäftigungsdauer untersuchten, informativer waren als eine Zusammenfassung der allgemeineren Schätzer. Auf dem Hintergrund der beobachteten Unterschiede hinsichtlich Rasse und Geschlecht hätte zudem eine Kombination der Effekte, die die Unterschiede zwischen diesen Teilkohorten ignoriert, wichtige Informationen bezüglich Speiseröhrenkrebs verborgen.

Zusätzlich variiert der Grad, in dem potenzielle Confounder in den Studien berücksichtigt wurden, beträchtlich und lässt somit alternative Erklärungen der Resultate zu.

Da nicht alle Studien, die von adäquater Qualität waren, um zur kritischen Synthese beizutragen, in einer hinreichend vergleichbaren Weise in der Analyse Ergebnisse stratifizierten oder Exposition definierten, wurde die allgemeine Evidenz als inadäquat betrachtet, feste Schlüsse für diese Krebslokalisierung zu ziehen. Die leicht bis moderat erhöhten Risikoschätzungen lassen es vernünftig erscheinen, einen starken Zusammenhang zwischen Per-Exposition und Krebs der Speiseröhre auszuschließen. Die Möglichkeit, dass ein Zusammenhang zwischen Per-

Exposition und Speiseröhrenkrebs existiert, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da die Risikoschätzungen bei den großen Kohortenstudien mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition erhöht waren.

3.5.3 Krebs der Leber (ICD-9 155-156)

Weltweit ist Leberkrebs, speziell hepatozelluläres Karzinom (HCC), die dritthäufigste Ursache für Krebsmortalität (*London*, 1996). Primärer Leberkrebs ist in den USA selten, die Mortalitätsraten (Weltstandard) lagen 1995 bei 2.1/100 000 für Männer und bei 0.7/100 000 für Frauen (*WHO*, 1999). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Männer auf 4.8/100 000 und für Frauen auf 1.9/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten sind faktisch identisch (*EUCAN*, 1999). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. sechs Prozent (*Ries*, 1996). Es ist allerdings möglich, dass diese Raten zu hoch geschätzt sind, da die Leber eine häufig metastatische Lokalisation für andere Krebsarten ist.

Die bekannten Risikofaktoren für Leberkrebs variieren je nach der Art des Krebses. Achtzig Prozent der HCC sind mit dem Hepatitis-B-Virus assoziiert (*London*, 1996). Außerdem existieren Hinweise für eine Verbindung zwi-

schen Leberzirrhose und HCC, jedoch konnte die exakte Beziehung zwischen Alkohol und HCC (d.h., ob Alkohol ein Tumoriator oder -promotor ist) nicht festgestellt werden. Andere etablierte Risikofaktoren für primären Leberkrebs schließen Aflatoxine, Thorotrast, Vinylchlorid und einige Steroide ein (London, 1996). Lebertumore wurden bei perexponierten Mäusen gefunden; die Extrapolation dieser Beziehung auf Menschen ist fraglich (U.S. DHHS, 1997).

Sechzehn in der kritischen Analyse überprüfte Studien enthielten Ergebnisse für Leberkrebs, die in Tabelle 16 (siehe Seite 118 ff.) zusammengefasst sind. Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle finden sich in Abbildung 4).

In den überprüften Studien waren sowohl die Expositionsabschätzungen als auch die mangelnde Berücksichtigung von Confoundern problematisch. Alle Studien verwendeten qualitative Expositionsmaße, die auf der Mitgliedschaft in bestimmten Gewerkschaften, der Tätigkeit oder dem Arbeitsbereich basierten. Für alle Studien, die einen Risikoschätzer für Leberkrebs berichteten, ist eine Exposition gegenüber verschiedenen Stoffen bei möglicher Per-Exposition anzunehmen. Nur die Kohortenstudien von Blair (1990) und Ruder (1994) schlossen Unterpopulationen ein, die wahrscheinlich vor-

wiegend oder nur gegenüber Per exponiert waren. Die Kohortenstudien von Blair und Ruder, die Fall-Kontroll-Studie von Lynge (1995) und die Totenschein-basierte Studie von Suarez (1989) waren die einzigen, die entweder auf Chemischreiniger beschränkt waren oder in denen Chemischreiniger getrennt analysiert werden konnten. Die Fall-Kontroll-Studie von Bond (1990) verwendete Arbeitsbereiche als Surrogat für Per-Exposition, konnte aber auf diese Weise die Exposition gegenüber Per nicht von anderen potenziellen chemischen Expositionen trennen. Alle anderen Studienpopulationen bestanden sowohl aus Wäsche-reisbeschäftigten als auch aus Chemischreinigern.

Informationen hinsichtlich potenzieller Confounder wurden in den Studien nicht einheitlich erfasst. Die Kohortenstudien konnten, bedingt durch ihr Design, wichtige Confounder nicht berücksichtigen. Bond (1990) überprüfte Aufzeichnungen der medizinischen Abteilung hinsichtlich Alkoholkonsum und Hepatitis, befand diese aber nur als begrenzt nützlich für die Kontrolle von Confounding. Stemhagen (1983) erhob Informationen zu Rauchen, Alkohol und Krankheitsgeschichte, berichtete aber keine adjustierten Risikoschätzer. Informationen über eine Erkrankung an Hepatitis und Zirrhose in der Vergangenheit waren für die Fallpersonen in dieser Studie nicht verfügbar.

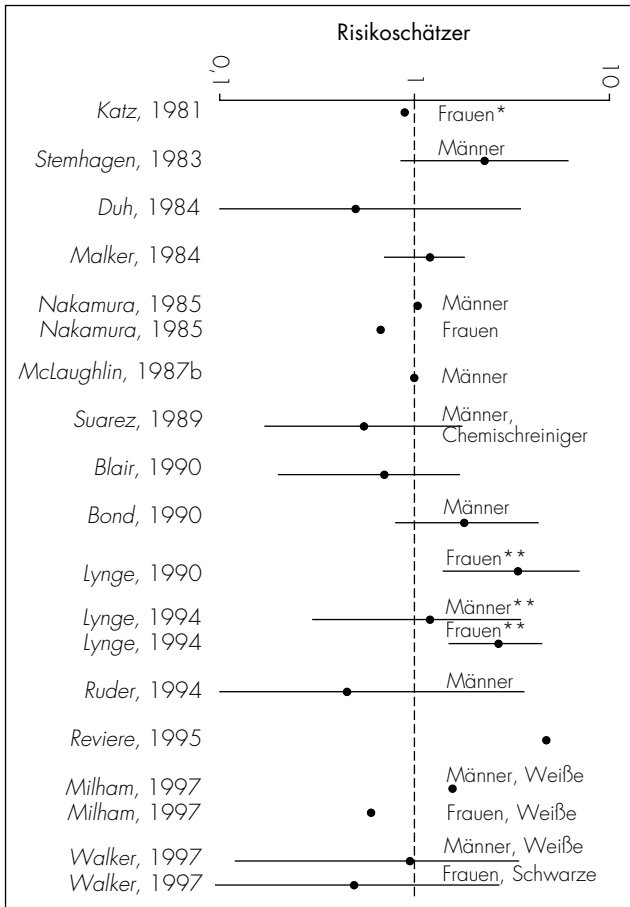


Abbildung 4:
Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Leberkrebs

*) Vergleichsgruppe alle Berufe
**) alle Fälle Wäschereibeschäftigte

Drei der hier überprüften Studien fanden eine signifikante Erhöhung von Leberkrebs bei Beschäftigten, die als „exponiert“ definiert waren. Die Fall-Kontroll-Studie von *Stemha-*

gen (1983) berichtete ein erhöhtes Risiko für primären Leberkrebs (OR 2.50, 95 % KI 1.02 - 6.14) und eine nicht signifikante Erhöhung bei hepatozellulären Karzinomen

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 16:
Berichtete Risikoschätzer für Leberkrebs von 16 Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Malker</i>	1984	SIR	Wäscherei/Chemischreiniger
<i>McLaughlin</i>	1987b	SIR	Wäscherei/Chemischreiniger
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Lyng</i>	1990	SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Lyng</i>	1994	SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Stemhagen</i>	1983	OR	Wäscherei, Reinigung, andere Kleidungsdienste ³⁾
		OR	Wäscherei, Reinigung, andere Kleidungsdienste ⁴⁾
<i>Bond</i>	1990	RR	Chemiearbeiter, Per und andere
<i>Lyng</i>	1995	OR	Wäschereibesetzte
		OR	Chemischreiniger
Totenschein-basierte Studien			
<i>Katz</i>	1981	PMR	Wäscherei/Chemischreinigung
<i>Duh</i>	1984	SMOR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹⁾
Kohortenstudien					
Beide		17	–	1.2	(0.70 - 1.80)
Männer		7	–	1.0	–
Adjustiert	Adjustiert	5	7.30	0.7	(0.20 - 1.70)
Frauen		7	2.10	3.4*	(1.40 - 7.00)
Beide		7	3.20	2.2 ²	–
Männer		3	2.50	1.2	(0.30 - 3.50)
Frauen		14	5.20	2.7	(1.50 - 4.50)
Männer	Adjustiert	1	–	0.45	(0.01 - 3.64)
Fall-Kontroll-Studien					
Männer	Alle	8	7	2.29	(0.85 - 6.13)
Männer	Alle	10	8	2.50*	(1.02 - 6.14)
Männer	–	6	213	1.8	(0.80 - 4.30)
Beide		17	63	–	–
Beide		0	20		
Totenschein-basierte Studien					
Frauen	Weiße	4	4.50	0.89	–
Adjustiert	Adjustiert	1	1.90	0.50	(0.10 - 3.50)

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 16:
(Fortsetzung)

Referenz	Schätzer	Population/Exposition	
Totenschein-basierte Studien (Fortsetzung)			
<i>Nakamura</i>	1985	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Suarez</i>	1989	OR	Chemischreiniger
		OR	Chemischreinigung
<i>Reviere</i>	1995	PMR	Wäscherei/Chemischreinigung
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;

PMR: Proportionate Mortality Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio;

–: nicht berichtet

1) 95 %-Konfidenzintervall

2) berechnet durch die Autoren

3) HCC

4) primärer Leberkrebs

*) $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹⁾
Totenschein-basierte Studien (Fortsetzung)					
Frauen		6	8.90	0.67	–
Männer		28	27.00	1.04	–
Männer	Adjustiert	4	8.00	0.55	(0.17 - 1.75)
Männer	Adjustiert	11	12.00	0.98	(0.44 - 2.20)
Beide	–	272	–	4.75	–
Frauen	Weiße	1	2.00	0.60	–
Männer	Weiße	5	3.00	1.57	–
Männer	Schwarze	0			
Männer	Weiße	2	–	0.95	(0.12 - 3.42)
Frauen	Schwarze	1	–	0.49	(0.01 - 2.71)
Frauen	Weiße	0			

(HCC) (OR 2.29, 95 % KI 0.85 - 6.13) unter weißen Männern in New Jersey, die zwischen 1975 und 1980 diagnostiziert wurden. *Lyng* (1990) fand eine erhöhte Rate von Leberkrebs bei Chemischreinigern und Wäschereibesetzten, die in einer Aktualisierung der Studie (*Lyng*, 1994) bestehen blieb. Nähere Untersuchungen in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie zeigten, dass sich das erhöhte Risiko auf Wäschereibesetzter beschränkte (*Lyng*, 1995). Die Abwesenheit jeglicher Fälle von Leberkrebs unter Chemischreinigern in dieser letzteren Studie stützt die Ergebnisse von *Ruder* (1994) und *Blair* (1990), die keinen Zusammenhang von Per-Exposition und der Mortalität an Leberkrebs nahe legen. *Blair* (1979) hatte eine erhöhte Rate an Leberkrebs unter Chemischreinigern in einem frühen Bericht auf der Basis einer begrenzten Anzahl von Totenscheinen und unter Verwendung des PMR-Ansatzes gefunden, die jedoch in der endgültigen Kohorte nicht mehr bestehen blieb (SMR 0.7, 95 % KI 0.2 - 1.7). Nur ein Fall von Leberkrebs wurde in der Kohorte von *Ruder* beobachtet (SMR 0.45, 95 % KI 0.01 - 3.64). Dieser Fall befand sich in der Teilkohorte, die gegenüber einer Kombination von Per und anderen Lösungsmitteln exponiert war. *Bond* (1990) berichtete eine leichte Risikoerhöhung für Chemiarbeiter, die neben anderen Stoffen (u.a. Vinylchlorid) auch gegenüber Per exponiert waren. In den meisten Fällen fanden die Totenschein-basier-

ten Studien keine Risikoerhöhung für Leberkrebs.

Für Leberkrebs wurde kein quantitativer zusammenfassender Effektschätzer berechnet, weil die meisten Studienpopulationen sich aus Beschäftigten in Wäschereien und Chemischreinigungen zusammensetzten oder mischexponiert waren. Risikoschätzer von *Blair* (1990), *Ruder* (1994) und der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie von *Lyng* (1995) wurden nicht verbunden, da die Fälle bei *Ruder* und *Lyng* nicht in den Populationen mit der größten Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition auftraten. Die qualitative Zusammenfassung basiert auf den verfügbaren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien; Totenschein-basierte Studien wurden nicht berücksichtigt, da ihr möglicher Beitrag begrenzt ist.

Am meisten tragen die Studien zu unserem Verständnis über den Zusammenhang von Per und Leberkrebs bei, die Risikoschätzer nur für Chemischreiniger berichten. Studien, bei denen die Studienpopulation „gemischt“ ist, sind weniger nützlich, besonders in den Fällen, in denen andere Risikofaktoren für Leberkrebs nicht berücksichtigt sind. Keine Studie war in der Lage, adäquat potenzielles Confounding zu berücksichtigen. Dies steigert die Möglichkeit, dass die ungeklärten Widersprüche in den Studienbefunden eher methodische Grenzen der Studien reflektieren, als dass sie auf Zufallsvariabilität zurückzuführen sind. Jedoch fand keine Studie, die eine Ana-

lyse nur für Chemischreiniger einschloss, ein gesteigertes Risiko für Leberkrebs. Die Fälle an Leberkrebs, die in den Studien von *Ruder* (1994) und *Lyng*e (1995) beobachtet wurden, traten nicht in den Teilpopulationen mit der größten Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition auf – Hinweise, die gegen einen starken Effekt sprechen – und *Blair* (1990) beobachtete eine geringere Anzahl an Fällen als erwartet.

Zur vollständigen Beurteilung des Zusammenhangs von Per und Leberkrebs war die Qualität der epidemiologischen Hinweise inadäquat, eine Beziehung erscheint jedoch unwahrscheinlich. Die meisten der für die Überprüfung verfügbaren Studien setzten sich aus unterschiedlich exponierten Populationen zusammen, weitere Risikofaktoren wurden nicht berücksichtigt und nur wenige Fälle wurden in den Populationen, die auf Chemischreiniger beschränkt waren, beobachtet (es ist jedoch zu beachten, dass primärer Leberkrebs, v.a. in den USA, selten ist). Während die Fall-Kontroll-Studie von *Stemhagen* (1983) eine Überhäufung an Krebsfällen gefunden hatte, fand *Lyng*e (1995) keine Fälle von Leberkrebs bei Chemischreinigern. Weiterhin fanden weder *Blair* (1990) noch *Ruder* (1994) eine Überhäufung an Krebsfällen bei exponierten Beschäftigten, speziell auch nicht innerhalb der Teilkohorten, von denen angenommen wird, dass sie in erster Linie perexponiert waren.

Die epidemiologische Evidenz der hier überprüften Studien liefert insgesamt keine Unterstützung für das Vorhandensein einer Beziehung zwischen Leberkrebs und der Exposition gegenüber Per. Dort, wo eine Überhäufung an Leberkrebs beobachtet wurde, erscheinen andere Erklärungen wahrscheinlicher.

3.5.4 Krebs der Bauchspeicheldrüse (ICD-9 157)

Bauchspeicheldrüsenkrebs ist rasch tödlich mit altersstandardisierten Mortalitätsraten (Weltstandard) 1995 in den USA von 7.3/100 000 bei Männern (Deutschland 8.3/100 000) und 5.3/100 000 bei Frauen (Deutschland 5.5/100 000) (*WHO*, 1999; *EUCAN*, 1999). Die Inzidenz- und Mortalitätsraten variieren auf internationaler Ebene, was vermutlich auf die unterschiedliche Feststellung von Fällen zurückgeführt werden kann. Im Allgemeinen ist die Inzidenz höher unter Männern (mit abnehmendem Trend unter amerikanischen weißen Männern). Die weltweit höchsten Raten wurden unter schwarzen Männern (13.7) und schwarzen Frauen (11.9) in Kalifornien (USA) beobachtet (*Anderson*, 1996).

Das Alter ist ein wichtiger Prädiktor von Bauchspeicheldrüsenkrebs. In den USA kommen die meisten Fälle im Alter zwischen 65 und 79 Jahren vor. Klare epidemiologische

Hinweise, inklusive einer Dosis-Wirkungsbeziehung, liegen außerdem für einen Zusammenhang zwischen Rauchen und Bauchspeicheldrüsenkrebs vor. Weiterhin gibt es Hinweise, dass Ernährung eine ätiologische Rolle spielt. Fett und tierische Eiweiße wurden mit einer Zunahme des Risikos in Verbindung gebracht. Umgekehrt wurde eine Abnahme des Risikos durch hohe Aufnahme von Obst und Gemüse ebenfalls beobachtet. Dies kann jedoch einen Lebensstil ohne Rauchen widerspiegeln. Es gibt nur wenige überzeugende Hinweise für berufliche Risikofaktoren für Bauchspeicheldrüsenkrebs. Jedoch wurden Beziehungen mit Produkten unvollständiger Verbrennung von Petroleum, Pestiziden und spezifischen Chemikalien und Prozessen beobachtet (Chemischreinigung und halogenierte Lösungsmittel sind nicht eingeschlossen) (Anderson, 1996).

Zehn der überprüften Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Chemischreinigung oder Exposition gegenüber Per und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 17 (siehe Seite 126 f.) und ausgewählte Risikoschätzungen und Konfidenzintervalle in Abbildung 5 dargestellt.

Mit nur einer Ausnahme war die Expositionsabschätzung in allen Studien qualitativ. Die Risikoschätzung von Anttila (1995) basierte auf dem Per-Spiegel im Blut. Jedoch berichtete Anttila weder die tatsächliche Tätigkeit

noch die Dauer der Exposition. Alle anderen Studien verwendeten Tätigkeiten oder Gewerkschaftsmitgliedschaft als Surrogat für Exposition. Die Kohortenstudien von Blair (1990) und Ruder (1994) waren als einzige auf Chemischreiner beschränkt. Weiter schlossen sie nur diejenigen ein, die mindestens ein Jahr beschäftigt waren. Die untersuchte Population in der Studie von Lyngne (1990) setzte sich aus nicht perexponierten Personen (Wäschereibesetzte) und potenziell perexponierten Chemischreinigern zusammen. Alle weiteren Studien berichteten ebenfalls Ergebnisse für die zusammengefasste Gruppe von Wäschereibesetzten und Chemischreinigern. Dies begrenzt, wie bereits bei den vorhergehenden Krebslokalisationen diskutiert, die Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition.

Nur die Studien von Siemiatycki (1991) und Nakamura (1985) erhoben Informationen, um Rauchen als Confounder zu berücksichtigen, und keine der Studien erhob relevante Informationen zur Ernährung. Jedoch wurde von Siemiatycki kein Fall von Bauchspeicheldrüsenkrebs beobachtet und, soweit ersichtlich, benutzte Nakamura die Informationen über das Rauchverhalten bei den krebspezifischen Risikoschätzungen nicht.

Drei Kohortenstudien innerhalb der hier überprüften Literatur berichteten eine erhöhte Mortalität für Bauchspeicheldrüsenkrebs. Diese Erhöhung war statistisch nicht signifikant in

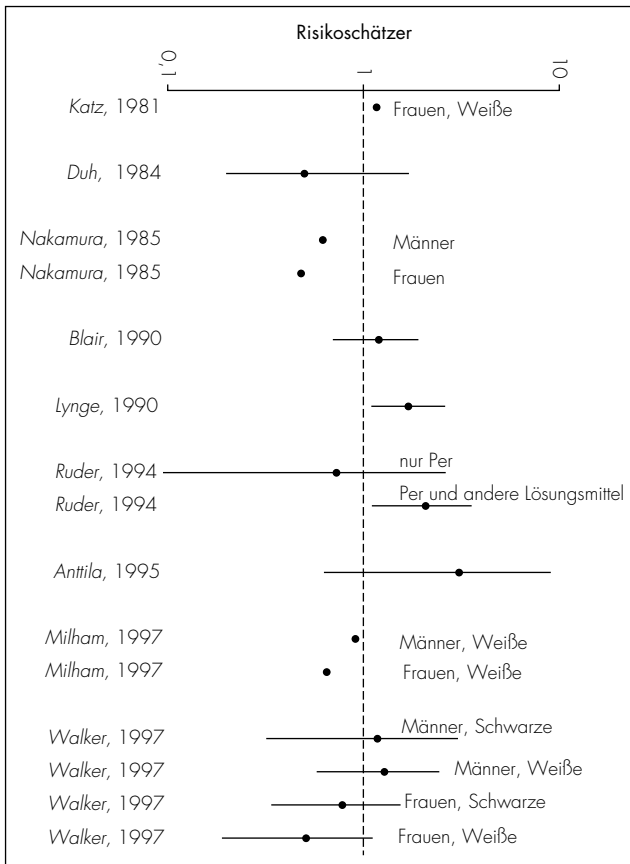


Abbildung 5:
Ausgewählte Risikoschätzer
und Konfidenzintervalle
für Bauchspeicheldrüsenkrebs

den Studien von Blair (1990) (SMR 1.2, 95 % KI 0.7 - 1.9) oder Anttila (1995) (SMR 3.08, 95 % KI 0.63 - 8.99). Lynge (1990) beobachtete eine signifikante Risikoerhöhung

unter Wäschereibeschäftigten und Chemischreinigern (SMR 1.7, 95 % KI 1.1 - 2.6). Ruder (1994) fand keine Erhöhung unter denjenigen Chemischreinigern, die nur bzw.

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 17:
Risikoschätzer für Bauchspeicheldrüsenkrebs von zehn Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Lyngø</i>	1990	SIR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)
<i>Anttila</i>	1995	SIR	Per
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Siemiatycki</i>	1991	OR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
Totenschein-basierte Studien			
<i>Katz</i>	1981	PMR	Wäscherei/Chemischreinigung
<i>Duh</i>	1984	SMOR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Nakamura</i>	1985	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio; PMR: Proportionate Mortality Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio;

-: nicht berichtet

1) 95 %-Konfidenzintervall

*) $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹
Kohortenstudien					
Adjustiert	Adjustiert	15	12.70	1.2	(0.70 - 1.90)
Beide		22	13.10	1.7*	(1.10 - 2.60)
Adjustiert	Adjustiert	15	-	1.66	(0.93 - 2.75)
Adjustiert	Adjustiert	2	-	0.73	(0.09 - 2.62)
Adjustiert	Adjustiert	13	-	2.08*)	(1.11 - 3.55)
Adjustiert		3	-	3.08	(0.63 - 8.99)
Fall-Kontroll-Studien					
Männer		0			
Totenschein-basierte Studien					
Frauen	Weiße	9	7.70	1.17	-
Adjustiert	Adjustiert	3	5.50	0.50	(0.20 - 1.70)
Frauen		3	6.20	0.48	-
Männer		8	12.90	0.62	-
Frauen	Weiße	11	17.00	0.65	-
Männer	Weiße	17	19.00	0.91	-
Männer	Schwarze	4	-	1.18	(0.32 - 3.02)
Männer	Weiße	9	-	1.28	(0.58 - 2.43)
Frauen	Schwarze	8	-	0.78	(0.34 - 1.54)
Frauen	Weiße	6	-	0.51	(0.19 - 1.11)

hauptsächlich gegenüber Per exponiert waren, berichtete aber von einer Erhöhung in der Kohorte, die gegenüber Per und anderen Lösungsmitteln exponiert war (SMR 2.08, 95 % KI 1.11 - 3.55). Dieses Ergebnis basierte auf 13 Todesfällen. Bei der Stratifizierung der Gesamtkohorte nach Latenzzeit und Beschäftigungsdauer wurde eine erhöhte Mortalität bei Beschäftigten mit fünf oder mehr Beschäftigungsjahren und einer Latenzzeit von mindestens 20 Jahren berichtet (SMR 2.22, 95 % KI 0.9 - 4.8). Dieses Ergebnis basierte auf sieben Todesfällen und war statistisch nur knapp nicht signifikant. Die Fall-Kontroll-Studie von *Siemiatycki* (1991) beobachtete keinen Fall von Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Beschäftigten in Wäschereien oder Chemischreinigungen. Schließlich legen die in diesen Bericht eingeschlossenen Totenschein-basierten Studien keinen Zusammenhang nahe.

Für die kritische Synthese wurden nur die vier Kohortenstudien berücksichtigt. Die Totenschein-basierten Studien tragen aufgrund ihrer inhärenten Beschränkungen und der „gemischten“ Studienpopulationen wenig zum Verständnis der Beziehung von Per-Exposition und Krebs der Bauchspeicheldrüse bei. Die Berechnung eines quantitativen zusammenfassenden Effektschätzers wurde für diese Krebslokalisation als unangebracht betrachtet, da die Definition von Exposition in den vier Kohortenstudien unterschiedlich war.

Daher wird die verfügbare Information auf qualitativer Ebene beurteilt.

Die vier Studien, die die meisten Informationen bezüglich Bauchspeicheldrüsenkrebs und Per zur Verfügung stellten, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Kein großer Effekt wurde demonstriert, obwohl sowohl *Lyng* (1990) als auch *Ruder* (1994) eine signifikante Risikoerhöhung beobachteten. Wie erörtert, schloss die Studienpopulation von *Lyng* Wäschereibesetzende ein und das von *Ruder* beobachtete erhöhte Risiko wurde nur in der Teilkohorte gefunden, von der angenommen wird, dass sie gegenüber Per und anderen Lösungsmitteln exponiert war. In der nur perexponierten Teilkohorte wurde von *Ruder* keine Risikoerhöhung festgestellt.

Die Qualität der epidemiologischen Hinweise hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Per und Krebs der Bauchspeicheldrüse ist begrenzt. Drei Studien hatten Studienpopulationen, die am wahrscheinlichsten perexponiert waren. Die übrigen Studien umfassten sowohl Wäschereibesetzende als auch Chemischreiniger. Die Studie von *Anttila* enthält keinerlei Informationen hinsichtlich der Tätigkeit und die beiden Kohortenstudien zu Chemischreinigern berichten unterschiedliche Ergebnisse. Wie erwähnt wurde in der einzigen Fall-Kontroll-Studie (*Siemiatycki*, 1991), die in die kritische Überprüfung einbezogen worden war, kein Fall beobachtet.

Auf der Grundlage der epidemiologischen Daten und der bereits erwähnten Beschränkungen in den Expositionsmaßen erscheint eine Assoziation zwischen Per und Bauchspeicheldrüsenkrebs bei Chemischreinigern unwahrscheinlich. Die widersprüchlichen Ergebnisse und die vermischten Tätigkeitsgruppen und Mischexpositionen legen nahe, dass eher andere Faktoren das erhöhte Risiko, das in diesen Kohorten für Bauchspeicheldrüsenkrebs beobachtet wurde, erklären können.

3.5.5 Kehlkopfkrebs (ICD-9 161)

Die Inzidenz für Kehlkopfkrebs beträgt in den USA 4.5/100 000 (Ries, 1996). Die Inzidenz bei Männern ist ungefähr viermal höher als bei Frauen (Austin, 1996; Muir, 1996). Die höchsten Inzidenzraten unter Männern wurden in Brasilien, Kuba, Spanien, Italien und Frankreich beobachtet (zwischen 14.7 und 20.4/100 000). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Männer auf 5.9/100 000 und für Frauen auf 0.5/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten betragen 2.6/100 000 bei Männern und 0.3/100 000 bei Frauen (EUCAN, 1999). Plattenepithelkarzinome sind der häufigste histologische Typus. Diese werden vermutlich durch Langzeitrauchen verursacht, nur selten werden sie unter Nichtrauchern beobachtet (Norris, 1991). Das

Auftreten spezieller Typen (nach Lokalisation) des Kehlkopfkrebsses unterscheidet sich in verschiedenen demographischen Gruppen. Die Gründe für diese Unterschiede sind ungeklärt.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für Kehlkopfkrebs ist Alkoholkonsum. Ein Dosis-Wirkungs-Effekt und ein interaktiver Effekt zwischen Rauchen und Alkoholkonsum wurden deutlich demonstriert (Austin, 1996). Studien über Ernährung und Kehlkopfkrebs demonstrierten einen protektiven Effekt für einige Nährstoffe. Studien, die berufliche Risikofaktoren abschätzten, haben den Nachteil, dass die Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum oft nicht berücksichtigt wurden. Dennoch scheint eine Exposition durch Schwefelsäure und Senfgas das Risiko zu erhöhen (Austin, 1996).

Sechs der hier untersuchten Studien berichteten Ergebnisse für Kehlkopfkrebs. Diese sind in Tabelle 18 (siehe Seite 130 f.) dargestellt und Abbildung 6 (siehe Seite 132) zeigt ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Kehlkopfkrebs.

In diesen Studien basierte die Expositionsbestimmung auf der Beschäftigung in Chemischreinigungen, der Gewerkschaftsmitgliedschaft oder der „üblichen“ Tätigkeit, wie sie auf Totenscheinen verzeichnet ist. Keine der Studien konnte die Exposition anhand eines quantitativen Maßes oder

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 18:
Berichtete Risikoschätzer für Kehlkopfkrebs von sechs Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Vaughan</i>	1997	OR	„Wahrscheinliche“ Per-Exposition
		OR	Chemischreinigung (jemals)
		OR	Chemischreiniger (1 bis 9 Jahre)
		OR	Chemischreiniger (10 und mehr Jahre)
Totenschein basierte Studien			
<i>Nakamura</i>	1985	PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibesetzende/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio;

PMR: Proportionate Mortality Ratio

–: nicht berichtet

1) 95 %-Konfidenzintervall

2) *Vaughan* berichtet, dass eine Adjustierung für Rasse keine Veränderung der Risikoschätzung bewirkte

*) $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹⁾
Kohortenstudien					
Adjustiert	Adjustiert	3	1.90	1.6	(0.30 - 4.70)
Adjustiert	Adjustiert	2	-	1.29	(0.16 - 4.67)
Fall-Kontroll-Studien					
Adjustiert	Alle ²⁾	1	3	0.9	(0.10 - 2.90)
Adjustiert	Alle	5	8	2.7	(0.60 - 0.90)
Adjustiert	Alle	3	7	1.9	(0.30 - 0.80)
Adjustiert	Alle	2	1	5.5	(0.40 - 75.00)
Totenschein basierte Studien					
Frauen		1	0.30	3.33	-
Männer		3	2.90	1.03	-
Frauen	Weißer	1	1.00	-	-
Männer	Weißer	7	4.00	1.99	-
Männer	Schwarzer	1	-	0.60	(0.02 - 3.32)
Männer	Weißer	6	-	3.18*	(1.17 - 6.93)
Frauen	Schwarzer	2	-	1.68	(0.20 - 6.05)
Frauen	Weißer	0			

3 Literaturreview und Ergebnisse

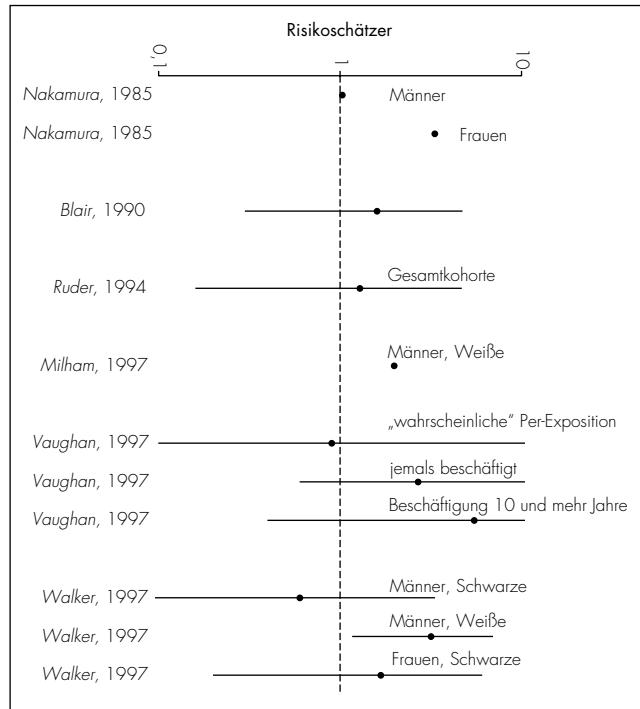


Abbildung 6:
Ausgewählte Risikoschätzer
und Konfidenzintervalle
für Kehlkopfkrebs

anhand individueller Messungen bestimmen. Sowohl Blair (1990) und Ruder (1994) als auch Vaughan (1997) haben unter Verwendung qualitativer und semi-quantitativer Methoden versucht, das Potenzial für eine Per-Exposition und das Expositions-niveau abzuschätzen.

Die Kohortenstudien berücksichtigten nicht „Rauchen“. Nur Vaughan (1997) bezog

Rauchen und Alkoholkonsum ein. In den Totenschein-basierten Studien wurden andere Risikofaktoren nicht berücksichtigt.

Die Fall-Kontroll-Studie von Vaughan (1997) fand auf der Basis von fünf Fällen eine nicht signifikante Erhöhung der Mortalität unter denjenigen, die jemals in Chemischreinigungen beschäftigt waren (OR 2.7, 95 % KI 0.6 - 10.9), ebenso Blair (SMR 1.6, 95 %

KI 0.3 - 4.7) auf der Basis von drei Fällen und *Ruder* (SMR 1.29, 95 % KI 0.16 - 4.67) auf der Basis von zwei Fällen in der Gesamtkohorte. *Vaughan* beobachtete ebenfalls eine Erhöhung bei denen, die berichtet hatten, zehn Jahre oder mehr in der Branche beschäftigt gewesen zu sein (zwei Fälle). Bei der Stratifizierung nach Expositions Wahrscheinlichkeit fand *Vaughan* jedoch bei denjenigen, von denen angenommen wurde, eine hohe Expositions Wahrscheinlichkeit (>50 %) gegenüber Per zu haben, keine Erhöhung (ein Fall). Da die Anzahl der Fälle in allen drei Studien äußerst klein ist, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. In den überprüften Totenschein-basierten Studien waren die Ergebnisse nicht konsistent, jedoch beobachtete *Walker* (1997) auf der Basis von sechs Fällen eine Risikorerhöhung bei weißen Männern (PMR 3.18, 95 % KI 1.17 - 6.93). *Milham* berichtete eine PMR von 1.99 für weiße Männer auf der Basis von sieben Fällen. Einen maßgeblichen Einfluss auf die Höhe des Risikoschätzers hatten vier dieser Fälle, die in den Jahren 1950 bis 1962 auftraten. Unter der Annahme einer adäquaten Latenzzeit ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass diese Fälle hauptsächlich perexponiert waren.

Ein zusammenfassender Effektschätzer wurde für Kehlkopfkrebs nicht berechnet. Drei Studien wurden für den Einschluss in eine quan-

titative zusammenfassende Effektschätzung für Kehlkopfkrebs in Betracht gezogen, da sie eine vergleichsweise adäquate Wahrscheinlichkeit für eine Per-Exposition hatten. Der Bericht von *Ruder* (1994) lieferte jedoch weder einen Schätzer für Kehlkopfkrebs in der nur gegenüber Per exponierten Teilkohorte, noch gab es eine ausreichende Zahl von beobachteten Fällen in der Gesamtkohorte. Ein zusammenfassender Schätzer auf der Basis von *Blair* (1990) und *Vaughan* (1997) wurde nicht berechnet, da nur der letztere Rauchen und Alkohol, wichtige Risikofaktoren für Kehlkopfkrebs, berücksichtigte. Weiterhin beobachtete *Vaughan* nur einen Fall und keine Risikorerhöhung in der Teilgruppe mit der größten Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition.

Da die Anzahl der Fälle in den untersuchten Studien äußerst klein und die Qualität der Expositionsabschätzung sehr begrenzt war und andere Risikofaktoren entweder nicht berücksichtigt waren oder auf Selbstberichten basierten, kann ein Zusammenhang zwischen Per und Kehlkopfkrebs vom gegenwärtigen Bestand an epidemiologischer Forschung nicht bestätigt werden. Die verfügbare Evidenz (Anzahl der beobachteten Fälle, Expositionsabschätzung, potenzielle Confounder) ist nicht adäquat, eindeutige Schlüsse hinsichtlich eines Zusammenhangs zu ziehen. Eine Einschätzung der Beziehung von Per-Exposition und Kehlkopfkrebs ist nicht möglich.

3.5.6 Lungenkrebs (ICD-9 162)

Lungenkrebs wird gegenwärtig weltweit als die Hauptursache der Krebssterblichkeit betrachtet (Muir, 1996). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Männer auf 54/100 000 und für Frauen auf 10.6/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten betragen 46.6/100 000 bei Männern und 9.2/100 000 bei Frauen (EUCAN, 1999). Die altersstandardisierte Mortalitätsrate (Weltstandard) in den USA 1995 betrug 53/100 000 bei Männern und 26.6/100 000 bei Frauen (WHO, 1999). Die Überlebensrate ist gering; nur ungefähr 13 % der Lungenkrebsfälle überleben mehr als fünf Jahre (Ries, 1996). In der Vergangenheit waren Inzidenz- und Mortalitätsraten für Lungenkrebs für Männer höher als für Frauen. Dies lag vermutlich in erster Linie am höheren Zigarettenkonsum von Männern im Vergleich zu Frauen sowie an höheren beruflichen Expositionen von Männern. Dies hat sich inzwischen geändert und tatsächlich nehmen Inzidenz und Mortalität bei Frauen zu und bei Männern ab. Die höchsten Raten werden unter schwarzen Männern beobachtet. Unterschiede auf internationaler Ebene und zwischen den Geschlechtern sind direkt mit dem Rauchverhalten verbunden (Muir, 1996).

Rauchen ist der primäre Risikofaktor für Lungenkrebs (Blot, 1996). Eine starke Dosis-

Wirkungs-Beziehung wurde dokumentiert. Risikofaktoren schließen bestimmte Arsenverbindungen, Asbest, Chrom(VI), Bis(Chlor)methylether und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe ein. Weitere diskutierte Risikofaktoren sind Radon, Quarz, ionisierende Strahlung und vorherige, nicht bösartige Lungenkrankheit (z.B. Silikose).

Es gibt Hinweise darauf, dass der Verzehr von Obst und Gemüse einen protektiven Effekt hat (Blot, 1996).

Vierzehn der überprüften Studien berichteten eine Risikoschätzung für Lungenkrebs und Chemischreinigung oder Per-Exposition. Ergebnisse dieser Studien finden sich in Tabelle 19 (siehe Seite 136 ff.). Abbildung 7 zeigt ausgewählte Risikoschätzungen und Konfidenzintervalle.

Wie auch bei den anderen Krebslokalisationen müssen die Ergebnisse wegen der ungenauen Expositionsabschätzung mit Vorsicht interpretiert werden. Die Studie von Anttila (1995) ist die einzige Studie mit quantitativen Expositions-messungen, aber ihr mangelt es an weiteren wichtigen Informationen hinsichtlich der Exposition. In allen anderen Studien waren die Expositionsmaße qualitativ (Gewerkschaftsmitgliedschaft und Tätigkeitsindikatoren). Nur wenige der Studien quantifizierten Latenzzeit und Expositions-dauer. Alle Totenschein-basierten Studien, eine Fall-Kontroll-Studie und zwei Kohortenstudien

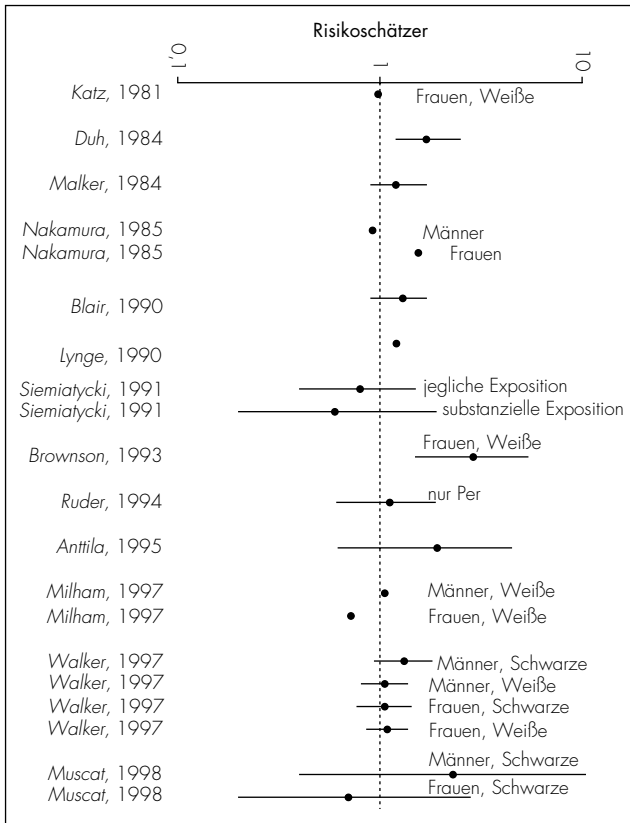


Abbildung 7:
Ausgewählte Risikoschätzer
und Konfidenzintervalle
für Lungenkrebs

stellten Informationen nur für die zusammengefasste Gruppe von Beschäftigten in Wäschereien und Chemischreinigungen zur Verfügung. Drei der übrigen Studien sind in der Kategorie mit der größten Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition.

Wie bereits erwähnt, war es in den Kohortenstudien nicht möglich, wichtige Störvariablen, speziell Rauchen, zu berücksichtigen. Die überprüften Fall-Kontroll-Studien berücksichtigten die Störvariable Rauchen, bezogen jedoch keine anderen beruflichen Fakto-

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 19:
Berichtete Risikoschätzer für Lungenkrebs von 14 Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Walker</i>	1984	SIR	Wäscherei/ Chemischreiniger
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Lyngø</i>	1990	SIR	Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)
<i>Anttila</i>	1995	SIR	Per
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Siemiatycki</i>	1991		Wäschereibesetzäftigte/Chemischreiniger
		OR	„jegliche“ Exposition
		OR	„substanzelle“ Exposition
<i>Brownson</i>	1993	OR	Chemischreinigung, „hohe“ Exposition (> 1.125 Jahre)
		OR	Chemischreinigung, Nichtraucher
		OR	Chemischreinigung, Gesamt
<i>Muscat</i>	1998	OR	Chemischreiniger
		OR	Chemischreinigung

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹⁾
Kohortenstudien					
Beide		34	-	1.2	(0.90 - 1.70)
Adjustiert	Adjustiert	47	37.10	1.3	(0.90 - 1.70)
Beide		60	49.30	1.22 ²⁾	-
Adjustiert	Adjustiert	43	-	1.18	(0.85 - 1.59)
Adjustiert	Adjustiert	14	-	1.12 ³⁾	(0.61 - 1.88)
Adjustiert	Adjustiert	32	-	1.23 ³⁾	(0.84 - 1.73)
Adjustiert		5	-	1.92	(0.62 - 4.48)
Fall-Kontroll-Studien					
Männer		12	-	0.8	(0.40 - 1.50)
Männer		5	-	0.6	(0.20 - 1.90)
Frauen	Weißer	-	-	2.9 ^{4)*}	(1.50 - 5.40)
Frauen	Weißer	23	31	2.1 ^{4)*}	(1.20 - 3.70)
Frauen	Weißer	30	39	1.8 ^{4)*}	(1.10 - 3.00)
Frauen	Schwarze	6 ²⁾	3 ²⁾	0.7	(0.20 - 2.80)
Männer	Schwarze	8 ²⁾	3 ²⁾	2.3	(0.40 - 13.00)

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 19:
(Fortsetzung)

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Totenschein-basierte Studien			
<i>Katz</i>	1981	PMR	Wäscherei/Chemischreiniger
<i>Duh</i>	1984	SMOR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
<i>Nakamura</i>	1985	PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
<i>Doebbert</i>	1988	SMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschräftigte/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio;

PMR: Proportionate Mortality Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio

–: nicht berichtet

1) 95 %-Konfidenzintervall

2) Berechnet durch die Autoren

3) Atemwegssystem (ICD 9 160-165)

4) Adjustiert für Alter, Rauchen und Vorgeschichte von Lungenkrankheit

* $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹⁾
Totenschein-basierte Studien					
Frauen	Weißer	10	10.20	0.98	-
Adjustiert	Adjustiert	37	22.60	1.7*	(1.20 - 2.50)
Frauen		15	9.7	1.55	-
Männer		40	43	0.92	-
Frauen	Schwarze	-	-	3.83	-
Frauen	Weißer	8	11.00	0.72	-
Männer	Weißer	57	54.00	1.06	-
Männer	Schwarze	39	-	1.32	(0.94 - 1.81)
Männer	Weißer	61	-	1.06	(0.81 - 1.37)
Frauen	Schwarze	43	-	1.06	(0.77 - 1.43)
Frauen	Weißer	75	-	1.09	(0.86 - 1.37)

ren ein. In verschiedenen Studien wurden jedoch Informationen zu potenziellen Confoundern von nächsten Verwandten erhoben, die weniger genau als die Informationen von direkt Betroffenen sein können. Dies vergrößert die Möglichkeit einer Fehlklassifizierung.

In einigen Studien wurden leicht erhöhte Relative Risiken für Lungenkrebs bei Per-Exposition festgestellt. Die Totenschein-basierte Studie von *Duh* (1984) fand eine geringe, aber signifikante Erhöhung von Lungenkrebs bei Chemischreinigern und Wäschereibeschäftigten (PMR 1.7, 95 % KI 1.2 - 2.5), die vermutlich vorwiegend gegenüber „Standard solvent“ exponiert waren. Eine signifikante Erhöhung des Lungenkrebsrisikos bei weiblichen Nichtrauchern (OR 2.1, 95 % KI 1.2 - 3.7) wurde in der Fall-Kontroll-Studie von *Brownson* (1993) beobachtet. Exposition war hier definiert als Beschäftigung in Chemischreinigungen (laut eigenen Angaben der Studienteilnehmer oder von Verwandten).

Geringe, aber nicht signifikante Erhöhungen wurden auch in anderen, auf Totenscheinen basierenden Studien gefunden. Keine dieser Studien konnte jedoch konkurrierende Risikofaktoren berücksichtigen oder Wäschereibeschäftigte von Chemischreinigern trennen. Statistisch signifikante Erhöhungen für Lungenkrebs wurden weder in den hier überprüften Kohortenstudien von Chemischreinigern noch

in der Studie von *Anttila* (1995) gefunden. *Ruder* (1994) beobachtete eine geringe Risikoerhöhung bei den Kohortenmitgliedern, die nur perexponiert waren. Bei der Analyse nach Latenzzeit und Beschäftigungsdauer wurde zusätzlich eine knapp signifikante Risikoerhöhung für Beschäftigte mit 20 oder mehr Jahren Latenzzeit und weniger als fünf Jahren Beschäftigungsdauer (SMR 1.67, 95 % KI 1.0 - 2.6) festgestellt, aber nicht für diejenigen, die mehr als fünf Jahre beschäftigt waren (SMR 0.91, 95 % KI 0.5 - 1.6). Die Auswertung des Lungenkrebsrisikos unter Schwarzen in der Studie von *Muscat* (1998) ergab keine signifikante Risikoerhöhung für Lungenkrebs, wenn Rauchen (Anzahl der Packungen pro Jahr) in die Analyse einbezogen wurde.

Für das Lungenkrebsrisiko bei Chemischreinigern wurden keine quantitativen zusammenfassenden Risikoschätzer berechnet, da die Expositionsmaße und Populationen nicht als hinreichend ähnlich betrachtet wurden. Drei Fall-Kontroll-Studien berichteten Risikoschätzer für Lungenkrebs und Chemischreinigung oder Per-Exposition und diese berücksichtigten die Effekte des Rauchens. In der Studie von *Muscat* (1998) wurden jedoch zwei Definitionen von Exposition verwendet: berufliche Exposition gegenüber Stoffen und „jemals“ in einem bestimmten Industriebereich beschäftigt. Während *Muscat* für die erste Klassifizierung Fälle für die Kategorie

„Chemischreinigungs-Stoffe“ berichtete, sind in der Veröffentlichung keine Ergebnisse für Chemischreiniger in der Analyse nach „üblicher“ Tätigkeit enthalten. *Brownson* (1993) definierte Exposition als Beschäftigung in der Chemischreinigung und führte eine Analyse durch, die in Ansätzen die Beschäftigungsdauer berücksichtigte. Für lebenslange Nichtraucher wurde eine entsprechende Analyse jedoch nicht durchgeführt.

Keine der Kohortenstudien stellte Risikoschätzungen zur Verfügung, die für den Effekt von Rauchen adjustiert waren. Die Krebsdefinition in der nur gegenüber Per exponierten Teilkohorte in der Studie von *Ruder* (1994) umfasste alle Atemwegskarzinome. Die Berichte von *Malke* (1984) und *Siemiatycki* (1991) enthielten nicht alle für eine quantitative Zusammenfassung benötigten Informationen. Des Weiteren setzten sich die exponierten Gruppen, wie in der Studie von *Lyng* (1990), aus Wäschereibeschäftigten und Chemischreinigern zusammen. *Blair* (1990) beobachtete eine signifikante Risikoerhöpfung für Emphysem, was einen starken Effekt von Rauchen für die Kohorte nahe legt. Weil Rauchen der stärkste Risikofaktor für Lungenkrebs ist, erschien es nicht angemessen, Risikoschätzer, die den Raucherstatus berücksichtigten, mit jenen zu verbinden, bei denen dieser Status unbekannt ist. Weiterhin schließen Unterschiede in den Lungenkrebs-

raten bei Männern und Frauen (vermutlich auf unterschiedlichen Rauchgewohnheiten basierend) eine Zusammenfassung von Risikoschätzern für beide Geschlechter aus.

Die etwas erhöhte Anzahl an Lungenkrebsfällen, die in den überprüften Kohortenstudien beobachtet wurde, kann Unterschiede im Rauchverhalten zwischen Chemischreinigern (bzw. Wäschereibeschäftigten und Chemischreinigern) und der jeweiligen Vergleichspopulation anzeigen. Das Fehlen der Kontrolle von Confounding durch Rauchen könnte diese (und andere) Ergebnisse erzeugt oder zu ihnen beigetragen haben. Die von *Brownson* (1993) beobachtete Risikoerhöpfung bei Nichtrauchern kann im Zusammenhang mit anderen Faktoren des Lebensstils stehen.

Die Qualität der epidemiologischen Hinweise der Studien hinsichtlich Per-Exposition und Lungenkrebs ist begrenzt. Es wurde keine starke Risikoerhöpfung beobachtet und die einzig signifikante Erhöhung wurde von *Brownson* (1993) berichtet. Da nicht alle überprüften Studien die Fähigkeit zur adäquaten Berücksichtigung von Confounding durch Rauchen oder durch andere berufliche Risikofaktoren besaßen, müssen die Ergebnisse im Kontext der bekannten Risikofaktoren für Lungenkrebs interpretiert werden. Dies und die unpräzise Expositionsabschätzung in diesen Studien lassen es unwahrscheinlich er-

scheinen, dass ein starker Zusammenhang zwischen Per-Exposition und Lungenkrebs existiert.

3.5.7 Zervixkarzinom/Krebs der weiblichen Geschlechtsorgane (ICD-9 179–184)

Die Inzidenz von Gebärmutterhalskrebs in den USA beträgt 7.8/100 000 für weiße Frauen und 14/100 000 für schwarze Frauen (Ries, 1996). Die altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard) wird in Deutschland auf 12.1/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechende Mortalitätsrate beträgt 3.8/100 000 (EUCAN, 1999). Invasiver Gebärmutterhalskrebs nimmt bis zum Alter von 45 Jahren stark zu, erreicht die Spitze im Alter von ungefähr 55 Jahren und fällt dann ab. Es wird vermutet, dass eine frühere Spitze unter Frauen mit Zervixkarzinom in situ durch den Humanen Papillomavirus (Typ 16 & 18) und Herpes-simplex-Virus (Typ 2) verursacht wird. Überlebensraten wurden mit 90 % bei Frauen mit lokalisiertem Karzinom (d.h. begrenzt auf den Gebärmutterhals) berichtet und nur mit 12 % bei Frauen, deren Karzinome sich ausgebreitet haben (Ries, 1996).

Zervixkarzinome sind im Allgemeinen Plattenepithelkarzinome, einige jedoch Adenokarzinome (Gusberg, 1991). Etablierte Risiko-

faktoren für Gebärmutterhalskrebs sind u.a. verschiedene Sexualpartner, frühe sexuelle Aktivität, sexuell übertragbare Krankheiten (v.a. Humane Papillomaviren) und niedriger sozioökonomischer Status (SES). Rauchen wird als Ko-Faktor für Gebärmutterhalskrebs betrachtet (Gusberg, 1991).

Acht Studien berichteten Ergebnisse für Gebärmutterhalskrebs. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 (siehe Seite 144 f.) dargestellt und Abbildung 8 zeigt ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle.

Biomonitoring von Per (Blutproben) von 1974 bis 1983 wurde in der Kohortenstudie von Anttila (1995) zur Definition der exponierten Population genutzt mit durchschnittlich 3.2 Bestimmungen von Per im Blut pro Person. Die mittlere Konzentration in dieser Studie war bei Frauen 0.4 µmol/l. Die Expositionsschätzungen aller anderen Studien waren qualitativer Art unter Verwendung von Tätigkeit oder Gewerkschaftsmitgliedschaft als Surrogat für Exposition. Die vier Totenschein-basierten Studien und die Kohortenstudie von Lynge (1990) berichteten die Ergebnisse für die zusammengefasste Gruppe der Wäschereibesetzterinnen und Chemischerinnen.

Es gab keine Adjustierung für potenzielle Confounder (z.B. mehrere Sexualpartner) mit teilweiser Ausnahme der Studie von Katz

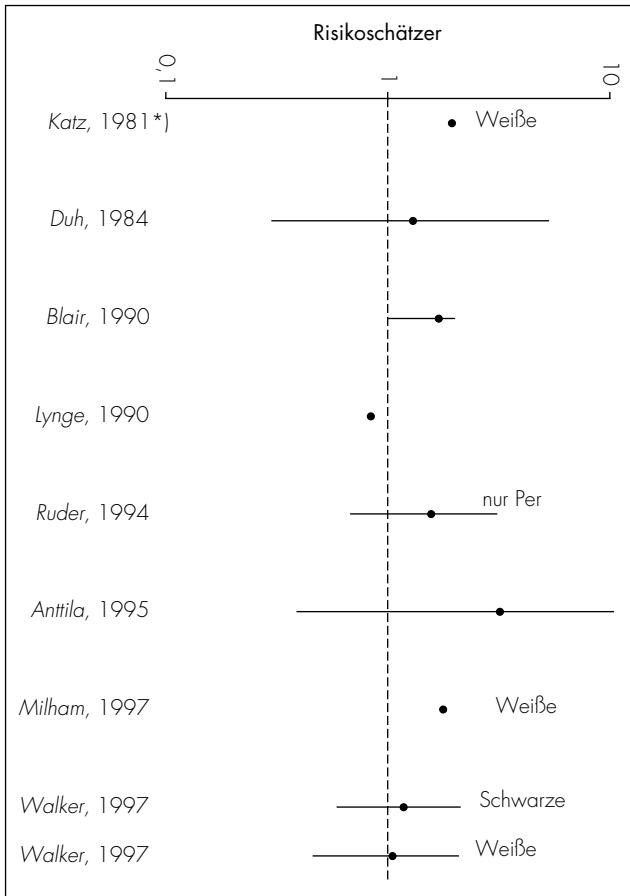


Abbildung 8:
Ausgewählte Risikoschätzer
und Konfidenzintervalle für Krebs
des Zervix Uteri/der weiblichen
Geschlechtsorgane

*) Vergleichsgruppe alle Berufe

(1981), bei der eine Niedriglohn-Vergleichsgruppe als Surrogat für den sozioökonomischen Status in die Analyse eingeschlossen war.

Mit Ausnahme der Studie von *Lynge* (1990) berichteten alle anderen Studien erhöhte Risikoschätzungen für Gebärmutterhalskrebs, doch nur die Studien von *Blair* (1990) und

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 20:
Berichtete Risikoschätzer für Zervixkarzinom von acht Studien

Referenz	Schätzer	Population/Exposition	Rasse	
Kohortenstudien				
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger	Adjustiert
<i>Lyng</i>	1990	SIR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger	
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)	Adjustiert
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)	Adjustiert
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)	Adjustiert
<i>Anttila</i>	1995	SIR	Per	
Totenschein-basierte Studien				
<i>Katz</i>	1981	PMR	Wäscherei/Chemischreinigung	Weiß
		PMR	Wäscherei/Chemischreinigung	Weiß
		PMR	Wäscherei/Chemischreinigung	Weiß
		PMR	Wäscherei/Chemischreinigung	Weiß
<i>Duh</i>	1984	SMOR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger	Adjustiert
<i>Milham</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger	Weiß
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger	Schwarz
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger	Weiß

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; PMR: Proportionate Mortality Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio

--: nicht berichtet

1) 95 %Konfidenzintervall, wenn nicht anderweitig vermerkt

2) Katz beschränkte den Vergleich auf Niedriglohnberufe

*) $p \leq 0.05$

***) $p \leq 0.01$

Krebs	ICD Code (Revision)	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ¹
Kohortenstudien					
Cervix Uteri	180 (8)	21	12.40	1.7*)	(1.00 - 2.00)
Cervix Uteri	171 (7)	34	40.30	0.84	–
Cervix Uteri	180 (9)	10	–	1.8	(0.86 - 3.31)
Genitalien	179-184 (9)	8	–	1.57	(0.68 - 3.10)
Genitalien	179-184 (9)	12	–	1.17	(0.60 - 2.04)
Cervix Uteri	171 (7)	2	–	3.2	(0.39 - 11.6)
Totenschein-basierte Studien					
Cervix Uteri	171 (7)	10	5.10	1.95*	–
Cervix Uteri	171 (7)	10	7.1 ²⁾	1.41	–
Genitalien, unspezifisch	176 (7)	4	0.80	4.95***)	–
Genitalien, unspezifisch	176 (7)	4	0.90 ²⁾	4.67***)	–
Cervix Uteri	180 (8)	2	1.60	1.3	(0.30 - 5.30)
Cervix Uteri	171 (7)	8	5.00	1.78	–
Cervix Uteri	180 (9)	11	–	1.18	(0.59 - 2.12)
Cervix Uteri	180 (9)	8	–	1.05	(0.46 - 2.08)

von Katz (1981) erzeugten signifikant erhöhte Ergebnisse. In der letzteren Studie wurde eine Risikoerhöhung für Gebärmutterhalskrebs beobachtet, wenn Kontrollpersonen aus allen Berufen für den Vergleich einbezogen wurden (PMR 1.95). Sie verringerte sich jedoch bei Verwendung von Niedriglohn-Berufsgruppen als Kontrollgruppe (PMR 1.41). Katz berichtete zusätzlich erhöhte Risikoschätzungen für Krebs der Geschlechtsorgane (unspezifiziert) unabhängig der Kontrollgruppe (PMR 4.95, Kontrollgruppe: alle Tätigkeiten; PMR 4.67, Kontrollgruppe: Niedriglohn-Berufsgruppen). Die Studie von Anttila (1995) erzeugte ebenfalls einen moderat erhöhten Risikoschätzer (SIR 3.2, 95 % KI 0.39 - 11.6) auf der Basis von nur zwei berichteten Fällen.

Es wurde für Gebärmutterhalskrebs aufgrund der Unterschiede in der Definition des Krebses und der Exposition in den Studien kein quantitativer zusammenfassender Effektschätzer berechnet. Keine in diese Überprüfung eingeschlossene Fall-Kontroll-Studie berichtete einen Risikoschätzer für Gebärmutterhalskrebs. Von den vier Kohortenstudien schloss der Risikoschätzer, der von Ruder (1994) für die nur perexponierte Teilkohorte berichtet wurde, andere Karzinome der weiblichen Genitalien ein. Die exponierte Gruppe bei Lyngne (1990) besteht aus Chemischreinigern und Wäschereibesetzten und Anttila (1995) beobachtete nur zwei Fälle.

Obwohl die Mehrheit der Studien ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs berichtet, legt der Mangel an Kontrolle für bekannte Risikofaktoren wie sexuelles Verhalten und SES zu sehr eine Möglichkeit für alternative Erklärungen der Ergebnisse nahe. Bei der Berücksichtigung von SES durch die Verwendung einer Kontrollgruppe aus Niedriglohn-Tätigkeiten in der Studie von Katz (1981) reduzierte sich die erhöhte Risikoschätzung für Gebärmutterhalskrebs.

Mechanismus und biologische Plausibilität für einen Zusammenhang von Per-Exposition und Gebärmutterhalskrebs sind schwach, speziell in Anbetracht der etablierten Risikofaktoren für Gebärmutterhalskrebs. Insgesamt ist die Qualität der epidemiologischen Hinweise hinsichtlich eines Zusammenhangs begrenzt. Dennoch erscheint ein Zusammenhang unwahrscheinlich.

3.5.8 Nierenzell-/Nierenkrebs (ICD-9 189.0-189.2)

Die weltweite Inzidenz von Nierenkrebs zeigt wenig Variation. Sie ist in Frankreich am höchsten, gefolgt von einigen skandinavischen Ländern, einschließlich Dänemark und anderer Teile Nordeuropas. Die niedrigste Inzidenz von Nierenkrebs wurde weltweit in Indien, China und Japan registriert (McLaughlin, 1996). Inzidenz- und Mor-

talitätsraten sind für Schwarze und Weiße in den USA vergleichbar, jedoch haben Männer eine annähernd doppelt so hohe Rate wie Frauen (Ries, 1996). Altersstandardisierte Mortalitätsraten (Weltstandard) in den USA 1995 waren 3.8/100 000 bzw. 1.8/100 000 für Männer bzw. Frauen (WHO, 1999). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden für Deutschland für Männer auf 11.9/100 000 und für Frauen auf 5.2/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten betragen 6.1/100 000 bei Männern und 2.7/100 000 bei Frauen (EUCAN, 1999).

Rauchen ist als ein Risikofaktor für Nierenkrebs anerkannt (McLaughlin, 1996). Das attributive Risiko in der Gesamtbevölkerung für Nierenzellkrebs aufgrund des Zigarettenrauchens wurde für Männer mit 30 bis 37 % und für Frauen mit 14 bis 24 % angegeben (McLaughlin, 1996). Analgetika (speziell Phenacetin) wurden mit Tumoren des Nierenbeckens in Zusammenhang gebracht und kürzlich auch mit Nierenzellkrebs. Fettleibigkeit ist konsistent mit einem gesteigerten Risiko für Nierenzellkrebs in Verbindung gebracht worden; jedoch ist der Mechanismus unklar und der Effekt ist bei Frauen stärker ausgeprägt. Andere Expositionen, die mit Nierenzellkrebs in Verbindung gebracht wurden, sind Ernährung, Strahlung, Kaffee, Tee, sozioökonomischer Status und genetische

Veranlagung (McLaughlin, 1996). Für viele berufliche Expositionen gibt es gegensätzliche Ergebnisse (vgl. Mellemgaard, 1994; McLaughlin, 1996). In einer Tierstudie wurde berichtet, dass Per Nierenkrebs bei männlichen Ratten verursacht; es gibt jedoch Zweifel an der Relevanz des Rattenmodells für die Karzinogenität bei Menschen (McLaughlin, 1997; U.S. DHHS, 1997).

Risikoschätzungen für Nierenkrebs wurden in 16 der kritisch überprüften Studien berichtet. Charakteristiken dieser Studien einschließlich der Expositionsabschätzung und der Berücksichtigung potenzieller Confounder sind in den Tabellen 5 bis 13 nach Studiendesign gegliedert dargestellt. Die berichteten Ergebnisse werden in Tabelle 21 (siehe Seite 148 ff.) präsentiert und Abbildung 9 (siehe Seite 154) zeigt ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle.

Alle Studien, die das Risiko für Nieren- bzw. Nierenzellkrebs untersucht haben, versuchten, die potenzielle Exposition auf der Basis der Tätigkeit bzw. des Berufes zu isolieren. Die einzige Ausnahme mit einem quantitativen Expositionsmaß für Per war die Studie von Anttila (1995). Die Expositionsmaße in allen übrigen Studien waren qualitativer Art mit der Vermutung einer Exposition, basierend auf der Tätigkeit. Von den 16 Studien waren die Kohortenstudien, die von Blair (1990) und Ruder (1994) durchgeführt

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 21:
Berichtete Risikoschätzer für Nierenzellkarzinom¹⁾ von 16 Studien

Referenz	Schätzer	Population/Exposition	
Kohortenstudien			
<i>McLaughlin</i>	1987a	SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Lyng</i>	1990	SIR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)
<i>Anttila</i>	1995	SIR	Per
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Asal</i>	1988	OR	Chemischreiniger
		OR	Chemischreiniger
<i>Siemiatycki</i>	1991	OR	Wäscherei/Chemischreinigung ⁷⁾
		OR	Wäscherei/Chemischreinigung ⁸⁾
		OR	Wäschereibesetzte/Chemischreiniger ⁸⁾

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²
Kohortenstudien					
Beide		43	47.3 ³⁾	0.91 ³⁾	(0.66 - 1.22) ³⁾
Männer		18	-	0.99	-
Frauen		25	-	0.86	(0.60 - 1.30)
Adjustiert	Adjustiert	2	4.00	0.5 ⁴⁾	(0.10 - 1.80)
Beide		11	12.50	0.88 ⁵⁾	-
Adjustiert	Adjustiert	4	-	1.46 ⁶⁾	(0.40 - 3.74)
Männer	Adjustiert	1	-	0.67 ⁶⁾	(0.02 - 3.73)
Frauen	Adjustiert	3	-	2.41 ⁶⁾	(0.50 - 7.03)
Adjustiert	Adjustiert	1	-	1.16 ⁶⁾	(0.0 - 6.45)
Adjustiert	Adjustiert	3	-	1.60 ⁶⁾	(0.33 - 4.68)
Adjustiert		2	-	1.82	(0.22 - 6.56)
Fall-Kontroll-Studien					
Männer	Weiße	3	6	0.7	(0.20 - 2.30)
Frauen	Weiße	8	1	2.8	(0.80 - 9.80)
Männer		2	-	2.1	(0.60 - 7.20)
Männer		5	-	2	(0.90 - 4.40)
Männer		3	-	1.1	(0.40 - 2.90)

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 21:
(Fortsetzung)

Referenz	Schätzer	Population/Exposition
Fall-Kontroll-Studien (Fortsetzung)		
<i>Delahunt</i>	1995	OR Chemischreinigung
<i>Lyngø</i>	1995	OR Chemischreiniger
<i>Mandel</i>	1995	RR Chemischreinigung, jemals beschäftigt
		RR Chemischreinigungs-Lösungsmittel
		RR Chemischreinigungs-Lösungsmittel
<i>Dosemeci</i>	1999	OR Per
		OR Per
		OR Per
Totenschein-basierte Studien		
<i>Katz</i>	1981	PMR Wäscherei/Chemischreinigung ⁹⁾
		PMR Wäscherei/Chemischreinigung ¹⁰⁾
<i>Duh</i>	1984	SMOR Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Nakamura</i>	1985	PMR Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		PMR Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
<i>Milham</i>	1997	PMR Wäschereibesetzte/Chemischreiniger
		PMR Wäschereibesetzte/Chemischreiniger

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²
Fall-Kontroll-Studien (Fortsetzung)					
Männer		–	–	1.92	(0.27 - 13.89)
Beide		3	20	0.7	(0.20 - 2.60)
Männer		8	12	0.9	(0.30 - 2.40)
Männer		245	223	1.4*)	(1.10 - 1.70)
Frauen		57	42	1.6*)	(1.00 - 2.70)
Beide	Weiße	50	–	1.07	(0.70 - 1.60)
Frauen	Weiße	8	–	0.82	(0.30 - 2.10)
Männer	Weiße	42	–	1.12	(0.70 - 1.70)
Totenschein-basierte Studien					
Frauen	Weiße	7	2.70	2.57*)	–
Frauen	Weiße	7	2.80	2.53*)	–
Adjustiert	Adjustiert	7	1.90	3.8*)	(1.90 - 7.60)
Frauen		2	0.80	2.50 ¹¹⁾	–
Männer		2	2.50	0.80	–
Frauen	Weiße	5	5.00	1.04	–
Männer	Weiße	7	8.00	0.93	–

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 21:
(Fortsetzung)

Referenz	Schätzer	Population/Exposition	
Totenschein-basierte Studien (Fortsetzung)			
<i>Walker</i>	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;
PMR: Proportionate Mortality Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio;

-: nicht berichtet

1) Risikoschätzer für Nierenzellkarzinom (ICD 9 189.0), wenn nicht anderweitig vermerkt

2) 95 %-Konfidenzintervall, wenn nicht anderweitig vermerkt

3) aus *McLaughlin 1997*

4) ICD 8 189

5) berechnet durch die Autoren

6) ICD 9 189.0-189.2

7) „Substanzelle“ Exposition

8) „Jegliche“ Exposition

9) Vergleich mit allen Berufen

10) Vergleich mit Niedriglohn-Berufen

11) ICD 8 189.0, 189.1

*) $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²
Totenschein-basierte Studien (Fortsetzung)					
Männer	Schwarze	1	–	0.70 ⁶⁾	(0,02 - 3.88)
Männer	Weiße	1	–	0.24 ⁶⁾	(0.01 - 1.35)
Frauen	Schwarze	3	–	1.32 ⁶⁾	(0.27 - 3.85)
Frauen	Weiße	3	–	0.64 ⁶⁾	(0.13 - 1.88)

3 Literaturreview und Ergebnisse

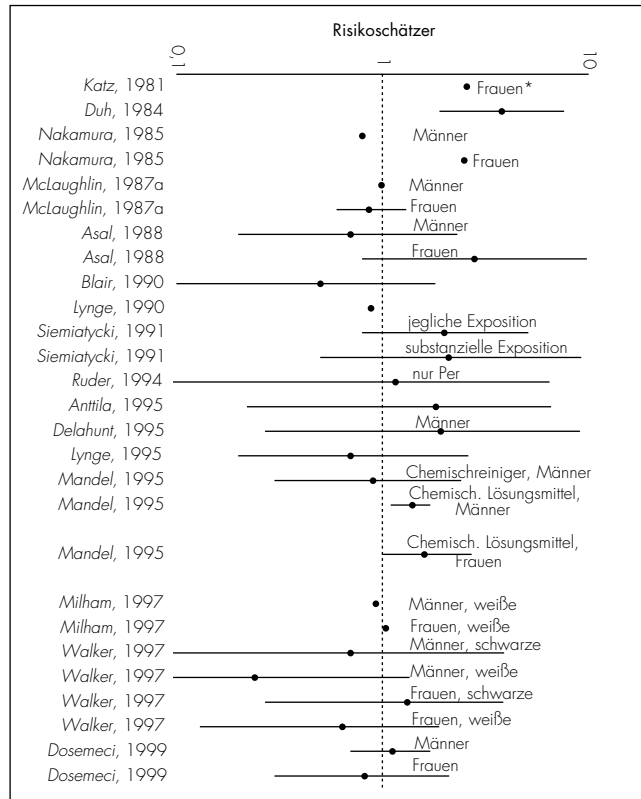


Abbildung 9:
Ausgewählte Risikoschätzer
und Konfidenzintervalle
für Nieren-(Nierenzell-)Krebs

wurden, ausschließlich auf Chemischreiner beschränkt. Alle anderen Kohortenstudien und alle Studien auf der Basis von Totenscheinen fassten Beschäftigte in Wäschereien und

Chemischreinigungen in einer einzigen Expositionskategorie zusammen. Bei den Fall-Kontroll-Studien wurden alle Ergebnisse, mit Ausnahme der Studie von *Siemiatycki*

(1991), für diejenigen berichtet, die ausdrücklich als Chemischreiniger gearbeitet hatten. *Dosemeci* (1999) präsentierte Ergebnisse für Personen, die anhand der berichteten Tätigkeiten als perexponiert betrachtet wurden.

Wenige Studien konnten eine Exposition gegenüber Per isolieren. Während es möglich ist, dass zwar die Vermutung eines gewissen Niveaus der Per-Exposition sinnvoll ist, wird somit eine Quantifizierung und ein klares Verständnis der Beziehung zwischen „Exposition“ und Krankheit unmöglich gemacht.

Die meisten Studien erhoben Informationen zu potenziellen Confoundern. Allerdings sind nicht alle Ergebnisse oder Risikoschätzungen hinsichtlich der interessierenden Population/Exposition für diese Confounder adjustiert. *Delahunt* (1995) beispielsweise präsentierte Ergebnisse für Chemischreiniger, die nicht für Rauchen adjustiert sind. Es werden jedoch für andere Berufe Ergebnisse diskutiert, die für Rauchen adjustiert sind. In anderen Fällen wurden zwar adjustierte Ergebnisse berechnet, aber nicht im veröffentlichten Bericht präsentiert (z.B. *Katz*, 1981). Es gibt zwei Faktoren, die konsistent mit einem gesteigerten Risiko für Nierenzellkrebs in Verbindung gebracht wurden: Rauchen und, besonders bei Frauen, Fettleibigkeit. Sechs der sechzehn Studien berichteten, dass Rauchen als

ein potenzieller Confounder berücksichtigt wurde. Drei von ihnen kontrollierten auch für Gewicht („Body Mass Index“ – BMI).

Zwei frühe Totenschein-basierte Studien (*Katz*, 1981; *Duh*, 1984) zu Wäscherei-beschäftigten und Chemischreinigern und die multizentrische Fall-Kontroll-Studie von *Mandel* (1995) für Männer und Frauen, die gegenüber Chemischreinigungs-Lösungsmitteln exponiert waren, fanden statistisch signifikant erhöhte Risiken für Nierenzell- bzw. Nierenkrebs. Die Zensus-basierten Kohortenstudien von *McLaughlin* (1987a) in Schweden und von *Lyng* (1990) in Dänemark fanden keine Risikoerhöhung für die zusammengefasste Gruppe von Wäscherei-beschäftigten und Chemischreinigern. Die zwei größten Studien zu Chemischreinigern von *Blair* (1990) und *Ruder* (1994) fanden kein erhöhtes Risiko für Nierenkrebs bei denjenigen mit einer vermuteten Per-Exposition. Leicht erhöhte, aber nicht statistisch signifikante Risiken wurden von *Ruder* in der Teilkohorte, die gegenüber Per und anderen Lösungsmitteln exponiert war (SMR 1.60, 95 % KI 0.33 - 4.68), und von *Anttila* für perexponierte Beschäftigte aus verschiedenen Berufen (SIR 1.82, 95 % KI 0.22 - 6.56) gefunden. Die stratifizierte Analyse von *Ruder* (1994) zeigte keine Evidenz für ein ansteigendes Risiko mit wachsender Latenzzeit oder Expositionsdauer für die Gesamtkohorte.

Mit Ausnahme der Studie von *Mandel* (1995) zeigten alle Studien, die geschlechtsspezifische Risikoschätzer berichtet haben (vgl. Tabelle 21), entweder ein verringertes oder nur leicht erhöhtes Risiko für Männer. *Mandel* berichtete eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Männer, die gegenüber Chemischreinigungs-Lösungsmitteln exponiert waren (OR 1.4, 95 % KI 1.1 - 1.7), aber nicht für Männer, die jemals als Chemischreiniger beschäftigt waren (OR 0.9, 95 % KI 0.3 - 2.4). Jedoch war die Exposition in den meisten der Studien weder auf Chemischreiniger noch auf Per begrenzt und nur drei dieser Studien berücksichtigten Rauchen und Gewicht.

Erhöhte Risiken für Frauen waren in zwei Studien statistisch signifikant, die Ergebnisse geschlechtsspezifisch berichteten. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko wurde in der Totenschein-basierten Studie von *Katz* (1981) für Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger (PMR 2.57) und in der Fall-Kontroll-Studie von *Mandel* (1995) für Frauen, die gegenüber Chemischreinigungs-Lösungsmitteln exponiert waren (OR 1.4, 95 % KI 1.0 - 2.7), berichtet. Ergebnisse für Frauen, die jemals als Chemischreiniger beschäftigt waren, wurden nicht berichtet.¹⁾

Erhöhte, jedoch statistisch nicht signifikante Risikoschätzer für weibliche Chemischreiniger wurden in der Fall-Kontroll-Studie von *Asal* (1988) (OR 2.8, 95 % KI 0.8 - 9.8), in der Gesamtkohorte von *Ruder* (SMR 2.41, 95 % KI 0.50 - 7.03) sowie für weibliche Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger in der Totenschein-basierten Studie von *Nakamura* (1985) (PMR 2.50) gefunden.

Es gibt Hinweise in der Literatur (*Dosemeci*, 1999), dass die Exposition gegenüber Per oder anderen Lösungsmitteln auf Frauen anders wirkt als auf Männer, basierend auf dem Gehalt des Körperfetts und der Nierenfunktion unter anderen anatomischen und physiologischen Faktoren. *Dosemeci* schlägt im Besonderen vor, dass diese Unterschiede das Ergebnis einer längeren „inneren“ Exposition gegenüber Lösungsmitteln für Frauen sein können. Seine Studie legte jedoch kein erhöhtes Risiko für perexponierte Frauen nahe (OR 0.82, 95 % KI 0.30 - 2.10), fand jedoch erhöhte Risiken für andere Lösungsmittel-Expositionen. Zusätzlich zeigte die eingebettete Fall-Kontroll-Studie von *Lyng* (1995), dass in der dänischen Kohorte bei weiblichen Chemischreinigern keine Nierenzellkarzinomfälle aufgetreten waren. Auch in der schwedischen Kohortenstudie von *McLaughlin* (1987a) wurde keine Risikoerhöhung für Frauen beobachtet (SIR 0.86, 95 % KI 0.6 - 1.3).

¹⁾ Eine nicht-adjustierte OR, die von uns berechnet wurde, liegt bei 1.2.

Von den elf Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, die einen Risikoschätzer für Nierenzell- oder Nierenkrebs berichtet haben, stellen drei nicht alle Informationen zur Verfügung, die für die Berechnung eines zusammenfassenden Schätzers erforderlich sind (McLaughlin, 1987a; Siemiatycki, 1991; Delahunt, 1995). Auf der Basis der verbleibenden verfügbaren Studien wurde entschieden, keine zusammenfassenden Risikoschätzer für Nierenzellkrebs zu berechnen. Es wurden nur wenige Fälle beobachtet und nicht alle Studien berichteten ihre Ergebnisse geschlechtsspezifisch. Weiterhin schloss die Krebsdefinition zum Teil andere Karzinome der Niere ein. Die Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition verhinderten die Berechnung eines quantitativen zusammenfassenden Effektschätzers. Diese Unterschiede sind zum Teil auf „exponierte“ Populationen zurückzuführen, die sowohl Wäschereibeschäftigte als auch Chemisch-reiniger einschlossen. Zusätzlich ist für die Studie von Asal (1988) zu bemerken, dass die Wahrscheinlichkeit einer Per-Exposition gering ist, da im amerikanischen Bundesstaat Oklahoma vorwiegend erdölbasierende Lösungsmittel („Stoddard solvent“) verwendet wurden (dies trifft auch für die Totenscheinbasierten Studien von Duh und von Nakamura in Japan zu). Mandel (1995) präsentierte Informationen, die bezüglich der Anzahl der Personen nicht konsistent waren, die jemals in Chemischreinigungen beschäftigt

waren, und der Anzahl der Personen, die berichtet hatten, jemals gegenüber Chemisch-reinigungs-Lösungsmitteln exponiert gewesen zu sein. Diese Diskrepanz wirft Bedenken hinsichtlich der berichteten Expositionen auf. Zum Verständnis der möglichen Beziehung zwischen Per und Nierenzellkrebs werden daher die Informationen aus den Studien auf qualitativer Ebene beurteilt.

Die meisten der Ergebnisse, die in dieser kritischen Analyse berücksichtigt wurden, waren statistisch nicht signifikant. Diejenigen, die grenzwertig signifikant waren, müssen mit Vorsicht beurteilt werden; der p-Wert spiegelt nicht nur die biologische Variabilität wider, sondern ist auch vom Stichprobenumfang und der Genauigkeit der Expositionsabschätzung abhängig. Außerdem beurteilten einige Studien ausdrücklich das Risiko von Nierenzellkrebs, während andere das Risiko aller Nierenkrebsarten als Gruppe untersuchten.

Die epidemiologischen Hinweise sind aufgrund der Unterschiede in der Definition der Fälle, der Qualität der Expositionsabschätzung, der kleinen Zahl von beobachteten Fällen und der Widersprüche in der verfügbaren Literatur inadäquat, definitive Schlüsse hinsichtlich einer Beziehung von Per und Nierenzell- oder Nierenkrebs zu ziehen. Es erscheint allerdings unwahrscheinlich, dass ein starker Zusammenhang existiert, da ein deutlicher

Effekt wahrscheinlich trotz der methodischen Grenzen der verfügbaren Literatur sichtbar geworden wäre.

3.5.9 Blasenkrebs (ICD-9 188, 189.3-189.9)

Die höchsten Inzidenzraten für Blasenkrebs sind weltweit in Nordamerika und Westeuropa beobachtet worden. Blasenkrebs ist in den USA jährlich für ungefähr 6 % aller neuen Krebsfälle bei Männern und 2 % bei Frauen verantwortlich (*Silverman, 1996*). Weiße Männer haben die höchsten Neuerkrankungsraten von Blasenkrebs in den USA mit einer Rate von 32.3/100 000 im Vergleich zu 7.8/100 000 bei weißen Frauen (*Ries, 1996*). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Männer auf 18/100 000 und für Frauen auf 4.1/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten betragen 6.3/100 000 bei Männern und 1.7/100 000 bei Frauen (*EUCAN, 1999*). Das mittlere Diagnosealter ist 70 Jahre mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ungefähr 80 % für lokalisierten Krebs (*Ries, 1996*).

Rauchen ist ein gut etablierter Risikofaktor für Blasenkrebs mit geschätzten Relativen Risiken im Bereich von zwei bis drei (*Ernster, 1991*; *Silverman, 1996*). Obwohl etwa 40 Berufe

als „Hochrisiko“-Berufe identifiziert worden sind, lagen die meisten Schätzungen des Relativen Risikos in diesen Studien unter zwei, und viele Studien basierten auf einer kleinen Anzahl von exponierten Personen (*Silverman, 1996*). Die Berufe, Tätigkeiten oder Industrien und Expositionen, die mit einem erhöhten Risiko in Zusammenhang gebracht worden sind, schließen Gummi- und Farbstoffherstellung, Lederherstellung, Maler, Lastwagenfahrer, Aluminium und aromatische Amine ein (*Silverman, 1996*). Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch krebs-erzeugende aromatische Amine werden in Deutschland als Berufskrankheit anerkannt.

Sechzehn Studien, die in diese Analyse eingeschlossen sind, berichteten Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Blasenkrebs und der Beschäftigung in der Chemischreinigung oder Per-Exposition. Sie werden in Tabelle 22 (siehe Seite 160 ff.) dargestellt. Risikoschätzer und Konfidenzintervalle werden für ausgewählte Ergebnisse in Abbildung 10 gezeigt.

Die Erhebung der Exposition war in allen überprüften Studien qualitativer Art und basierte auf Gewerkschaftsmitgliedschaft oder Tätigkeit. Fünf der überprüften Studien waren Teil der „National Bladder Cancer Study“ (NBCS), einer landesweiten Studie, die in den USA in den späten 70er-Jahren

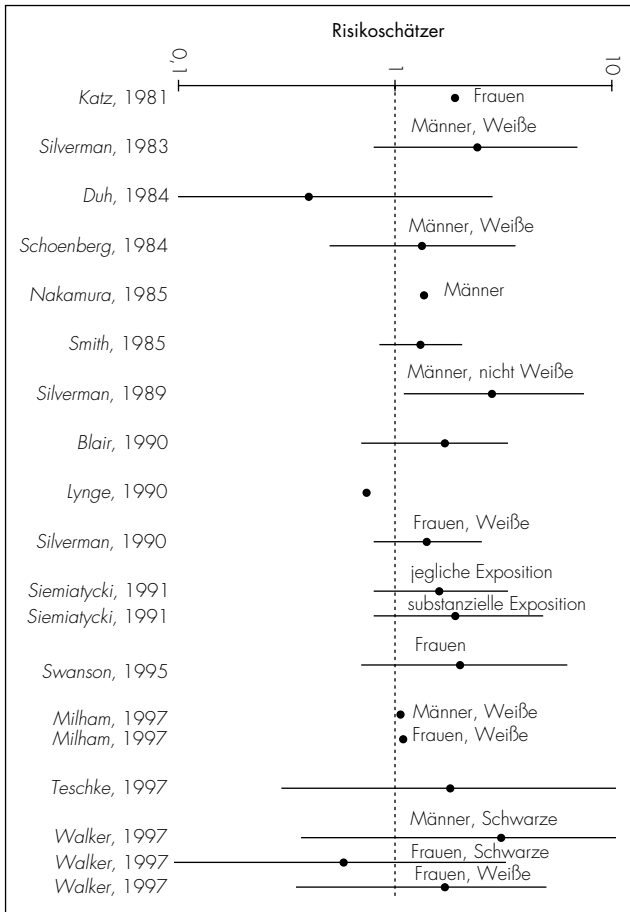


Abbildung 10:
Ausgewählte Risikoschätzer und
Konfidenzintervalle für Blasenkrebs

durchgeführt wurde. In der NBCS wurde die individuelle Arbeitsgeschichte der Fälle und Kontrollpersonen für jede Tätigkeit, die länger als sechs Monate ausgeführt wurde,

erhoben. Fünf der sechzehn überprüften Studien definierten die exponierte Population als „Chemischreiner“. Die restlichen Studien definierten die „exponiert“-Kategorie als

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 22:
Berichtete Risikoschätzer für Blasenkrebs¹⁾ von 16 Studien

Referenz		Schätzer	Population/Exposition
Kohortenstudien			
<i>Blair</i>	1990	SMR	Chemischreiniger
<i>Lyng</i>	1990	SIR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
<i>Ruder</i>	1994	SMR	Chemischreiniger (Gesamtkohorte)
		SMR	Chemischreiniger (nur Per)
		SMR	Chemischreiniger (Per und andere)
Fall-Kontroll-Studien			
<i>Silverman</i>	1983	OR	Wäscherei/Chemischreinigung (jemals exponiert)
		OR	Wäscherei/Chemischreinigung (adjustiert für Rauchen)
<i>Schoenberg</i>	1984	OR	Chemischreiniger (jemals beschäftigt)
<i>Smith</i>	1985	RR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger (10 Jahre beschäftigt)
		RR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger (Nichtraucher)
<i>Silverman</i>	1989	RR	Chemischreiniger
<i>Silverman</i>	1990	OR	Chemischreiniger (jemals beschäftigt)
<i>Siemiatycki</i>	1991	OR	Wäscherei/Chemischreinigung ⁴⁾
		OR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger ⁴⁾
		OR	Wäscherei/Chemischreinigung ⁵⁾
		OR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger ⁵⁾
<i>Swanson</i>	1995	OR	Chemischreinigung

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²⁾
Kohortenstudien					
Adjustiert	Adjustiert	8	4.80	1.7	(0.70 - 3.30)
Beide		14	18.90	0.74 ³⁾	-
Adjustiert	Adjustiert	9	-	2.54*)	(1.16 - 4.82)
Adjustiert	Adjustiert	0	-		
Adjustiert	Adjustiert	9	-	3.52**)	(1.61 - 6.68)
Fall-Kontroll-Studien					
Männer	Weißer	12	5	2.4	(0.80 - 6.90)
Männer	Weißer	12	5	2	-
Männer	Weißer	7	10	1.33	(0.50 - 3.58)
Männer		-	-	1.05	(0.63 - 1.76)
Adjustiert		-	-	1.31	(0.85 - 2.03)
Männer	Nicht Weißer	11	12	2.8*)	(1.10 - 7.40)
Frauen	Weißer	23	32	1.4	(0.80 - 2.50)
Männer		4	-	1.2	(0.50 - 3.30)
Männer		7	-	1.9	(0.90 - 4.20)
Männer		8	-	1.2	(0.60 - 2.30)
Männer		10	-	1.6	(0.90 - 3.10)
Frauen	Adjustiert	6	16	2	(0.70 - 6.20)

3 Literaturreview und Ergebnisse

Tabelle 22:
(Fortsetzung)

Referenz	Schätzer	Population/Exposition	
Fall-Kontroll-Studien (Fortsetzung)			
Teschke	1997	OR	Wäschereibeschäftigte (letzten 20 Jahre Beschäftigung ausgeschlossen)
		OR	Wäschereibeschäftigte (jemals beschäftigt)
Totenschein-basierte Studien			
Katz	1981	PMR	Wäscherei/Chemischreinigung ⁶⁾
		PMR	Wäscherei/Chemischreinigung ⁷⁾
Duh	1984	SMOR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
Nakamura	1985	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
Milham	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
Walker	1997	PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger
		PMR	Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger

SMR: Standardized Mortality Ratio; SIR: Standardized Incidence Ratio; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;
PMR: Proportionate Mortality Ratio; SMOR: Standardized Mortality Odds Ratio

--: nicht berichtet

1) Ruder berichtete Risikoschätzer für Blasenkrebs und sonstige Karzinome der Harnorgane (ICD-9 188, 189.3-189.9)

2) 95 %-Konfidenzintervall, wenn nicht anderweitig vermerkt

3) berechnet durch die Autoren

4) Substanzielle Exposition, kontrolliert für Kaffeekonsum und Befragentyp

5) Jegliche Exposition, kontrolliert für Kaffeekonsum und Befragentyp

6) Vergleich mit allen Berufen

7) Vergleich mit anderen Niedriglohnberufen

*) $p \leq 0.05$

Geschlecht	Rasse	Beobachtet/ Fälle	Erwartet/ Kontrollen	Risiko- schätzer	Konfidenz- intervall ²⁾
Fall-Kontroll-Studien (Fortsetzung)					
Adjustiert		4	4	1.8	(0.30 - 11.30)
Adjustiert		5	4	2.3	(0.40 - 13.90)
Totenschein-basierte Studien					
Frauen	Weißer	5	2.60	1.89	-
Frauen	Weißer	5	2.60	1.90	-
Adjustiert	Adjustiert	1	2.40	0.4	(0.10 - 2.80)
Frauen		0	1.40		
Männer		6	4.40	1.36	-
Frauen	Weißer	5	5.00	1.09	-
Männer	Weißer	13	12.00	1.06	-
Männer	Schwarze	2	-	3.09	(0.37 - 11.16)
Männer	Weißer	0	-		
Frauen	Schwarze	1	-	0.58	(0.02 - 3.23)
Frauen	Weißer	3	-	1.70	(0.35 - 4.97)

„Wäschereibeschäftigte und Chemischreiniger“. Alle Studien innerhalb der NBCS erhoben die beruflichen Informationen in derselben Weise. Nicht alle Veröffentlichungen der NBCS begrenzten die Definition der exponierten Population auf „Chemischreiniger“. Es ist unklar, ob dies tatsächliche Unterschiede in der Kategorisierung reflektiert oder nur auf einer unterschiedlichen Verwendung von Begriffen beruht. Mit der Ausnahme der Kohortenstudien von *Blair* (1990) und *Ruder* (1994) wurde die Exposition der Studienpopulationen als „Mischexposition“ klassifiziert, die im besten Fall eine wahrscheinliche, in vielen Studien aber nur eine mögliche Exposition gegenüber Per einschloss.

Alle überprüften Fall-Kontroll-Studien erhoben Informationen zu Rauchen als einer potenziellen Störvariable. Studien, die Teil der NBCS waren, erhoben zusätzlich Informationen zur Beschäftigung in anderen „Hochrisiko“-Industrien oder Berufen. Einige wenige der Fall-Kontroll-Studien erhoben Informationen zum Kaffeekonsum und *Teschke* (1997) zur Vorgeschichte von Blaseninfektionen. Die Kohortenstudien und die Totenschein-basierenden Studien konnten keine weiteren Risikofaktoren berücksichtigen.

Eine erhöhte Blasenkrebsmortalität wurde in beiden Kohortenstudien zu Chemischreinigern beobachtet. Die Risikoerhöhung, die in der Studie von *Ruder* (1994) berichtet wurde,

war signifikant, aber auf die Teilkohorte von Chemischreinigern beschränkt, die gegenüber Per und anderen Lösungsmitteln exponiert war (SMR 2.54, 95 % KI 1.16 - 4.82). Unter den Gewerkschaftsmitgliedern, die nur gegenüber Per exponiert waren, traten keine Fälle von Blasenkrebs auf. Die erhöhte Blasenkrebsmortalität, die in der Studie von *Blair* (1990) beobachtet wurde, war weder statistisch signifikant (SMR 1.7, KI 0.7 - 3.3), noch stand die Erhöhung in Bezug zu Dosis-Indikatoren (gering, mittel, hoch) für Per-Exposition.

Alle Fall-Kontroll-Studien fanden ein erhöhtes Auftreten von Blasenkrebs, jedoch erreichte nur eine Erhöhung statistische Signifikanz und diese basierte auf nur elf exponierten Fällen (nicht weiße Männer) (*Silverman*, 1989). Bei der Analyse nach Beschäftigungsdauer zeigten diejenigen mit weniger als fünf Jahren Beschäftigung ein höheres Risiko (RR 5.3) als diejenigen mit fünf oder mehr Jahren Beschäftigung in Chemischreinigungen (RR 1.8). Die Kohortenstudie von *Lynge* (1990) berichtete eine geringere Anzahl an beobachteten als an erwarteten Blasenkrebsfällen in einer Studienpopulation, die Wäschereibeschäftigte einschloss.

Die kritische Überprüfung und Synthese der verfügbaren Literatur zu Per und Blasenkrebs schließt keine quantitativen zusammenfassenden Effektschätzungen ein. *Smith* (1985) und

Siemiatycki (1991) berichteten nicht alle erforderlichen Informationen für zusätzliche Berechnungen. Innerhalb der Kohortenstudie von *Ruder* (1994) wurde kein Fall in der Teilkohorte beobachtet, von der angenommen wird, dass eine Exposition nur oder hauptsächlich gegenüber Per aufgetreten ist. Des Weiteren beinhaltet die Falldefinition in der Studie von *Ruder* andere Karzinome der Harnorgane zusätzlich zu Blasenkrebs. Die Studie von *Lyng* (1990) kann nur wenig zur Synthese beitragen, da die exponierte Population sich aus Chemischreinigern und Wäschereibesetzigten zusammensetzte. Nur die Fall-Kontroll-Studien berücksichtigten den Effekt des Rauchens.

Die vier verbleibenden Studien setzten sich aus Populationen zusammen, die als „misch-exponiert“ mit wahrscheinlicher Exposition auch gegenüber Per betrachtet wurden. Die Fall-Kontroll-Studie von *Swanson* (1995) beobachtete eine Risikoerhöhung bei Frauen, die jemals in Chemischreinigungen gearbeitet hatten (OR 2.0, 95 % KI 0.7 - 6.2), und *Swanson* merkt an, dass diese Risikoerhöhung konsistent mit derjenigen ist, die von *Katz* (1981) beobachtet wurde. Die andere Studie, die speziell Frauen untersuchte, war der Bericht von *Silverman* (1990). Eine geringe Risikoerhöhung wurde dort für Frauen beobachtet, die jemals in Chemischreinigungen beschäftigt waren (RR 1.4, 95 % KI 0.8 - 2.5). Die zwei weiteren Fall-Kontroll-

Studien waren ebenfalls Teil der NBCS. Eine untersuchte weiße Männer in New Jersey (*Schoenberg*, 1984), die andere nicht weiße Männer in Detroit (*Silverman*, 1989). Wie bereits erwähnt, war in der letzteren Studie ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko beobachtet worden (RR 2.8, 95 % KI 1.1 - 7.4). Die bevölkerungsbasierte Studie in New Jersey beobachtete eine leichte, statistisch nicht signifikante Risikoerhöhung (OR 1.33, 95 % KI 0.5 - 3.58). Es existiert keine zwingende Erklärung für Unterschiede hinsichtlich Geschlecht oder Rasse für Blasenkrebs, speziell in Anbetracht der Tatsache, dass alle Studien, die Teil der NBCS waren, die Störvariable „Rauchen“ berücksichtigen konnten.

Annähernd alle überprüften Studien berichteten eine Risikoerhöhung für Blasenkrebs, doch nur wenige der Ergebnisse waren statistisch signifikant. Weiterhin setzten sich viele der Studienpopulationen, für die ein erhöhtes Risiko berichtet wurde, aus Wäschereibesetzigten und Chemischreinigern zusammen. Die Abwesenheit von Fällen von Blasenkrebs in der Teilkohorte von *Ruder* (1994), die nur bzw. hauptsächlich per-exponiert war, ist inkonsistent mit den anderen Befunden und könnte nahe legen, dass ein anderer Faktor als Per zu der erhöhten Anzahl an Blasenkrebsfällen in der Gesamtkohorte von *Ruder* beigetragen hat. Die Widersprüchlichkeit des Effekts der Beschäftigungsdauer, die in der Studie von

Silverman (1989) beobachtet wurde, könnte einerseits in einer unterschiedlichen Exposition von Kurzzeitbeschäftigten begründet sein. Andererseits kann dies auch ein Hinweis auf andere Expositionen oder Risikofaktoren für Blasenkrebs sein, die in der überprüften Literatur nicht berücksichtigt wurden und die zur beobachteten leichten Risikohöherung beigetragen haben.

Die Ungenauigkeit der Expositionsmaße und das Fehlen der Berücksichtigung wichtiger Confounder, speziell bei den Kohortenstudien von Rauchen, aber in vielen Studien auch von anderen beruflichen Risikofaktoren, schließt ein klares Verständnis der Beziehung zwischen Blasenkrebs und Per-Exposition aus. Die vorhandenen epidemiologischen Hinweise sind inadäquat, Schlüsse hinsichtlich der Beziehung zwischen Per und Blasenkrebs zu ziehen.

3.5.10 Andere Krebslokalisationen

Zusätzlich zu den bereits diskutierten Krebslokalisationen berichten viele Studien Risikoschätzungen für weitere Krebserkrankungen. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über Ergebnisse, die aus der überprüften Literatur für acht weitere Krebslokalisationen (Magen, Rektum, Haut, Brust, Corpus Uteri, Prostata, Gehirn und Nervensystem sowie lymphatisches und hämatopoetisches System) abgeleitet wurden, präsentiert.

3.5.10.1 Magen (ICD-9 151)

Magenkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten weltweit. Die allgemeine Inzidenz beträgt etwa 10 % mit einer Sterblichkeitsrate von etwa 80 % (*Nomura, 1996; Muir, 1996*). Die höchste Inzidenz liegt bei japanischen Männern mit einer mittleren altersadjustierten jährlichen Inzidenzrate von 85.4/100 000 vor. Die amerikanischen Raten variieren weit in Bezug auf ethnische Herkunft. Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Männer auf 16.2/100 000 und für Frauen auf 8.6/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten betragen 12.3/100 000 bei Männern und 6.6/100 000 bei Frauen (*EUCAN, 1999*). Raten für Magenkrebs sind je nach Typus, Geschlecht, Alter und Land unterschiedlich. Es gibt eine starke Beziehung zwischen Magenkrebs und Ernährung und die beobachteten Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen können durch Ernährungs- oder Umweltfaktoren verursacht sein.

Der Einfluss beruflicher Faktoren auf ein Magenkrebsrisiko wird als gering betrachtet. Zusammenhänge zwischen spezifischen Tätigkeiten bzw. Industriezweigen (Kohlebergbau, Chemische Industrie, Gummiindustrie, Ölraffinerie und Metallprodukte) und spezifischen Substanzen (Asbest, polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe und N-Nitroso-Verbindungen) sind beschrie-

ben worden. Die stärksten Zusammenhänge für Magenkrebs sind bei Ernährung (speziell gesalzene Nahrung oder Nitrate und verwandte Verbindungen), ionisierender Strahlung, Darmmetaplasie und möglicherweise Rauchen zu beobachten. Der konsistenteste dieser Befunde ist der inverse Zusammenhang zwischen einer an Obst und Gemüse reichhaltigen Ernährung und Magenkrebs (*Nomura*, 1996).

Der Zusammenhang zwischen Magenkrebs und Per wurde in acht der in diesen Bericht einbezogenen Studien beurteilt. Die Risikoschätzungen lagen für alle Studien ungefähr beim Nullwert und zeigten somit keine Assoziation zwischen einer Per-Exposition und Magenkrebs an. Sowohl die beiden Kohortenstudien von *Blair* (1990) und *Lynge* (1990) als auch die auf Totenscheinen basierenden Studien verwendeten für den Vergleich die Gesamtbevölkerung auf nationaler Ebene. *Siemiatycki* (1991) führte zusätzliche Analysen unter Verwendung einer Kontrollgruppe mit anderen Krebspatienten durch. Mit Ausnahme einer Studie definierten alle Studien die exponierte Gruppe als Wäschereibeschäftigte/Chemischreiniger. *Blair* hatte nur Chemischreiniger einbezogen. In der anderen großen Kohortenstudie von *Ruder* (1994) trat kein Fall von Magenkrebs bei Chemischreinigern auf, die nur gegenüber Per exponiert waren.

Aufgrund dessen, was über die Ätiologie des Magenkrebses bekannt ist, und auf der Grundlage der in dieser kritischen Analyse überprüften Studien, ist ein Zusammenhang zwischen Magenkrebs und Per-Exposition sehr unwahrscheinlich.

3.5.10.2 Rektum (ICD-9 154)

Die geografische Verteilung der Inzidenz von rektalem Krebs ist der des Dickdarmkrebses ähnlich. Die Raten sind bei Männern tendenziell höher als bei Frauen und sind in Nordamerika und Europa (in einem Bereich von 15 bis 20/100 000) ähnlich (*Muir*, 1996; *Schottenfeld*, 1996).

Rektumkrebs wird im Allgemeinen nicht als beruflich verursachte Krankheit angesehen und scheinbare Zusammenhänge zwischen bestimmten Tätigkeiten und Rektumkrebs können ein Ergebnis von Confounding durch andere Faktoren sein, besonders von Faktoren, die mit sozialer Schicht und Lebensstil verbunden sind. Bekannte Risikofaktoren beinhalten Ernährung, andere Krankheiten des Dickdarms und Vererbung.

Acht Studien berichteten Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Rektumkrebs und einer Beschäftigung in Wäschereien und Chemischreinigungen. Die großen Kohortenstudien von *Blair* (1990) und *Ruder*

(1994) fanden kein erhöhtes Risiko und alle fünf in der Kohorte von Ruder beobachteten Fälle waren in der Teilkohorte, die gegenüber Per und anderen Lösungsmitteln exponiert war, und nicht in der nur gegenüber Per exponierten Teilkohorte. Schätzungen der PMR, die von *Katz* (1981), *Milham* (1997) (nur bei Frauen) und *Nakamura* (1985) berechnet wurden, fanden nicht signifikante Erhöhungen, doch kann dies aufgrund der Eigenart dieses Risikoschätzers Defizite an anderen Todesursachen reflektieren. Die Expositionsmaße in allen Studien waren qualitativ Art und keine Studie erhob Informationen zu anderen bekannten Risikofaktoren.

Es gibt auf der Basis der überprüften Studien keinen Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Per-Exposition und rektalem Krebs.

3.5.10.3 Haut (ICD-9 172, 173)

Sowohl Melanome als auch sonstige Karzinome der Haut sind häufiger bei hellhäutigen Personen anzutreffen. Melanom ist eine seltene Krankheit, während Basaliome und Plattenepithelkarzinome relativ häufig auftreten (*Muir*, 1996; *Armstrong*, 1996; *Scotto*, 1996). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Melanome bei Männern auf 6/100 000 und bei Frauen auf 6.4/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden

Mortalitätsraten betragen 1.7/100 000 bei Männern und 1.1/100 000 bei Frauen (*EUCAN*, 1999).

Neun der überprüften Studien berichteten eine Risikoschätzung für Hautkrebs. Vier Studien führten eine Risikoschätzung nur gemeinsam für Melanome und andere Karzinome der Haut durch. Die größte Studie von *Blair* (1990) beobachtete ein leichtes Defizit (SMR 0.8, 95 % KI 0.1 - 2.8). Die anderen drei Studien beobachteten eine nicht signifikante Erhöhung auf der Basis einer kleinen Anzahl von beobachteten Fällen: *Duh* (1984) (OR 1.5, 95 % KI 0.4 - 6.1), *Katz* (1981) (PMR 2.07, 95 % KI nicht angegeben) und *Nakamura* (1985) (PMR 1.43, 95 % KI nicht angegeben). Vier der verbleibenden Studien berichteten Ergebnisse nur für Melanome. *Lynge* (1990) beobachtete ein Defizit (SIR 0.72, 95 % KI nicht berichtet) für Wäschereibesetzende und Chemischreiniger auf der Basis von zehn beobachteten und 13.8 erwarteten Fällen. Die Studien von *Milham* (1997) und *Walker* (1997) beobachteten ebenfalls Defizite. *Siemiatycki* (1991) berichtete eine OR von 4.2 (90 % KI 1.1 - 15.0) für Wäschereibesetzende und Chemischreiniger, die als „substanziell exponiert“ klassifiziert waren, auf der Basis von nur zwei Fällen. Für andere Karzinome der Haut beobachtete *Gallagher* eine signifikante Erhöhung für Basaliome (OR 3.7, 95 % KI 1.1 - 19.7) bei den Personen, die

berichtet hatten, „jemals“ gegenüber Chemischreinigungs-Mitteln exponiert gewesen zu sein.

Während die Wahrscheinlichkeit für eine Hautexposition gegenüber Lösungsmitteln – besonders in dem Zeitraum, in dem der Umladebetrieb üblich war – hoch war, ist kein konsistentes Muster einer Risikoerhöhung sichtbar und die Anzahl der beobachteten Fälle ist gering. Weiterhin konnten die Studien, die eine Erhöhung berichteten, nicht alle potenziellen Confounder berücksichtigen (speziell eine Exposition gegenüber Sonnenstrahlung). Auf der Grundlage der potenziell hohen Exposition und des allgemeinen Auftretens von Hautkrebs, wäre ein Zusammenhang zwischen Per und Hautkrebs, wenn existent, wahrscheinlich ersichtlich geworden.

3.5.10.4 Brust (ICD-9 174-175)

Brustkrebs ist der häufigste Krebs, der bei Frauen in wirtschaftlich entwickelten Nationen auftritt. Die weltweit höchsten Raten (über 100/100 000) wurden unter weißen Frauen im Gebiet der Bucht von San Francisco in Kalifornien gefunden (*Muir, 1996; Henderson, 1996*). Die altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard) wird für Deutschland auf 63.4/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechende

Mortalitätsrate beträgt 22.2/100 000 (*EUCAN, 1999*).

Hormone sind vermutlich der hauptsächliche ätiologische Faktor, speziell kumulative Östrogen-Exposition. Brustkrebsraten sind außerdem stark mit sozialer Schicht verbunden, was Unterschiede in Fortpflanzungs-Risikofaktoren reflektiert.

Acht Studien berichteten Ergebnisse für Brustkrebs bei Beschäftigten in Wäschereien und Chemischreinigungen. Bemerkenswert für diese Krebslokalisation ist ein von *Duh* (1984) (SMOR 0.1, 95 % KI 0.0 - 0.4) und *Nakamura* (PMR 0.28) beobachtetes signifikantes Defizit an Fällen. Jedoch basierte die Schätzung in beiden Studien auf sehr kleinen Zahlen (ein bzw. zwei beobachtete Fälle). Andere Ergebnisse waren nahe oder gleich eins, d.h. zeigten keine Risikoerhöhung an.

3.5.10.5 Corpus Uteri (ICD-9 179, 181, 182)

Krebs des Uterus ist wie Brustkrebs in wirtschaftlich entwickelten Ländern üblicher als in Entwicklungsländern. Die Sterblichkeit ist gering und im Allgemeinen rückgängig (*Muir, 1996; Grady, 1996*). Die Inzidenz in den USA 1994 war 5.4/100 000, in Deutschland 1995 altersstandardisiert auf den Welt-

3 Literaturreview und Ergebnisse

standart 8.5/100 000 bei einer Mortalitätsrate von 1.8/100 000 (EUCAN, 1999).

Risikofaktoren schließen exogene Hormone, Fettleibigkeit, Rauchen und Charakteristiken der Fortpflanzung ein.

In keiner der sechs Studien, die Ergebnisse für Wäschereibeschäftigte und Chemisch-reiniger berichteten, wurde ein erhöhtes Risiko beobachtet.

3.5.10.6 Prostata (ICD-9 185)

Prostatakrebs tritt häufig bei älteren Männern auf, im Allgemeinen im Alter von über 65 Jahren (Muir, 1996; Ross, 1996). Die altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard) wird für Deutschland auf 41.4/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt, die entsprechende Mortalitätsrate auf 17.2/100 000 (EUCAN, 1999). Die Inzidenz bei Männern unter 40 Jahren ist selten.

Über die Ätiologie ist wenig bekannt, aber es wird vermutet, dass sie in Beziehung zu Ernährung, hormonalen Mustern und der Familiengeschichte steht.

Zehn Studien berichteten Ergebnisse für das Risiko für Prostatakrebs. Drei Studien beobachteten nicht signifikante Erhöhungen: Walker (1997) für männliche Schwarze (PMR 1.62, 95 % KI 0.65 - 3.35), Siemiatycki (1991) für Wäschereibeschäftigte und

Chemischreiniger (OR 2.1, 95 % KI 0.7 - 6.0; aus IARC, 1995) und, in der gleichen Studienpopulation, Aronson (1996) für Fälle, die eine Exposition gegenüber Per berichteten (OR 1.54, 95 % KI 0.96 - 2.48). Im Gegensatz dazu beobachtete Krstev (1998) ein signifikantes Defizit für Prostatakrebs bei Chemischreinigern (MOR 0.6, 95 % KI 0.4 - 0.9). Alle anderen Studien, die eine Risikoschätzung für Prostatakrebs berichteten, zeigten ein vermindertes Risiko. Nur Aronson versuchte, andere berufliche Expositionen zu berücksichtigen, doch diejenigen, die eine Exposition gegenüber Per berichtet hatten, kamen aus vielen Berufen einschließlich Chemischreiniger und Beschäftigte in der Flugzeugwartung. Die Expositionsmaße in allen berücksichtigten Studien waren qualitativer Art, was es schwierig macht, die Krebsfälle adäquat mit der Exposition in Zusammenhang zu bringen.

Auf der Grundlage dessen, was über die Ätiologie von Prostatakrebs bekannt ist, ist es unwahrscheinlich, dass ein Zusammenhang zwischen Per und Prostatakrebs existiert.

3.5.10.7 Gehirn und Nervensystem (ICD-9 191, 192)

Primäre Hirntumore sind nicht ungewöhnlich, obwohl die Inzidenzraten sowohl die Einschlusskriterien für die Registrierung als auch

den hohen Entwicklungsstand der Diagnostik reflektieren. Ungefähr 17 000 neue Tumore des Nervensystems werden jährlich in den USA berichtet (*Muir, 1996; Preston-Martin, 1996*). Altersstandardisierte Inzidenzraten (Weltstandard) werden in Deutschland für Männer auf 7.1/100 000 und für Frauen auf 5.1/100 000 für das Jahr 1995 geschätzt. Die entsprechenden Mortalitätsraten betragen 4.8/100 000 bei Männern und 3.4/100 000 bei Frauen (*EUCAN, 1999*).

Obwohl die Ätiologie unklar ist, ist der am eindeutigsten identifizierte Risikofaktor für Hirnkrebs ionisierende Strahlung. Arbeits-epidemiologische Studien haben bestimmte Industriebereiche bzw. Expositionen mit einem erhöhten Risiko für Hirnkrebs in Zusammenhang gebracht, einschließlich Vinylchlorid, elektromagnetische Felder, Landwirtschaft, Atomindustrie und Reifenherstellung; jedoch handelt es sich hierbei im Allgemeinen um Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang und feste Schlüsse können daraus nicht gezogen werden.

Fünf Studien haben Ergebnisse speziell für Hirnkrebs berichtet. Sowohl *Blair (1990)* als auch *Milham (1997)* fanden keine Erhöhung und *Lyngne (1990)* und *Anttila (1995)* berichteten Ergebnisse nahe eins. *Heineman (1994)* berichtete eine nicht signifikante Erhöhung für Beschäftigte, die in der höchsten Expositions-kategorie klassifiziert

waren (OR 1.8, 95 % KI 0.6 - 5.9, auf der Basis von zehn exponierten Fällen). Die Expositionsabschätzung in der Fall-Kontroll-Studie von *Heineman* enthielt eine semi-quantitative Schätzung sowohl der Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber einem spezifischen Chlorkohlenwasserstoff, als auch der Expositionsintensität auf der Basis von Informationen, die durch Befragung von nächsten Verwandten erhoben wurden. Jedoch waren Bemühungen, die in der Studie verwendete „Job-Exposure-Matrix“ für ein anderes Lösungsmittel zu validieren, erfolglos (*Gomez, 1994*). Während dieses Ergebnis einen möglichen Zusammenhang andeutet, wird es von den anderen Studien, speziell der großen Kohortenstudie von *Blair (1990)*, nicht unterstützt. Weitere Evidenz ist notwendig, um mehr über eine Beziehung von Per-Exposition und Hirnkrebs aussagen zu können.

3.5.10.8 Lymphatisches und Hämatopoetisches System (ICD-9 200-208)

Die Inzidenz für alle Leukämien in den Vereinigten Staaten ist 10/100 000 (*Ries, 1996*). Inzidenzraten werden im Gegensatz zu Mortalitätsraten im Allgemeinen (aufgrund der breiten Variation in der Überlebenschance, die vom speziellen Leukämietyp abhängt) als beste Risikoschätzungen

3 Literaturreview und Ergebnisse

angesehen. Die alterstandardisierten Inzidenzraten (Standard: BRD 1987) lagen im Saarland zwischen 1988 und 1990 für Männer bei 34.5/100 000 und für Frauen bei 21.2/100 000 (*Pesch, 1994*).

Die Ätiologie von Leukämie ist im Allgemeinen nicht bekannt, da es eine große Anzahl von Leukämieunterarten gibt (*Linnet, 1996*). Die beruflichen Risikofaktoren, die am häufigsten mit Leukämie in Zusammenhang gebracht werden, sind Benzol und ionisierende Strahlung. Einige andere Lösungsmittel einschließlich Tetrachlorkohlenstoff werden diskutiert. Andere Risikofaktoren schließen bestimmte medizinische Behandlungen, einige Viren und Retroviren und Rauchen ein, letzteres teilweise aufgrund von Komponenten des Zigarettenrauchs wie Benzol und Kohlenwasserstoffe (*Linnet, 1996*).

Die berichteten Ergebnisse der überprüften Studien beinhalteten Gesamtschätzungen für alle lymphatischen Krebslokalisationen sowie

einige lokalisationspezifische Ergebnisse. Das Gesamtergebnis legt keine Beziehung zwischen Per und lymphatischen Karzinomen nahe. Ebenso sind Ergebnisse für Leukämie (ICD-9 204-208) und Lymphosarkom/Retikulumzellsarkom (ICD-9 200) nicht überzeugend. Berichtete Ergebnisse für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind nicht so klar, da drei der fünf Studien eine Erhöhung für NHL berichteten. *Spirtas* (1991) berichtete eine signifikante Erhöhung nur für Frauen (SMR 9.68, 95 % KI 1.17 - 34.96) auf der Basis zweier Fälle und sowohl *Blair* (1990) als auch *Anttila* (1995) beobachteten nicht signifikante Erhöhungen.

Jede Schlussfolgerung bezüglich Leukämie und Per-Exposition muss die spezielle Leukämie berücksichtigen. Die gegenwärtige Evidenz und die Studieneinschränkungen schließen Schlussfolgerungen bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Per und Leukämie aus. Zusätzliche Studien, die sich speziell auf NHL beziehen, wären hilfreich.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

4.1 Grenzen der verfügbaren Literatur

Eine umfassende Suche und systematische Überprüfung der verfügbaren epidemiologischen Literatur, die sich mit einer möglichen krebserzeugenden Wirkung von beruflicher Per-Exposition auf den Menschen beschäftigt hat, wurde durchgeführt. Obwohl die Gesamtzahl von 81 identifizierten Veröffentlichungen, die die vorläufigen Auswahlkriterien erfüllt hatten, relativ groß erscheint, hat sich diese Zahl bei der Anwendung von notwendigerweise strengen Kriterien, die für die Durchführung einer kritischen Beurteilung eines Literaturbestandes zur Bestimmung der vorhandenen epidemiologischen Evidenz notwendig sind, auf etwas mehr als die Hälfte reduziert. Diese Kriterien schlossen ein, dass Risikoschätzer für eine Assoziation zwischen Per und spezifischen Krebsarten berichtet wurden, dass keine Mehrfachverwendung weder der Studienpopulation noch des Berichts selbst erfolgte und dass eine bestimmte Wahrscheinlichkeit für eine Per-Exposition vorhanden war oder eine zumindest ansatzweise differenzierte Betrachtung von Expositionen vorgenommen wurde.

Selbst unter den Veröffentlichungen, die diese Kriterien erfüllt haben, konnte keine Studie als sehr stark betrachtet werden und nur wenige Studien konnten einen begrenzten Beitrag zum Verständnis der Rolle von Per-

Exposition als Risikofaktor für Krebs leisten. Einige der entscheidenden Beschränkungen innerhalb des Literaturbestandes werden im Folgenden zusammengefasst.

4.1.1 Expositionsabschätzung

Eine konsistente Beschränkung der Studien über Per und Krebs war der verbreitete Mangel an validen Expositionsmessungen oder sonstiger adäquater Indikatoren für das Potenzial für eine Per-Exposition. Nur eine Studie hatte ein direktes Expositionsmaß (*Anttila, 1995*) und in dieser Studie war die Exposition wahrscheinlich nicht auf Per beschränkt. Weiterhin waren wichtige Informationen zur Expositionsabschätzung wie z.B. Dauer der Exposition nicht verfügbar.

Die Mehrheit der beurteilten Studien verlief sich auf rohe Surrogate für Exposition, die den Einschluss einer beträchtlichen Anzahl nicht exponierter oder mischexponierter Personen erlaubte. Die Surrogate für Exposition beinhalteten z.B. „jemals“ vs. „nie“ in einem Industriebereich (wie Chemischreinigung) beschäftigt oder den üblichen Beruf/Tätigkeitsbereich mit einer potenziellen Exposition gegenüber Per.

Obwohl die Möglichkeit besteht, dass ein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer Beschäftigtengruppe und einer

Krebserkrankung auch ohne quantitative Schätzungen der Exposition demonstriert werden kann, kann eine fehlerhafte Klassifizierung von Studienpersonen zu „exponiert“- und „nicht exponiert“-Kategorien eine starke Auswirkung auf die Risikoschätzung haben und zu falschen Schlussfolgerungen führen.

4.1.2 Geringe Anzahl von Studienteilnehmern

Eine der größeren Determinanten für die Fähigkeit einer Studie, einen Zusammenhang zwischen einer Exposition und einer Krankheit richtig zu erkennen und quantitativ zu schätzen, ist die Größe der Studienpopulation bzw. die Anzahl von Fällen und Kontrollen in Fall-Kontroll-Studien. Größere Studien haben im Allgemeinen eine größere statistische Power, einen Effekt – wenn vorhanden – zu erkennen und Assoziationsmaße, die auf größeren Zahlen basieren, sind präziser geschätzt.

Des Weiteren kann die Prävalenz einer interessierenden Exposition die Fähigkeit einer Studie beeinflussen, einen Effekt richtig zu schätzen. Wenn beispielsweise in einer relativ großen Kohorte von 10 000 Personen nur 1 000 oder 10 % exponiert sind, wird die Rate von seltenen Krankheiten in der exponierten Gruppe schwierig zu schätzen sein, besonders wenn kein oder nur ein oder zwei

Fälle beobachtet werden. Numerische Schätzer dieser Raten und die auf diesen Raten basierenden Schätzer der Relativen Risiken werden sehr instabil und allgemein wenig informativ sein. Ebenso kann bei bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien die Prävalenz der Exposition bei 3 % liegen und die Anzahl von exponierten Fällen (normalerweise der einschränkende Faktor in einer Fall-Kontroll-Studie) wird für eine stabile Schätzung der Odds Ratio nicht adäquat sein. Viele der für Per verfügbaren Veröffentlichungen haben diese Beschränkung aufgrund der kleinen Zahlen, besonders wenn die Ergebnisse für spezifische Krebslokalisationen isoliert und geprüft werden.

4.1.3 Unterteilung der Literatur nach Krebslokalisationen

Die Notwendigkeit, die verfügbare Literatur für spezifische Krebslokalisationen zu untersuchen, verstärkt das Problem einer kleinen Anzahl von Studienpersonen innerhalb einzelner Studien. Die gesamte epidemiologische Literatur zu Per und Krebs teilt sich in relativ feine Untergruppen über mehrere spezifische und diskrete Krebslokalisationen auf und führt zu vielen kleinen Literaturbeständen mit wenig verfügbarer Evidenz für jede einzelne Lokalisation. Für jede dieser Per-Krebs-Beziehungen wäre eine getrennte Metaanalyse notwendig; jedoch enthält keine

dieser „Unter-Literaturen“ eine adäquate Anzahl von Veröffentlichungen mit akzeptabler Stichprobengröße, Expositionsabschätzung und Vermeidung von Bias, um korrekt metaanalytische Techniken der Zusammenfassung anwenden zu können.

4.1.4 Überschneidung von Studien und Aktualisierungen von vorherigen Berichten

Die Anzahl der anscheinend zur Verfügung stehenden Veröffentlichungen wird erheblich reduziert aufgrund der Überlappung von Studienpopulationen oder durch mehrfache Veröffentlichungen wie die Aktualisierung des Mortalitätsstatus einer bereits vorher untersuchten Kohorte. Von einer Gruppe von Veröffentlichungen, die im Zusammenhang stehen, wird normalerweise der aktuellste Bericht oder der Bericht, der eine oder mehrere Studiengruppen umfasst, für die Überprüfung ausgewählt. Obwohl diese Entscheidung von der größeren Anzahl von interessierenden Ereignissen in Aktualisierungen motiviert ist, ist es nicht sicher, ob in der Zeitdimension fortschreitende Studien über Berufskohorten die größte Sensitivität dafür haben, einen Effekt zu ermitteln. Wenn beispielsweise ein Effekt, festgestellt als eine erhöhte Anzahl von Todes- oder Erkrankungs-fällen an einer spezifischen Krankheit, durchschnittlich zehn Jahre nach der Exposition

aufzutreten würde, dann kann die Beobachtung der Kohorte über 20 oder 30 Jahre zwar die Anzahl von Todesfällen steigern, aber damit die mit der Exposition in Beziehung stehende Erhöhung abschwächen oder sogar verbergen. Jedoch kann ohne weitere Informationen, wie z.B. den Zeiten der tatsächlichen Exposition, der angemessenste Beobachtungszeitraum nicht bestimmt werden.

4.1.5 Sozialer Kontext und Confounding

Die spezifische Literatur über perexponierte Berufskohorten besteht aus zwei Kategorien: Chemischreiniger und andere Beschäftigte, die verschiedene Lösungsmittel einschließlich Per verwenden. Eine Fehlklassifizierung ist innerhalb beider Kategorien wahrscheinlich. Es ist jedoch möglich, dass Chemischreiniger in spezifischen Regionen innerhalb bestimmter Zeiträume, wenn exponiert, dann gegenüber Per exponiert waren.

Innerhalb der Chemischreinigungen hängt die tatsächliche Exposition gegenüber Per von der spezifischen Betriebsanlage und von der spezifischen Tätigkeit innerhalb des Betriebs ab und einige Personen werden keine relevante Exposition gegenüber Per haben.

Außer den tatsächlichen Expositionen beeinflussen wahrscheinlich auch andere Faktoren die Gesundheits- und Krankheitsmuster der

jenigen, die innerhalb des Industriebereichs beschäftigt sind. Zum Beispiel werden Beschäftigte in Chemischreinigungen in den Vereinigten Staaten nicht gut bezahlt und Personen, die diese Stellen annehmen, haben oft ein geringeres Bildungsniveau und einen niedrigeren sozioökonomischen Status. Es erscheint plausibel, dass diese Personen unterschiedliche Risikofaktorenprofile im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (oder welche Vergleichsgruppen auch immer in den Studien verwendet werden) haben und dadurch der mögliche Einfluss von Störgrößen (Confounding) gesteigert wird. Spezifische Risikofaktoren von Bedeutung innerhalb dieses Kontexts schließen Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum, häufig wechselnde Sexualpartner, mangelhafte Ernährung usw. ein, welche alle zentrale Risikofaktoren für spezifische Krebserkrankungen sind.

Wenn diese Faktoren innerhalb einer Studie bei gleichzeitig validen Expositionsmaßen nicht valide gemessen werden, dann ist die Studie nicht in der Lage, ihre konfundierenden Effekte zu berücksichtigen (d.h., die Effekte von Störgrößen von den Effekten zu trennen, die direkt mit Per im Zusammenhang stehen), und die Ergebnisse können ungünstig sein.

Die Kontrolle von Effekten sozioökonomischer Faktoren ist sehr schwierig und kann sich je nach Krankheit (z.B. Zervixkarzinom und häufig wechselnde Sexualpartner, Atemwegs-

karzinome und Rauchen usw.) unterscheiden. Die meisten der überprüften Studien vernachlässigten jedoch, wichtige potenzielle Störvariablen zu berücksichtigen einschließlich derjenigen, die mit der sozialen Schicht verbunden sind, und gefährden so möglicherweise die Validität von Studienergebnissen.

Der Suchprozess erzeugte, wie es zunächst schien, eine bedeutsame epidemiologische Literatur hinsichtlich der Karzinogenität von Per; jedoch war dieser Eindruck nach der kritischen Beurteilung einfach eine „Fassade“. Die Literatur, obwohl sie zahlreiche veröffentlichte Studien enthielt, hat geringe Substanz und kann nur begrenzt Unterstützung für wissenschaftliche Schlussfolgerungen und anschließend für regulatorische und gesetzgebende Entscheidungen liefern. Weiter wirft die Schwäche der verfügbaren Literatur die Frage auf, inwieweit eine Zusammenfassung der Literatur, auch in Teilen, mit Hilfe metaanalytischer Methoden vertretbar ist. Einen Literaturbestand einer Metaanalyse zu unterziehen kann und sollte nicht dafür verwendet werden, inhärente Schwächen der gesamten Literatur zu beheben.

4.2 Hauptergebnisse der kritischen Überprüfung

Während alle 45 epidemiologischen Studien, die wir für den Einschluss in die Metaanalyse ausgewählt hatten, dem Anschein

nach ähnliche Beziehungen von Exposition und Krankheit untersuchten, stießen wir auf eine breite Vielfalt von Surrogatmaßen für Exposition gegenüber Per sowie auf zahlreiche interessierende spezifische Krebsereignisse.

Eine Metaanalyse des gesamten Materials der epidemiologischen Literatur über die Kanzerogenität von Per ist weder möglich noch angemessen, da verschiedene Krebsarten verschiedene Profile von Risikofaktoren haben. Auch ohne Anwendung der Methoden der Metaanalyse kann der vorhandene Literaturbestand dort, wo es angemessen ist, auf krebspezifischer Basis kritisch überprüft und zusammengefasst werden.

Für diesen Bericht wurden neun spezifische Kategorien/Lokalisationen von Krebs auf der Grundlage eines a priori bestehenden Interesses, der Verfügbarkeit von Daten und der Plausibilität eines Zusammenhangs für eine detaillierte kritische Synthese ausgewählt. Zusätzlich wurden acht andere Krebslokalisationen, für die einige Ergebnisse verfügbar waren, in Kurzform analysiert.

Quantitative oder metaanalytische Techniken wurden für keine Krebslokalisation in der kritischen Synthese angewandt. Für einige wenige Krebslokalisationen, z.B. Kehlkopfkrebs, war auch eine qualitative Synthese aufgrund der oben diskutierten Beschränkungen in der Literatur nicht möglich. Für diese

Lokalisationen ist die verfügbare Evidenz entweder zu widersprüchlich oder zu gering, um irgendeine Schlussfolgerung zu unterstützen.

Für die übrigen Krebslokalisationen mit mehreren verfügbaren Studien wurde eine Zusammenfassung unter Verwendung metaanalytischer Methoden in Betracht gezogen. Für einige dieser Lokalisationen war jedoch die Variabilität der Ergebnisse zu groß, um die Anwendung von zusammenfassenden Maßen zu rechtfertigen. Die Heterogenität konnte nicht durch das Studiendesign, das Expositionsmaß oder andere berücksichtigte Merkmale erklärt werden oder die endgültige Anzahl der für eine quantitative Zusammenfassung geeigneten Studien war zu klein und nicht mehr für den vollen Literaturbestand, der für jede Krebslokalisation verfügbar war, repräsentativ.

Eine Zusammenfassung aller Studien („Metaanalyse“) für jede dieser Lokalisationen war nicht zu rechtfertigen, da sie von eingeschränkter Qualität waren, Exposition unterschiedlich gemessen haben und verschiedene Ergebnisse produzierten. In einigen Fällen (beispielsweise bei Bauchspeicheldrüsenkrebs) wurde ein quantitativer Schätzer nicht berechnet, da eine Zusammenfassung roher Schätzer als weit weniger informativ betrachtet wurde, als eine qualitative Synthese von verfeinerten Risikoschätzern (z.B. für verschiedene Untergruppen mit höherer Wahrchein-

lichkeit einer Per-Exposition oder besserer Berücksichtigung von Störvariablen). Weiterhin konnten einige der für eine quantitative Zusammenfassung in Betracht gezogenen Studien aufgrund von Unterschieden in den untersuchten spezifischen Krebstypen (z.B. Nierenzellkarzinom) nicht eingeschlossen werden oder die für die Zusammenfassung notwendigen Werte wurden in den Veröffentlichungen nicht bereitgestellt und konnten auch nicht abgeleitet werden.¹⁾

Daher wurde die kritische Synthese für alle neun Krebslokalisationen auf einem qualitativen Niveau durchgeführt.

Für einige Krebsarten (z.B. Zervixkarzinom) könnte eine unkritische Prüfung der veröffentlichten Ergebnisse fälschlich nahe legen, dass ein konsistenter Zusammenhang in den Studien besteht. Andererseits kann die Unfähigkeit, Homogenität unter den Ergebnissen der krebspezifischen Literatur zu finden,

nicht als Fehlen eines Effektes interpretiert werden, obwohl es sein kann, dass einige Studien helfen, starke Zusammenhänge auszuschließen.

Anhand der umfangreichen Überprüfung und den weit reichenden Bemühungen, die Ergebnisse der relevanten Studien für jede Krebslokalisation zu synthetisieren, scheinen die Befunde widersprüchlich zu sein, ein Merkmal, das einen großen Teil der neueren Literatur zur Krebsepidemiologie plagt (Hernberg, 1998). Es kann sein, dass das Einzige, was einige der Studien gezeigt haben, die Reduzierung oder sogar der Ausschluss der Möglichkeit von irgendeinem *beträchtlichen* Krebsrisiko ist.

Obwohl einige der veröffentlichten Studien einen begrenzten Beitrag zu unserem Verständnis der Rolle von Per-Exposition als einem Risikofaktor für Krebs leisten, ist keine von ihnen adäquat stark, noch ist die Gesamtheit der Evidenz überzeugend konsistent, um quantitative Risikoschätzungen abzuleiten oder fundierte Schlüsse zu ziehen. Es scheint jedoch, dass es wenig Hinweise gibt, auf die sich eine Schlussfolgerung stützen könnte, dass berufliche Exposition gegenüber Per einen starken Risikofaktor für Krebs jeglicher Lokalisation darstellt.

Dennoch ist aufgrund einer Anzahl positiver Befunde, die von einigen dieser epidemio-

¹⁾ Dies schneidet einen Sachverhalt an, der den Standard betrifft, wie Ergebnisse von epidemiologischen Untersuchungen in der veröffentlichten Literatur berichtet werden. Da kritische Überprüfungen und Metaanalysen von veröffentlichten Studien als ihrem Rohmaterial abhängen, müssen diese Veröffentlichungen wenigstens minimale Informationen bereitstellen, die kritisch für den Überprüfungsprozess sind, wie die Anzahl von Studienpersonen in allen Kombinationen von Kategorien von Krankheit und Exposition. Standardisierte Kriterien für die Veröffentlichung wesentlicher epidemiologischer Studien sollten deshalb entwickelt und eingeführt werden.

logischen Studien angedeutet werden (z.B. für Speiseröhrenkrebs), die Möglichkeit nicht auszuschließen, dass ein Zusammenhang zwischen Per und bestimmten Krebserkrankungen für Menschen existiert. Bei der beträchtlichen Anzahl von Beschäftigten, die gegenüber Per exponiert waren, ist ein klarerer Hinweis auf ein humankanzerogenes Risiko erforderlich als zurzeit aus der wissenschaftlichen Literatur hervorgeht. Mehr Evidenz ist nötig, um Zusammenhänge, wenn sie existieren, herauszustellen oder mit adäquater Power zu demonstrieren, dass sie nicht existieren.

Hierzu ist mehr *angemessene* Forschung notwendig. Mehr Literatur vom Format der verfügbaren Literatur wird diesen Bedarf nicht erfüllen, genauso wie eine Metaanalyse dieser Literatur grundlegende Schwächen in der Literatur nicht kompensieren kann. Viele der veröffentlichten Studien wurden unter vorhandenen Bedingungen durchgeführt, die selbst einschränkend waren: Kontexte, in denen keine Expositionsmessungen verfügbar waren, Populationen, in denen die Prävalenz der Exposition gering ist und Berufskohorten mit Mischexpositionen usw.

Prioritätsbereiche, in denen weitere Daten am erforderlichsten sind, schließen Speiseröhren-, Nierenzell- und Blasenkrebs ein. Solche Studien müssen die verwendeten

Indikatoren für eine Exposition verbessern, adäquate Stichprobengrößen haben (besonders eine adäquate Anzahl von exponierten Personen mit den interessierenden Krebsarten) und gleichzeitig die Rolle von bekannten Risikofaktoren für die Krebsarten berücksichtigen, besonders diejenigen, die mit der Beschäftigung in der untersuchten Industrie oder der Exposition selbst in Beziehung stehen könnten. Wenn zusätzliche, klarere epidemiologische Evidenz erzeugt worden ist, kann sie in den vorhandenen Bestand an Evidenz integriert werden und die Schlüsse bezüglich Per und Krebs können dann neu bewertet werden.

Die Durchführung neuer, adäquater epidemiologischer Studien über dieses Thema in den USA und Westeuropa erscheint jedoch nur begrenzt möglich zu sein. Vielleicht ist dies sogar unmöglich (d.h. Bildung einer adäquat großen Kohorte von Personen mit einer relevanten Per-Exposition und individuellen Expositionsmessungen, die Erhebung von Informationen zu Störvariablen und die Fähigkeit, die Mortalitäts- oder Krankheitsereignisse zu verfolgen).

Bis jedoch solche weitere epidemiologische Evidenz verfügbar ist, müssen Schlussfolgerungen und anschließende Entscheidungen sich auf vorhandenes Wissen,

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

auch anderer wissenschaftlicher Felder, stützen. Auf der Basis der Gesamtheit der *aktuell* verfügbaren epidemiologischen Hinweise kann jedoch die Schlussfolge-

rung, „eine berufliche Exposition gegenüber Per ist ein Risikofaktor für Krebs einer spezifischen Lokalisation“, nicht abgesichert werden.

5 Glossar

1. **Epidemiologische Studie:** Wissenschaftliche Studie, die versucht, Beziehungen zwischen verschiedenen Faktoren (siehe 6i Risikofaktor) und dem Auftreten von Krankheit oder Tod zu identifizieren und zu beurteilen. Es gibt mehrere häufig vorkommende Studientypen in der Epidemiologie:
- a) **Fall-Kontroll-Studie:** Studie, in der eine Gruppe von Personen *mit* einer interessierenden Krankheit (Fälle), mit einer Gruppe von Personen *ohne* diese Krankheit (Kontrollen) hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren (siehe auch 4a Confounding) verglichen wird. Eine *eingebettete Fall-Kontroll-Studie* ist ein Spezialfall einer Fall-Kontroll-Studie, in der alle Fälle und Kontrollen innerhalb einer wohldefinierten Gruppe von Personen, wie z.B. alle Beschäftigten einer großen Fabrik, identifiziert werden.
 - b) **Kohortenstudie:** Studie, in der eine große Gruppe von Personen identifiziert und beobachtet wird mit dem Ziel, die Rate, mit der die interessierende Krankheit auftritt, zu bestimmen. Die Rate unter Personen mit bestimmten Risikofaktoren wird mit der Rate unter Personen ohne diese Risikofaktoren verglichen. Andere potenzielle Risikofaktoren (siehe 4a Confounding) werden oft ebenfalls in Betracht gezogen.
 - c) **Querschnittsstudie:** Studie, in der Informationen über den Krankheitsstatus und die Risikofaktoren jedes Studienteilnehmers gleichzeitig eingeholt werden. Vergleiche werden entweder zwischen Kategorien des Krankheitsstatus bezüglich der Risikofaktoren (wie in einer Kohortenstudie) oder zwischen Kategorien der Risikofaktoren bezüglich des Krankheitsstatus (wie in einer Fall-Kontroll-Studie) gezogen. Ein Beispiel einer Querschnittsstudie ist eine Umfrage.
 - d) **Totenschein-basierte Studie** (auch **Proportionate-Mortality- oder PMR-Studie** genannt): Studie, die auf Totenscheinen angegebene Todesursachen verwendet, um Sterblichkeitsmuster (d.h. Proportionen) von Personen *mit* einem interessierenden Risikofaktor mit Sterblichkeitsmustern von Personen *ohne* diesen Risikofaktor zu vergleichen.
 - e) **„Ökologische Studie“:** Studie (kann jeder der vorher beschriebenen Studientypen sein), in der Risikofaktoren, normalerweise Expositionen, nicht für jede einzelne Person, sondern für eine Gesamtgruppe bestimmt wer-

den. Zum Beispiel nehmen viele Kohortenstudien, die Mortalität untersuchen, an, dass alle Personen in einem Industriezweig oder Beruf exponiert und alle Personen in der Vergleichsgruppe nicht exponiert sind.

2. **Studienpopulation:** Population, die erforscht wird (meist unter Verwendung einer Stichprobe), um die interessierende Beziehung von Exposition und Krankheit zu untersuchen.

- a) **Bevölkerungsbasierte Studie:** Studie, in der die Studienteilnehmer aus der Gesamtbevölkerung einer Stadt, Region o.Ä. kommen. Häufig werden die Teilnehmer über öffentliche Informationsquellen bestimmt.
- b) **Krankenhaus-basierte Studie:** Studie, in der die Studienteilnehmer über die Patientendaten bzw. medizinischen Daten eines Krankenhauses oder einer anderen Einrichtung der medizinischen Versorgung bestimmt werden.
- c) **Register-basierte Studie:** Studie, in der die Studienteilnehmer über ein Register, wie zum Beispiel das Krebsregister, bestimmt werden.

3. **Statistische Methoden:** Mathematische Vorgehensweisen zur Analyse von Studiendaten.

- a) **Adjustierung:** Allgemeiner Begriff für die Kontrolle der Effekte von einem oder mehreren Faktoren, die nicht von primärem Interesse sind (zum Beispiel die Kontrolle der Variablen „Geschlecht“ und „Alter“ bei der Untersuchung einer Beziehung von Exposition und Krankheit).
- b) **Metaanalyse:** Eine Gruppe von statistischen Verfahren zur Zusammenfassung von numerischen Ergebnissen verschiedener Einzelstudien zu einem einzigen Gesamtschätzer.
- c) **Multivariate (mehrdimensionale) Analyse:** Gruppe analytischer Verfahren, die die gleichzeitige Berücksichtigung verschiedener Prädiktoren (meist Risikofaktoren und mögliche Störvariablen) erlaubt. In der Epidemiologie werden diese Verfahren hauptsächlich verwendet, um die interessierende Beziehung von den Einflüssen verschiedener anderer Faktoren zu isolieren (siehe 4a Confounding).
- d) **Stratifizierte Analyse:** Analytische Methode, bei der Daten einer Stu-

dienpopulation für die Analyse in Untergruppen aufgeteilt werden. Ergebnisse der verschiedenen Untergruppen können wieder zu einem Gesamtschätzer zusammengefasst werden. Diese Methode beseitigt den Effekt der Merkmale, die diese Untergruppen definieren.

e) **Univariate (eindimensionale)**

Analyse: Jedes analytische Verfahren, bei dem die Beziehung von Risikofaktor und Krankheit ohne die Berücksichtigung von anderen Faktoren untersucht wird.

4. **Bias (systematischer Fehler):** Fehler, der die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie verzerrt. Abhängig vom Grad aller systematischen Fehler zusammengekommen können spezifische Studienergebnisse völlig verfälscht sein.

a) **Confounding (Fehler durch Störvariablen):** Fehler, der von der Vermischung der Effekte eines oder mehrerer Risikofaktoren für eine Krankheit mit dem Risikofaktor, der untersucht wird, herrührt.

b) **Fehlklassifizierung:** Inkorrekte Klassifizierung von Studienmitgliedern hinsichtlich ihres Krankheits- oder

Expositionsstatus. Eine Fehlklassifizierung kann aufgrund von zufälligen Messfehlern (d.h. allgemeiner Variabilität) entstehen und wird dann *nicht differenzielle* Fehlklassifizierung genannt, oder sie ist die Folge von systematischen Fehlern (d.h. konsistente Über- oder Unterschätzung) und wird als *differenzielle* Fehlklassifizierung bezeichnet.

c) **„Healthy worker effect“:** Eine Form des Selektionsbias, die vorkommt, wenn Personen, die gesund genug sind, um eine Arbeitsstelle zu finden und zu behalten, mit der Gesamtbevölkerung verglichen werden, die auch die Personen einschließt, die nicht gesund genug sind, eine Arbeitsstelle zu finden und zu behalten. Dieser Effekt kann dadurch verstärkt werden, dass Personen mit Arbeit besseren Zugang zu medizinischer Versorgung und anderen Gesundheitsdiensten haben.

d) **Informationsbias:** Verzerrung von Studienergebnissen durch unterschiedliche Berichterstattung über Expositionen in den zu vergleichenden Gruppen (Fälle und Kontrollen). Studienteilnehmer mit der interessierenden Krankheit können sich eventuell besser an Expositionen in der

Vergangenheit erinnern und über diese genauer berichten.

- e) **Selektionsbias:** Systematischer Fehler in Studienergebnissen aufgrund der Teilnahme von Studienpersonen, die nicht repräsentativ für die Zielpopulation sind (meist hinsichtlich des Risikofaktors oder des Krankheitsstatus).

5. Risikoschätzer (auch Effektschätzer genannt): Maß des Zusammenhangs zwischen Exposition und Krankheit (oder anderer interessierender Zielgrößen).

- a) **Odds Ratio (OR):** „Chancenverhältnis“. Der Quotient des Verhältnisses von exponierten und nicht exponierten Personen mit der Krankheit und des Verhältnisses von exponierten und nicht exponierten Personen ohne die Erkrankung.
- b) **Proportionate Mortality Ratio (PMR):** Das Verhältnis von Todesfällen an einer bestimmten Ursache unter allen Todesfällen innerhalb einer exponierten Kohorte zum entsprechenden Verhältnis von Todesfällen in einer nicht exponierten Gruppe oder einer Bevölkerung.

- c) **Relatives Risiko (RR):** Das Verhältnis des Risikos von Krankheit (oder Tod) unter den Exponierten im Vergleich zu dem Risiko unter den nicht Exponierten.

- d) **Standardisierte Inzidenz Ratio (SIR):** Das Verhältnis der Anzahl der beobachteten Neuerkrankungsfälle in einer Studienpopulation in einem Zeitraum zur Anzahl von Neuerkrankungsfällen, die erwartet würden, wenn die Inzidenzrate in der Studienpopulation die gleiche wäre wie die Inzidenzrate in einer externen (Vergleichs-)Population.

- e) **Standardisierte Mortalitäts Ratio (SMR):** Das Verhältnis der Anzahl der beobachteten Todesfälle in der Studienpopulation in einem Zeitraum zur Anzahl von Todesfällen, die erwartet würden, wenn die Mortalitätsrate in der Studienpopulation die gleiche wäre wie die Mortalitätsrate in einer externen (Vergleichs-)Population.

6. Epidemiologische oder statistische Begriffe

- a) **Konfidenzintervall (Vertrauensintervall):** Statistisches Maß, das beschreibt, in welchem Bereich sich

der wahre Effekt am wahrscheinlichsten befindet. Das Konfidenzniveau wird festgelegt, meist werden 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Für diese gilt, dass in 95 von 100 Stichproben das Konfidenzintervall den wahren Effekt enthält, in 5 Stichproben jedoch nicht.

- b) **Dosis-Wirkungs-Beziehung:** Beziehung, in der die Zielgröße vom Grad der Exposition abhängt.
- c) **Inzidenz:** Die Anzahl der neuen Fälle einer Krankheit in einer bestimmten Population innerhalb eines bestimmten Zeitraums.
- d) **Nullwert:** Wert des Zusammenhangsmaßes, wenn es weder einen positiven noch einen negativen Effekt auf die Zielgröße gibt.
- e) **Präzision:** Dieser Begriff bezieht sich auf die Genauigkeit einer Messung und die statistische Power (δk). Es kann angenommen werden, dass eine präzise Schätzung nur in geringem Maße von Zufallsfehlern (δh) beeinflusst ist.
- f) **p-Wert:** Ein statistischer Begriff, der sich auf die Wahrscheinlichkeit bezieht, dass ein Ereignis, das in der Stichprobe gefunden wurde, rein zufällig auftrat. Ein p-Wert von 0.001 würde so interpretiert, dass in 1 von 1000 Fällen das beobachtete Risiko zufällig aufgetreten ist.
- g) **Prävalenz:** Die Gesamtzahl der Fälle einer Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt oder innerhalb eines begrenzten Zeitraums. Diese Zahl enthält sowohl neu identifizierte als auch schon existierende Fälle.
- h) **Zufallsfehler:** Fehler, der durch Zufall und in keiner Weise systematisch auftritt. Ein Beispiel ist die biologische Variabilität unter Personen einer Population.
- i) **Risikofaktor:** Exposition oder Eigenschaft, die auf ihre Beziehung zu einer bestimmten Krankheit untersucht wird.
- j) **Statistische Signifikanz:** Stufe der Wahrscheinlichkeit, bei der angenommen wird, dass der beobachtete Effekt, der in der Stichprobe gefunden wurde, aufgrund der untersuchten Beziehung und nicht nur zufällig auftrat (siehe auch δa Konfidenzintervall, δf p-Wert).

- k) **Statistische Power (Teststärke):** Die Fähigkeit einer Stichprobe (Studie), einen Effekt zu entdecken, wenn er tatsächlich existiert (hängt mit Stichprobengröße und dem Auftreten der Krankheit zusammen).
- l) **Validität (Gültigkeit):** Innerhalb des epidemiologischen Kontextes bezieht sich dieser Begriff auf die Gültigkeit von Studienergebnissen, d.h. der Abwesenheit von wesentlichem Bias (4).

Amtliche Mitteilungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz 2/1988. Gefährliche Stoffe. Perchlorethylen am Arbeitsplatz. S.8-9

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 1998 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents: Biological Exposure Indices. Cincinnati: ACGIH, 1998

Anderson, K.E.; Potter, J.D.; Mack, T.M.: Pancreatic Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 725-771

Anttila, A.; Pukkala, E.; Sallmen, M.; Hernberg, S.; Hemminki, K.: Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. J. Occup. Environ. Med. 1995; 37:797-806

Applied Epidemiology Inc. Critical assessment of the epidemiological literature on the cancer risks of perchloroethylene: validity issues, data gaps and research needs. Amherst, MA 1998. Final Draft report. Produced for the Halogenated Solvents Industry Alliance (HSIA), Washington, DC, (unpublished)

Armstrong, B.K.; English, D.R.: Cutaneous Malignant Melanoma. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. Cancer Epidemiology

and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1282-1312

Aronson, K.J.; Siemiatycki, J.; Dewar, R.; Gérin, M.: Occupational risk factors for prostate cancer: Results from a case-control study in Montréal, Québec, Canada. Am. J. Epidemiol. 1996; 143:363-373

Asal, N.R.; Geyer, J.R.; Risser, D.R.; Lee, E.T.; Kadamani, S.; Cherng, N.: Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions. Cancer Detect. Prev. 1988; 13:263-279

Aupérin, A.; Benhamou, S.; Ory-Paoletti, C.; Flamant, R.: Occupational risk factors for renal cell carcinoma: A case-control study. Occup. Environ. Med. 1994; 57: 426-428

Austin, H.; Delzell, E.; Grufferman, S.; Levine, R.; Morrison, A.S.; Stolley, P.D.; Cole, P.: Case-control study of hepatocellular carcinoma, occupation, and chemical exposures. J. Occup. Med. 1987; 29:665-669

Austin, D.; Reynolds, P.: Laryngeal Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 619-636

Axelsson, O.: Epidemiological studies of workers with exposure to tri- and tetrachloroethylene. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.* 1986; 12:223-230

Blair, A.; Hartge, P.; Stewart, P.A.; McAdams, M.; Lubin, J.: Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup. Environ. Med.* 1998; 55:161-171

Blair, A.; Burg, J.; Foran, J.; Gibb, H.; Greenland, S., et al.: Guidelines for application of meta-analysis in environmental epidemiology. ISU Risk Science Institute. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1995; 22:189-197

Blair, A.; Linos, A.; Stewart, P.A., et al.: Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry exposures from a case-control study. *Am. J. Ind. Med.* 1993; 23:301-312

Blair, A.; Linos, A.; Stewart, P.A., et al.: Comments on occupational and environmental factors in the origin of Non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res.* 1992; 52 (Suppl.): 5501s-5502s

Blair, A.; Stewart, P.; Tolbert, P.; Grauman, D.; Moran, F.; Vaught, J., et al.: Cancer and other causes of death among

a cohort of dry cleaners. *Brit. J. Ind. Med.* 1990; 47: 162-168

Blair, A.; Tolbert, P.; Thomas, T.; Grauman, D.: Mortality among dry cleaners (abstract). *Med. Lav.* 1986; 77:82-83

Blair, A.: Mortality among workers in the metal polishing and plating industry, 1951-1969. *J. Occup. Med.* 1980; 22 (3): 158-162

Blair, A.; Decoufle, P.; Grauman, D.: Causes of death among laundry and dry-cleaning workers. *Am. J. Public Health* 1979; 69: 508-511

Blot, W.J.; Fraumeni, J.F.: Cancers of the Lung and Pleura. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 637-665

Bond, G.G.; McLaren, E.A.; Sabel, F.L.; Bodner, K.M.; Lipps, T.E.; Cook, R.R.: Liver and biliary tract cancer among chemical workers. *Am. J. Ind. Med.* 1990; 18:19-24

Brown, D.; Kaplan, S.: Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J. Occup. Med.* 1987; 29:535-541

Brownson, R.; Alavanja, M.; Chang, J.: Occupational risk factors for lung cancer

among non-smoking women: A case-control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4:449-454

Calabrese, E.; Kenyon, E.: Air Toxics and Risk Assessment. Chelsea, M.I.: Lewis Publishers, Inc., 1991

Carpenter, L.; Roman, E.: Identifying associations between cancer and occupation in women in Europe. The role of routinely collected national data. *Med. Lav.* 1995; 86: 252-255

Chow, W.-H.; McLaughlin, J.K.; Malker, H.S.R.; Linet, M.S.; Weiner, J.A.; Stone, B.J.: Esophageal cancer and occupation in a cohort of Swedish men. *Am. J. Ind. Med.* 1995; 27:749-757

Clavel, J.; Mandereau, L.; Conso, F., et al.: Occupational exposure to solvents and hairy cell leukaemia. *Occupational and Environmental Medicine* 1998; 55:59-64

Clavel, J.; Mandereau, L.; Cordier, S., et al.: Hairy cell leukaemia, occupation, and smoking. *Br. J. Haematol.* 1995; 91:154-161

Delahunty, B.; Bethwaite, P.B.; Nacey, J.N.: Occupational risk for renal cell carcinoma. A case-control study based on the New Zealand cancer registry. *Br. J. Urol.* 1995; 75:578-582

Doebbert, G.; Riedmiller, K.R.; Kizer, K.W.: Occupational mortality of California women, 1979-1981. *West J. Med.* 1988; 149: 734-740

Døssing, M.; Petersen, K.T.; Vyberg, M.; Olsen, J.H.: Liver Cancer Among Employees in Denmark. *Am. J. Ind. Med.* 1997; 32: 248-254

Dosemeci, M.; Cocco, P.; Chow, W.-H.: Gender differences in risk of renal cell carcinoma and occupational exposures to chlorinated aliphatic hydrocarbons. *Am. J. Ind. Med.* 1999; 36:54-59

Dubrow, R.; Gute, D.M.: Cause-specific mortality among Rhode Island jewelry workers. *Am. J. Ind. Med.* 1987; 12:579-593

Duh, R.; Asal, N.: Mortality among laundry and dry cleaning workers in Oklahoma. *Am. J. Public Health* 1984; 74:1278-1280

Ellis, F.; Levitan, N.; Lo, T.: Cancer of the Esophagus. In: Holleb, A., Fink, D., and Murphy, G., eds. *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*. Atlanta: American Cancer Society, 1991. pp 254-262

Ernster, V.L.; Cummings, S.R.: Smoking and Cancer. In: Holleb, A.I., Fink, D.J., and

Murphy, G.P., eds. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Atlanta: American Cancer Society, 1991. pp 107-124

EUCAN. <http://www.iarc.fr> 1999

Forschungsinstitut Hohenstein. Exposures to tetrachloroethene among workers in textile cleaning operations in Germany. Reported time period: 1990-1997. Report No. 96.6.6152. 1998

Fredriksson, M.; Bengtsson, N.-O.; Hardell, L.; Axelson, O.: Colon cancer, physical activity, and occupational exposures. *Cancer* 1989; 63:1838-1842

Gallagher, R.P.; Bajdik, C.D.; Fincham, S., et al.: Chemical exposures, medical history, and risk of squamous and basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 1996; 5:419-424

Gallagher, R.P.; Threlfall, W.J.; Band, P.R.; Spinelli, J.J.: Occupational Mortality in British Columbia 1950-1984. Vancouver: Cancer Control Agency of British Columbia, 1989

Goldberg, P.; Leclerc, A.; Luce, D.; Morcet, J.-F.; Brugère, J.: Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: Results of a case-control study. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54:477-482

Gomez, M.R.; Cocco, P.; Dosemeci, M.; Stewart, P.A.: Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons: Job exposure matrix. *Am. J. Ind. Med.* 1994; 26(2):171-183

Grady, D.; Ernster, V.L.: Endometrial Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1058-1089

Greenland, S.; Salvan, A.; Wegman, D.H.; Hallock, M.F.; Smith, T.J.: A case-control study of cancer mortality at a transformer-assembly facility. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1994; 66:49-54

Greenland, S.: Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol. Rev.* 1987; 9:1-30

Guralnick, L.: Mortality by Occupation and Cause of Death among Men 20 to 64 Years of Age: United States 1950. Washington, D.C.: Vital Statistics Special Reports 1963; 53(3):93-339

Gusberg, S.B.; Runowicz, C.D.: Gynecologic Cancers. In: Holleb, A.I., Fink, D.J., and Murphy, G.P., eds. *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*. Atlanta: American Cancer Society, 1991. pp 481-497

Hardell, L.; Bengtsson, N.O.; Honsson, U.; Eriksson, S.; Larsson, L.G.: Aetiological aspects on primary liver cancer with special regard to alcohol, organic solvents and acute intermittent porphyria – an epidemiological investigation. *Br. J. Cancer* 1984; 50: 389-397

Hardell, L.; Eriksson, M.; Lenner, P.; Lundgren, E.: Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. *Br. J. Cancer* 1981; 43: 169-176

Harrington, J.M.; Whitby, H.; Gray, C.M.; Reid, F.J.; Caw, T.: AWJ. Renal disease and occupational exposure to organic solvents: A case referent approach. *Br. J. Ind. Med.* 1989; 46:643-650

Heineman, E.F.; Cocco, P.; Gomez, M.R., et al.: Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am. J. Ind. Med.* 1994; 26:155-169

Henderson, B.E.; Pike, M.C.; Bernstein, L.; Ross, R.K.: Breast Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1022-1039

Hennekens, C.H.; Buring, J.E.: In: Mayrent, S.L., ed. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1987

Henschler, D.: *Toxikologie chlororganischer Verbindungen. Der Einfluß von Chlorsubstituenten auf die Toxizität organischer Moleküle*. Weinheim: VCH 1994

Hernberg, S.: Inconclusive cancer epidemiology. *Scand. J. Work Environ. Health* 1998; 24:161-164

Hernberg, S.; Kauppinen, T.; Riala, R.; Korkala, M.-L.; Asikainen, U.: Increased risk for primary liver cancer among women exposure to solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 1988; 14:356-365

Hernberg, S.; Korkala, M.L.; Asikainen, U.; Riala, R.: Primary liver cancer and exposure to solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1984; 54(2):147-153

Huebner, W.W.; Schoenberg, J.B.; Kelsey, J.L.; Wilcox, H.B.; McLaughlin, J.K.; Greenberg, R.S.; Preston-Martin, S.; Austin, D.F.; Stemhagen, A.; Blot, W.J.; Winn, D.M.; Fraumeni, J.F., Jr.: Oral and pharyngeal cancer and occupation: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:300-309

Ikeda, M.: Public health problems of organic solvents. *Toxicol. Lett.* 1992; 64/65:191-201

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Dry Cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon: IARC, 1995

Kaplan, S.D.: Dry cleaners workers exposed to perchloroethylene. Industry-wide Studies Branch, Biometry Section, NIOSH, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1980

Katz, R.; Jowett, D.: Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin: a mortality analysis. *Am. J. Public Health* 1981; 71:301-307

Krstev, S.; Baris, D.; Stewart, P.A.; Hayes, R.B.; Blair, A.; Dosemeci, M.: Risk for prostate cancer by occupation and industry: A 24-state death certificate study. *Am. J. Ind. Med.* 1998; 34:413-420

Last, J.M., ed.: A Dictionary of Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1988

Lin, R.S.; Kessler, I.I.: A multifactorial model for pancreatic cancer in man: Epidemiologic evidence. *JAMA* 1981;245:147-152.

Linnet, M.S.; Cartwright, R.A.: The Leukemias. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 841-892

London, W.T.; McGlynn, K.A.: Liver Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 772-793

Lyngge, E.; Anttila, A.; Hemminki, K.: Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 May; 8 (3): 406-19

Lyngge, E.; Cartensen, B.; Andersen, O.: Primary liver cancer and renal cell carcinoma in laundry and dry-cleaning workers in Denmark. *Scand. J. Work Environ. Health* 1995; 21:293-295

Lyngge, E.: Danish cancer registry as a resource for occupational research. *J. Occup. Med.* 1994; 36:1169-1173

Lyngge, E.; Thygesen, L.: Primary liver cancer among women in laundry and dry-cleaning work in Denmark. *Scand. J. Work Environ. Health* 1990;16:108-112

Mabuchi, K.; Bross, D.S.; Kessler, I.I.: Epidemiology of cancer of the vulva. *Cancer* 1985; 55:1843-1848

- Mack, T.M.; Peters, J.M.; Yu, M.C.; Hanisch, R.; Wright, W.E.; Henderson, B.E.: Pancreatic cancer is unrelated to the workplace in Los Angeles. *Am. J. Ind. Med.* 1985; 7:253-266
- Malker, H.; Weiner, J.: Cancer-environment registry 1961-1973: examples of the use of register epidemiology in studies of the work environment. *Arbete och halsa no. 9*, 1984
- Mandel, J.; McLaughlin, J.; Schlehofer, B.; Møller, A.; Helmer, U.; Lindblad, P., et al.: International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int. J. Cancer* 1995; 61: 601-605
- Mantel, N.; Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 1959; 22: 719-784
- McCredie, M.; Stewart, J.H.: Risk factors for kidney cancer in New South Wales. IV. Occupation. *Br. J. Ind. Med.* 1993 Apr; 50(4):349-354
- McLaughlin, J.; Blot, W.: A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1997; 70:222-231
- McLaughlin, J.; Blot, W.; Devesa, S.; Fraumeni, J.: Renal Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds.: *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1142-1155
- McLaughlin, J.; Malker, H.; Stone, B.; Weiner, J.; Malker, B.; Ericsson, J., et al.: Occupational risks for renal cancer in Sweden. *Br. J. Ind. Med.* 1987a; 44:119-123
- McLaughlin, J.K.; Malker, H.S.R.; Malker, B.K.; Stone, B.J.; Ericsson, J.L.E.; Blot, W.J.; Weiner, J.A.; Fraumeni, J.F.: Registry-based analysis of occupational risks for primary liver cancer in Sweden. *Cancer Res.* 1987b; 47:287-291
- Møller, A.; Engholm, G.; McLaughlin, J.; Olsen, J.: Occupational risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. *Scand. J. Work Environ. Health* 1994; 20:160-165
- Milham, S.J.: Occupational mortality in Washington State 1950-1989. Olympia, Washington: Washington State Department of Health, 1997:175
- Morabia, A.; Markowitz, S.; Garibaldi, K.; Wynder, E.L.: Lung cancer and occupation: results of a multicentre case-control study. *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49:721-727
- Morton, W.; Marjanovic, D.: Leukemia incidence by occupation in the Portland-

Vancouver metropolitan area. *Am. J. Ind. Med.* 1984; 6(3):185-205

Muir, C.S.; Nectoux, J.: International Patterns of Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 141-167

Muñoz, N.; Day, N.E.: Esophageal Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 681-706

Muscat, J.E.; Stellman, S.D.; Richie, J.P., Jr.; Wynder, E.L.: Lung cancer risk and workplace exposures in black men and women. *Environ. Res.* 1998; 76 (section A): 78-84

Nakamura, K.: Mortality patterns among cleaning workers. *Jpn. J. Ind. Health* 1985; 27:24-37

Nomura, A.: Stomach Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 707-724

Norris, C.M.; Cady, B.: Head, Neck and Thyroid Cancer. In: Holleb, A.I., Fink, D.J., and Murphy, G.P., eds.: *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*.

Atlanta: American Cancer Society, 1991. pp 306-328

Oakes, M.: *Statistical Inference*. Chestnut Hill, Massachusetts: Epidemiology Resources Inc. 1990

Office of Population Censuses and Surveys. *Occupational Mortality-Decennial Supplement 1979-80, 1982-83.* (Series DS No.6). London: Her Majesty's Stationary Office, 1986

Olsen, G.W.; Hearn, S.; Cook, R.R.; Currier, M.F.; Allen, S.: Mortality experience of a cohort of Louisiana chemical workers. *J. Occup. Med.* 1989; 31:32-34

Partanen, T.; Heikkilä, P.; Hernberg, S.; Kauppinen, T.; Moneta, G.; Ojajärvi, A.: Renal cell cancer and occupational exposure to chemical agents. *Scand. J. Work Environ. Health* 1991; 17:231-239

Pesch, B.; Halekoh, U.; Ranft, U.; Richter, M.; Pott, F.: *Atlas zur Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen*. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen 1994

Petrone, R.L.: Cancer mortality among petroleum solvent exposed Oklahoma dry cleaners (abstract). *Diss. Abstr. int.*, 48, 1955-B, 1988

Pettiti, D.B.: Meta-analysis, decision analysis, and costeffectiveness analysis: Methods for quantitative synthesis in medicine. New York: Oxford University Press, 1994

Preston-Martin, S.; Mack, W.J.: Neoplasms of the Nervous System. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1231-1281

Pukkala, E.: Cancer risk by social class and occupation: contributions to epidemiology and biostatistics. Basel: Karger, 1995: 63-76

Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe. ABl. EG Nr. L 180 S. 1

Ries, L.; Hankey, B.; Harras, A.; Devesa, S.: Cancer Incidence, Mortality and Patient Survival in the United States. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 168-191

Reviere, R.; Schneider, S.; Woolbright, K.: Associations between disease and occupation: Hypotheses generated from the National Mortality Followback Survey. Am. J. Ind. Med. 1995; 27:195-205

Robert Koch-Institut (RKI). Dachdokumentation Krebs. 1999. <http://www.rki.de>

Ross, R.K.; Schottenfeld, D.: Prostate cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1180-1206

Rothman, K.; Greenland, S.: Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998

Rothman, K.: Modern Epidemiology. Boston: Little, Brown and Company, 1986

Ruder, A.; Ward, E.; Brown, D.: Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. J. Occup. Med. 1994; 36: 867-874

Schlehofer, B.; Heuer, C.; Blettner, M.; Niehoff, D.; Wahrendorf, J.: Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. Int. J. Epidemiol. 1995; 24:51-57

Schottenfeld, D.; Winawer, S.J.: Cancers of the large intestine. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 813-840

Schoenberg, J.; Stemhagen, A.; Mogelnicki, A.; Altman, R.; Abe, T.; Mason, T.:

Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984; 72:973-981

Scotto, J.; Fears, T.R.; Kraemer, K.H.; Fraumeni, J.F.: Nonmelanoma skin cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996. pp 1313-1330

Sharpe, C.R.; Rochon, J.E.; Adam, J.M.; Suissa, S.: Case-control study of hydrocarbon exposures in patients with renal cell carcinoma. *CMAJ* 1989 Jun 1;140(11): 1309-18

Shen, N.; Weiderpass, E.; Antilla, A.; Goldberg, M.S.; Vasama-Neuvonen, K.M.; Boffetta, P.; Vainio, H.U.; Partanen, T.J.: Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand. J. Work Environ. Health* 1998 Jun; 24(3):175-82

Siemiatycki, J., Ed.: *Risk Factors for Cancer in the Workplace*. Boca Raton: CRC Press, 1991

Silverman, D.T.; Morrison, A.S.; Devesa, S.S.: Bladder Cancer. In: Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.F., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed.

New York: Oxford University Press, 1996. pp 1156-1179

Silverman, D.T.; Levin, L.I.; Hoover, R.N.: Occupational risks of bladder cancer among white women in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 1990; 132:453-461

Silverman, D.; Levin, L.; Hoover, R.: Occupational risks of bladder cancer in the United States: II. Nonwhite men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989; 81:1480-1483

Silverman, D.; Hoover, R.; Albert, S.; Graff, K.: Occupation and cancer of the lower urinary tract in Detroit. *J. Natl. Cancer Inst.* 1983; 70:237-245

Smith, M.; Miller, E.; Woolson, R.; Brown, C.: Bladder cancer risk among laundry workers, dry-cleaners, and other chemically related occupations. *J. Occup. Med.* 1985; 27:295-297

Spirtas, R.; Stewart, P.A.; Lee, J.S.; Marano, D.E.; Forbes, C.D.; Grauman, D.J.; Pettigrew, H.W.; Blair, A.; Hoover, R.N.; Cohen, J.C.: Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. I Epidemiological results. *Br. J. Ind. Med.* 1991; 48:515-530

Stemhagen, A.; Slade, J.; Altman, R.; Bill, J.: Occupational risk factors and liver cancer.

A retrospective case-control study of primary liver cancer in New Jersey. *Am. J. Epidemiol.* 1983; 117:443-454

Stewart, P.A.; Lee, J.S.; Marano, D.E.; Spiratas, R.; Forbes, C.D.; Blair, A.: Retrospective cohort mortality study of workers at an aircraft maintenance facility. II Exposures and their assessment. *Br. J. Ind. Med.* 1991; 48: 531-537

Suarez, L.; Weiss, N.S.; Martin, J.: Primary liver cancer death and occupation in Texas. *Am. J. Ind. Med.* 1989; 15:167-175

Swanson, G.M.; Brissette Burns, P.: Cancer incidence among women in the workplace: A study of the association between occupation and industry and 11 cancer sites. *J. Occup. Environ. Med.* 1995; 37:282-287

Technische Regeln für Gefahrstoffe: Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz „Luftgrenzwerte“ (TRGS 900). Stand Februar 2000. *BArbBl.* (1996) Nr. 10, S. 88, letzte Änderung (2000) Nr. 2, S. 60

Teschke, K.; Morgan, M.S.; Checkoway, H., et al.: Surveillance of nasal and bladder cancer to locate sources of exposure to occupational carcinogens. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54:443-451

Ulm, K.; Henschler, D.; Vamvakas, S.: Occupational exposure to perchloroethylene

(letter). *Cancer Causes Control* 1996 Mar; 7(2):284-6

U.S. Department of Health and Human Services (U.S. DHHS). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Cincinnati: U.S. Department of Health and Human Services, 1990

U.S. Department of Health and Human Services (U.S. DHHS). ATSDR's (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological Profiles on CD-ROM. Tetrachloroethylene. Boca Raton: Lewis Publishers, CRC Press, Inc, 1997

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). Cleaner Technologies Substitutes Assessment: Professional Fabricare Processes. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1998

Vamvakas, S.; Bruning, T.; Thomasson, B.; Lammert, M.; Baumüller, A.; Bolt, H.M.; Dekant, W.; Birner, G.; Henschler, D.; Ulm, K.: Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1998; 124(7): 374-82

Vaughan, T.; Stewart, P.; Davis, S.; Thomas, D.: Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and esophagus. *Occup. Environ. Med.* 1997; 54:692-695

Walker, J.; Burnett, C.; Lalich, N.; Sestito, J.; Halperin, W.: Cancer mortality among laundry and dry cleaning workers. *Am. J. Ind. Med.* 1997; 32:614-619

Weiss, N.: Cancer in relation to occupational exposure to perchloroethylene. *Cancer Causes Control* 1995; 6:257-266

Weiss, N.: Occupational exposure to perchloroethylene (author's reply). *Cancer Causes Control* 1996; 7:285-286

WHO Cancer Mortality Database. <http://www.iarc.fr> 1999

Anhang

Anlage A:

Verzeichnis der Tabellen

Seite

Tabelle 1: Endliches Modell („fixed effects“): Formel für Punktschätzer (OR_{mh}) und Konfidenzintervall (KI) für eine zusammenfassende Odds Ratio als Kenngröße der Assoziation zwischen einem Expositionsfaktor und einer Krebserkrankung, die jeweils als „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ klassifiziert werden können (dichotomisch), für die Studien $i=1 \dots S$	43
Tabelle 2: In die Analyse eingeschlossene Studien nach Studientyp, Zielkrankheit(en) und Studienort	47
Tabelle 3: Charakteristiken der Veröffentlichungen, die aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden	51
Tabelle 4: Überprüfte Krebslokalisationen nach ICD-Klassifizierung	58
Tabelle 5: Charakteristiken der überprüften Kohortenstudien	68
Tabelle 6: Charakteristiken der Expositionsdaten der Kohortenstudien.....	70
Tabelle 7: Potenzielle Confounder, die in den Kohortenstudien berücksichtigt wurden.....	72
Tabelle 8: Charakteristiken der überprüften Fall-Kontroll-Studien	76

Anlage A: Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tabelle 9: Charakteristiken der Expositionsdaten der Fall-Kontroll-Studien	82
Tabelle 10: Potenzielle Confounder, die in den Fall-Kontroll-Studien berücksichtigt wurden.....	86
Tabelle 11: Charakteristiken der Totenschein-basierten Studien	94
Tabelle 12: Charakteristiken der Expositionsdaten der Totenschein-basierten Studien.....	96
Tabelle 13: Potenzielle Confounder, die in den Totenschein-basierten Studien berücksichtigt wurden.....	98
Tabelle 14: Berichtete Risikoschätzer für Krebs der Mundhöhle und des Rachens von acht Studien.....	102
Tabelle 15: Berichtete Risikoschätzer für Krebs der Speiseröhre von acht Studien	110
Tabelle 16: Berichtete Risikoschätzer für Leberkrebs von 16 Studien	118
Tabelle 17: Risikoschätzer für Bauchspeicheldrüsenkrebs von zehn Studien	126
Tabelle 18: Berichtete Risikoschätzer für Kehlkopfkrebs von sechs Studien.....	130

Tabelle 19: Berichtete Risikoschätzer für Lungenkrebs von 14 Studien	136
Tabelle 20: Berichtete Risikoschätzer für Zervixkarzinom von acht Studien	144
Tabelle 21: Berichtete Risikoschätzer für Nierenzellkarzinom von 16 Studien	148
Tabelle 22: Berichtete Risikoschätzer für Blasenkrebs von 16 Studien	160

Anlage B:

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite
Abbildung 1: Beobachtungszeiträume der berücksichtigten Kohortenstudien.....	62
Abbildung 2: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Krebs der Mundhöhle und des Rachens	101
Abbildung 3: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Krebs der Speiseröhre.....	109
Abbildung 4: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Leberkrebs	117
Abbildung 5: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Bauchspeicheldrüsenkrebs	125
Abbildung 6: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Kehlkopfkrebs	132
Abbildung 7: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Lungenkrebs	135
Abbildung 8: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Krebs des Zervix Uteri/ der weiblichen Geschlechtsorgane	143
Abbildung 9: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Nieren-(Nierenzell-)Krebs	154
Abbildung 10: Ausgewählte Risikoschätzer und Konfidenzintervalle für Blasenkrebs	159

Anlage C:

Für die Literaturrecherche verwendete Datenbanken

MEDLINE

MEDLINE ist die führende bibliografische Datenbank der National Library of Medicine (NLM), Bethesda, Maryland/USA. Die Datei MEDLINE enthält bibliografische Einträge und kurze Autorenzusammenfassungen (abstracts) von etwa 3900 biomedizinischen Zeitschriften aus ca. 70 Ländern, meist aus englischsprachigen Quellen oder mit englischen abstracts. Die Datei beinhaltet etwa 9 Millionen Datensätze, die bis auf das Jahr 1966 zurückgehen.

OLDMEDLINE

Diese Datenbank der National Library of Medicine, Bethesda, enthält über 771 287 Einträge aus dem *Cumulated Index Medicus* der Jahre 1960 bis 1965.

CANCERLIT

Literaturdatenbank auf dem Gebiet der Onkologie mit weltweiter Abdeckung. Seit 1963 ca. 1.4 Mio. Eintragungen. Seit 1983 werden alle Zitate aus MEDLINE auf dem Gebiet der Onkologie in CANCERLIT übernommen. Darüber hinaus sind weitere Zeitschriften, Konferenz-, Forschungsberichte, Bücher u.a. berücksichtigt. International Cancer Information Center, USA

NIOSHITC

Literaturdatenbank des National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), USA

TOXNET

(TOXicology Data NETwork) der National Library of Medicine, Bethesda, mit folgenden Datenbanken:

- HSDE[®] (Hazardous Substance Data Bank)
- IRIS (Integrated Risk Information System from the EPA)
- Toxline (toxicology bibliography software)

Anlage C: Für die Literaturrecherche verwendete Datenbanken

SOMED	SOMED (SOzialMEDizin) enthält Literaturhinweise aus dem gesamten Bereich der sozialen (nicht klinischen) Medizin und deren Randgebieten. Landesinstitut für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, Bielefeld
ZIGUV-Literatur*)	Literaturdatenbank des Zentralen Informationssystems der Gesetzlichen Unfallversicherung, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Sankt Augustin
CISDOC*)	Literaturdatenbank der International Labour Organisation (ILO) in Genf, Schweiz
EMBASE*)	Excerpta Medica DataBASE, Literaturdatenbank von Elsevier Science B. V., Niederlande
HSELINE*)	Literaturdatenbank der Health and Safety Executive, Großbritannien
RTECS*)	Registry of toxic effects of chemical substances, NIOSH, USA

*) Datenbanken, in denen vom Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitssicherheit – BIA zusätzlich recherchiert wurde

Anlage D: Screeninginstrument

CRITICAL REVIEW FORM
REFERENCE - Author(s).

DATE : OF REVIEW : _____

Title. _____

Journal. _____

Year of Publication: _____ Volume: _____ Issue: _____ pp . _____ Language: (1. English 2. Other)

BOOK OR BOOK SECTION

Editor(s): _____ Edition: _____ Publication Firm: _____ City: _____

PUBLICATION STATUS

COUNTRY OF STUDY

STUDY DESIGN

1. Peer Review Journal
2. Government Report
3. Abstract Only
4. Unpublished
5. Dissertation/Thesis
6. Other _____

1. North America
2. Europe
3. Other: _____

1. Retrospective /Prospective Cohort
2. Case-Control
3. Cross-sectional
4. PMR
5. Clinical Trial
6. Ecological
7. Other: _____

STUDY OBJECTIVE : (1. Clearly stated 2. Inferred 3. Not stated or inferred)

Adequate Review of the Literature? (1= Yes, 2 = No)

Study Population and Location: _____ (e.g. factory name, city,)

Study Population included in other studies? (1= Yes, 2= No) If yes, how many studies? _____

Cohort Sample Size: _____ Number of Death Certificates: _____

Case -Control Studies: Number of Cases _____ Number of Controls _____

Anlage D: Screeninginstrument

Matched Case- Control Study?: (1=Yes; 2=No)
If matched, How many controls/case? (enter number) _____

Controls were matched on what variables (check)

<input type="checkbox"/> Age group
<input type="checkbox"/> Gender
<input type="checkbox"/> Hospital
<input type="checkbox"/> Interviewer

Total Study Period from enrollment to end of follow-up (enter years): From: _____ To: _____

INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA for study participants
Minimum work period (yrs): _____ Cutoff Year for Employment _____ (e.g. before 1960)

Work Area or Other Inclusion Criteria: ? _____

Case Selection Criteria: _____ Control Selection Criteria: _____

OCCUPATION/INDUSTRY OF STUDY PARTICIPANTS : STUDY OUTCOME :

1. Dry Cleaning 2. Laundry 3. Dry Cleaning & Laundry 4. Other Industry _____	1. Mortality: (All cause, Specific Cancer) 2. Cancer Incidence 3. Other: _____
---	--

OUTCOME VERIFIED BY : (1. Death Certificate 2. Medical Records
3. Histological Confirmation 4. Other _____)

COHORT STUDIES :

% VITAL STATUS KNOWN
 % DEATH CERTIFICATES OBTAINED

CASE-CONTROL STUDIES :

CASE PARTICIPATION RATE
 CONTROL PARTICIPATION RATE

1. > 95 % 2. 90-94% 3. < 90% 4. Not Stated 5. Does Not Apply	1. > 90% 2. 80-89% 3. 70-79% 4. < 70% 5. Not Stated 6. Does Not Apply
--	--

STUDY EXPOSURE :

1. Perchloroethylene (PCE) 2. Mixed PCE & Trichloroethylene (TCE) 3. PCE & Other Mixed Solvents	4. Mixed Solvents, PCE not mentioned 5. Other : _____ 6. Not specified
---	--

EXPOSURE ASSESSMENT CLASSIFICATION : (1. Quantitative/semi quantitative 2. Qualitative)

EXPOSURE MEASURE

1. Personal IH data
2. Area IH data
3. Industry Classification
4. Job Title
5. Personal Report (interview)
6. Union Membership
7. Blood Samples
8. Usual Occupation/Industry
from death certificate
9. Other: _____

COMPARISON POPULATION

1. Internal Group (unexposed workers)
2. Other Industry Controls
3. General Population (National)
4. General Population (State)
5. General Population (Regional)
6. Hospital Controls
7. Not Defined
8. Other: _____

ANALYSIS METHODS WELL DESCRIBED? (1. YES, 2. NO) (E.G. DERIVATION OF RISK ESTIMATES)

COMMENTS: _____

WHAT WAS (WERE) THE ESTIMATE(S) OF EFFECT?

RISK ESTIMATE :

1. Relative Risk
2. Odds Ratio
3. SMRatio
4. PMRatio
5. PCMR
6. Other: _____
7. None

Anlage D: Screeninginstrument

DO THESE ESTIMATES INCLUDE: (CHECK EACH BELOW: 1. YES, 2. NO)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Point Estimate | <input type="checkbox"/> Confidence Intervals _____% |
| <input type="checkbox"/> Standard Errors | <input type="checkbox"/> p-values |
| <input type="checkbox"/> Variance | <input type="checkbox"/> Mean / Median |
| <input type="checkbox"/> Estimates of Power | <input type="checkbox"/> Other |

WHAT WAS (WERE) THE PRIMARY OUTCOME(S) OF THE ANALYSIS? (Check below 1. Yes, 2. No)

- OVERALL MORTALITY
- TOTAL CANCER MORTALITY
- TOTAL CANCER INCIDENCE

- SPECIFIC CANCER MORTALITY :
- SPECIFIC CANCER INCIDENCE:

FILL IN DATA BELOW

Outcome	No. Cases Observed	Expected	Person-Years	Point Estimate	Confidence Interval Lower Limit	Confidence Interval Upper Limit	P value
<input type="checkbox"/> Overall Mortality							
<input type="checkbox"/> Total Cancer Mortality							
<input type="checkbox"/> Total Cancer Incidence							
<input type="checkbox"/> Specific Cancer(s)							
<input type="checkbox"/> Incidence or <input type="checkbox"/> Mortality							
<input type="checkbox"/> LIVER							
<input type="checkbox"/> BLADDER							
<input type="checkbox"/> KIDNEY							
<input type="checkbox"/> RENAL							
<input type="checkbox"/> PANCREAS							
<input type="checkbox"/> CERVIX							
<input type="checkbox"/> LUNG							
<input type="checkbox"/> BREAST							
<input type="checkbox"/> BRAIN							
<input type="checkbox"/> PROSTATE							
<input type="checkbox"/> ESOPHAGUS							
<input type="checkbox"/> LYMPHATIC / HEMATOPOIETIC							
<input type="checkbox"/> CHD							
<input type="checkbox"/> OTHER							

Anlage D: Screeninginstrument

POTENTIAL CONFOUNDERS MEASURED : (CHECK EACH BELOW : 1.YES, 2.NO)

<input type="checkbox"/> Age	<input type="checkbox"/> Smoking
<input type="checkbox"/> Gender	<input type="checkbox"/> Alcohol Consumption
<input type="checkbox"/> Body Mass Index (Quetelex Index)	<input type="checkbox"/> Education
<input type="checkbox"/> Race	<input type="checkbox"/> Other _____

DISCUSSION SECTION

(CONSIDER THE FOLLOWING : WERE THE METHODS AND ALTERNATE EXPLANATION OF RESULTS ADEQUATELY ADDRESSED; WAS THERE DISCUSSION OF OTHER STUDIES?)

POTENTIAL FOR BIAS:

Selection Bias Information Bias

1. Unlikely
2. Possible
3. Likely

(DUE TO)

MISCLASSIFICATION OF CASES

MISCLASSIFICATION OF EXPOSED/NOT EXPOSED

APPROPRIATE USE OF CONTROL GROUP

CODING OF MORTALITY – UNDERLYING/NON-CONTRIBUTING CAUSES?

LOST TO FOLLOW-UP OUTCOMES

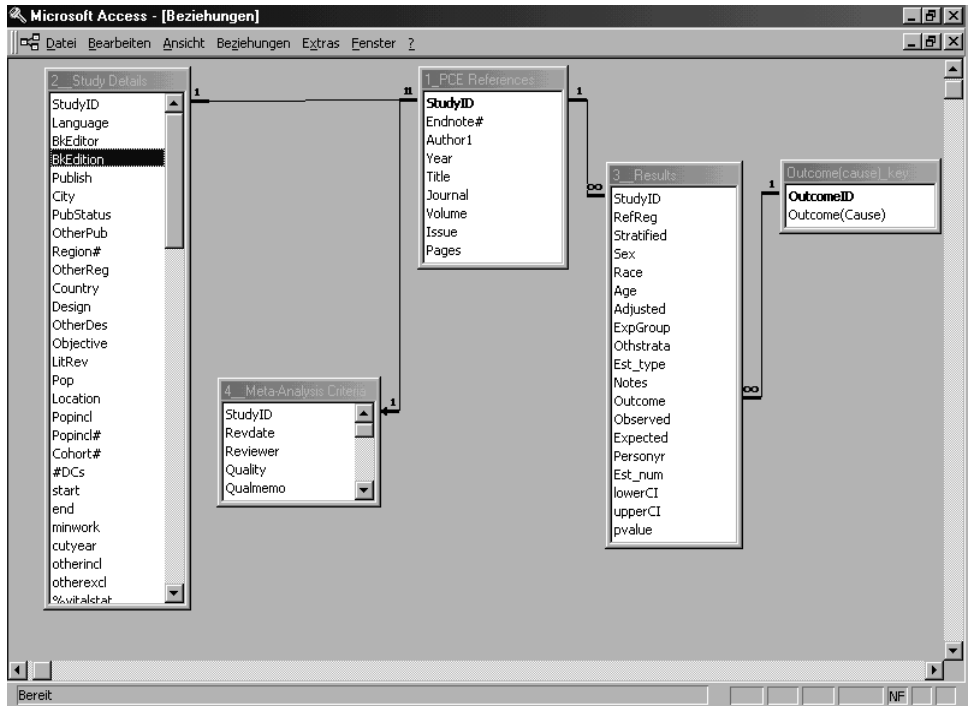
OVERALL STUDY QUALITY ASSESSMENT (1. VERY GOOD/GOOD 2. FAIR 3. POOR)

(CONSIDER STUDY DESIGN, STUDY SIZE, EXPOSURE ASSESSMENT, PARTICIPATION/FOLLOW UP, OUTCOME, AND OTHER PARAMETERS)

APPROPRIATE FOR META-ANALYSIS? : (1. YES, 2. NO)

ADDITIONAL INFORMATION REQUIRED : _____

Anlage E: Struktur der Datenbank



Anlage F:
Ergänzende Expositionsinformationen
der Textil- und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft
und der Verwaltungsgemeinschaft Maschinenbau-
und Metall-Berufsgenossenschaft und
Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft



Textil und Bekleidungs-Berufsgenossenschaft
86153 Augsburg, Oblatterwallstraße 18

Ihr Zeichen:
Ihr Schreiben vom:
Unser Zeichen: Dok.-Nr. 637.141.27
(bitte stets angeben) Dr. Hoff-jha
Ihr Ansprechpartner: Herr Dr. Hoffmann

Telefon: 0821/3159-297
Telefax: 0821/3159-440

Datum: 06.07.2000

Tetrachlorethen und Krebs

Exposition gegen Perchlorethylen in Chemischreinigungsbetrieben

Das chemisch Reinigen von Textilien erfolgt mit Hilfe von organischen Lösungsmitteln (im Gegensatz zum Waschen, bei dem wässrige Lösungen von waschaktiven Substanzen verwendet werden). In Deutschland wird hauptsächlich Perchlorethylen als Lösemittel in Chemischreinigungsmaschinen verwendet, daneben kamen früher auch FCKW und in geringerem Umfang weitere CKW und CKW-freie Lösungsmittel zum Einsatz. Seit Beginn der 90iger Jahre werden in Deutschland in zunehmendem Maße Kohlenwasserstofflösungsmittel (Isoparaffine im Bereich C_{10} - C_{12} , sog. KWL) verwendet.

Der Tätigkeitsablauf in einem Ladenbetrieb ist i.a. folgender: Annahme der Ware, Sortieren, Fleckentfernung vor oder nach der Reinigung (Vor- bzw. Nachdetachur), Reinigung der Ware in der Chemischreinigungsmaschine, Bügeln und Abgabe der Ware. Die höchste Exposition gegenüber dem Lösungsmittel besteht bei Tätigkeiten im Bereich der Chemischreinigungsmaschine, die Exposition an anlagenferneren Arbeitsplätzen (beispielsweise Bügelarbeitsplatz) ist erfahrungsgemäß niedriger. Die Höhe der Exposition ist von vielen Faktoren abhängig (Raumgröße, Lüftung und Absaugung, Zustand der Maschine (z. B. undichte Stellen), Anzahl und Beschaffenheit der gereinigten Kleidung usw.).

Mit der Neufassung der 2. BImSchV vom 10.12.1990 wurden die technischen und organisatorischen Anforderungen an den Betrieb von Chemischreinigungsanlagen mit Perchlorethylen erheblich verschärft; dies erforderte in den meisten Fällen die Beschaffung einer neuen Maschine. Die Perkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz sind seither deutlich zurückgegangen.

Dr. Siegfried Hoffmann

Präventionsabteilung
Fachstelle "Gefährliche Arbeitsstoffe"



Verwaltungsgemeinschaft
Maschinenbau- und Metall-
Berufsgenossenschaft
und
Hütten- und Walzwerks-
Berufsgenossenschaft

Verwaltungsgemeinschaft Maschinenbau- und Metall-Berufsgenossenschaft
und Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft
Postfach 10 19 12 - 33519 Bielefeld

Ihr Zeichen:
Ihr Schreiben vom:
Unser Zeichen: FgA 630
(bitte stets angeben) Wa/Hm
Ihr Ansprechpartner: Herr Dr. Walberg

Telefon: (05 21) 9 67 04 - 70

Telefax: (05 21) 9 67 04 - 99

Datum: 23. Februar 2000

Forschungsprojekt "Perchloroethylen und Krebs"
Beitrag: Metallreinigung

Einsatz von Perchloroethylen in der Metallindustrie

Auf dem Gebiet der Metallreinigung und -entfettung waren Chlorkohlenwasserstoffe (CKW) wie Perchloroethylen in der Vergangenheit die "Mittel der Wahl". Da CKW einen hohen Dampfdruck haben, d.h. leichtflüchtig sind, ermöglichen sie rasches Reinigen und rückstandsfreies Abtrocknen der Metalloberfläche, was unter ökonomischen Gesichtspunkten z. B. für eine nachfolgende Oberflächenveredelung (Lackieren, Eloxieren) von Bedeutung war.

Die hervorragenden Lösungseigenschaften für Öle und Fette, das ausgezeichnete Verdunstungsverhalten und die Unbrennbarkeit führten dazu, dass in der Vergangenheit bis zu 30.000 t Per/Jahr in Deutschland (West) in der Metallentfettung eingesetzt wurden.

Mit Inkrafttreten der 2. BImSchV von 1990, der HKW-Abfallverordnung (Recycling) sowie durch Prozess- und Verfahrensoptimierung ging der Per-Verbrauch in der Metallindustrie stark zurück; Per wird aber auch heute noch für spezielle Reinigungszwecke in geschlossenen Anlagen angewendet.

Anwendungsgebiete früher (fast in jedem Metallbetrieb vorhanden):

- Offene Anwendung mit Lappen, Pinsel, Sprühgeräten (Kaltreinigung, ohne Absaugung)
- Kaltreinigung im Becken mit/ohne Absaugung (Heißtauchen/Sprühen/Ultraschall) mit und ohne Deckel

Obemtorwall 13/14 - 33602 Bielefeld - Telefon (0521) 96704-70 - Telefax (0521) 96704-99

- So genannte Sicherheitskaltreiniger, d.h. KWL-Gemische, denen zur Flammpunktunterdrückung Per oder Tri in bestimmten Prozentsätzen zugesetzt wird. Häufig eingesetzt in Kleinteile-Waschtischen, z.B. Kfz-Betriebe, Werkzeugreinigung und -reparatur, Maschinenreinigung.
- Dampffettungsanlagen,
- Befettungsanlagen zum Auftragen von Korrosionsschutzmittel/Ölen und Wachsen (gelöst in Per)
- Bestandteil von Lacklösemitteln, Tauchlacken und Verdünnern
- Lösungsmittelbestandteile in Aerosoldosen (Bremsreiniger, Schweißsprays)
- Lösungsmittel von Polyurethan-Montageschäume

Aufgrund des in früheren Jahren weit verbreiteten Einsatzes von Per kam auch eine größere Anzahl von Berufsgruppen/Berufen mit Per in Kontakt. Hier sind insbesondere zu nennen:

- Metallarbeiter im Bereich der Zerspanung
- Schlosser (Bau-, Blech-, Maschinen-, Stahlbau)
- Werkzeugmacher
- Lackierer
- Kfz-Mechaniker
- Bedienungspersonal von Per-Anlagen

Anwendungsgebiete von Per heute:

Heute sind nur noch geschlossene Anlagen bzw. Dampffettungsanlagen bekannt, z. B. Reinigung von Kleinteilen (Möbelzierbeschläge, Gewindebuchsen) mit engen Spalten, Poren oder Bohrungen, die im Dampfraum in Körben ständig gedreht werden.

Seit 1990 findet - bis auf das Wartungspersonal für die allseits geschlossenen Anlagen bzw. Dampffettungsanlagen -, kein Umgang mehr im Bereich der Metallindustrie statt.

Dr. Walberg, Dipl.-Chem.
 Fachstelle "Gefährliche Arbeitsstoffe"