

Exposition-Risiko-Beziehung für 1,3-Butadien (Butadien, BD) (CAS-Nr. 106-99-0)

1 Einleitung

1,3-Butadien ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$; CAS-Nr. 106-99-0) ist in der EU in die Kanzerogenitätskategorie 1 eingestuft (Einstufung Kanzerogenität und Mutagenität in Anhang I RL 67/548/EWG: Carc.Cat.1; R45; Muta.Cat.2; R46). Auch die MAK-Kommission hat Butadien als humankanzerogen bewertet (GREIM, 1998). IARC (1999) hat Butadien in die Gruppe 2A (*probably carcinogenic to humans*) eingeteilt. US EPA (2002a,b) bewertet 1,3-Butadien als krebserzeugend beim Menschen nach Inhalation: „1,3-Butadiene is carcinogenic to humans by inhalation“. Bis zum Jahr 2004 betrug die Technische Richtkonzentration (TRK) für den Bereich der Aufarbeitung nach Polymerisation und die Verladung 34 mg/m^3 (15 ppm), im übrigen 11 mg/m^3 (5 ppm). Seit dem Abschluss der jüngsten MAK-Begründung (GREIM, 1998) sind weitere Publikationen über epidemiologische Daten erschienen. Das Scientific Committee on Occupational Exposure Limits hat festgestellt, dass 1,3-Butadien (BD) als Humankanzerogen behandelt werden sollte, das über einen gentoxischen Mechanismus wirksam wird (SCOEL, 2003). Dementsprechend hat SCOEL (2003) auf der Grundlage der bis zu den Jahren 2001/2002 vorliegenden epidemiologischen Daten Expositions-Risikobeziehungen abgeleitet und beispielhaft Berechnungen insbesondere des expositionsbedingten Leukämierisikos für eine 40jährige Arbeitsplatzexposition in Höhe von 1 ppm BD angegeben. Bis zum Jahr 2007 sind weitere Arbeiten zur Epidemiologie hinzugekommen. Für das vorliegende Papier hat der AK CM eine Expositions-Risikobeziehung unter Würdigung der jüngsten epidemiologischen Information abgeleitet. Dabei sind auch die MAK-Begründung (GREIM, 1998) und die SCOEL-Empfehlung berücksichtigt.

2 Übersicht über die Epidemiologie zur Frage der Kanzerogenität von 1,3-Butadien

Die epidemiologische Literatur zu 1,3-Butadien ist relativ umfangreich. Der jeweils aktuelle Stand des Follow-up bestimmter Kohorten wurde zu mehreren Zeitpunkten veröffentlicht. Für die quantitative Risikoabschätzung (QRA) ist derzeit der Stand einer größeren nordamerikanischen Kohorte von Beschäftigten in der Produktion von Kunstgummi (*Styrene-Butadiene-Rubber*, SBR) von Interesse. Ergebnisse dieser Studie wurden unter anderem von MACALUSO et al. (1996), DELZELL et al. (2001), GRAFF et al. (2005), SATHIAKUMAR et al. (2005), CHENG et al. (2007) sowie SIELKEN et al. (2007) veröffentlicht. Für diese Kohorte bestehen detaillierte Expositionsermittlungen mit Absolutangaben von Butadienkonzentrationen und kumulativen Expositionen. Daten aus dieser Studie wurden bereits international für quantitative Risikoabschätzungen benutzt (STAYNER et al., 2000; US EPA, 2002a; SCOEL, 2003).

Daneben wurden epidemiologische Studien in der Produktion des Butadien-Monomers durchgeführt. Für diese Studien werden keine Absolutangaben zur Exposition (d.h. ppm oder mg/m^3) veröffentlicht, sie können somit nicht für die

Aufstellung von Expositions-Risikobeziehungen genutzt werden. Der aktuelle Stand der größten „Monomer“-Kohorte, einer Kohorte von Beschäftigten in einer Butadienfabrik in Texas, ist bei DIVINE und HARTMAN (2001) beschrieben. Weitere kleinere Kohorten weisen sehr geringe Fallzahlen auf (COWLES et al., 1994; WARD et al., 1995; TSAI et al., 2001). Bei einem qualitativen Vergleich der Ergebnisse in den beiden Produktionsbereichen - Kunstgummi versus Butadienmonomer - geht es insbesondere um die Frage, welche Krebslokalisationen betroffen sind (ACQUAVELLA und LEONARD, 2001). In der Kunstgummiproduktion fällt vor allem die Erhöhung der Leukämiemortalität auf, diese findet sich in einer gleichermaßen deutlichen Form in der Butadienproduktion nicht. Dort ist dagegen die Mortalität anderer bösartiger Neubildungen der lymphatischen bzw. hämatopoetischen Gewebe zu einem gewissen Grade erhöht (*lymphohematopoietic cancers* = LHC). LANDRIGAN (1993) und GREIM (1998) sprechen mögliche diagnostische Unschärfen bei der Zuordnung mancher Untergruppen von LHC in den ICD-Schlüssel an. Demnach sind Überlappungen von chronisch lymphatischen Leukämien zu Lymphosarkomen möglich. Ein detaillierter Vergleich der Studien in der Kunstgummi- und Monomerproduktion ist auch bei ROLLER et al. (2006) beschrieben.

3 Expositions-Risikobeziehungen für 1,3-Butadien anhand der Studien in der nordamerikanischen Kunstgummi-Produktion

Die Tabellen 1 und 2 sowie die Abbildungen 1 bis 3 zeigen Daten der Studien von GRAFF et al. (2005) und CHENG et al. (2007). Bei diesen Publikationen handelt es sich um Aktualisierungen der Untersuchungen von MACALUSO et al. (1996) und DELZELL et al. (2001). Eine ausführlichere Darstellung des aktualisierten Follow-up, einschließlich externer und interner Analysen und einer detaillierten Beschreibung der Studienmethodik, findet sich bei DELZELL et al. (2006).

Bedeutsam bei GRAFF et al. (2005) und DELZELL et al. (2006) ist, dass in diesen Publikationen die Job-Exposure-Matrix (JEM) gegenüber vorausgegangenen Auswertungen aktualisiert und durch zusätzliche Jobtasks und Informationen aus Expertengesprächen (mit jeweils einem Industrie-Hygieniker sowie chemischem Ingenieur und einer Gruppe von Ingenieuren aus einer der untersuchten Fabriken) ergänzt wurde. Das Vorgehen bei der Modifikation der JEM wurde gesondert in einer Publikation dargestellt (MACALUSO et al., 2004). Nach Meinung der Autoren ist insgesamt von einer besseren Expositionseinschätzung auszugehen als bei den früheren Veröffentlichungen. Teilweise fallen die Einschätzungen der Expositionen jedoch deutlich höher aus als in der Originalpublikation (bis um das ca. 5-fache) (vgl. MACALUSO et al., 2004, Table VII). Vor dem Hintergrund des verlängerten Follow-ups und der verbesserten JEM bei GRAFF et al. (2005) ist diese Publikation als die relevante Auswertung dieser Kohorte anzusehen und bevorzugt in der Expositionsabschätzung zu berücksichtigen. Hinzu kommt, dass 31 „Doppler“ (Personen, die fälschlich mit zwei separaten Einträgen erfasst wurden) in der aktuellen Analyse wieder kombiniert wurden. 8 Männer, die unter einem Jahr in einer der Fabriken gearbeitet hatten, und eine später als Frau identifizierte Studienteilnehmerin aus der Originalkohorte erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden deshalb aus der aktualisierten Analyse ausgeschlossen (DELZELL et al., 2006).

Ein weiterer kürzlich veröffentlichter Artikel aus dieser Kohorte (CHENG et al., 2007) bezieht sich auf Arbeiter aus 6 Fabriken. Die Autoren berechneten Hazard-Rate Ratios mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression anstelle der von GRAFF et al. (2005) verwandten Poisson-Regression. Ein Argument für die Verwendung einer Cox-Regression ist die Berechnung einer Penalized Spline Regression, welche eine kontinuierliche Darstellung der Expositions-Wirkungs-Beziehung über die gesamte Spannweite der BD ppm-Jahre ermöglicht. Hazard Ratios sollen laut Einschätzung der Autoren darüber hinaus weniger anfällig für Korrelationen zwischen einzelnen Expositionsvariablen sein.

Die Publikation von SATHIAKUMAR et al. (2005) bezieht sich ebenfalls auf diese Arbeiter, befasst sich aber nicht mit quantitativen Expositions-Risikobeziehungen. In den Arbeiten von DELZELL et al. (2001), GRAFF et al. (2005) sowie CHENG et al. (2007) sind relativ umfangreich Expositions-Risikobeziehungen beschrieben, die in mehreren Varianten analysiert wurden. Die Tab. 1-2 sowie die Abb. 1-4 beschränken sich auf die Varianten, die für die quantitative Risikoabschätzung (QRA) am aussagekräftigsten erscheinen. Wesentlich ist, dass die Autoren dieser Publikationen zu dem Schluss kommen, dass zwischen dem Leukämierisiko und der kumulativen Butadien-Exposition ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Tab. 1: Relative Rate der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Kategorie der Butadien-Exposition nach der Studie von GRAFF et al. (2005).

Kum. Exposition, 1,3-Butadien (BD) [ppm-J]		Langzeit- Mittelwert, 35 Jahre ^a [ppm]	Personen- jahre	Leukämiemortalität		
Bereich	Klassen- mitte ^a			Beob- achtet	RR(1) ^b (95%-VB)	RR(2) ^c (95%-VB)
0	0	0	116471	10	1 (Bezugskat.)	1 (Bezugskat.)
> 0 - < 33,7	16,85	0,48	154443	17	1,4 (0,7-3,1)	1,4 (0,5-3,9)
33,7 - < 184,7	109,2	3,12	144109	18	1,2 (0,6-2,7)	0,9 (0,3-2,6)
184,7 - < 425	304,9	8,71	49411	18	2,9 (1,4-6,4)	2,1 (0,7-6,2)
≥ 425,0	600	17,1	35741	18	3,7 (1,7-8,0)	3,0 (1,0-9,2)

^a Klassenmitte aus den angegebenen Klassengrenzen der kumulativen Exposition berechnet, Wert für oberste Kategorie abgeschätzt

^b Relative Rate gemäß Poisson-Regression, multivariates Modell mit den Variablen Alter, Zeit seit Beschäftigungsbeginn und Butadienexposition (VB = Vertrauensbereich)

^c Relative Rate gemäß Poisson-Regression, multivariates Modell mit den Variablen Alter, Zeit seit Beschäftigungsbeginn, Butadienexposition, Styrolexposition und DMDTC-Exposition (Natriumdimethyldithiocarbamat)

Tab. 2: Relative Rate der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Kategorie der Butadien-Exposition nach der Studie von CHENG et al. (2007).

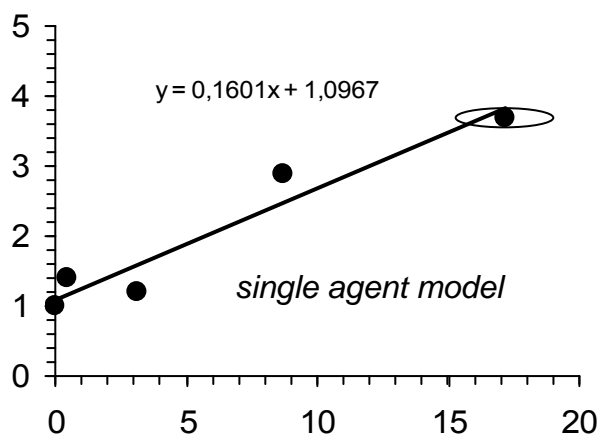
Kum. Exposition, 1,3-Butadien (BD) [ppm-J]		Langzeit- Mittelwert, 35 Jahre ^b [ppm]	Leukämiemortalität	
Bereich	Mittelwert ^a		Beobachtet	RR ^c (95%-VB)
0	0	0	10	1 (Bezugskategorie)
> 0 - < 12,1	4,82	0,14	7	1,13 (0,43 - 2,98)
12,1 - < 22,9	17,20	0,49	7	2,12 (0,81 - 5,56)
22,9 - < 38,8	30,52	0,87	7	2,03 (0,77 - 5,34)
38,8 - < 78,1	56,88	1,6	7	1,22 (0,47 - 3,22)
78,1 - < 184,6	124,02	3,5	7	0,94 (0,36 - 2,46)
184,6 - < 251,1	215,34	6,2	7	2,96 (1,13 - 7,79)
251,1 - < 318,5	282,31	8,1	7	4,00 (1,52 - 10,51)
318,5 - < 450,9	374,93	10,7	7	3,37 (1,28 - 8,86)
450,9 - < 829,6	606,37	17,3	7	2,94 (1,12 - 7,73)
≥ 829,6	1852,59	52,9	8	3,84 (1,51 - 9,76)

^a Mean exposure wie bei CHENG et al. (2007) angegeben

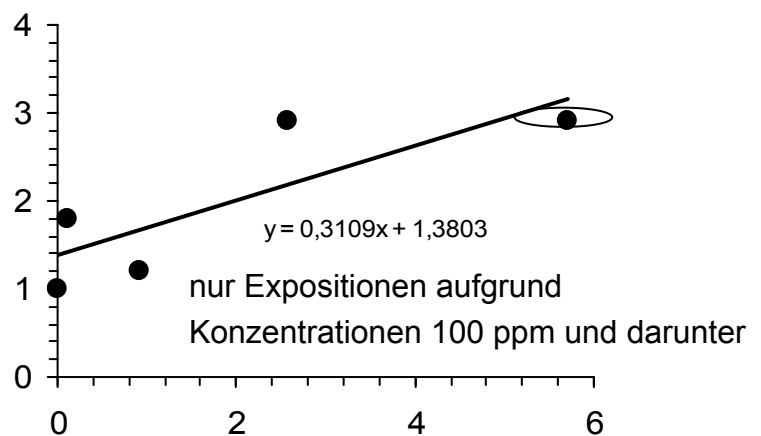
^b Mittelwert der kumulativen Exposition je Kategorie geteilt durch 35 Jahre

^c Rate Ratio gemäß Cox-Regression ohne Berücksichtigung von Kovariablen wie Geburtsjahr, Rasse, Fabrik und DMDTC-Exposition (VB = Vertrauensbereich)

RR Leukämie (GRAFF et al., 2005)



RR Leukämie (GRAFF et al., 2005)



Butadien-Exposition, Kunstgummiproduktion [ppm], Langzeit-Mittelwert, 35 Jahre

Abb. 1 Relative Raten (RR) der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Butadien-Exposition, umgerechnet auf mittlere Konzentration über 35 Jahre, nach Daten der Studie von GRAFF et al. (2005). Die eingezeichneten Geraden wurden von uns mit linearer Regression berechnet. Durch Ellipsen ist angedeutet, dass die Angabe eines mittleren Expositionswerts für die oberste - nach oben offene - Kategorie mit Unsicherheiten behaftet ist.

CHENG et al. (2007) spielen verschiedene Expositionsmodelle durch, deren Ergebnisse sich zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. Dabei wurde die BD-Exposition unter drei Szenarien untersucht: (1) kumulierte BD-ppm-Jahre; (2) BD-Peaks >100 ppm und (3) die durchschnittliche Expositionsintensität gegenüber BD [ppm]. Diese drei Expositionsmaße wurden jeweils unterteilt in Dezile der BD-Exposition, als kumulierte untransformierte und als kumulative log-transformierte BD-Variable ausgewertet. Insgesamt wurden höhere Risiken für die Analysen nach Dezilen der untransformierten BD-Variable gefunden. In letzterer Analyse ist der Einfluss von extremen Expositionswerten, welche die Steigung der Regressionsgerade verstärken können besonders hoch. Eine log-Transformation kann den Einfluss von extremen Expositionswerten reduzieren.

Den beobachteten Unterschieden zwischen den Analysen mit kategorialer bzw. kontinuierlicher Expositionsvariable könnte eine Misklassifikation vor allem in den oberen Expositions-kategorien zugrunde liegen, welche die Expositions-Wirkungs-Beziehungen in den oberen Expositions-kategorien verzerrt. In der Tat legen Auswertungen zur Validierung der Expositions-klassifikation in der Kohorte eine erhöhte Misklassifikation vor allem in diesen Expositions-kategorien nahe (SATHIAKUMAR et al., 2007). Da eine Misklassifikation über die gesamte Expositionsspannweite jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, weisen CHENG et al. (2007) den untransformierten Expositionsvariablen die größte Aussagekraft zu.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Zusammenhänge zwischen kumulativer BD-Exposition und relativem Risiko für Leukämie gemäß verschiedenen Analysen von CHENG et al. (2007) graphisch. Abb. 2 enthält als weiße Datenpunkte die RR-Werte, die bei CHENG et al. (2007) für die Dezile der kumulativen BD-Exposition berechnet wurden. Zum Vergleich sind auch die entsprechenden Werte gemäß der Arbeit von GRAFF et al. (2005) eingetragen, wobei dort nach weniger Expositions-kategorien unterschieden wurde (für die nach oben offene höchste Kategorie von GRAFF et al., 2005, ist in Abb. 2 kein Punkt eingetragen). Diese RR-Werte nach CHENG et al. (2007) und GRAFF et al. (2005) stimmen sehr gut überein.

Die Punkte in Abb. 2 und die gebrochen eingezeichnete Gerade (mit linearer Regression angepasst an die Daten von CHENG et al., 2007, ohne oberste Expositions-kategorie) legen es nahe, dass eine kumulative Exposition von 200 ppm-Jahren mit einer Risikoverdopplung (relatives Risiko von 2) und eine kumulative Exposition von 400 ppm-Jahren mit einem relativen Risiko von 3 assoziiert ist. Gemäß Tab. 2 sind in allen fünf Expositions-kategorien mit einem Mittelwert größer als 200 ppm-Jahre die RR-Werte größer als 2,9 und statistisch signifikant erhöht. Für die Berechnung einer Ausgleichsgeraden erscheinen dabei vor allem die Daten bis zur kumulativen Exposition von 600 ppm-Jahren beachtenswert. Als mittlere kumulative Expositionen der Beschäftigten ohne Leukämie bzw. der Leukämiefälle werden bei CHENG et al. (2007) Werte von rund 200 bzw. 400 ppm-Jahren genannt, die Mediane liegen bei 55 bzw. 185 ppm-Jahren. Der RR-Wert für die höchste Kategorie mit ihrem Mittelwert von 1853 ppm-Jahren erscheint dabei aus folgendem Grund wenig aussagefähig. CHENG et al. (2007) beziffern das 95. Perzentil der kumulativen Exposition mit 1123 ppm-Jahren und schreiben dazu: *“Above these exposure levels, data were sparse (there were only four leukemia decedents), and exposure–response trends were erratic”*.

In Abb. 2 sind als Kurven außerdem die Ergebnisse von zwei stetigen Modellen von CHENG et al. (2007) eingetragen. Die beiden Kurven verlaufen sehr unterschiedlich und beide in großem Abstand zu den „Datenpunkten“, d.h. zu den RR-Schätzungen in den Kategorien. Die Abb. 3 ist eine Art von Ausschnittvergrößerung von Abb. 2 und zeigt, dass eine der Kurven sogar außerhalb des Vertrauensbereichs einiger Punkte verläuft. Bei der Beurteilung dieses Phänomens scheinen die mathematischen Eigenschaften dieser stetigen Modellfunktion von Bedeutung, eine Exponentialfunktion, die nur *einen* Parameter besitzt und daher hinsichtlich der Fähigkeit, unterschiedliche Dosis-Wirkungsverläufe zu modellieren, eingeschränkt ist. Dies führt auch dazu, dass das Modell je nach Transformierung der Expositionsvariablen - d.h. untransformiert oder zum Beispiel log-transformiert - wesentlich anders verläuft.

Die Abb. 3 zeigt, dass die an die kategoriellen Daten angepasste Gerade im für heutige Arbeitsplätze relevanten Expositionsbereich, d.h. unterhalb von 100 ppm-Jahren (2,5 ppm, 40 Jahre), zwischen den beiden stetigen Modellen liegt. Wegen der Abhängigkeiten des Verlaufs der stetigen Modelle von der Transformation der Expositionsvariablen und der entsprechenden Unsicherheiten erachten wir die für die einzelnen Expositions-kategorien berechneten - zwischen den Publikationen gut übereinstimmenden - RR-Werte als aussagekräftiger. Dafür spricht auch folgende Überlegung: Mit dem stetigen Modell mit untransformierter Expositionsvariablen ergibt sich für die zweithöchste der 10 Expositions-kategorien (606 ppm-Jahre) ein RR-Wert von lediglich 1,2. Nach CHENG et al. (2007) lagen 95 % der kumulativen Expositionen unterhalb von rund 1100 ppm-Jahren (s.o.); für dieses 95. Perzentil ergibt das stetige Modell lediglich ein RR von 1,4 ($RR = e^{0,0029 \cdot 1123} = 1,4$). Für eine Risikoverdoppelung wären nach dem Modell 2390 ppm-Jahre notwendig, das heißt, zum Beispiel ein Langzeit-Mittelwert von mehr als 100 ppm, ausgeschöpft über 20 Jahre. Dies steht in einem so offenkundigen Gegensatz zu der Feststellung, dass in allen fünf Expositions-kategorien mit einem Mittelwert größer als 200 ppm-Jahre die RR-Werte größer als 2,9 und statistisch signifikant erhöht sind, dass die stetigen Modelle hier zu stark durch ihre mathematischen Eigenschaften bestimmt und für die quantitative Risikoabschätzung nicht geeignet erscheinen.

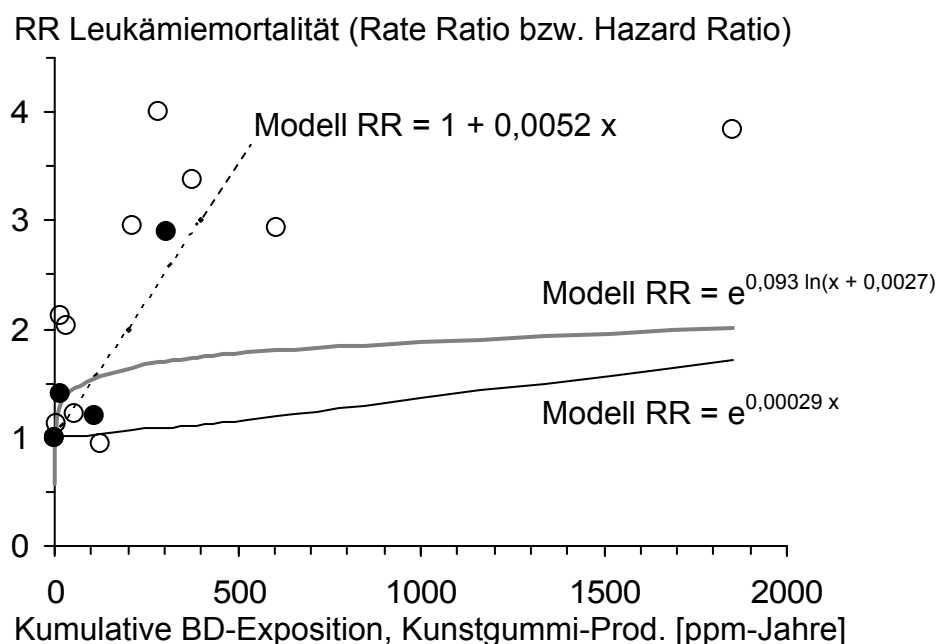


Abb. 2 Relative Raten (RR) der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Butadien-Exposition nach Daten der Studien von CHENG et al. (2007; offene Kreise, durchgezogene Kurven) sowie GRAFF et al. (2005; schwarze Punkte). Die gebrochen eingezeichnete Gerade zeigt eine mittels linearer Regression an die Daten von CHENG et al. (2007) angepasste Gerade (ohne höchste Expositions-kategorie; s. Text).

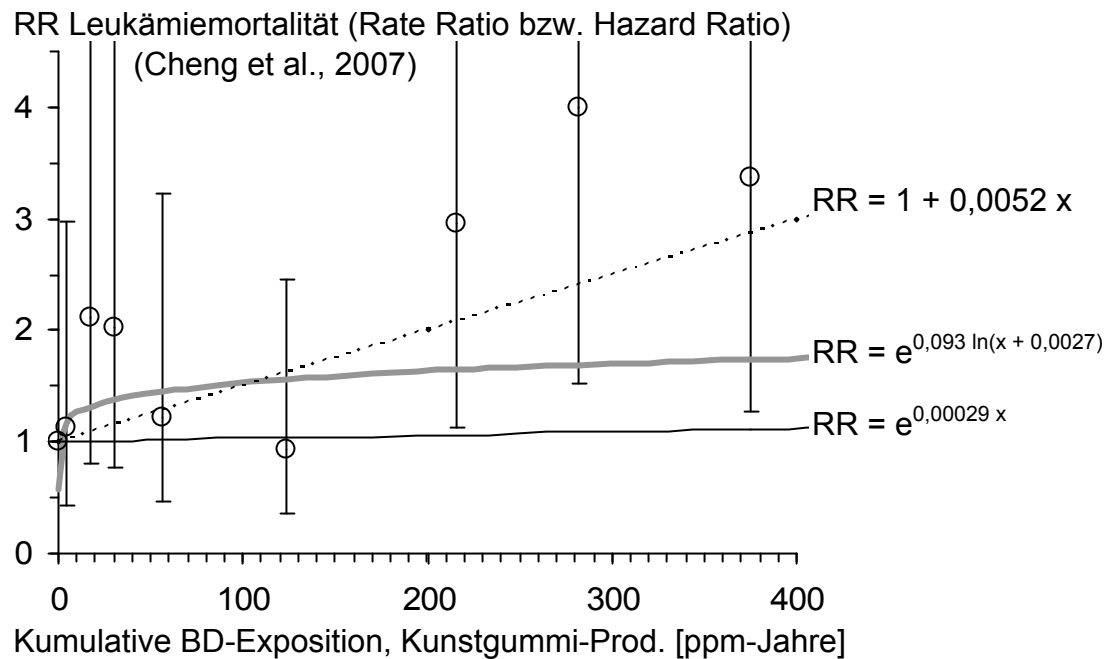


Abb. 3 Relative Raten (RR) der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Butadien-Exposition nach Daten der Studie von CHENG et al. (2007), Ausschnittvergrößerung: nur Expositions-bereich bis zu 400 ppm-Jahren; Fehlerbalken: 95%-Vertrauensbereiche.

In den Arbeiten von DELZELL et al. (2001), GRAFF et al. (2005) und CHENG et al. (2007) wird relativ ausführlich die Frage eines möglichen Confounding durch andere Arbeitsstoffe diskutiert, darunter Styrol. Ein gewichtiges Argument dagegen, die Styrolexposition hier als ursächlich für die zusätzlichen Leukämiefälle zu betrachten, ist aber die relativ geringe Expositionshöhe, deutlich niedriger als beim Butadien. Damit müsste Styrol eine höhere leukämogene Potenz als Butadien besitzen, dafür gibt es keine empirische Grundlage in anderen Daten. Nach DFG (2006) ist das Krebsrisiko des Menschen auch bei längerdauernder Exposition gegenüber 20 ppm Styrol am Arbeitsplatz (MAK-Wert) nicht nennenswert. NEUMANN et al. (1997a,b) beziffern das zusätzliche Krebsrisiko durch eine 40jährige Styrolexposition am Arbeitsplatz (8 h/d, 5 d/Wo., 48 Wo./J.) in Höhe von 20 ppm mit $1,7$ bis $7,5 \times 10^{-5}$. Damit lassen sich die erhöhten Risiken der vorliegenden Studien nicht erklären: die Grenze zur obersten Styrol-Expositionskategorie bei GRAFF et al. (2005) beträgt z.B. 61,1 ppm-Jahre, entsprechend einer 35jährigen Exposition gegenüber nur 1,7 ppm Styrol. Es kann nicht bei einem MAK-Wert in Höhe von 20 ppm ein nicht-nennenswertes Risiko durch Styrol bestehen (maximal $7,5 \times 10^{-5}$) und gleichzeitig durch einen Langzeit-Mittelwert in Höhe von nur 1,7 ppm ein epidemiologisch signifikant erhöhtes Leukämierisiko ($RR > 2$) erklärt werden. CHENG et al. (2007)

haben ihre Regressionsanalysen im Gegensatz zu GRAFF et al. (2005) oder DELZELL et al. (2001) von vornherein ohne Adjustierung für Styrol durchgeführt.

GRAFF et al. (2005) und CHENG et al. (2007) untersuchten außerdem, ob sich die Ergebnisse unterschieden, wenn eine Latenz der Exposition in der Analyse berücksichtigt wurde. Die Ergebnisse von CHENG et al. (2007) verdeutlichen, dass die Berücksichtigung von 5-, 10-, 15- und 20-Jahres-Expositions-latenzen im Vergleich zur Analyse ohne Berücksichtigung einer Latenzperiode keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

Anhand der Abbildungen 1-3, d.h. anhand der in den Studien gefundenen Expositions-Risikobeziehungen, ist es nicht möglich, eine klare Aussage über einen bestimmten, von einer Linearität abweichenden Kurvenverlauf zu machen. Dies ist keine Besonderheit der Daten zu Butadien. Es ist die Regel, dass anhand epidemiologischer Untersuchungen über mögliche Zusammenhänge von Chemikalienexpositionen und Krebsrisiken keine eindeutigen Aussagen über bestimmte Kurvenverläufe der Expositions-Risikobeziehungen im Bereich unterhalb eines Lebenszeitrisikos von 1 % gemacht werden können (ROLLER et al., 2006). Die Steigungskoeffizienten der Geraden in den Abb. 1-3 sprechen für die Zuordnung eines relativen Risikos von 2 zu einer kumulativen Exposition von rund 200 ppm-Jahren bzw. zu einem Langzeit-Mittelwert von 5 ppm über einen Zeitraum von 35 bis 40 Jahren. Bei GRAFF et al. (2005) ist auch die Expositions-Risikobeziehung aufgrund nur von Expositionen kleiner gleich 100 ppm angegeben. Der Steigungskoeffizient ist dort mit 0,31 pro ppm gemäß Abb. 1 größer als bei Berücksichtigung aller Expositionswerte. Dies spricht gegen eine besondere Bedeutung von Expositionsspitzen größer als 100 ppm.

Tab. 3: Mortalität an bösartigen Neubildungen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes insgesamt (ICD/9-Ziffern 200-208) sowie an Leukämie (ICD/9-Ziffern 204-208) der männlichen Allgemeinbevölkerung in den USA in den Jahren 1980 und 1990 (nach Daten aus WHO, 2003).

Jahr	Mortalität in den USA (Männer; nach WHO, 2003)		
	Alle Ursachen	Bösartige Neubildungen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes (in Klammern Anteil an allen Ursachen)	
		ICD/9 200-208	ICD/9 204-208 (Leukämie)
1980	1.075.078	20.341 (1,89 %)	9.193 (0,86 %)
1990	1.113.417	25.504 (2,29 %)	10.192 (0,92 %)

Die Tab. 3 zeigt Daten zur Leukämiemortalität in den USA. Für die QRA für Leukämie kann anhand der Daten von Tab. 3 sowie der Leukämieraten anderer Länder ein Wert in Höhe von 1 % für das absolute Lebenszeit-Risiko nicht-exponierter Männer angesetzt werden. Damit ist eine Umrechnung von den Steigungskoeffizienten des relativen Risikos möglich. Gemäß Abb. 1 ergibt sich eine Spanne von 0,16 bis 0,31 % pro ppm BD. Anders ausgedrückt: Risiko 1,6 zu 1000 bis 3,1 zu 1000 nach 35jähriger Arbeitsplatzexposition unter Ausschöpfung eines Grenzwerts von 1 ppm.

Diese Abschätzung stimmt gut mit anderen quantitativen Risikoabschätzungen überein. Daten der von DELZELL et al. (1996) veröffentlichten Kohortenstudie in der Kunstgummiproduktion wurden von STAYNER et al. (2000) und US EPA (2002a) für quantitative Risikoabschätzungen benutzt. Neben dem linearen Modell beziehen sich STAYNER et al. (2000) auch auf andere Modelle für die relative Rate, z.B. ein log-lineares und ein Potenzmodell. Die Umrechnung von den relativen Raten zum Exzess-Risiko (bis zum Alter von 85 Jahren) erfolgte offensichtlich mit der Sterbetafel-Methode unter Verwendung der altersspezifischen Mortalitätsraten für Leukämie und alle Ursachen der männlichen US-Allgemeinbevölkerung. Abhängig vom Modell geben die Autoren eine Spannweite der Ergebnisse für das Exzess-Risiko in Höhe von 1 zu 1000 bis 8 zu 1000 für eine 45jährige Butadienexposition am Arbeitsplatz von 1 ppm an.

Aufgrund der damaligen, gesamten Datenlage zu BD wird im Abschlussbericht des BAuA-Projektes F1876 empfohlen, von einem Risiko in Höhe von 10 % durch 50 ppm BD auszugehen, dies entspricht einem Risiko von 2 zu 1000 pro 1 ppm (ROLLER et al., 2006).

In der SCOEL-Empfehlung heißt es: „In a population of 1 000 adult males experiencing a mortality rate similar to that of the male population of England and Wales, occupational exposure to 1 ppm of 1,3-butadiene for a working life (40 years between the ages of 25 and 65), will cause from 0.77 to 7.13 extra leukaemia deaths between the ages 20-85 years, in addition to the five leukaemia deaths expected to occur in the absence of exposure to 1,3-butadiene.“

Die Empfehlung in dem BAuA-Abschlussbericht liegt somit im unteren Bereich der Risikoabschätzung bei SCOEL von 0,77 zu 1000 bis 7,13 zu 1000 pro 1 ppm BD.

4 Diskussion der Risikoabschätzung von SIELKEN und VALDEZ-FLORES (2006)

Dem AK CM liegt ein ausführlicher Bericht von SIELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) vor. Außerdem erschien eine Veröffentlichung von SIELKEN et al. (2007), in der in grundsätzlich gleicher Weise auf die Bedeutung von BD-Expositionsspitzen größer als 100 ppm abgehoben wird. Die Zahlenwerte der Ergebnisse von SIELKEN et al. (2007) betreffen aber letztlich eine Exposition in der allgemeinen Umwelt (365 Tage im Jahr, 24 Stunden am Tag). Daher werden die Aussagen der Arbeitsgruppe von Sielken hier anhand der Arbeit von SIELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) diskutiert, die sich allein auf die Arbeitsplatzsituation bezieht. Darin sind die Ergebnisse einer neuen Auswertung der Daten der Kohorte aus der nordamerikanischen Kunstgummi-Produktion beschrieben. Es wird insbesondere auf eine quantitative Risikoabschätzung für folgendes Szenario abgehoben:

- Eine Person sei im Alter zwischen 20 und 65 Jahren gegenüber BD exponiert.
- Expositionen, die mehr als 40 Jahre zurück liegen, hätten keinen Einfluss auf das Leukämierisiko.
- Die BD-Konzentration sei gleich in jedem Jahr der Exposition.
- Es traten keine BD-Konzentrationen größer als 100 ppm auf, auch nicht kurzzeitig (so genannte peaks).

- Die relative Rate für Leukämiemortalität sei linear abhängig von der (altersabhängigen) kumulativen Exposition ($RR = 1 + \text{Beta1} * \text{Cumulative Exposure}$).
- Die Hintergrund-Hazardrate für Leukämiemortalität und die Überlebensfunktion für konkurrierende Risiken entsprechen den europäischen Daten, die auch bei SCOEL zugrunde gelegt wurden.

SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) ermitteln für dieses Szenario beispielsweise für den Konzentrationswert 1 ppm ein Risiko in Höhe von 0,029 expositionsbedingten Leukämie-Todesfällen pro 1000 Exponierte, d.h. ein Risiko von zirka 3 zu 100.000, und entsprechend für den Konzentrationswert 10 ppm ein Risiko in Höhe von 0,29 pro 1000 Exponierte, d.h. ein Risiko von zirka 3 zu 10.000. Diese Risikowerte sind ganz erheblich niedriger als alle in Abschnitt 3. beschriebenen Risikoableitungen. Vergleicht man z.B. mit dem empfohlenen Wert von 2 zu 1000 pro 1 ppm, dann stellt man mit 3 zu 100.000 pro 1 ppm ein um rund zwei Größenordnungen niedrigeres Ergebnis fest. Das Ergebnis von SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) ist ganz offensichtlich maßgeblich dadurch beeinflusst, dass die Autoren in ihrer Analyse eine Kovariable „kumulative Anzahl von BD peaks“ eingeführt haben. SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) stellen vor allem einen Einfluss des Lebensalters auf die relative Rate für Leukämie fest und einen Einfluss der kumulativen Anzahl von BD peaks. Wird mit einer multivariaten Regressionsanalyse nach diesen beiden Größen adjustiert - so sind die Autoren zu verstehen -, dann verbleibt für die kumulative BD Exposition, in ppm-Jahren, nur noch ein vergleichsweise sehr geringer Einfluss auf das relative Risiko.

In der Abb. 4 sind die Ergebnisse von GRAFF et al. (2005; single agent models) mit der Risikoabschätzung von SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) verglichen. Die Maßzahlen des relativen Risikos, die in den Originalarbeiten für einzelne Kategorien der kumulativen Exposition ermittelt wurden, sind mit Punktsymbolen über den Klassenmitten eingezeichnet, die Unsicherheit in der Annahme einer „Klassenmitte“ der nach oben offenen höchsten Kategorie ist dabei durch eine Ellipse symbolisiert. Die Geraden ergeben sich aus der von SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) nach Adjustierung für Expositionsspitzen größer 100 ppm erhaltenen Beziehung $RR = 1 + \text{kumul. Exposition} \times 0,000189/\text{ppm-Jahre}$.

Gemäß Abb. 4 scheinen die für die jeweiligen Expositions-kategorien ermittelten relativen Risiken nicht mit dem Modell von SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006), das fast als waagerechte Linie verläuft, zusammen zu passen. Es ist schwer vorstellbar, dass der in den Arbeiten von MACALUSO et al. (1996), DELZELL et al. (2001) sowie GRAFF et al. (2005) gefundene Zusammenhang zwischen kumulativer BD-Exposition und Leukämierisiko, der in Abb. 4 in den „Datenpunkten“ deutlich wird, nur durch darin enthaltene Expositionsspitzen vorgetäuscht ist. Dies ist auch deshalb unplausibel, weil SELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) offensichtlich alle „peaks“ > 100 ppm gleich gewichtet haben, unabhängig von ihrer jeweiligen Zeitdauer und ihrer tatsächlichen Höhe. Ein maßgeblich dominierender Einfluss der peaks ist ferner deshalb unplausibel, weil GRAFF et al. (2005) eine Expositions-Risikobeziehung auch allein für Konzentrationen kleiner gleich 100 ppm gefunden haben. Sie schreiben (S. 922): „Results for partitioned butadiene ppm-years indicated that leukemia was associated both with butadiene ppm-years due to intensities > 100 ppm and with butadiene ppm-years due to intensities \leq 100 ppm (Table 5).“ Die Steigung dieser Expositions-Risikobeziehung ist rechnerisch sogar steiler als die

Expositions-Risikobeziehung für alle Expositionskonzentrationen (Steigungskoeffizient 0,31 versus 0,16 gemäß Abb. 1).

Das Argument von SIELKEN et al. (2007), dass ihr Ansatz robuster gegen Messfehler und Bias ist, erscheint zudem fraglich. Nicht-differentielle Überschätzungen der Exposition in den Papieren von GRAFF et al. (2005) und CHENG et al. (2007) führen eher zu einer Abschwächung der untersuchten Assoziationen und damit einer Unterschätzung des RR.

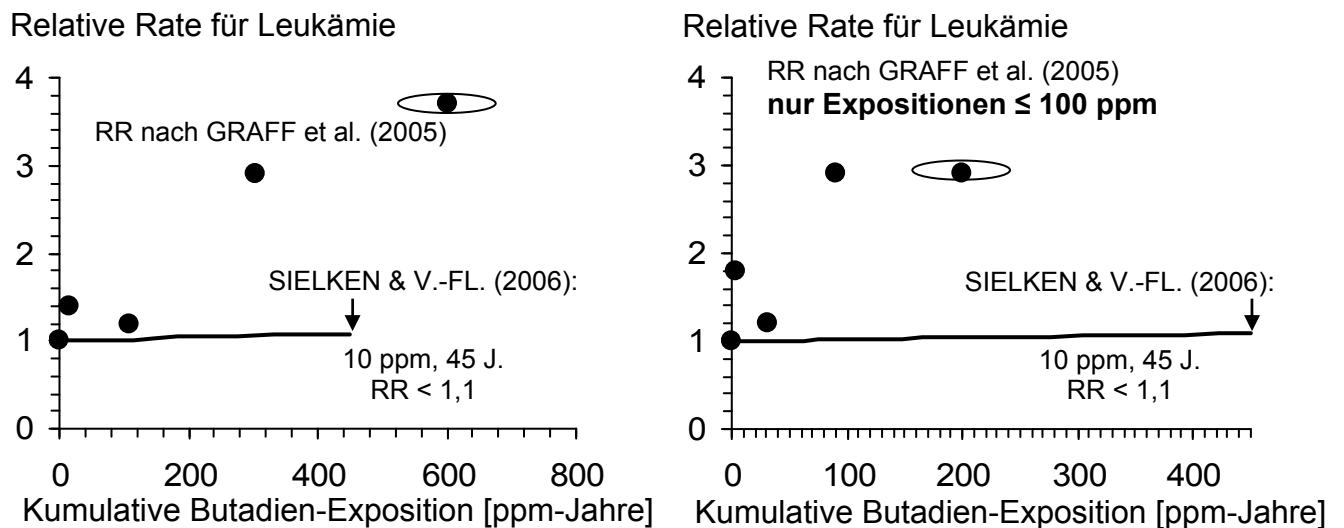


Abb. 4: Vergleich von Ergebnissen von GRAFF et al. (2005; single agent model) mit der Risikoabschätzung von SIELKEN und VALDEZ-FLORES (2006).

5 Expositions-Risikobeziehung für 1,3-Butadien im Hinblick auf die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW)

In Abschnitt 3. wurde festgestellt, dass eine Auswertung der epidemiologischen Arbeiten von GRAFF et al. (2005) sowie CHENG et al. (2007) im Hinblick auf einen quantitativen Zusammenhang zwischen den Kategorien kumulativer BD-Exposition und dem relativen Risiko für Leukämierisikofaktoren zu einem Bereich für ein expositionsbedingtes Risiko von 1,6 zu 1000 bis 3,1 zu 1000 nach 35- bis 40jähriger Arbeitsplatzexposition unter Ausschöpfung eines Grenzwerts von 1 ppm führt. Die Präzision der epidemiologischen Daten reicht nicht aus, um die genaue Form einer Expositions-Risikobeziehung im Bereich von Langzeit-Mittelwerten von 1 ppm zu bestimmen, die Daten sind jedoch mit einem linearen Zusammenhang in diesem Bereich vereinbar. Im Vergleich zu der früheren Arbeit von MACALUSO et al. (1996) spricht die jüngere Arbeit von GRAFF et al. (2005) - innerhalb des angegebenen Bereiches - eher für niedrigere Steigungskoeffizienten. Das untere Ende des oben genannten Bereiches entspricht gerundet einem Risiko von 2 zu 1000 pro 1 ppm. Wir gehen daher für die Aufstellung einer Expositions-Risikobeziehung im Hinblick auf regulatorische Zwecke von einem linearen Zusammenhang zwischen BD-Exposition und Lebenszeit-Leukämierisiko mit einer Steigung des Risikos in Höhe von 2 zu 1000 pro ppm aus. Dabei ist vorausgesetzt, dass Butadien ursächlich die erhöhten Leukämierisiken verursacht hat, wie es in den EU- und MAK-Einstufungen aufgrund

der epidemiologischen Studien in der US-Kunstgummiproduktion zum Ausdruck kommt.

Eine Auswertung von SIELKEN und VALDEZ-FLORES (2006) sowie SIELKEN et al. (2007) hat - ebenfalls auf Basis einer linearen Beziehung - zu einer um rund zwei Größenordnungen niedrigeren Steigung geführt. Die darin enthaltene Annahme, dass die empirisch festgestellten Expositions-Risikobeziehungen praktisch ausschließlich durch die Anzahl von Expositionsspitzen größer als 100 ppm, unabhängig von ihrer Zeitdauer und absoluten Höhe, bestimmt sind, lässt sich aber nicht plausibel mit den Daten der epidemiologischen Originalarbeiten in Einklang bringen. Die Tab. 4 zeigt die Zuordnungen von Langzeit-Mittelwert der BD-Exposition und expositionsbedingtem Leukämierisiko für beispielhaft ausgewählte Expositions- bzw. Risikowerte - zwischen einem Risikowert von 1 zu 100.000 bis zum ehemaligen TRK-Wert - auf Basis der oben beschriebenen Expositions-Risikobeziehung.

Tab. 4: Expositions-Risikobeziehung für 1,3-Butadien gemäß der Ableitung des AK CM im Hinblick auf die Begründung eines Arbeitsplatzgrenzwertes (AGW).

Butadien-Konzentration, Langzeit-Mittelwert, 35-40 Jahre Arbeitsplatzexposition		Expositionsbedingtes Lebenszeit- Leukämierisiko
ppm	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	
15	33660	3 %
5	11220	1 %
2	4488	4 zu 1000
1	2244	2 zu 1000
0,5	1122	1 zu 1000
0,05	112	1 zu 10.000
0,005	11	1 zu 100.000

Literatur

- [1] Acquavella, J.F.; Leonard, R.C.: A review of the epidemiology of 1,3-butadiene and chloroprene. Chem. Biol. Interact. 135-136 (2001), 43-52
- [2] Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. Chem Biol Interact. 2007;166(1-3):15-24.
- [3] Cowles, S.R.; Tsai, S.P.; Snyder, P.J.; Ross, C.E.: Mortality, morbidity, and haematological results from a cohort of long-term workers involved in 1,3-butadiene monomer production. Occup. Environ. Med. 51 (1994), 323-329
- [4] Delzell, E.; Sathiakumar, N.; Macalusco, M.; Hovinga, M.; Larson, R.; Barbone, F.; Beall, C.; Cole, P.: A follow-up study of synthetic rubber workers. Toxicology 113 (1996), 182-189
- [5] Delzell, E.; Macaluso, M.; Sathiakumar, N.; Matthews, R.: Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. Chem Biol Interact 135-136 (2001), 515-34

- [6] Delzell E, Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R. An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Res Rep Health Eff Inst* 2006;(132):1-63; discussion 65-74
- [7] DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 2006. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 42. Weinheim: Wiley-VCH 2006
- [8] Divine, B.J.; Hartman, C.M.: A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility. *Chem Biol Interact* 135-136 (2001), 535-553
- [9] Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E.: Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med.* 2005 47(9):916-932
- [10] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1,3-Butadien. Loseblattsammlung, 26. Lfg.. Weinheim: Wiley-VCH Verlag 1998
- [11] IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (part one). World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1999
- [12] Landrigan, P.J.: Critical assessment of epidemiological studies on the carcinogenicity of 1,3-butadiene and styrene. In: Sorsa, M.; Peltonen, K.; Vainio, H.; Hemminki, K. (Hrsg.): Butadiene and styrene: assessment of health hazards. IARC Scientific Publication No. 127. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1993. S. 375-388
- [13] Macaluso, M.; Larson, R.; Delzell, E.; Sathiakumar, N.; Hovinga, M.; Julian, J.; Muir, D.; Cole, P.: Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 113 (1996), 190-202
- [14] Macaluso M, Larson R, Lynch J, Lipton S, Delzell E. Historical estimation of exposure to 1,3-butadiene, styrene, and dimethyldithiocarbamate among synthetic rubber workers. *J Occup Environ Hyg* 2004;1(6):371-90.
- [15] Neumann, H.-G.; Thielmann, H.W.; Gelbke, H.-P.; Greim, H.; Kappus, H.; Norpoth, K.H.; Reuter, U.; Vamvakas, S.; Wardenbach, P.; Wichmann, H.-E.: Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe. Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 32 (1997a), 298-304
- [16] Neumann, H.-G.; Thielmann, H.W.; Filser, J.G.; Gelbke, H.-P.; Greim, H.; Kappus, H.; Norpoth, K.H.; Reuter, U.; Vamvakas, S.; Wardenbach, P.; Wichmann, H.-E.: Proposed changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 26 (1997b), 288-295
- [17] Roller, M., Akkan, Z., Hassauer, M., Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Forschung - Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW. 432 S., 2006

- [18] Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E.: An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med.* 2005 62(12):822-829
- [19] Sathiakumar N, Delzell E, Cheng H, Lynch J, Sparks W, Macaluso M. Validation of 1,3-butadiene exposure estimates for workers at a synthetic rubber plant. *Chem Biol Interact* 2007;166(1-3):29-43.
- [20] SCOEL: Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for 1,3-butadiene. SCOEL/SUM/75 final. November 2003.
- [21] Sielken, R.L., Valdez-Flores, C.: Quantitative Risk Assessment of Exposures to 1,3-Butadiene in EU Occupational Settings Based on the University of Alabama at Birmingham Epidemiological Study. Report of Sielken & Associates Consulting, Inc., Bryan, Texas, USA. August 28, 2006
- [22] Sielken R.L., Valdez-Flores, C., Gargas, M.L., Kirman, C.R., Teta, M.J., Delzell, E. Cancer risk assessment for 1,3-butadiene: Dose-response modelling from an epidemiological perspective. *Chem. Biol Interact* 166 (2007), 140-149
- [23] Stayner, L.T.; Dankovic, D.A.; Smith, R.J.; Gilbert, S.J.; Bailer, A.J.: Human cancer risk and exposure to 1,3-butadiene - a tale of mice and men. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 26 (2000), 4, 322-330
- [24] Tsai, S.P.; Wendt, J.K.; Ransdell, J.D.: A mortality, morbidity, and hematology study of petrochemical employees potentially exposed to 1,3-butadiene monomer. *Chem. Biol. Interact.* 135-136 (2001), 555-567
- [25] US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Health Assessment of 1,3-Butadiene. National Center for Environmental Assessment - Washington Office of Research and Development. EPA/600/P-98/001F. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency 2002a
- [26] US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0139. 1,3-Butadiene; CASRN 106-99-0; 11/05/2002. <http://www.epa.gov/iris/subst/0139.htm>. 2002b
- [27] Ward, E.M.; Fajen, J.M.; Ruder, A.M.; Rinsky, R.A.; Halperin, W.E.; Fessler-Flesch, C.A.: Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environ. Health Perspect.* 103 (1995), 598-603
- [28] WHO (World Health Organization): WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Global Programme on Evidence for Health Policy Assessing Health Needs: Epidemiology and Burden of Disease Unit. Genf: World Health Organization. Last updated September 2003. <http://www3.who.int/whosis/menu.cfm>. 2003