



Berufliche Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom

U. Euler, N. Kersten, St. Grötzschel

**Forschung
Projekt F 2177**

U. Euler
N. Kersten
St. Grötzschel

Berufliche Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom

**– eine systematische Literaturübersicht
mit kritischer Bewertung der Literatur**

Dortmund/Berlin/Dresden 2009

Diese Veröffentlichung ist der Abschlussbericht zum Projekt „Berufliche Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom – eine systematische Literaturübersicht mit kritischer Bewertung der Literatur“ – Projekt F 2177 – der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.

Autoren: Dr. med. Ulrike Euler, MSc
Dr. rer. nat. Norbert Kersten
Dr. rer. nat. Stefan Grötzschel
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Nöldnerstr. 40 - 42, 10317 Berlin

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1 - 25, 44149 Dortmund
Telefon: 0231 9071-0
Telefax: 0231 9071-2454
E-Mail: poststelle@buaa.bund.de
Internet: www.buaa.de

Berlin:
Nöldnerstr. 40 - 42, 10317 Berlin
Telefon: 030 51548-0
Telefax: 030 51548-4170

Dresden:
Proschhübelstr. 8, 01099 Dresden
Telefon: 0351 5639-50
Telefax: 0351 5639-5210

Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.
Aus Gründen des Umweltschutzes wurde diese Schrift auf chlorfrei gebleichtem Papier gedruckt.

ISBN 978-3-88261-108-3

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Kurzreferat	5
	Abstract	6
1	Einleitung	7
1.1	Hintergrund	7
1.2	Nasopharynxkarzinom (NPC)	7
1.3	Formaldehyd	9
2	Fragestellung/Ziel	17
3	Methodik	18
3.1	Literaturrecherche und Einschlusskriterien für die Bewertung	18
3.1.1	Einschlusskriterien	18
3.1.2	Suchstrategie	19
3.1.3	Schematische Übersicht der Literatursuche	23
3.2	Kritische Bewertung der Literatur	24
3.2.1	Bewertungsbögen	24
3.2.2	Beobachtungsstudien	24
3.2.3	Systematische Reviews	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Kohortenstudien	27
4.1.1	Industriekohorten mit überwiegender Formaldehydexposition	27
4.1.2	Morbiditätsstudien	34
4.1.3	Industriekohorten mit Mischexpositionen	34
4.1.4	Berufsgruppenkohorten	38
4.2	Fall-Kontrollstudien	39
4.3	Studien zur proportionalen Mortalität	44
4.4	Metaanalysen	46
5	Diskussion	48
6	Zusammenfassung	50
7	Tabellen	51
8	Literatur	64
9	Stoffbeschreibung	70
10	Abkürzungen	71
	Danksagung	72
	Anhang	73
	Erhebungsbogen für Kohortenstudien	73
	Erhebungsbogen für Fall-Kontroll-Studien	76
	Erhebungsbogen für systematische Reviews	80

Berufliche Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom – eine systematische Literaturübersicht mit kritischer Bewertung der Literatur

Kurzreferat

Formaldehyd ist eine Substanz mit weltweit breiter Verwendung in zahlreichen Anwendungsformen. Als wichtiger Grundstoff der chemischen Industrie wird Formaldehyd zur Harzherstellung verwendet. Weiterhin findet es Verwendung bei der Herstellung thermoplastischer Kunststoffe und als Hilfsmittel in der Textil-, Leder-, Pelz-, Papier und Holzindustrie. Es dient als Konservierungs- und Desinfektionsmittel und findet auch Verwendung in der Kosmetikindustrie. Es existieren Schätzungen, nach denen in der EU über 1 Million Arbeitnehmer mit Formaldehyd in irgendeiner Form in Berührung kommen.

Formaldehyd reizt das Auge und die oberen Atemwege und löste in Inhalationsversuchen an Nagern die Bildung von Tumoren an der Nasenschleimhaut aus. Beim Menschen wird die kanzerogene Wirkung schon seit Jahren kontrovers diskutiert. Studienergebnisse hierzu sind jedoch inkonsistent und ergaben bisher keine ausreichenden Hinweise. In der EU Richtlinie 67/548/EWG (einschließlich 28. Anpassung) ist Formaldehyd in Kategorie 3 der krebserzeugenden Stoffe eingestuft.

2004 fand unter Einbeziehung neuer epidemiologischer Studien von der International Agency for Research on Cancer (IARC) eine Neubewertung von Formaldehyd statt. Für den Zusammenhang von Formaldehyd und nasopharyngealen Karzinomen beim Menschen sah die IARC hinreichende epidemiologische Evidenz gegeben.

Ziel und Inhalt des vorliegenden Projektes ist es, mit systematischer Literatursuche und kritischer Bewertung der ausgewählten Literatur die Evidenz des Zusammenhangs zwischen einer Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom aufzuzeigen.

Schlagwörter:

Formaldehyd, berufliche Exposition, Krebs, Nasopharynxkarzinom, epidemiologische Studien, systematisches Review

Formaldehyde Exposure and Nasopharyngeal Carcinoma – a Systematic Review

Abstract

Formaldehyde is a worldwide broadly used substance in numerous applications. As a basic material of the chemical industry formaldehyde is used for resin production. Furthermore, it is used in the manufacturing of thermoplastic synthetics and as an additive in textile, leather, fur, paper and wood industries. It serves as a preservative and disinfectant and finds use in the cosmetics industry. According to estimates in the European Union more than 1 million workers are exposed to formaldehyde in some way or other.

Formaldehyde irritates the eyes and the upper respiratory system. In rodents, inhalation exposure has caused malignant tumours of the nasal mucosa. The possible human carcinogenicity of formaldehyde has been discussed controversially for years. Research results, however, have been inconsistent and resulted so far in insufficient evidence. In the European Union Directive 67/548/EEC (28th Adaptation to Technical Progress) formaldehyde has been put into carcinogenic category 3.

In 2004 the International Agency For Research on Cancer (IARC) reclassified formaldehyde after reviewing new epidemiological studies, concluding that „these studies provide sufficient epidemiological evidence that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer in humans“.

The purpose of this project is to provide a systematic review and critical evaluation of the existing studies and research results about the relation between exposure to formaldehyde and nasopharyngeal cancer.

Key words:

Formaldehyde, occupational exposure, cancer, nasopharyngeal carcinoma, epidemiological studies, systematic review

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1995 beurteilte die International Agency for Research on Cancer (IARC) die Evidenz der Karzinogenität von Formaldehyd beim Tier zwar als *ausreichend*, fand aber nur *begrenzte* Evidenz für die Karzinogenität beim Menschen. Die MAK-Kommission stufte im Jahr 2000 Formaldehyd als krebserzeugenden Stoff in die Kategorie 4 ein und senkte den MAK-Wert auf 0.3 ppm ab. In der EU Richtlinie 67/548/EWG (einschließlich 28. Anpassung) ist Formaldehyd in die Kategorie 3 der krebserzeugenden Stoffe eingestuft.

Seit dem Jahr 2000 wurden die Ergebnisse einiger neuer epidemiologischer Studien (u. a. Industriekohorten) veröffentlicht. Diese erbrachten neue Erkenntnisse über die Assoziation einer Formaldehydexposition und Karzinomen des oberen Respirationstrakts, die die IARC 2004 zu einer Neubewertung ihrer bisherigen Position veranlassete. Die beurteilende Arbeitsgruppe der IARC stellte, gestützt auf die im Wesentlichen positiven Ergebnisse anderer Studien, zusammenfassend fest, dass die Ergebnisse einer großen US-Industriekohorte (NCI-Studie) *hinreichende* epidemiologische Evidenz für die Verursachung von nasopharyngealen Karzinomen durch Formaldehyd beim Menschen liefern.

Diese Neubewertung führt derzeit zu einer Diskussion, ob nun auch EU-weit Formaldehyd bzgl. der kanzerogenen Wirkung neu einzustufen ist.

1.2 Nasopharynxkarzinom (NPC)

In westlichen Ländern ist das Nasopharynxkarzinom (NPC) ein seltenes Malignom mit einer jährlichen Inzidenz kleiner als 1.0 pro 100000 Personen. Im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen betrug die altersstandardisierte Inzidenz (Europa) im Jahr 2000 0.5 pro 100000 Personen. Das epidemiologische Krebsregister im Saarland berichtet im Jahr 2002 über eine männliche altersstandardisierte Inzidenz von 0.4 pro 100000 Personen. Häufiger wird das Nasopharynxkarzinom dagegen in China und Südostasien beobachtet, mit Inzidenzen größer als 20.0 von 100000 Personen (Chang et al., 2006; Yu et al., 2002).

Das Nasopharynxkarzinom ist ein epithelialer Tumor, der entsprechend der WHO-Klassifikation in drei histologische Typen eingeteilt wird:

- Verhornendes Plattenepithelkarzinom (Typ1)
- Nicht verhornendes Karzinom
 1. Differenziertes Karzinom (Typ 2)
 2. Nichtdifferenziertes Karzinom (Typ 3)

In den Gebieten mit hoher Inzidenz dominiert mit über 95 % der WHO-Typ 3, bei den verbleibenden 5 % überwiegt WHO-Typ 2 (Chang et al., 2006). Für diese beiden Typen besteht eine starke Assoziation mit dem Epstein-Barr Virus (EBV). WHO-Typ 1 dominiert dagegen in den Regionen mit geringer Inzidenz.

Prognostisch besteht für WHO Typ 3 die beste Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 60-80 %. Dagegen hat Typ 1 mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 20-40 % die schlechteste Prognose (Ho-Sheng Lin et al., 2007).

Die Diagnose erfolgt durch eine endoskopisch gesteuerte Biopsie des primären Nasenrachentumors (Chan et al., 2008). Ca. 70 % der Nasenrachenmalignome sind Plattenepithelkarzinome, ca. 20 % Lymphome. Die restlichen 10 % verteilen sich auf Adenokarzinome, adenoid-zystisches Karzinom, malignes Melanom, verschiedene Sarkomformen, Plasmozytom und andere. (Vogl TJ, 2002)

Die Ätiologie des NPC ist komplex und bisher noch nicht völlig verstanden. Als etablierte Risikofaktoren gelten erhöhte Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV), Genuss von Salz-konserviertem Fisch, NPC in der Familiengeschichte und bestimmte *human leucocyte antigen* Klasse I Genotypen. Auch wenn einige Studien zum Zigarettenrauchen keine Assoziation zeigten, wurde in der Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien im Zusammenhang mit Rauchen ein erhöhtes Risiko für NPC gefunden. Im Vergleich zum Lungenkarzinom und anderen respiratorischen Malignomen wird das attributable Risiko für Zigarettenrauch jedoch deutlich geringer eingeschätzt. Bzgl. Alkoholgenuss finden sich inkonsistente Studienergebnisse, ebenso zu spezifischen beruflichen Expositionen wie z. B: gegenüber Dämpfen, Rauch, Staub oder Chemikalien (Chang et al., 2006).

Die nach einer Literaturübersicht von Chang et al. (2006) möglichen Risikofaktoren für NPC sind in Tabelle 1.1 zusammengestellt.

Tab. 1.1 Risikofaktoren für das Nasopharynxkarzinom (nach Chang et al., 2006)

Risikofaktor	Konsistenz der Assoziation	Anmerkungen
Ebstein-Barr-Virus	Konsistent	Besonders mit NPC Typ II und Typ III
Salz-konservierter Fisch	Konsistent	Stärkere Assoziation bei Verzehr in der Kindheit
andere konservierte Lebensmittel	weitgehend konsistent	
Mangel an frischen Früchten und Gemüse	weitgehend konsistent	
Zigarettenrauch	weitgehend konsistent	Stärkere Assoziation mit NPC Typ I
andere Inhalationen	inkonsistent	
Kräutermedizin	inkonsistent	
Formaldehyd	inkonsistent	
Beruflicher Staub	inkonsistent	Konsistentere Assoziation bei Holzstaubexposition
Chronische Atemwegserkrankungen	weitgehend konsistent	
NPC-Erkrankung in der Familiengeschichte	konsistent	
<i>HLA</i> Klasse I Genotypen	konsistent	Inkonsistente Assoziationen mit <i>HLA</i> Klasse II Genotypen

1.3 Formaldehyd

Allgemeine Wirkungen

Formaldehyd wird hauptsächlich inhalativ über die Atemwege sowie über den dermalen und oralen Weg aufgenommen. Aufgrund der hohen Reaktivität am Ort des primären Kontaktes hat Formaldehyd nur eine geringe systemische Bioverfügbarkeit. Formaldehyd verursacht an Geweben und Organen mit direktem Substanzkontakt lokal irritierende, sowie akute und chronische toxische Effekte und hat zytotoxische und genotoxische Eigenschaften. Formaldehyd hat eine hautsensibilisierende Wirkung.

Bei allen Tierversuchen fallen die toxischen Eigenschaften von Formaldehyd am oberen Respirationstrakt auf. Formaldehyd löste in mehreren Inhalationsversuchen an der Ratte die Bildung von Tumoren an der Nasenschleimhaut aus, wobei Schleimhautläsionen und regenerative Zellproliferationen vorausgingen. Bei hohen Formaldehydbelastungen ($\geq 6 \text{ ml/m}^3$) entstanden bei der Ratte Plattenepithelkarzinome (Greim H, 2001).

Berufliche Exposition gegenüber Formaldehyd

Formaldehyd ist eine Substanz mit weltweit breiter Verwendung in zahlreichen Anwendungsformen. Es dient als Ausgangsstoff in der chemischen Großindustrie ebenso wie zur Produktion von Kunstharzen für die Holz-, Zellstoff und Papierindustrie. Weiterhin wird es für Isolierungen und Schleifmaterialien, in Beschichtungen und bei der Textilveredelung eingesetzt. Als Desinfektions- und Konservierungsmittel wird es offen verwendet. Zahlreiche Produkte enthalten unterschiedliche Restmengen an Formaldehyd oder können dieses als Zersetzungsprodukt bei thermischer Behandlung freisetzen. Weitere Emissionsquellen stellen Fahrzeugabgase, Baumaterialien, Teppiche, Farben und Lacke, Nahrungsmittelzubereitung und Zigarettenrauch dar. Es existieren Schätzungen, nach denen in der EU über 1 Mio Arbeitnehmer gegenüber Formaldehyd in irgendeiner Form exponiert sind (WHO/IARC 2004).

Zurzeit (Stand 2009) wird über Formaldehyd selbst oder sogenannte Formaldehyd-Abspalter im Wirkstoffverfahren der Biozidrichtlinie 98/8/EG in folgenden Produktarten (PA) gearbeitet:

PA 2	Desinfektionsmittel für den Privatbereich/ öffentliches Gesundheitswesen
PA 6	Topf-Konservierungsmittel
PA 11	Schutzmittel für Flüssigkeiten in Kühl- und Verfahrenssystemen
PA 12	Schleimbekämpfungsmittel
PA 13	Schutzmittel für Metallbearbeitungsflüssigkeiten
PA 20	Schutzmittel für Lebens- und Futtermittel
PA 22	Flüssigkeiten für Einbalsamierung und Taxidermie

Die Datenlage zur beruflichen Exposition gegenüber Formaldehyd ist sehr unterschiedlich (Stand 2005). Belastungen im industriellen Bereich werden überwiegend in älteren Beiträgen aus den 1990er Jahren beschrieben und haben ihren Schwerpunkt auf dem Gebiet der Verwendung von Kunstharzen. Umfangreichere Informationen finden sich für die Verwendung von Formaldehyd im Gesundheitsbereich. Hier wurden neuere Studien zum Thema größtenteils in den Jahren 2002/2003 im Zuge der Debatte um die Absenkung des MAK-Wertes von 0.62 mg/m^3 auf 0.37 mg/m^3 erstellt.

Die Tabellen 1.2 und 1.3 geben einen Überblick über die Belastungssituation. In den Einzelbetrachtungen der Expositionsstudien wird näher auf die Expositionssituation eingegangen. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die inhalative Belastung durch Formaldehyd. Zur dermalen Exposition kann auf der Grundlage der vorliegenden Literatur keine Angabe gemacht werden.

- **Gesundheitswesen**

Im Gesundheitswesen wird Formaldehyd wegen des breiten bioziden Wirkungsspektrums geschätzt und zur Desinfektion angewendet; in der Pathologie und Anatomie dient es traditionell zur Härtung und Konservierung von Gewebeproben. Formaldehyd wird in unterschiedlichen Konzentrationen eingesetzt, nach Verdünnung der 37 %igen Ausgangslösungen werden zur Konservierung und Desinfektion häufig 0.5 – 10 %ige Lösungen verwendet.

Die Schichtmittelwerte der Luftbelastung liegen im Gesundheitswesen bei knapp 3 mg/m^3 für den Bereich der Desinfektion in Krankenhäusern und bei 1.5 mg/m^3

in der Pathologie. Andere Arbeitsbereiche weisen als Schichtmittelwerte Belastungen unter 1.0 mg/m^3 auf (s. Tabelle 1.2). Kurzzeitig kann es zu deutlich höheren Expositionen kommen: im Einzelnen wurden die höchsten Kurzzeitwerte mit $> 17.9 \text{ mg/m}^3$ (Probenträgerkapazität überschritten) in Präparatekellern der Veterinär Anatomie gemessen. Beim Zuschneiden und Verwerfen von Proben in der Pathologie (Lösungsmenge 10 - 50 L) kam es kurzzeitig zu Belastungen von $> 13.7 \text{ mg/m}^3$ (Probenträgerkapazität überschritten) und 6.91 mg/m^3 . Bei Desinfektionsarbeiten mit Formaldehyd sind, abhängig von Art und Anzahl der bearbeiteten Räume, bis zu 2.74 mg/m^3 (Dauer 1.0 – 2.5 h) gemessen worden. In der Endoskopie wurden maximal 0.58 mg/m^3 festgestellt.

- Industrieller Bereich

Im industriellen Umfeld wurden die höchsten Belastungen in der Papierindustrie ermittelt (1.30 mg/m^3 ; 90 %-Wert) und bis zu 0.55 mg/m^3 in der Papierveredlung (s. Tabelle 1.3). In der Möbelindustrie können die Expositionen bei ca. 1.0 mg/m^3 liegen. Niedrigere Expositionen treten bei der Herstellung von Formaldehyd selbst und der Weiterverarbeitung zu Kunstharzen und Kunststoffen auf sowie bei der Verwendung von Kunstharzen in Gießereien, in der Glasfaserfertigung oder bei der Anwendung von Dispersionsfarben. Grundsätzlich hat die Entwicklung formaldehyd armer Harze sowie Verbesserungen der Lüftungssituation in den letzten Jahrzehnten zu verminderten Belastungen geführt.

Tab. 1.2 Inhalative Formaldehyd-Belastungen bei Beschäftigten im Gesundheitsbereich

Arbeitsbereich/ Tätigkeiten	Anzahl der Mes- sungen	Messwerte- bereich [mg/m ³]	50 %-Wert	95 %-Wert	Dauer und Häufigkeit
Desinfektion (OP, ein Raum)	10 (p)	0.05 – 2.74	1.41	2.67	1 – 2.5 h
Desinfektion, (OP, mehrere Räume)	18 (p)	0.04 – 0.57	0.21	0.52	2 h
Desinfektion (Station, ein Raum)	20 (p)	0.03 – 1.56	0.35	1.52	2 h
Desinfektion (Station, mehrere Räume)	24 (p)	0.01 – 0.76	0.14	0.60	2 h
Endoskopie	44 Serien (147 Mess- punkte)			0.77 (KZW)	
Endoskopie (Ul- traschallbad, Halb- automat, Desin- fektionsbecken)	48	max.: 0.58	0.03	0.38	
Endoskopie (Aufbereitung mit Spülmaschine)	24	max.: 0.19	0.02	0.11	
Endoskopie (Auf- bereitung ohne Spülmaschine)	15	max.: 0.19	0.06	0.13	
Sterilisation, Urologie	9 Serien, 19 Mess- punkte				
Pathologie (Einbettautomat)	3 Arbeits- plätze	0.05 – 0.36 als KZW 0.01 – 0.04 als SMW			3 – 40 min
Pathologie (Zuschneiden)	28 Mess- reihen, MTA 20 Mes- sungen, Pathologie 24 Mes- sungen		MTA: 0.4 Pathologie: 0.5 (beide Werte als SMW, grafisch ermittelt)	MTA: 1.2 Pathologie: >1.6 (beide Werte als SMW, grafisch ermittelt)	2 – 5 h
Pathologie (Zuschneiden)	31 Arbeits- plätze	<0.04 – 6.91 als KZW, 0.006 – >1.24 als SMW			0.5 – 8 h

Tab. 1.2 (Fortsetzung)

Arbeitsbereich/ Tätigkeiten	Anzahl der Mes- sungen	Messwerte- bereich [mg/m ³]	50 %-Wert	95 %-Wert	Dauer und Häufigkeit
Pathologie (Verwerfen von Proben)	7 Arbeits- plätze	1.12 – > 13.7 als KZW; 0.005 – 1.62 als SMW; max.: 5.54 in 45 min			13 min – 2 h
Pathologie (Verwerfen von Proben)	30	max. ca. 10.8 (grafisch ermittelt)	>0.5 (grafisch ermittelt)	ca. 7.5 (grafisch ermittelt)	0.5 – 2 h
Pathologie (Verwerfen von Proben und Behälterreinigung/ Neubefüllen, kombinierte Tätigkeiten)	5 Arbeits- plätze	k. A. zu KZW; 0.03 – 0.73 als SMW; max.: 5.34 in 65 min			39 min – 3 h
Pathologie (Neubefüllen von Probegefäßen)	6 Arbeits- plätze	0.72 – 3.68 als KZW; 0.012 – 0.24 als SMW			10 min – 2 h
Pathologie (Neubefüllen von Probegefäßen)	20 Mes- sungen		ca. 0.75 (grafisch ermittelt)	ca. 2.3 (grafisch ermittelt)	>1h
Anatomie (Sektionsraum und -saal)	3 Arbeits- plätze, insg. 6 KZW	0.04 – 0.61 als KZW			unregel- mäßig
Veterinäranatomie (Präparatekeller)	3 Arbeits- plätze	2.16 – > 17.9 als KZW; > 0.46 als SMW			16 – 30 min
Anatomie (Vorbereitung Praktikum)	1 Arbeits- platz	2.40 – 3.78 als KZW; 0.16 – 0.35 als SMW			2 h
Veterinäranatomie (Präparations- arbeiten)	2 Arbeits- plätze	0.17 – 0.46 als KZW; 0.16 als SMW			3.2 – 5 h
Veterinäranatomie (studentischer Präparierkurs und Vorlesung)	6 Arbeits- plätze	< 0.04 – 0.67 als KZW; 0.012 – 0.30 als SMW			1 – 4 h

Bemerkungen: s = stationäre Messung; p = personenbezogene Messung;
SMW = Schichtmittelwert; KZW = Kurzzeitwert;
ansonsten Angabe der Messdauer

Tab. 1.2 a Quellen und Anmerkungen zu Tabelle 1.2

Arbeitsbereich/ Tätigkeiten	Jahr der Messungen (Autor)	Anmerkungen
Desinfektion (OP, ein Raum)	1991/92 (Waldinger/Jänicke 2003)	
Desinfektion, (OP, mehrere Räume)	1991/92 (Waldinger/Jänicke 2003)	
Desinfektion (Station, ein Raum)	1991/92 (Waldinger/Jänicke 2003)	
Desinfektion (Station, mehrere Räume)	1991/92 (Waldinger/Jänicke 2003)	
Endoskopie	1998/99 (Wegscheider 2003)	SMW normalerweise eingehalten (alter MAK 0.62 mg/m ³), KZW kann überschritten sein
Endoskopie (Ultraschallbad, Halbautomat, Des- infektionsbecken)	BG/BIA 2002a	
Endoskopie (Aufbereitung mit Spülmaschine)	BG/BIA 2002a	
Endoskopie (Aufbereitung ohne Spülmaschine)	BG/BIA 2002a	
Sterilisation, Urologie	1998/99 (Wegscheider 2003)	SMW normalerweise eingehalten (alter MAK 0.62 mg/m ³), KZW kann überschritten sein
Pathologie (Einbettautomat)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	RLT-Anlage in allen Fällen vorhanden, gleichzeitige Verwendung von Isopropanol, Ethanol und Xylol
Pathologie (Zuschneiden)	1998/99 (Wegscheider 2003)	GW-Überschreitungen (alter MAK 0.62mg/m ³): Pathologen 65 %, MTA 40 %
Pathologie (Zuschneiden)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	Lochplattenabsaugung nicht immer vorhanden, zwischen 62 und 2000 m ³ /h, teilweise Nachfixierung mit 10 %iger Formaldehydlösung, z. T. Probenträger überladen
Pathologie (Verwerfen von Proben)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	Probenträger mehrmals überladen, Behälter z. T. größer als 0.5 l, oft RLT Anlage ($\lambda = > 8$) und/oder lokale Absaugung mit 560 – 1400 m ³ /h
Pathologie (Verwerfen von Proben)	1998/99 (Wegscheider 2003)	Entsorgte Menge Formalin (4 %ige Formaldehydlösung) 10 L – >50 L

Tab. 1.2 a (Fortsetzung)

Arbeitsbereich/ Tätigkeiten	Jahr der Messungen (Autor)	Anmerkungen
Pathologie (Verwerfen von Proben und Behälterreinigung/ Neubefüllen, kombinierte Tätigkeiten)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	Probenträger mehrmals überladen, Behälter z. T. größer als 0.5 L, oft RLT Anlage ($\lambda = 10 - 14$) und/oder lokale Absaugung mit 280 – 440 m ³ /h
Pathologie (Neubefüllen von Probegefäßen)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	Lösungskonzentrationen bis 37 % werden frei im Raum verwendet, Atemschutz notwendig. Mit und ohne RLT Anlage oder Abzug (400 – 750m ³ /h)
Pathologie (Neubefüllen von Probegefäßen)	1998/99 (Wegscheider 2003)	u. a. Umfüllen von bis zu 20 l einer 37 % Formaldehydlösung, i. d. Regel ohne Ab- saugung
Anatomie (Sektionsraum und -saal)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	Abfüllen oder Injektion von 4 –10 %iger Formaldehydlösung, freie Lüftung im Raum
Veterinäranatomie (Präparatekeller)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	An allen Arbeitsplätzen wurde Atemschutz getragen, z. T. RLT-Anlage außer Betrieb und Probenträger überladen
Anatomie (Vorbereitung Praktikum)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	RLT-Anlage, Absprühen der Exponate, Abbürsten, Lüften
Veterinäranatomie (Präparations- arbeiten)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	RLT-Anlage ($\lambda = 12$) oder begehbare Absaugkabine (4000m ³ /h)
Veterinäranatomie (studentischer Präparierkurs und Vorlesung)	ab 2002 (Kellner et al. 2003)	RLT-Anlage ($\lambda = 2 - 22$), z. T. außer Betrieb, Arbeit z. T. mit nicht gewässerten Proben

Tab. 1.3 Inhalative Formaldehyd-Belastungen bei Beschäftigten im industriellen Bereich (Schichtmittelwerte)

Arbeitsbereich/ Tätigkeiten	Jahr der Messungen (Autor)	Anzahl der Mes- sungen	Messwerte- bereich [mg/m ³]	Median [mg/m ³]	90 %- Wert [mg/m ³]
Formaldehyd- Herstellung	vor 1992 (Wibowo 2003)	66	0.05 – 0.60	0.26	–
Kunstharz- herstellung	1986 – 1990 (Wibowo 2003)	36	–	0.14	0.48
Papier- industrie	1974 – 1993 (Ahrens/Jöckel 1996)	376	bis zu 8.2	0.05 – 0.26	0.16 – 1.30
Papier- veredelung	1999 – 2000 (Künkel et al. 2001)	32 (p,s)	<0.001 – 0.55	0.18	–
Sperrholz- herstellung	1991 – 1994 (Niemelä et al. 1997)	35	–	0.15	0.43
Sperrholz- herstellung	(Fransman et al.2003)	22 (p)	–	0.08 ± 3.0 (GM ± GSD)	–
Sperrholz- herstellung	1996 – 1997 (Mäkinen et al. 1999)	123 (p,s)	0.01 – 0.81	–	–
Faserplatten- herstellung	1991 – 1994 (Niemelä et al. 1997)	9	–	0.56	1.10
Möbelindustrie	(Priha et al. 2004)	7	0.07 – 0.41	0.19	–
Möbelindustrie	1991 – 1994 (Niemelä et al. 1997)	36	–	0.27	0.88
Gießerei (Aluminium)	1992 – 1995 (Westberg et al. 2001)	66	0.008 – 0.15	0.028 ± 1.7 (GM ± GSD)	–
Gießerei	1991-1994 (Niemelä et al. 1997)	34	–	0.18	0.42
Glaserfaser-, Mineralwolle- herstellung	(Milton et al. 1996)	50 (s) 141 (p)	0.049 – 0.516 0.051 – 0.086	– –	– –
Glaserfaser-, Mineralwolle- herstellung	1991 – 1994 (Niemelä et al. 1997)	2	–	–	0.05
Maler- /Lackierer- handwerk	Bau-BG 1997	57	–	0.08	0.21 (95 %- Wert)
Thermisches Entschichten	Bau-BG 1997	2	0.045 / 0.11	–	–

Bemerkungen: s = stationäre Messung; p = personenbezogene Messung

2 Fragestellung/Ziel

Fragestellung: Führt eine Exposition gegenüber Formaldehyd am Arbeitsplatz zu einem erhöhten Risiko an einem Nasopharynxkarzinom zu erkranken?

Exponierte Population: Personen mit früherer oder noch bestehender beruflich bedingter Exposition gegenüber Formaldehyd.

Endpunkt: Erkrankung und/oder Tod an Nasopharynxkarzinom.

Geeignete Studiendesigns:

- Fall-Kontrollstudien
- Kohortenstudien
- Mortalitätsstudien
- Systematische Reviews/Metaanalysen

Ziel ist die Erstellung einer systematischen Übersicht und Bewertung von Studien zum Zusammenhang zwischen Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinom.

3 Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche und kritische Bewertung der internen und externen Validität der einzelnen Studien durchgeführt. Die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv.

3.1 Literaturrecherche und Einschlusskriterien für die Bewertung

Die Datenbanken MEDLINE, TOXLINE und EMBASE wurden nach relevanten und vollständig veröffentlichten Studien durchsucht.

Im ersten Schritt wurden alle gefundenen Literaturstellen anhand ihres Titels, und ggf. Abstracts, zunächst von einem Reviewer (UE) bewertet.

Hierfür galten folgende Kriterien:

1. Studien zu Formaldehyd (FA) und Karzinomen des oberen Respirationstrakts
2. Studien zum Zusammenhang von FA und Karzinombildung, wobei Studien, die explizit nicht Tumore des oberen Respirationstrakts untersucht haben, ausgeschlossen wurden.
3. Keine Tierversuchsstudien

Im nächsten Schritt wurden die ausgewählten Literaturstellen anhand ihrer Abstracts erneut von zwei Reviewern (UE, NK) hinsichtlich ihrer methodischen und inhaltlichen Relevanz bewertet.

3.1.1 Einschlusskriterien:

Methodisch:

1. Fall-Kontrollstudien
2. Kohortenstudien
3. Mortalitätsstudien
4. Systematische Reviews/Metaanalysen

Inhaltlich:

- Personen, die beruflich gegenüber FA exponiert waren
- Die Auswertung musste folgende Endpunkte enthalten:
 ICD Code 146 (7. Version) = Malignant neoplasm of nasopharynx
 ICD Code 147 (8. Version und 9. Version)= Bösartige Neubildung des Epipharynx bzw. Nasopharynx
 oder Studien mit Gruppenauswertung ICD Code 140-149 (7., 8., 9. Version) = „Buccal cavity and pharynx“.

Die Literaturstellen, die von beiden Reviewern aufgrund der oben genannten Kriterien als relevant erachtet wurden, bzw. deren Abstracts die Relevanz nicht eindeutig erkennen ließen, wurden anschließend an Hand ihrer Volltexte geprüft.

Diese wurden von beiden Reviewern unabhängig voneinander bewertet und hierbei zur Beantwortung der Frage irrelevante Studien ausgeschlossen. Für die vorliegende systematische Übersichtsarbeit wurden nach diesem Schritt somit folgende Veröffentlichungen eingeschlossen:

1. Publikationen, die beide Reviewer als relevant zur Beantwortung der Frage erachteten
2. Publikationen, die zunächst nur ein Reviewer, nach anschließender Diskussion jedoch beide Reviewern als relevant zur Beantwortung der Frage bewerteten.

3.1.2 Suchstrategie

3.1.2.1 Medline (PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)

Zeitraum von 1966 bis 04/2005 (Suchdatum 05.04.2005, zuletzt geprüft am 16.02.2009).

In PubMed wurden folgende Suchstrategien angewendet (nach McKibbon: PDQ Evidence-Based Principles and Practice. BC Decker, London 1999)

Für Ätiologiestudien:

MeSH-Terms:

1. case-control studies[mh]
2. cohort studies[mh]
3. risk[mh]

Textwords:

4. cohort[tw]
5. "case control"[tw] OR "case controls"[tw]
6. "case comparison"[tw]
7. "case referent"[tw]
8. risk*[tw]
9. causation*[tw] OR causal*[tw]
10. odds ratio*[tw]
11. etiolog*[tw] OR aetiolog*[tw]

Subheadings:

12. ep[sh]
13. et[sh]
14. ge[sh]
15. ci[sh]
16. ae[sh]
17. pc[sh]

18. to[sh]

19. po[sh]

20. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19

21. ((neoplasm OR "Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND (formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH])) OR ((formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH]) AND (mortality OR "Mortality"[MeSH]))

22. #20 AND #21

Zusätzlich wurde eine sensitive und spezifische Suche mit den in PubMed eingestellten methodischen Filtern (clinical queries etiology) durchgeführt:

23. (((neoplasm OR "Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND (formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH])) OR ((formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH]) AND (mortality OR "Mortality"[MeSH]))) AND ((relative[Title/Abstract] AND risk*[Title/Abstract]) OR (relative risk[Text Word]) OR risks[Text Word] OR cohort studies[MeSH:noexp] OR (cohort[Title/Abstract] AND stud*[Title/Abstract]))) OR (((neoplasm OR "Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND (formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH])) OR ((formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH]) AND (mortality OR "Mortality"[MeSH]))) AND (risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk*[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group*[Text Word]))

Für Prognosestudien:

MesH-Terms:

1. prognosis[mh]
2. mortality[mh]
3. morbidity[mh]
4. survival analysis[mh]
5. disease susceptibility[mh]
6. disease progression[mh]
7. time factors[mh]
8. cohort studies[mh]
9. recurrence[mh]

Textwords:

10. prognos*[tw]
11. outcome*[tw]
12. prognos*[tw] AND (factor[tw] OR factors[tw] OR relevan*[tw] OR marker*[tw])
13. predict*[tw]

Subheadings:

14. (mo[sh])

15. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14

16. ((neoplasm OR "Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND (formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH])) OR ((formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH]) AND (mortality OR "Mortality"[MeSH]))

17. #15 AND #16

Zusätzlich wurde eine sensitive und spezifische Suche mit den in PubMed eingestellten methodischen Filtern (clinical queries prognosis) durchgeführt:

18. (((neoplasm OR "Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND (formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH])) OR ((formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH]) AND (mortality OR "Mortality"[MeSH]))) AND (prognos*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract])) OR (((neoplasm OR "Neoplasms"[MeSH] OR cancer) AND (formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH])) OR ((formaldehyde OR "Formaldehyde"[MeSH]) AND (mortality OR "Mortality"[MeSH]))) AND (incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]))

Die Ergebnisse aus allen verschiedenen Suchstrategien wurden kombiniert und die Suche nur auf „humans“ eingeschränkt:

1 (#22 AND #23) OR (#17 AND #18)

2 *limit to animals*

3 *limit to humans*

4 #2 NOT #3

5 #1 NOT #4

3.1.2.2 TOXLINE Special (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>)

Toxline Core entspricht dem toxikologisch relevanten Anteil der MEDLINE Datenbank. Toxline Special vereint Datenbestände ("Subunits") verschiedener Hersteller und unterschiedlicher Größe und Spezifität.

Zeitraum von 1965 bis 04/2005 (Suchdatum 12.04.2005).

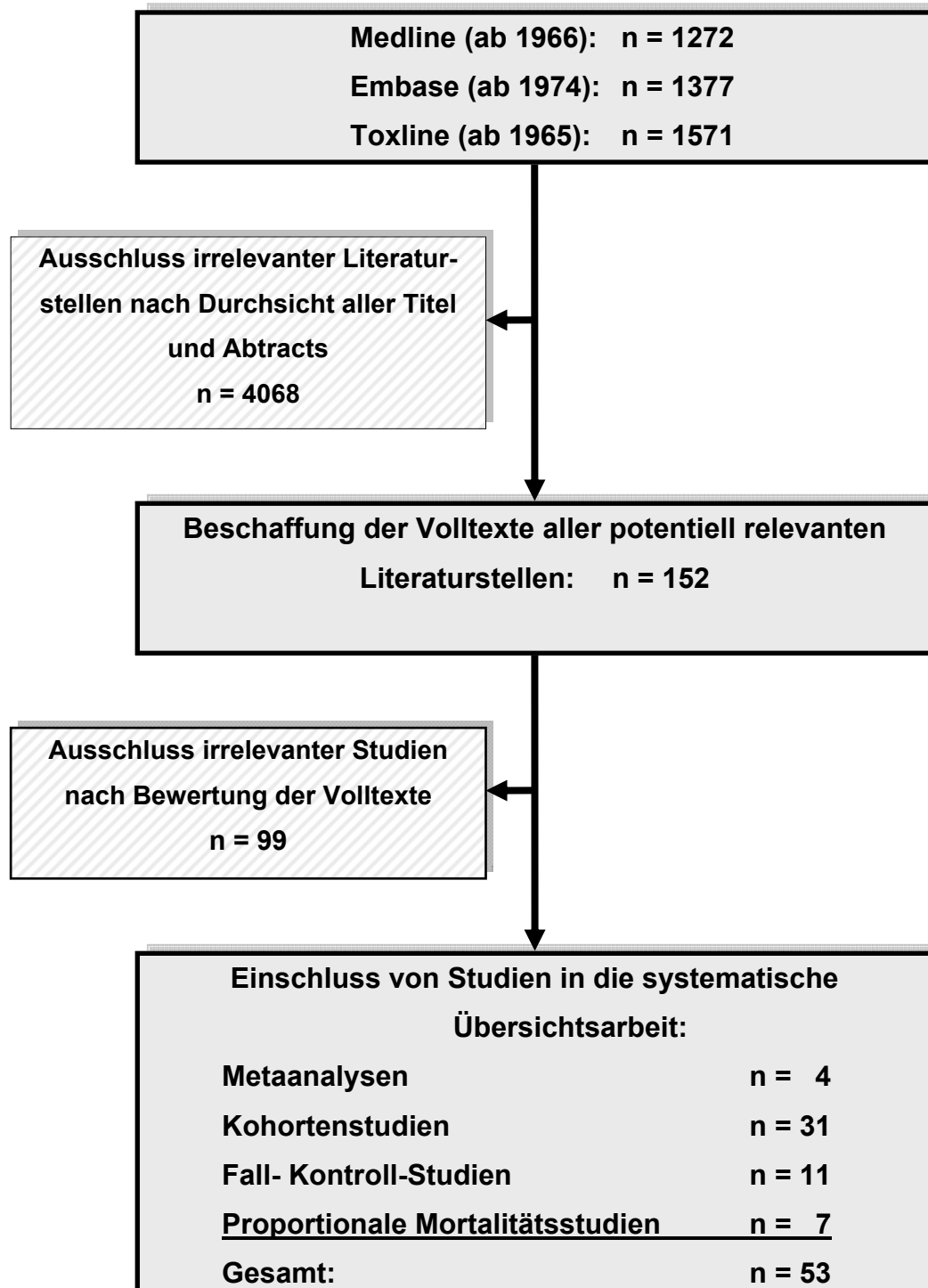
1. formaldehyde
2. cancer OR neoplasm
3. mortality
4. formaldehyde AND (cancer OR neoplasm)
5. formaldehyde AND mortality
6. #1 AND #3
7. #1 AND #2
8. #4 OR #5 OR #6 OR #7

3.1.2.3 Embase (<http://www.dimdi.de>)

Zeitraum von 1974 bis 12/2005.

1. formaldehyd* or ct d formaldehyd*
2. neoplas* or cancer* or carcino* or ct d neoplasms
3. mortality or "cause of death" ct d mortality
4. #2 or #3
5. #3 and #4
6. ct d case-control studies
7. ct d cohort studies
8. ct d risk
9. ct d prognosis
10. ct d mortality
11. ct d morbidity
12. ct d survival analysis
13. ct d disease susceptibility
14. ct d disease progression
15. ct d time factors
16. ct d cohort studies
17. ct d recurrence
18. ct d "neoplasm recurrence, local"
19. #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
20. case control* or cohort* or case comparison* or case referent* or risk* or causation* or causal* or odd* ratio* or etiolog* or aetiolog* or retrospect* or longitudinal* or prospect* or group* or follow-up* or follow up* or prognos* or outcome* or predict* or episode* or incident* or course* or longitudinal* or prospect* or survival* or "cause of death"
21. (epidemiology or etiology or genetics or chemically induced or adverse effects or prevention* or toxicity or poisoning or mortality or adverse drug reaction or drug interaction or side effect)/ct
22. #19 or #20 or #21
23. #5 and #22
24. #23 and ct d human*
25. #23 and ct d animal*
26. #25 not #24
27. #23 not #26

3.1.3 Schematische Übersicht der Literatursuche



3.2 Kritische Bewertung der Literatur

Die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien ist entscheidend für sämtliche Schlussfolgerungen eines systematischen Reviews. Die Studienqualität hängt u. a. davon ab, inwieweit bestimmte methodische Kriterien erfüllt wurden, um systematische Verzerrungen und Fehler im Design, in der Durchführung und Analyse zu minimieren (Khan et al., 2004). Eine systematisierte Studiauswertung anhand von Fragebögen/Checklisten kann die Bewertung einzelner Studien vereinfachen und methodische Probleme zur Diskussion stellen.

Im vorliegenden Review wurde die Qualität aller eingeschlossenen Studien mit Hilfe von adaptierten Checklisten des Critical Appraisal Skills Programme (CASP <http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>) 2004 bewertet. (Siehe hierzu 3.2.1. und Anhang)

Das Ergebnis dieser Bewertung wurde im Kapitel 4 und in den Datenextraktionstabellen zusammengefasst.

3.2.1 Bewertungsbögen

Auf der Basis des Critical Appraisal Skills Programme (CASP) 2004 wurde jeweils für Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und systematische Reviews einen Bewertungsbogen entwickelt (s. Anhang), der dazu geeignet ist, wesentliche Studieninhalte aufzunehmen und als Kontrollliste für alle wichtigen Aspekte einer Studie zu dienen. Gemeinsame Inhalte aller drei Bewertungsbögen finden sich in den Punkten Zielstellung, wichtigste Ergebnisse und deren Bewertung. Die Besonderheiten der drei Bögen ergeben sich aus den Spezifika der Beobachtungsstudien und der Übersichtsarbeiten.

Bei der Zielstellung ist die klare Formulierung der Studienfrage insbesondere hinsichtlich der Population, des Endpunkts und der Risikofaktoren zu prüfen, weiterhin ob diese Studien in Typ und Design methodisch geeignet sind die Studienfrage zu beantworten. Bei den Ergebnissen einer Studie sind deren präzise Darstellung zu prüfen und diese unter Berücksichtigung der übrigen Aspekte, insbesondere möglicher Verzerrungen des Ergebnisses zu bewerten.

In den Checklisten werden zahlreiche Biasformen (systematische Fehler), die das Studienergebnis verzerren können, überprüft. Diese können in Abhängigkeit vom Studiendesign durch Selektionseffekte, durch fehlerhafte Informationen und durch Confounding entstehen. Bei der Gestaltung der Bewertungsbögen wurden mögliche Verzerrungen nicht nach ihrem Typ, sondern an dem Punkt ihrer Entstehung, d. h. bei der Erhebung des Outcome, der Exposition usw., überprüft.

3.2.2 Beobachtungsstudien

Aus den Besonderheiten der Studientypen ergeben sich unterschiedliche Effekte von Fehlern bei der Datenerhebung. Bei Kohortenstudien stellt die Exposition einen Auswahlfaktor, bei Fall-Kontroll-Studien einen Beobachtungsfaktor dar. Für die untersuchte Krankheit ist es genau entgegengesetzt. Fehler bei der Expositions- und Diagnoseerhebung führen je nach Studientyp dazu, dass ein Proband gar nicht in die

Studie aufgenommen wird oder dass seine Teilnahme zu einer Verzerrung des Studienergebnisses führt.

3.2.2.1 Probanden/Kontrollgruppe

Bei Kohorten mit besonderen Arbeitsanforderungen kann eine Eingangsauswahl der Exponiertengruppe zu einem Healthy Worker Effect führen. Der gleiche Effekt tritt auf, wenn Probanden die Exposition vorzeitig wegen gesundheitlicher Beschwerden verlassen. Follow-up-Verluste können zu Verzerrungen führen, wenn sie mit der untersuchten Erkrankung korrelieren. Notwendig wären vollständige Arbeitsanamnesen für alle Probanden, viele Studien verzichten leider darauf.

Bei Kohortenstudien sollte die Vergleichsgruppe/Referenz repräsentativ für die Zielpopulation und frei von exponierten Probanden sein. War die letzte Bedingung nicht realisierbar, ist auf einen möglichst großen Expositionskontrast zu achten, insbesondere bei innerbetrieblichen oder regionalen Kontrollen. Hier können durch Verlagerung ehemals exponierter Personen in die Kontrollgruppe, z. B. durch innerbetriebliche Umsetzung nach Erkrankung, Verzerrungen auftreten.

Fall-Kontroll-Studien weisen oft unterschiedliche Erhebungstechniken für Fälle und Kontrollen aus. Hier ist auf Verzerrungen durch systematische Nichtteilnahme (z. B. von gesunden Nichtexponierten), durch nicht repräsentative Verteilung der untersuchten Risikofaktoren und auf korrekte Expositionsermittlung zu achten.

3.2.2.2 Expositionserhebung

Die Erhebung der Exposition erfolgt häufig retrospektiv, da gesundheitliche Gefahren, die von chemischen oder physikalischen Belastungen am Arbeitsplatz ausgehen, erst nach Jahren oder Jahrzehnten erkannt werden. Die Informationen, die dann über die betreffenden Expositionen noch zur Verfügung stehen, können sehr unterschiedlicher Qualität sein. Die zu bewertenden Studien sollten eine angemessene Darstellung der Expositionserhebung aufweisen, die deutlich macht, ob bei vertretbarem Aufwand die bestmögliche Informationsbasis genutzt wurde. Mitunter weisen Studien nur allgemeine Beschreibungen der Exposition ohne eine Zuordnung der Probanden zu speziellen Tätigkeiten oder Expositionsgruppen auf. Die alleinige Anstellung eines Probanden in einem bestimmten Betrieb oder Industriezweig ist keine Gewähr für eine tatsächliche Exposition. Nichtdifferentielle Fehlklassifikationen der Exposition wären die Folge (Wahrscheinlichkeit für die Misklassifikation hängt nicht von der Erkrankung ab).

Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind dahingehend zu bewerten, ob sie auf gemessenen Skalen oder auf Expositionsgruppen beruhen. Nichtdifferentielle Fehlzuordnungen bei den Expositionsgruppen führen zu einer Abflachung der Dosis-Wirkungskurve. Studien mit Messwerten sind höher einzuschätzen als solche mit Expositionsbewertungen auf der Basis von Fragebogen oder Expertenratings.

3.2.2.3 Outcome-Erhebung

Fehlklassifikationen beim Erkrankungsstatus können durch zahlreiche Gründe verursacht sein. Z. B. durch fehlende oder unscharfe Falldefinitionen oder veränderte diagnostische Methoden während des Studienzeitraums und die damit einhergehende

Veränderung von Sensitivität und Spezifität, die eine mögliche Ursache für Verzerrungen und fehlerhafte zeitliche Trends sein können. Weiterhin sollte die Unabhängigkeit der Diagnosestellung vom Expositionstatus gewährleistet sein, anderenfalls ist eine Über- (oder auch Unter-) schätzung der Expositionswirkung möglich.

3.2.2.4 Confounder (Störgrößen)

Confounding stellt bei der Bewertung von Studien insofern ein Problem dar, dass nichtberücksichtigte Confounder oft nicht benannt werden. Dabei bleibt unklar, ob diese im Studiendesign nicht berücksichtigt wurden oder ob keine Möglichkeit zur Erhebung bestand. Vor Beginn einer systematischen Studienbewertung muss klar sein, welche Confounder bei einer gegebenen Fragestellung einen Einfluss haben, so dass alle Studien einer gleichmäßigen Beurteilung unterliegen.

3.2.3 Systematische Reviews

Der Anteil von systematischen Übersichtsarbeiten an den veröffentlichten wissenschaftlichen Publikationen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Vorteil von Reviews ist, dass sie einen schnellen zusammenfassenden Überblick über eine Vielzahl an Einzelstudien geben können. Vorsicht ist jedoch angebracht, bei der Art und Weise, wie Literatur recherchiert, wissenschaftliche Belege gesammelt und Schlussfolgerungen daraus abgeleitet werden. Persönliche Meinungen und Interessen der Autoren können diesen Prozess beeinflussen.

Die Schwerpunkte unserer Checkliste wurden auf die Formulierung der Zielstellung, die bibliographische Datenbasis, die Bewertungsbasis für die einbezogenen Studien und die Darstellung der Studienresultate einschließlich Metaanalysen gelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Kohortenstudien

Seit 1966 wurden insgesamt 31 Arbeiten zu Kohortenstudien veröffentlicht, die unseren Ziel- und Qualitätskriterien entsprachen. Hierunter befanden sich zehn Publikationen über vier Industriekohorten mit überwiegender Formaldehydexposition, eine Morbiditätsstudie, 14 Kohortenstudien mit Mischexpositionen und sechs Berufsgruppenkohorten.

4.1.1 Industriekohorten mit überwiegender Formaldehydexposition

4.1.1.1 The National Cancer Institute (NCI)-Kohorte

Die historische Kohortenstudie wurde ursprünglich von Blair et al. (1986) begonnen und schloss zunächst 26561 Industriearbeiter ein, die in zehn Formaldehyd (FA) anwendenden und/oder herstellenden Fabriken vor dem 1.01.1966 (zwischen 1934 und 1966) begonnen hatten zu arbeiten. Ziel war es, unter formaldehydexponierten Personen das Risiko für Krebs und für andere Todesursachen zu bewerten. Im ersten Follow-up bis Ende 1979 wurde unter weißen Männern ein signifikanter Überschuss von an Nasopharynxkarzinom Verstorbenen (sieben beobachtete versus zwei erwartete Fälle) beobachtet. Sechs der an Nasopharynxkarzinom Verstorbenen waren gegenüber FA exponiert, und vier von ihnen kamen aus einer einzigen Fabrik.

Nach Verlängerung des Follow-up um weitere 15 Jahre wurde von Hauptmann et al. (2004) eine erneute Mortalitätsauswertung durchgeführt mit dem Ziel, die Beziehung zwischen FA und ausgewählten soliden Karzinomen zu bewerten.

Nach Ausschluss von 878 Arbeitern mit unklarem Geschlecht oder ethnischer Herkunft und 64 Arbeitern, die nach dem 01.01.1966 begonnen hatten zu arbeiten, wurden in diese Analyse 25619 Industriearbeiter (865708 Personenjahre) eingeschlossen. Die Personen wurden bis Ende Dezember 1994 nachverfolgt, das Follow-up betrug im Median 35 Jahre (range: wenige Tage bis 58 Jahre). Bis 1980 konnten 96.6 % der Teilnehmer nachverfolgt werden, danach wurde angenommen, dass alle die nicht im nationalen Sterberegister (NDIP) als verstorben registriert waren, noch leben.

Informationen zur Bewertung der FA-Exposition lagen bis 1980 vor. Weiterhin wurde die Dauer der Exposition zu weiteren elf als kanzerogen verdächtigen Stoffen in die Analyse einbezogen, sowie die Präsenz von FA-Partikeln erfasst. Auch die Dauer der Beschäftigung als Chemiker oder Labortechniker wurde erhoben. Bei den exponierten Arbeitern dauerte im Median die Exposition zwei Jahre (Range 0 – 46 Jahre), die durchschnittliche Expositionsintensität betrug 0.3 ppm (Range 0.01 – 4.25 ppm) und die kumulative Exposition 0.6 ppm-Jahre (range 0.0 – 107.4 ppm-Jahre). In der Kohorte waren von allen Arbeitern 17.5 % niemals gegenüber FA exponiert, 4.7 % jemals in Jobs beschäftigt mit einer durchschnittlichen Exposition von 2.0 ppm und höher und 22.6 % waren jemals in Jobs beschäftigt, die Spitzenexpositionen von 4.0 ppm und höher einschließen.

Vier Expositionsmaße mit jeweils vier Expositions-kategorien wurden gebildet:

- Spitzenexposition: 0.0, >0.0 - <2.0, 2.0 - <4.0, \geq 4.0 ppm
- Durchschnittsexposition: 0.0, >0.0 - <0.5, 0.5 - <1.0, \geq 1.0 ppm
- kumulative Exposition: 0.0, >0.0 - <1.5, 1.5 - <5.5, \geq 5.5 ppm-Jahre
- Expositionsdauer: 0, >0 - <5, 5 - <15, \geq 15 Jahre

Zur Berechnung der Exposition wurde ein 15-Jahre-„lag“ berücksichtigt.

SMR's (Standardized Mortality Ratios) wurden unter Bezug auf die US-Population geschätzt. Die Mortalität für alle Karzinome war bei den Exponierten (SMR=0.90; 95 %-CI=0.86-0.94) und den Nicht-Exponierten (SMR=0.76; 95 %-CI=0.69-0.84) geringer als erwartet, ebenso die Gesamtmortalität, was auf einen Healthy-Worker-Effekt hinweisen kann. Für Nasopharynxkarzinome (NPC) zeigte sich mit insgesamt zehn Verstorbenen (acht Exponierte und zwei Nicht-Exponierte – inklusive eines Todesfalls aufgrund eines oropharyngealen Karzinoms, primär als NPC missklassifiziert) eine (asymptotisch) eine statistisch signifikante SMR-Erhöhung (SMR=2.1; 95 %-CI=1.05-4.21). Bei der Berechnung des exakten 95 %-Konfidenzintervalls (0.91-4.14) war dieses Ergebnis jedoch nicht mehr signifikant.

Mit dem Poisson-Regressionsmodell wurden für die vier Expositionsmaße relative Risiken (RR) mit Adjustierung für Kalenderjahr, Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Gehaltskategorie geschätzt. Hierzu wurde die niedrig exponierte Kategorie der verschiedenen Expositionsmaße als Referenz herangezogen. Neun NPC-Todesfälle wurden registriert, sieben bei den Exponierten und zwei bei den nicht Exponierten (ein missklassifizierter Fall wurde in der internen RR-Analyse ausgeschlossen). Unter den Exponierten zeigten sich in allen Expositionsmaßen, bis auf die Expositionsdauer, ansteigende relative Risiken mit einem signifikanten Trend bei der Auswertung nach Spitzenexposition und kumulativer Exposition. Nach Adjustierung auf Melaminexposition fielen die relativen Risiken in den höchsten Kategorien der Spitzen- und Durchschnittsexposition ab (Angabe der Daten fehlt), der Trendtest blieb jedoch für die Spitzenexposition, die kumulativer Exposition und die Expositionsdauer signifikant. Alle sieben exponierten Fälle hatten eine maximale Spitzenexposition \geq 4 ppm und alle waren gegenüber Partikeln exponiert. Fünf der exponierten NPC-Fälle kamen aus einer Fabrik (Fabrik 1). Diese auffallende Häufung finden die Autoren bei so seltenen Endpunkten wie dem Nasopharynxkarzinom nicht überraschend und gehen davon aus, dass das Ergebnis formaldehydbedingt ist (Tarone et al., 2005). Welche Bedeutung diese ungleiche Verteilung auf die Ergebnisinterpretation hat, bleibt jedoch letztlich unklar, da eine erneute Befragung und Analyse der gesamten NCI-Kohorte auf weitere Risikofaktoren (z. B. weitere Expositionen, genetische Disposition) nicht mehr möglich ist.

Für die meisten Personen in der Kohorte fehlen Informationen über den Tabakkonsum. Nur für eine kleine Gruppe von Arbeitern aus zwei Fabriken (63 Personen mit Krebs und 316 altersgemachte Kontrollen) konnten Rauchgewohnheiten aus der Krankengeschichte gewonnen werden. Diese zeigten laut der Autoren keine großen Unterschiede in Bezug auf die Prävalenz des Rauchens im Verhältnis zur Höhe der kumulativen Formaldehyd-Exposition.

Die Arbeitsgruppe von Marsh führte 2005 eine erneute Auswertung der NCI-Kohorte mit dem Ziel durch, die Ergebnisse der Auswertung von Hauptmann et al. zu über-

prüfen (Marsh et al., 2005). Hierzu wendeten sie eine alternative Methode der Datenauswertung und alternative Kategorisierung der FA-Expositionen an.

Im Unterschied zur Auswertung von Hauptmann et al. wurden zehn NPC-Todesfälle in allen Analysen ausgewertet (inklusive eines Falls in Fabrik 1, Wallingford, der als NPC missklassifiziert und später als oropharyngeales Karzinom rekodiert wurde). Im Vergleich zur US- und lokalen Bevölkerung wurden Standardized Mortality Ratios (SMR) und Konfidenzintervalle (CI) für alle zehn Fabriken und für zwei Fabrikgruppen (Fabrik 1 vs. Fabrik 2-10) geschätzt. Sie wurden nach ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, Altersgruppe und Zeitspanne standardisiert. Die lokalen Mortalitätsraten wurden von der *Mortality and Population Database System (MDPS) Datenbank* bezogen. Da vor 1950 dort keine Raten vorlagen, wurden für 3.3 % der totalen Personennjahre unter Risiko, die vor 1950 aufgetreten waren, die Raten von 1950 – 1954 herangezogen. Außerdem wurden regionale SMR und 95 %-CI für NPC für jede der vier Expositionsmaße (Spitzenexposition, Durchschnittsexposition, kumulative Exposition und Expositionsdauer), die auch in der NCI-Studie verwendet wurden, berechnet. Es wurde eine alternative Kategorisierung in Form von Tertilen vorgenommen, nur bei dem Spitzenexpositionsmaß wurde die Kategorieneinteilung der NCI-Studie beibehalten. Für den internen Vergleich wurde statt der Poissonregression das „relative risk (RR) regression modeling“ angewendet mit Adjustierung für Kalenderjahr, Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Gehaltskategorie. Für alle Expositionsmaße wurde im internen und externen Vergleich das gleiche 15-Jahre-„lag“ berücksichtigt wie in der NCI Studie.

Wie auch in der NCI-Studie traten sechs der zehn NPC-Todesfälle allein in Fabrik 1 auf. Dies führt für Exponierte und Nicht-Exponierte zusammen zu einer SMR-Erhöhung von 7.39 bezogen auf die lokalen und 6.62 bezogen auf die US-Mortalitätsraten. Die verbliebenen vier Todesfälle verteilten sich auf vier der neun anderen Fabriken, hiervon waren wiederum zwei Todesfälle in den Fabriken nicht gegenüber FA exponiert. Bei den FA exponierten Arbeitern zeigte sich in Fabrik 1 eine SMR-Erhöhung von 10.32 lokal und 9.13 bezogen auf die US-Mortalitätsraten verglichen mit 0.65 und 0.64 in Fabrik 2-10. Weiterhin zeigte sich eine SMR-Erhöhung für NPC bei den Nichtexponierten in der Fabrikgruppe 2-10 von 1.98 bezogen auf die örtliche und 1.93 bezogen auf die US-Bevölkerung. Die mediane durchschnittliche Intensität der Formaldehydexposition war in Fabrik 1 mit 1.023 höher als in den Fabriken 2-10 (0.366 ppm). Die Autoren merken an, dass die in der NCI-Studie gemessene durchschnittliche Intensität der Formaldehydexposition in Fabrik 1 zehnfach höher ist als in einer getrennten Auswertung der Fabrik 1 von Marsh et al. (2002). Die Fabrikgruppe 2-10 hatte eine höhere mediane kumulative Exposition (3.2 vs. 0.9 ppm-years) und Expositionsdauer (13.1 vs. 1.0 Jahre) als die Gruppe der Fabrik 1.

Im externen Vergleich der vier Expositionsmaße unterschieden sich die Ergebnisse von Hauptmann et al. (2004) mit dieser Auswertung einmal durch den Einschluss von neun NPC in der NCI- Auswertung versus zehn NPC in der Marsh-Auswertung und durch die angewendete alternative Kategorisierung in Tertilen, die zu einer gleichmäßigeren Verteilung innerhalb der Kategorisierungsgruppen führt. In der Marsh-Auswertung zeigte sich für alle Fabriken zusammen einen statistisch signifikante SMR-Erhöhung in der höchsten Expositions-kategorie für die Spitzenexposition, Durchschnittsexposition und kumulative Exposition. Bei der getrennten Auswertung der zwei Fabrikgruppen zeigten sich nur in Fabrik 1 statistische signifikante SMR-

Erhöhungen: in der höchsten Kategorie der Spitzenexposition mit SMR=17.04 (95 %-CI=6.25-37.08) gegenüber SMR=1.83 (95 %-CI=0.22-6.60) in Fabrik 2-10, sowie in der unteren Expositions-kategorie bei der kumulativen Exposition und der Expositionsdauer und in der mittleren und höchsten Kategorie der durchschnittlichen Exposition. Die Berechnung der relativen Risiken (RR) im internen Vergleich ergab für die Spitzenexposition ähnliche Werte wie in der NCI-Auswertung, auch verbunden mit einem statistisch signifikanten Trendtest. Höhere RR im Vergleich zur NCI-Auswertung fanden sich in der höchsten Kategorie der durchschnittlichen Intensität (4.29 vs. 1.67) und der kumulativen Exposition (6.44 vs. 4.14), in der Expositionsdauer zeigte sich ein niedrigeres RR (1.42 vs. 4.18). Der Trendtest war für diese Expositionsmaße statistisch nicht signifikant.

4.1.1.2 Wallingford-Kohorte

Die ursprüngliche Studienpopulation dieser historischen Kohortenstudie schloss 7359 Arbeiter ein, die zwischen 1941-1984 in einer plastikproduzierenden Fabrik in Wallingford, USA beschäftigt waren (Marsh et al. 1996). Diese Fabrik ist diejenige der zehn Fabriken aus der NCI-Studie, in der die meisten Sterbefälle an NPC registriert wurden (Fabrik 1). Aufgrund einer anderen Einschlussphasenzeit erfasst diese Kohorte wesentlich mehr Mitarbeiter und ist deshalb mit den Teilnehmern in der NCI-Kohorte der Fabrik 1 nicht identisch. Ziel der Untersuchung war es, das Risiko bezüglich einer FA-Exposition und Tod an Pharynx- (PC) oder Nasopharynxkarzinomen (NPC) zu bewerten.

Die jüngste Auswertung der Wallingford-Kohorte von Marsh et al. (2002) schloss 7328 Arbeiter (240997 Personenjahre) ein, die zwischen 1945-1998 unter Risiko standen (99.6 % von der Gesamtpopulation). 18 % der Kohorte waren zehn oder mehr Jahre beschäftigt, 54 % (3974 Arbeiter) weniger als ein Jahr. Die Personen wurden bis Ende 1998 nachverfolgt, das Follow-up betrug bei 62.4 % der Gesamtkohorte 30 oder mehr Jahre, bei 6 % weniger als zehn Jahre (Range-Angabe fehlt im Text). Die Vollständigkeit des Follow-up betrug 98.4 %.

Informationen zur Bewertung der FA-Exposition lagen bis 1995 vor. Neben FA wurden Partikel (non-product und product) und Farbstoffe erfasst. Die Expositionserfassung basierte auf den Ergebnissen sporadischer Messungen zwischen 1965-1987 und verbalen Beschreibungen von Arbeitsplätzen und Tätigkeiten durch das Personal, inklusive Industriehygienikern. Die mediane durchschnittliche Expositionsintensität (AIE) bei den 5665 exponierten Arbeitern betrug 0.138 ppm. Die Autoren merken an, dass dies zehnfach niedriger sei, als die durchschnittliche Intensität, die in der NCI-Studie für Fabrik 1 berechnet wurde (siehe hierzu auch die Ergebnisse von Marsh et al. 2005 mit 1.023 ppm in Fabrik 1). Des Weiteren wurden folgende quantitative Expositionsmaße bestimmt: Expositionsdauer, durchschnittliche Expositionsintensität und kumulative Exposition. Zusätzlich wurde noch eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie ausgewertet, die 22 Todesfälle an Pharynxkarzinom, ICD 146-149, 9.Revision (inklusive 7 NPC= ICD 147) einschloss.

Für alle PC und NPC wurden SMR mit Bezug auf die US- und die lokale Bevölkerung (Middlesex, New Haven) geschätzt, unter Berücksichtigung der Koexposition gegenüber Farbstoffen und Partikeln. Verglichen mit der US- und lokalen Bevölkerung waren für alle Karzinome die Mortalitätsraten ähnlich den erwarteten Raten, somit die SMR kaum erhöht. Es traten sieben NPC-Todesfälle auf mit einer SMR von 4.94

(95 %-CI=1.99-10.19) bezogen auf die US-Bevölkerung und einer SMR von 5.00 (95 %-CI=2.01-10.30) bezogen auf die lokale Bevölkerung. Von den sieben NPC-Todesfällen waren vier weniger als ein Jahr beschäftigt (SMR=5.35; 95 %-CI=1.46-13.71). 6 der NPC Fälle waren zwischen 1947-1956 angestellt worden (SMR=8.13; 95 %-CI=2.98-17.69) und bei drei waren 20 – 29 Jahre seit der ersten Exposition vergangen (SMR=8.72; 95 %-CI=1.80-25.48).

Die methodische Beschreibung der Studie ist wenig transparent. Der Publikation ist nicht zu entnehmen, aus wie vielen Exponierten und nicht Exponierten sich die Kohorte zusammensetzt. Im Text werden 7328 Personen unter Risiko genannt und später 5665 exponierte Arbeiter. Auch wird tabellarisch für die Gesamtkohorte nur die Dauer der Beschäftigung genannt, jedoch nicht die Dauer der Exposition. Rauchen als möglicher Confounder wird in der Kohortenauswertung nicht erfasst.

4.1.1.3 The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)-Kohorte

Die historische Kohortenstudie wurde ursprünglich von Stayner und Mitarbeitern (Stayner et al., 1988) mit dem Ziel begonnen, die mögliche Beziehung zwischen einer Formaldehydexposition und einem Krebsrisiko zu evaluieren. Hierzu wurden 11030 Industriearbeiter (188025 Personenjahre) aus drei Bekleidungsfabriken in die Studie eingeschlossen, die in der Zeit nach Einführung von FA in die Fabrik und vor dem 31.12.1977 mindestens drei Monate gearbeitet hatten. Bis zum Ende der Studienperiode am 31.12.1982 konnten 96 % der Kohorte nachverfolgt werden. Information zur FA-Exposition lag für 549 zufällig ausgewählte Personen aus fünf verschiedenen Abteilungen von 1981 für Fabrik 1 und von 1984 für Fabrik 2 und 3 vor. Die geometrischen Mittel der FA-Exposition aller Abteilungen und Fabriken lag im Bereich von 0.09 bis 0.2 ppm. Von den Autoren wurde jedoch angenommen, dass die Exposition in der Vergangenheit höher gewesen ist. Die mediane Expositionsdauer betrug 3.2 Jahre, mit einer medianen Latenzzeit (Zeit seit der ersten Exposition) von 15.8 Jahren. Phenol, Staubbelastung und organische Reinigungslösemittel wurden als Koexpositionen erfasst. Informationen über Rauchgewohnheiten fehlen. Auf der Basis der US-Population wurden, stratifiziert nach Latenzzeit, Expositionsdauer, Jahr der ersten Exposition, Fabrik, Geschlecht und Ethnie, SMR geschätzt. Die Gesamtmortalität und gesamte Krebsmortalität war signifikant geringer als erwartet, was auf einen Healthy-Worker-Effekt hinweisen könnte. Für das Pharynxkarzinom wurden bei 1.8 erwarteten Fällen 2 beobachtet, was zu einer nichtsignifikant erhöhten SMR von 1.13 (90 %-CI=0.2-3.59) führte. Das Nasopharynxkarzinom wurde hier nicht getrennt ausgewertet. Todesfälle aufgrund eines nasalen Karzinoms wurden nicht beobachtet.

Kritisch ist dieser Auswertung anzumerken, dass eine zu kurze Latenzzeit für die Entstehung eines NPC bestand und diese Studie auch keine ausreichende statistische Power hatte, um einen signifikanten Überschuss an seltenen Karzinomen zu entdecken.

Es erfolgte eine erneute Auswertung von Pinkerton et al. (2004) nach 16 weiteren Jahren Beobachtung. Die mediane Zeit seit der ersten Exposition betrug nun 31.7 Jahre. Bei 0.96 erwarteten Fällen wurde kein Todesfall aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms, auch nicht nach einer „multiple cause mortality method“ (MCOB)-Analyse, dokumentiert.

Die Autoren weisen selbstkritisch darauf hin, dass die Power der Studie gering war. So lag die Power, einen mindestens zweifachen Anstieg an NPC-Todesfällen nachzuweisen, bei nur 13 %. Einschränkend ist dieser Studie noch anzumerken, dass nur zeitliche Maße zur Exposition ausgewertet wurden. Individuelle Expositionsschätzungen fehlen und damit auch Auswertungen nach unterschiedlichen Kategorien wie z. B. durchschnittlicher Expositionsintensität und Spitzenexposition.

4.1.1.4 The Medical Research Council (MRC)-Kohorte

Ursprünglich wurde die historische „MRC“-Kohorte von Acheson et al. (1984) mit 7680 Männer begonnen, die vor 1965 begonnen hatten in einer von insgesamt sechs einbezogenen Fabriken der britischen Chemie- oder Plastikindustrie zu arbeiten. Die Arbeitsanamnesen und Identifikationsdaten wurden mit Hilfe der Beschäftigungsakten erhoben. Da vor 1970 keine FA-Messungen vorhanden waren, wurde jeder Job einer von fünf Expositions-kategorien zugeordnet. Durch spätere Messungen und die Erinnerung der Arbeiter an Reizsymptome wurden zusätzlich quantitative Werte geschätzt, an Hand derer festgelegt wurde, dass die Hintergrundexposition einer durchschnittlichen Konzentration von weniger als 0.1 ppm entspricht. Eine niedrige Exposition soll 0.1-0.5 ppm, eine moderate Exposition 0.6-2.0 ppm und eine hohe Exposition mehr als 2.0 ppm betragen haben. SMR's wurden auf der Basis der Populationen von England und Wales geschätzt, bei einigen Analysen wurde zusätzlich eine Adjustierung für lokale Mortalitätsabweichungen vorgenommen. Zum ersten Follow-up am 31.12.1981 (Acheson et al. 1984) konnten 98 % nachverfolgt werden, es wurde kein Todesfall aufgrund eines Nasopharynxkarzinoms dokumentiert.

Acht Jahre später erfolgte das nächste Follow-up (Gardner et al. 1993) mit einer um 6357 Männer erweiterten Kohorte, die erst nach 1964 begonnen hatten zu arbeiten. Insgesamt umfasste die Studie jetzt 14017 Männer, wovon 7660 aus der „alten“ Kohorte stammten. Die Mortalitätsauswertung schloss die Zeit vom 01.01.1941 bis 31.12.1989 ein. Es wurde kein Nasopharynxkarzinomtod dokumentiert, verglichen mit geschätzten 1.3 erwarteten Fällen.

Die jüngste Auswertung dieser Kohorte (Coggon et al. 2003) erfolgte nach Verlängerung des Follow-up um weitere elf Jahre bis zum 31.12.2000. Innerhalb der Kohorte von hier 14014 Männern konnten 98.9 % erfolgreich nachverfolgt werden. Die Gesamtmortalität war gering höher als erwartet (SMR=1.04; 95 %-CI=1.02-1.07), ebenso die Krebsmortalität (SMR=1.10; 95 %-CI=1.04-1.16). Bei zwei erwarteten Fällen wurde ein Todesfall infolge Nasopharynxkarzinom dokumentiert. Dieser Mann hatte keine Tätigkeit mit hoher FA-Exposition ausgeführt.

In der Publikation fehlen Angaben zu den Personjahren sowie Zeiten zum Follow-up („beinahe 60 Jahre“). Weiterhin fehlen Informationen zum Nikotinkonsum, auch wurden die Koexpositionen, eingeschlossen Asbest, nur unzureichend berücksichtigt.

In der Abbildung 4.1 sind die SMR-Schätzungen mit Konfidenzintervall aus den oben berichteten Studien zum Vergleich nebeneinandergestellt. Rechts neben der Grafik sind Angaben zur Power der Studien aufgelistet. Die Werte wurden nachträglich aus den Angaben in den Veröffentlichungen berechnet und beziehen sich jeweils auf den dargestellten Zahlenwert der SMR. Ein größerer oder kleinerer Wert der SMR hätte einen entsprechend größeren oder kleineren Wert der Power zur Folge. Die dargestellten Zahlenwerte zur Power geben die Wahrscheinlichkeit an mit der eine iden-

tisch wiederholte Studie eine Signifikanz für (bei einer $SMR > 1$) oder gegen (bei einer $SMR < 1$) einen Zusammenhang von FA und NPC erzielen würde, wenn die in der Studie beobachtete SMR dem wahren Wert entspräche. So ist beispielsweise die Studie von Hansen und Olsen, die eine Risikoschätzung von von 1.2 findet, in der Lage, bei identischer Wiederholung mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 7 % ein statistisch signifikant positives Risiko zu finden, wenn für das tatsächliche Risiko eine SMR von 1.2 vorausgesetzt werden kann.

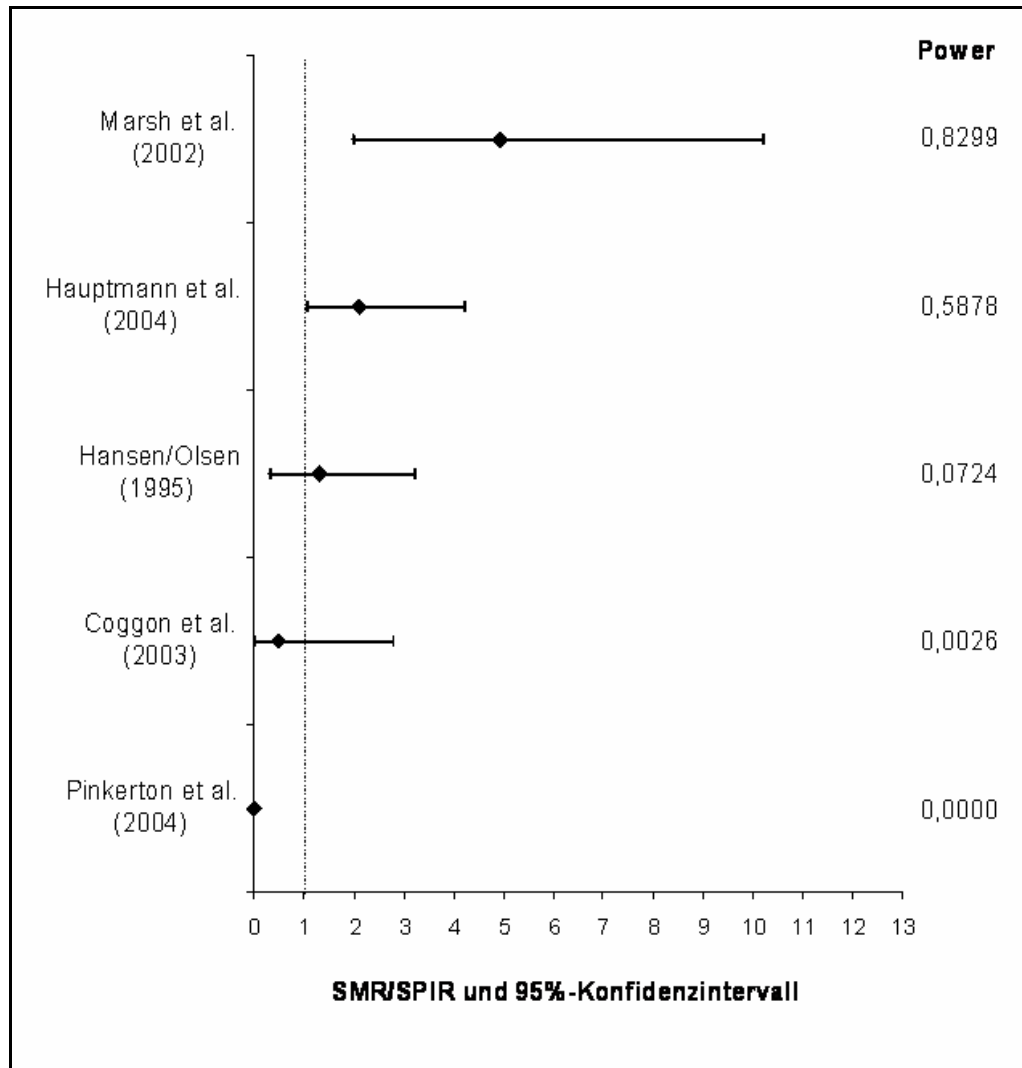


Abb. 4.1 Effektschätzer mit Konfidenzintervall für ausgewählte Kohortenstudien. Die Angaben zur Power beziehen sich auf die Werte der dargestellten SMR. (Der Wert für die Power bei Pinkerton et al. ist gesetzt, da für eine Nullbeobachtung kein Konfidenzintervall bestimmt werden kann. Somit kann aus der Breite des Konfidenzintervalls auch keine Power bestimmt werden.)

Die Grafik zeigt, dass nur die Studie von Marsh et al. (2002) über eine hinreichende Power verfügt, um eine kanzerogene Wirkung von Formaldehyd nachweisen zu können. Die errechnete Power von rund 0.6 bei der Studie von Hauptmann et al. (2004) besagt, dass die Studie mit überwiegender Wahrscheinlichkeit eine Assoziation zwischen einer Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinomen feststellen kann. Um bei dem gegebenen Studienumfang eine Power von 0.8 oder mehr zu erreichen, benötigte die Studie jedoch eine höhere Fallzahl. Die übrigen Studien sind bei der

gegebenen Power nicht in der Lage, einen vermuteten kanzerogenen Effekt nachzuweisen.

4.1.2 Morbiditätsstudien

Das Krebsrisiko der beruflichen Formaldehydexposition zu untersuchen war auch Ziel der Morbiditätsstudie von Hansen und Olsen 1995. Sie werteten die Daten von insgesamt 126347 Männern aus, die zwischen 1897 und 1964 geboren wurden und deren Karzinom in der Zeit von 1970-84 diagnostiziert worden war. Von diesen konnten wiederum 2041 Männer identifiziert werden, die mindestens zehn Jahre vor der Krebsdiagnose, nicht aber vor 1964, an einer von 256 Fabriken angestellt waren, in denen Formaldehyd angewendet oder hergestellt wurde. Die Analyse erfolgte mittels standardized proportionate incidence ratios (SPIR), für NPC konnten bei 3.2 erwarteten vier Fälle beobachtet werden (SPIR=1.3; 95 %-CI=0.3-3.2).

4.1.3 Industriekohorten mit Mischexpositionen

Den nachstehend beschriebenen Studien wurde zur Beantwortung unserer Fragestellung nur ein geringer Evidenzgrad zugeordnet. Mischexpositionen mit verschiedenen Karzinogenen, mit zum Teil unklarem Anteil an Dauer und Höhe der individuellen FA-Exposition, nur geringer Fallzahl der FA-Exponierten und zu kurzer Follow up-Periode führen zu einer hohen Anfälligkeit für systematische Fehler. Fehlender Nachweis einer Risikoerhöhung ist deshalb nicht mit einem fehlenden Risiko gleichzusetzen. Weiterhin wurde in den meisten Studien NPC nur in der Gruppe (z. B. in „Buccal bzw. oral cavity and pharynx“) und nicht einzeln ausgewertet.

4.1.3.1 Industriekohorten mit Mischexpositionen mit getrennter Auswertung der gegenüber Formaldehyd exponierten Personen

Stellman und Mitarbeiter untersuchten in einem sechsjährigen Follow-up (1982-1988) insgesamt 362823 Männer aus der American Cancer Society's Prevention Study II (CPS-II). Innerhalb dieser Gruppe waren 45399 Arbeiter entweder gegenüber Holzstaub exponiert oder hatten eine Tätigkeit, die den Umgang mit Holz einschloss. Getrennte Risikoschätzungen für mögliche Effekte bei Exposition gegenüber Formaldehyd wurden einmal für eine nur gegenüber FA exponierte Gruppe und einmal für eine Gruppe von „Holzarbeitern“, die zusätzlich gegenüber FA exponiert waren, dargestellt. Intensität und Dauer der FA-Exposition wurden nicht beschrieben, ebenso fehlen in der Tabelle Angaben zum gesamten Kohortenumfang. In der Gruppe der Arbeiter, die nur gegenüber FA exponiert waren, wurden insgesamt 367 Karzinome beobachtet. Bei Teilnehmern, die weder gegenüber Holzstaub exponiert waren noch eine Tätigkeit hatten, die den Umgang mit Holz einschloss, fand sich ein RR von 0.98 (95 %-CI=0.86-1.12). Ein Nasopharynxkarzinom wird nicht aufgeführt, hierfür scheint die Follow-up-Periode jedoch auch zu kurz (Stellman et al. 1998).

Andjelkovich et al. (1995) untersuchten aus einer Ursprungskohorte von insgesamt 8147 Männern aus einer Eisengießerei eine Subgruppe von 3929 Arbeitern, die in der Zeit von 1960-1987 mindestens sechs Monate gegenüber Formaldehyd exponiert waren. Zusätzlich wurde eine interne Vergleichsgruppe von 2032 Männern ohne Formaldehydexposition gebildet. Alle Personen waren gegenüber Silika exponiert, neben Formaldehyd waren PAK's eine weitere mögliche Exposition. 98.5 % der exponierten und 98.7 % der nicht -exponierten Gruppe konnten bis 31.12.1989 nach-

verfolgt werden. Die Exposition wurde u. a. mit Hilfe von Stichprobenmessungen, technischen Informationen der Fabrik, Kenntnisse aus der Literatur und Arbeitsbeschreibungen etc. geschätzt. Die Silika und Formaldehydexponierten wurden von einem Industriehygieniker in drei Kategorien eingeteilt, welche wiederum zur kumulativen Expositionsabschätzung quantitativen Werten zugeordnet wurden: hoch (1.5 mg/m^3 bzw. ppm), mittel (0.55 mg/m^3 bzw. ppm) und niedrig (0.05 mg/m^3 bzw. ppm) bzw. keine (diese Kategorie gab es nur für Formaldehyd-Exposition). Die Mortalität der Kohorte wurde mit der US-Population und mit einer berufsbezogenen Referenzpopulation von NCI/NIOSH verglichen. In der gegenüber Formaldehyd exponierten Gruppe wurde kein Nasopharynxkarzinomtod dokumentiert; insgesamt war nur der Tod einer Person einem Nasopharynxkarzinom zuzuordnen, diese war jedoch nicht gegenüber FA exponiert gewesen. Angaben zur Latenzzeit und mediane Follow-up-Zeiten fehlen in der Publikation. Wie die Autoren schon selbst anmerken, wird die Interpretation der Ergebnisse durch die möglicherweise zu kurze Latenzzeit eingeschränkt.

Krebsinzidenz und -mortalität wurden von Edling et al. (1987) in einer schwedischen Fabrik untersucht, die Schleifscheiben herstellt. Von insgesamt 911 Personen (211 Frauen und 700 Männer, hiervon 521 Arbeiter/„blue collar workers“), die mindestens fünf Jahre in der Zeit von 1955 bis 1983 dort gearbeitet hatten, wurde die Krebsinzidenz bis 1981 und die Mortalität bis einschließlich 31.12.1983 nachverfolgt. Die Arbeiter waren Expositionen gegenüber Aluminiumoxid, Siliziumkarbid und Formaldehyd ausgesetzt. Während der Produktion von Schleifscheiben wurde die Höhe der Formaldehydexposition mit $0.1\text{-}1 \text{ mg/m}^3$ angegeben. Bei 59 Arbeitern, die Schleifbänder produzierten, wurden intermittierende Spitzenexpositionen mit Peaks bis zu $20\text{-}30 \text{ mg/m}^3$ angegeben. Weder bei Arbeitern/„blue collar workers“, Verwaltungspersonal oder Frauen wurde eine signifikante Erhöhung der Krebsinzidenz und Mortalität beobachtet. Laut den Autoren bestand keine Assoziation zwischen der Höhe der FA-Exposition und Krebs. Es wurde ein Nasopharynxkarzinomfall beobachtet, der über fünf Jahre einer FA-Dosis von $< 0.1 \text{ mg/m}^3$ ausgesetzt war. Genauere Angaben fehlen in der Publikation.

Bertazzi et al. (1986) untersuchten die Krebsmortalität einer Kohorte von Arbeitern aus einer Harz-produzierenden Fabrik (Harnstoff-Melamin-Formaldehyd-Harze, Styrolharze, Epoxidharze). 1332 männliche Arbeiter (20336 Personenjahre), die mindestens 30 Tage in der Zeit von 1959-1980 beschäftigt waren, wurden eingeschlossen. Bis einschließlich 31.12.1980 konnten 98.6 % der Kohorte nachverfolgt werden. Für 18 % der Teilnehmer lagen keine aktuellen oder rekonstruierten Arbeitsanamnesen vor. Die Arbeitsanamnesen der ehemaligen Beschäftigten wurden durch Interviews mit berenteten Mitarbeitern aus der Gegend, mit derzeitig und schon lang beschäftigten Arbeitern und mit Werkmeistern rekonstruiert. Die Teilnehmer wurden in drei Expositionsgruppen eingeteilt: „exponiert gegenüber Formaldehyd“ (5731 Personenjahre), „exponiert gegenüber anderen Verbindungen“ (10527 Personenjahre) und „Exposition unbekannt“ (4078 Personenjahre). Zwischen 1974 und 1979 durchgeführte Luftmessungen für Formaldehyd ergaben mediane Werte zwischen $0.2\text{-}3.8 \text{ mg/m}^3$. In der Publikation wurde keine Mortalitätsauswertung nach einzelnen ICD-Codes dargestellt, das Nasopharynxkarzinom (ICD Code 147) wurde nur in der Gesamtkrebsmortalität (ICD 8 140-209) mitgeführt. In der Formaldehydgruppe ergab sich dafür eine nicht-signifikante SMR-Erhöhung von 1.28 (O/E = 19/14.89). Nasale Karzinome wurden nicht beobachtet, die erwartete Fallzahl betrug 0.0327.

In der zweiten Studie der Arbeitsgruppe wurde das Follow-up von 1980 bis 1986 um weitere sechs Jahre verlängert. Die Mortalität an Nasopharynxkarzinom wurde auch hier nicht getrennt dargestellt, es erfolgte nur eine Gesamtauswertung der Krebsmortalität (ICD 140-209), die in der Formaldehyd exponierten Gruppe keine SMR-Erhöhung ergab (SMR = 0.92 verglichen mit der lokalen Bevölkerung).

Die Aussagekraft und Validität beider Studien werden eingeschränkt durch die zu geringe Fallzahl bzw. die zu geringen Personjahre und die kurze Latenzzeit (nur 31 % aller Teilnehmer hatten ein Latenzzeit > 14 Jahre).

Insgesamt 3572 Arbeiter aus fünf Papier- und Zellstofffabriken, die in der Zeit zwischen 1945 – 1955 mindestens ein Jahr dort beschäftigt waren, wurden von Robinson et al. (1986) bis 31. März 1977 nachverfolgt. 1262 Männern, die in Bereichen arbeiteten, von denen angenommen wurde, dass die Arbeiter dort gegenüber Formaldehyd exponiert waren, wurde getrennt ausgewertet. In der Subkohorte wurden 286 Todesfälle beobachtet bei 400.5 erwarteten (SMR 0.71, Konfidenzintervallangabe fehlt in der Publikation). Mit Ausnahme von Harnwegskarzinomen nach 30 Jahren Latenzzeit wurden laut den Autoren keine erhöhten Risiken für andere Malignome gefunden (Zahlenangaben hierzu fehlen).

4.1.3.2 Industriekohorten mit Mischexpositionen ohne getrennte Auswertung der gegenüber Formaldehyd exponierten Personen

In der historischen Kohortenstudie mit Arbeitern aus zehn US-Fabriken, die Glasfaserprodukte herstellen, untersuchten Marsh et al. (2001) die Mortalität bis 31.12.1992 von insgesamt 32110 Arbeitern (935581 Personenjahre), die zwischen 1945 – 1978 mindestens ein Jahr in einer der Fabriken gearbeitet hatten (oder jeweils sechs Monate in zwei Fabriken). 94.9 % der Personenjahre waren mit einer Exposition gegenüber Glasfaser und mindestens einer Koexposition (u. a. Formaldehyd, Silikon, Asbest, Asphalt, Phenolsäure, Harnstoff etc.) verbunden. Nur 1.3 % der Personenjahre unter Beschäftigung waren mit nicht-exponierten Jobs assoziiert. Die mediane durchschnittliche Glasfaserexposition betrug zwischen 0.01 und 0.167 Fasern/cm³, die mediane durchschnittliche FA-Exposition betrug zwischen 0.03 und 0.13 ppm. In der Publikation wurde nur die Auswertung „Buccal cavity and pharynx ICD Code 140-149“ dargestellt und nicht die einzelne Auswertung nach Nasopharynx (ICD Code 147). Mit 63 beobachteten Fällen zeigte sich im Vergleich zur US Population keine signifikante SMR-Erhöhung (SMR=1.07; 95 %-CI=0.82-1.37).

In der Publikation von Stone et al. (2004) wurde die gleiche Kohorte untersucht, diesmal wurden jedoch nur 4008 Frauen (133181 Personenjahre) in die Auswertung eingeschlossen. Auch hier wurde nur die Auswertung „Buccal cavity and pharynx ICD Code 140-149“ beschrieben, mit einem beobachteten Fall ergab sich keine signifikante SMR-Erhöhung (SMR=0.23; 95 %-CI=0.01-1.29).

Chiazze et al. untersuchten in einer historischen Kohortenstudie insgesamt 2933 weiße Männer (73258.7 Personenjahre), die in einer Glasfaser verarbeitenden Fabrik zwischen 1951 bis Ende 1991 mindestens ein Jahr gearbeitet haben. Primäres Studienziel war es, das Risiko für Lungenkarzinom abzuschätzen. Formaldehyd wurde zwar als Koexposition mit erfasst, der Publikation ist jedoch nicht zu entnehmen, wie viele Personen in der Kohorte unter FA-Exposition und wie hoch die Exposition war. Auch in dieser Studie wurde nur die Auswertung „Buccal cavity and pharynx ICD Code 140-149“ dokumentiert. Mit zwei beobachteten bei 2.87 erwarteten Fällen zeigte

sich auch hier keine signifikante SMR-Erhöhung (SMR=0.7; 95 %-CI=0.08-2.52) (Chiazze et al. 1997).

Insgesamt 5945 männliche Beschäftigte, die mindestens sieben Monate zwischen 1.1.1946 bis 31.12.1967 in einer Plaste produzierenden Fabrik gearbeitet haben, wurden von Dell et al. (1995) untersucht. Da die Fabrik auch FA hergestellt und angewendet hatte, wurde in den Daten auch nach Karzinomen der Nasenhöhle und des Nasopharynx gesucht. Keines dieser beiden Karzinome wurde beobachtet. Da jedoch nur 111 Männer gegenüber FA exponiert gewesen sind, ist dieses Ergebnis nicht aussagekräftig und die Studie nur von geringer Evidenz und Relevanz für die Beantwortung unserer Frage.

Band et al. (1997) untersuchten in einer Studie insgesamt 30157 Männer (585554 Personenjahre) aus 14 Zellstoff- und Papierfabriken, die mindestens ein Jahr zwischen 1.1.1950 und 31.12.1992 beschäftigt waren. Eine Expositionserfassung wird nicht dokumentiert, Beschäftigte in Zellstoff- und Papierfabriken scheinen laut Autoren jedoch gegenüber einer Vielzahl an Karzinogenen (z. B. Formaldehyd, Arsen, Chlorphenol, Chloroform, Schwefelsäurenebel) exponiert zu sein. In der Publikation wurde nur die Auswertung „Oral cavity and pharynx ICD Code 143-149“ dokumentiert und mit 22 beobachteten Fällen zeigte sich ebenfalls keine signifikante SMR-Erhöhung (SMR=0.84; 90 %-CI=0.57-1.20).

Von Guay et al. (1987) wurde die Mortalität von Arbeitern aus der Pelzindustrie untersucht. Insgesamt 263 Frisierer und Färber und 599 Pelzbekleidungshersteller wurden in die historische Kohorte eingeschlossen. Für diese Arbeiter lag keine Information über die Expositionen vor, bekannt war lediglich, dass in dieser Branche eine Vielzahl an Substanzen verwendet wird, u. a. Formaldehyd. Alle Teilnehmer waren zum Zeitpunkt des 1. Januar 1966 mindestens 12 Monate Mitglied in einer entsprechenden Gewerkschaft, aus der die Teilnehmer rekrutiert wurden, und wurden bis zum 31.12.1981 nachverfolgt. Die Arbeiter waren zu Beginn der Studie im Mittel 14.1 Jahre dort beschäftigt. In der Auswertung „Buccal cavity ICD Code 140-149“ zeigte sich mit zwei beobachteten bei zwei erwarteten Fällen keine signifikante SMR-Erhöhung (SMR=0.99; 95 %-CI=0.12-3.59). Wie auch die Autoren schon anmerken, wird die Aussagekraft dieser Studie u. a. durch die zu geringe Fallzahl eingeschränkt (siehe Konfidenzintervall).

Auch Sweeney et al. (1985) untersuchten die Mortalität von Arbeitern aus der Pelzindustrie mit der primären Zielstellung, das Verhältnis zwischen oxidativen Färbemitteln und bestimmten Erkrankungen zu untersuchen. Die Kohorte umfasste insgesamt 807 pensionierte männliche Arbeiter aus der Pelzindustrie (von 1952 – 31.12.1977), die Mitglied in der Pelz-, Leder- und Maschinengewerkschaft der Stadt New York waren. 168 dieser Arbeiter waren Pelzfrisierer und damit neben einer Vielzahl an Chemikalien möglicherweise auch Formaldehyde ausgesetzt. In der Publikation wurde NPC in der ICD-Gruppe 140-148 (7. Version) „Buccal cavity and pharynx“ miterfasst. In der Gruppe der Pelzfrisierer war bei einem beobachteten Fall (Diagnose wurde in der Publikation nicht genannt) zu 0.48 erwarteten Fällen die SMR mit 2.08 im Vergleich zur US-Bevölkerung nichtsignifikant erhöht (lokal New York SMR = 1.72; 95 %-CI=0.04-9.61).

Hagmar et al. (1986) untersuchten in einer Chemiefabrik Mortalität und Krebsinzidenz von insgesamt 664 Männern, die in der Zeit von 1942 bis zum 30. April 1979

mindestens einen Monat dort beschäftigt waren. Die Arbeiter waren dort gegenüber einer Vielzahl an vermuteten und etablierten Karzinogenen exponiert, insbesondere Piperazin, Urethan, Ethylenoxid, Formaldehyd und organischen Lösemitteln. In der Publikation wurde NPC nur in der Gesamtkrebsmortalität „ICD Code 140-209“ erfasst. Diese war zur erwarteten Mortalität nur gering und statistisch nicht signifikant erhöht (SMR=1.18; $p=0.45$) und zeigte einen geringen Anstieg unter Einbeziehung einer Latenzzeit von ≥ 10 Jahren und einer Beschäftigungszeit ≥ 6 Monaten (SMR 1.38, $p=0.22$). Auffallend in der Kohorte war eine Erhöhung der Krebsmortalität und -morbidity für maligne Lymphome. Die Gesamtkrebsmorbidity (ICD Code 140-209) war mit einer SMR von 1.04 ($p>0.5$) nicht signifikant erhöht.

Wong (1980) untersuchte insgesamt 2026 (2514.3 Personenjahre) weiße Männer aus einer formaldehydproduzierenden Chemiefabrik, die jemals zwischen Bau der Fabrik in den frühen 40er Jahren (genaue Angaben fehlen) und dem 31.12.1977 dort gearbeitet haben. Neben Formaldehyd waren Expositionen gegenüber sauerstoffangereicherten Kohlenwasserstoffen, Benzol, Asbest und organischen und anorganischen Pigmenten möglich. Detaillierte Angaben zur Exposition und Arbeitsanamnesen fehlen. Verglichen mit der US-Bevölkerung zeigte sich eine um 26 % verringerte Gesamtmortalität (SMR=0.74; 95 %-CI=0.63-0.87), was auf einen Healthy-Worker-Effekt hinweisen könnte. In der Publikation wurde NPC nur in der Gesamtkrebsmortalität „ICD Code 140-209“ erfasst, diese war nahezu identisch zur erwarteten Mortalität (SMR = 1.01; 95 %-CI=0.71-1.40). Nasale Karzinome wurden nicht beobachtet. Eine durchgeführte Latenzzeitanalyse mit 10-Jahres-Perioden (16157.8 Personenjahre) und 20-Jahres-Perioden (5947.6 Personenjahre) ergab für die Gesamtkrebsmortalität keine wesentliche Änderung des Ergebnisses. Bezogen auf das Nasopharynxkarzinom wird die Aussagekraft der Studie durch die zu geringe Fallzahl eingeschränkt.

4.1.4 Berufsgruppenkohorten

Bestimmte Berufsgruppen wie z. B. Anatomen, Pathologen und Bestatter sind routinemäßig gegenüber Formaldehyd exponiert. Dies ist der Hintergrund für die im Folgenden beschriebenen Studien, die die Mortalitätsursachen dieser Berufsgruppen analysieren, insbesondere im Hinblick auf eine Risikoerhöhung für Karzinome. Allgemeines Problem dieser Auswertungen ist die Interpretation der Ergebnisse, die durch die Vielzahl möglicher anderer Expositionen (chemische wie infektiöse), der diese Berufsgruppen ausgesetzt sein können, verzerrt werden.

Matanoski (1989) verglich die Mortalität von 6411 Pathologen aus den USA mit einer vergleichbaren Gruppe von Psychiatern. Im Zeitraum von 1925-78 fanden sich drei Todesfälle aufgrund eines Karzinoms des Hypopharynx, die zu einer nicht signifikanten SMR-Erhöhung auf 4.7 (95 % CI 0.97-13.70) führten. Die Autorin räumt selbst ein, dass aufgrund der geringen Anzahl und der Möglichkeit von Koexpositionen dieses Ergebnis nicht spezifisch zu interpretieren ist.

In der Kohortenstudie von Stroup et al. (1986) wurden insgesamt 2317 Männer eingeschlossen, die zwischen 1888 und 1969 dem amerikanischen Verband der Anatomen beigetreten sind und zu diesem Zeitpunkt in den USA lebten. Spezifische Information über die Exposition individueller Anatomen waren nicht verfügbar. Im Mortalitätsvergleich zur US-Bevölkerung zeigte sich in der Auswertung „Buccal cavity and pharynx ICD Code 140-149 (8. Version) bei einem beobachteten Fall (Speichel-

drüsenkrebs) zu 6.8 erwarteten Fällen eine SMR von 0.2 (95 %-CI=0.0-0.8). Es wurde kein Tod durch Karzinome der Nasenhöhle oder der Nebenhöhlen beobachtet (bei 0.5 erwarteten Fällen).

Harrington und Shannon (1975) untersuchten die Mortalität von insgesamt 2079 britischen Pathologen (1955 – 1973) und 12944 britischen Laboranten (1963 – 1973). Über Nasopharynxkarzinomfälle (NPC) wurde in der Publikation nicht berichtet, NPC wurde lediglich im ICD Code 140-236 Neoplasms miterfasst (40 beobachtete bei 66.9 erwarteten Todesfällen).

Harrington und Oakes (1984) erweiterten die Kohorte der britischen Pathologen (insgesamt jetzt 2307 Männer und 413 Frauen) und untersuchten die Mortalität von 1974 – 1980. Auch hier wurde über keine NPC-Fälle berichtet, Nasen- oder Nasennebenhöhliertumoren traten nicht auf. Erwartet waren 0.12 Fälle. Hall et al. (1991) beobachteten die Kohorte bis 31.12.1986 weiter (1974-1986) und schlossen nun insgesamt 4512 Pathologen ein. Über NPC-Fälle wurde nicht berichtet.

Das Ziel der retrospektiven Kohorte von Levine et al. (1984) war es, die Mortalität von insgesamt 1477 Bestattern (erste Lizenz zwischen 1928 – 1957) aus Ontario, Kanada, zu untersuchen (Nachverfolgung bis 31.12.1977). Im Zeitraum von 1950 – 1977 zeigte sich in der Auswertung „Buccal cavity and pharynx ICD Code 140-149 (8. Version) ein beobachteter zu 2.1 erwarteten Fällen.

4.2 Fall-Kontrollstudien

Nach Erscheinen der IARC-Monographie zu Formaldehyd 1995 sind drei Fall-Kontroll-Studien veröffentlicht worden. Alle drei Studien weisen eine geringe Power auf und haben zu nicht-signifikanten Ergebnissen geführt.

Hildesheim et al. (2001) untersuchten den Zusammenhang zwischen beruflichen Expositionen gegenüber Holzstäuben, Formaldehyd und Lösemitteln und dem Auftreten von Nasopharynxkarzinomen. Dazu erhoben sie 1991 – 1994 in Taipe, Taiwan, 375 inzidente Fälle und 325 nach Geschlecht, Alter und geografischer Herkunft gematchte regionale Kontrollen. In persönlichen Interviews wurden vollständige Arbeitsanamnesen erhoben und von einem Arbeitshygieniker verblindet nach Wahrscheinlichkeit und Intensität möglicher Expositionen gegenüber Holzstäuben, Formaldehyd und Lösemitteln bewertet. Direkte Arbeitsplatzmessungen wurden nicht vorgenommen. Weiterhin wurden in den persönlichen Interviews potentielle Confounder wie soziodemografische Faktoren, Rauchen, Aufnahme von Nitrosaminen mit der Nahrung u. a. erfasst sowie Blutproben auf den human leukocyte antigen class I/II Genotyp, auf Polymorphismen im Cytochrom-P450E1-Gen und auf verschiedene Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV), deren Zusammenhang mit NPC bekannt ist, getestet. Für die Risikoanalyse wurden adjustierte Odds Ratios mittels logistischer Regression berechnet.

Für eine Formaldehydexposition ergab sich eine Odds Ratio (OR) von 1.4 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0.93-2.2, d. h. es besteht ein moderates nicht signifikantes Risiko. Für dieses Ergebnis wurde im Nachhinein eine Power von 0.341 berechnet. Für Personen, die mehr als zehn Jahre gegenüber Formaldehyd exponiert waren, ergab sich ebenfalls eine nicht signifikante OR von 1.6 (95 %-CI: 0.91-2.9). Ein stärkerer Zusammenhang war nur für die EBV-serumpositiven Probanden zu beo-

bachten: OR=2.7 (95 %-CI: 1.2-5.9). Jedoch war keine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit steigender Expositionsdauer oder kumulierter Exposition feststellbar.

Armstrong et al. (2000) führten in Selangor, Malaysia, eine Fall-Kontroll-Studie zur Assoziation von Nasopharynxkarzinomen mit beruflicher Exposition und Rauchen aus. Die Studie beschränkt sich auf chinesische Einwohner, bei denen ein erhöhtes Risiko für NPC angenommen wird, vermutlich durch die Kombination aus genetisch bedingter Suszeptibilität, Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus und dem regelmäßigen Verzehr von Salzfisch. Anfang der 90er Jahre wurden 530 Fälle mit histologisch bestätigten Nasopharynxkarzinomen erhoben. 282 Fälle davon wurden mit regionalen Kontrollen aus der chinesischen Population 1:1 nach Alter und Geschlecht gematcht. Die übrigen Fälle waren verstorben, nicht auffindbar, zu krank oder verweigerten die Studienteilnahme. Alle teilnahmewilligen Probanden wurden hinsichtlich Arbeitsanamnese, Ernährung, Alkoholkonsum und Rauchen interviewt. Die Arbeitsanamnese umfasste Berufe, Tätigkeiten, Arbeitsgänge und -stoffe, Expositionsdauer sowie 20 inhalierbare Stoffe mit der Eigenschaft, im Nasopharynx deponiert oder absorbiert werden zu können.

Im Ergebnis der Studie ergaben sich keine erhöhten Risiken. Weder für die Formaldehydexposition an sich noch für die Expositionsdauer war ein Effekt ermittelbar. Bei den 20 erhobenen Chemikalien waren ebenfalls keine Effekte zu beobachten, obwohl geringe Effekte erwartet wurden.

Vaughan et al. (2000) untersuchten, ob berufliche Expositionen gegenüber Formaldehyd und Holzstäuben das Risiko für Nasopharynxkarzinome erhöhen. Als Untersuchungsansatz wurde eine multizentrische, bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie gewählt, deren Fallerhebung auf fünf Krebsregistrierungszentren des Nationalen Krebsinstitutes der USA basiert. In den Jahren 1987 bis 1993 wurden 294 inzidente NPC-Fälle beobachtet. Davon wurden 196 Fälle mit Epithelkarzinom ausgewählt, der histologische Typ der Nasopharynxkarzinome war in den klinischen Unterlagen der Zentren dokumentiert. Im gleichen Zeitraum wurden 244 Kontrollen mittels zufälliger Telefonnummernauswahl erhoben und in Telefoninterviews nach verdächtigen Risikofaktoren befragt. Mögliche Expositionen gegenüber Formaldehyd und Holzstäuben wurden für Fälle und Kontrollen von erfahrenen Arbeitshygienikern verblindet aus den Berufsangaben abgeschätzt.

Für das NPC-Risiko bezüglich Formaldehyd ergab sich, nach Adjustierung auf Rauchen, ethnischer Herkunft und weitere Risikofaktoren pauschal eine nichtsignifikante Risikoerhöhung mit OR=1.3 (95 %-CI=0.8-2.1). Differenziert betrachtet war ein leichter Trend zu einer Risikoerhöhung mit steigender Expositionsdauer und steigender kumulativer Exposition, nicht aber mit der maximalen Exposition zu beobachten. Das höchste Risiko bestand in der kleinen Gruppe mit einer kumulativen Exposition von >1.10 ppm-Jahren (OR=3.0; 95 %-CI=1.3-6.6), gefolgt von der Gruppe mit der höchsten Expositionsdauer von 18 Jahren und länger (OR=2.7; 95 %-CI=1.2-6.0).

Vaughan et al. (2000) fanden keinen Effekt für Holzstäube und schlossen, dass ihre Ergebnisse die Hypothese stützen, dass Formaldehyd, nicht aber Holzstäube das Risiko für NPC erhöhen. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der Studien von Hildesheim et al. (2001) und Armstrong et al. (2000), die signifikante Effekte für Holzstäube, nicht aber für Formaldehyd fanden.

Die drei dargestellten Studien weisen bei den beobachteten Expositionsprävalenzen und Odds-Ratios nur eine geringe Power auf (Abbildung 4.2). Eine größere Power von $1-\beta=0.80$ bei gegebenem Stichprobenumfang hätten die Studien erst ab einem $OR=1.79$ (Hildesheim et al. 2001), $OR=1.76$ (Vaughan et al. 2000) bzw. $OR=2.11$ (Armstrong et al., 2000) erreicht. Die Studien waren folglich nicht geeignet, unter den gegebenen Bedingungen ein signifikantes Ergebnis zu erreichen. Deshalb sollen im Weiteren noch einmal die vor 1995 veröffentlichten Studien betrachtet werden.

Unter den relevanten Fall-Kontroll-Studien wiesen nur die Veröffentlichungen von West et al. (1993) und Hildesheim et al. (1993) signifikante Effekte auf. Beide Arbeiten sind verschiedene Auswertungen desselben Datenmaterials. Im Philippine General Hospital (Provinz Rizal) wurden zwischen 1987 und 1993 104 inzidente Fälle mit histologisch bestätigten Nasopharynxkarzinomen sowie gematcht nach Alter, Geschlecht und Krankenversicherungstyp 104 Krankenhauskontrollen erhoben. Zusätzlich wurden gematcht nach Alter, Geschlecht und Wohnort 101 Populationskontrollen erhoben. Bei Fällen und Kontrollen wurde ein persönliches Interview durchgeführt, bei dem zahlreiche Risikofaktoren abgefragt wurden, darunter soziodemographische und berufliche Daten sowie Ernährungs- und Rauchgewohnheiten. Die Studie war nicht primär auf die Untersuchung beruflicher Einflüsse auf die NPC-Inzidenz angelegt, mögliche Expositionen wurden von einem Arbeitshygieniker verblindet anhand der Berufsangaben der Probanden bewertet. Insofern kann eine Exposition nur als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich angesehen werden. Ausgewertet wurden Expositionen gegenüber Formaldehyd, Lösemitteln, Holz- und anderen Stäuben sowie Pestiziden.

Die Berechnung der Odds-Ratios erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell sowohl unter simultaner Verwendung aller Kontrollen als auch unter separater Verwendung der Krankenhaus- bzw. der Populationskontrollen. Ob dabei das Matching in ein konditionales Logitmodell umgesetzt wurde oder nicht, ist den Studienbeschreibungen nicht zu entnehmen. Ein Problem dabei ist, dass bei den Krankenhauskontrollen durch Rauchen bedingte Krankheiten nicht ausgeschlossen wurden. So ergibt sich nun ein Effekt des Rauchens auf NPC bei Einbeziehung der Populationskontrollen in das Logitmodell, nicht aber bei Einbeziehung der Krankenhauskontrollen. Vermutlich gelangen Raucher mit höherer Wahrscheinlichkeit in die Krankenhauskontrollgruppe als in die Populationskontrollgruppe. Bei Verwendung aller Kontrollen ist anzunehmen, dass ein mögliches Confounding durch Rauchen nicht ausreichend adjustiert ist. Das in beiden Arbeiten ausgewiesene finale Modell wurde unter Verwendung aller Kontrollen erstellt.

In Hildesheim et al. (1993) ist für eine Formaldehydexposition ein OR von 2.7 (95 %-CI=1.4-5.2) vermerkt, in West et al. (1993) in gleicher Größenordnung $OR=2.7$ (95 %-CI=1.1-6.6) für eine FA-Exposition von weniger als 15 Jahren, $OR=2.9$ (95 %-CI=1.1-7.6) für eine FA-Exposition, die vor 25 oder mehr Jahren begann, und $OR=2.7$ (95 %-CI=1.1-6.6) für Probanden, die bei der ersten Exposition jünger als 25 Jahre alt waren. Korrelationen zwischen den Expositionsvariablen sind nicht benannt worden, so dass auch nicht bewertet werden kann, ob sich die dargestellten Effekte nur auf eine Subgruppe der Exponierten beschränken oder sich in verschiedenen Ausprägungen auf alle FA-Exponierten beziehen. Im finalen Modell mit Adjustierung auf alle relevanten Risikofaktoren wurde für Probanden, deren FA-Exposition vor 25 oder mehr Jahren begann (time since first exposure), eine Odds Ratio von 4.0 (95 %-CI=1.3-12.3) berechnet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Formaldehyd einen

Beitrag zur Genese von Nasopharynxkarzinomen erbringt, methodische Mängel bei der Raucheradjustierung und der Expositionserfassung stellen aber die Höhe der gefundenen Effekte in Frage, obwohl die Studie über eine ausreichende Power verfügt (Abb. 4.2).

Vor 1995 wurden noch eine Reihe weiterer Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. Die Studien von Roush et al. (1987) und Olsen et al. (1984) haben keine Effekte von Formaldehyd gefunden, die Studie von Vaughan et al. (1986 a, b) einen nicht signifikanten Effekt. Alle drei Studien besitzen nur eine geringe Power.

Die Studie von Olsen/Asnaes (1984) weist 293 histologisch spezifizierte Nasopharynxkarzinome aus, konnte aber keinen Zusammenhang mit Formaldehyd beobachten. In der Publikation wird keinerlei weitere Erläuterung zu dieser Aussage gemacht, obwohl die Studie bei einem Matching von ca. 1:3 sicher genügend Power aufweist, um auch kleine Effekte nachzuweisen.

Die Arbeiten von Partanen et al. (1985, 1990) und Kauppinen et al. (1986) untersuchen Karzinome der Atemwege bei Arbeitern in der finnischen Holzindustrie. Nasopharynxkarzinome sind nicht explizit ausgewiesen worden, in der zusammengefassten ICD-Gruppe 145-148 ist nur ein Fall beobachtet worden, so dass keine Aussagen möglich sind.

In Abbildung 4.2 sind die OR-Schätzungen mit Konfidenzintervall für die oben beschriebenen Studien zusammengestellt und nach Größe der OR's geordnet. Nebenstehend sind Angaben zur Power der Studien aufgelistet. Die Werte wurden nachträglich aus den Angaben in den Veröffentlichungen berechnet und beziehen sich jeweils auf den dargestellten Zahlenwert des OR. Die dargestellten Zahlenwerte zur Power geben die Wahrscheinlichkeit an mit der die Studie eine Signifikanz für (bei einer $SMR > 1$) oder gegen (bei einer $SMR < 1$) einen Zusammenhang von FA und NPC erzielen würde, wenn die in der Studie beobachtete SMR dem wahren Wert entspräche. Mit Ausnahme der Studie von West et al. (1993) verfügt keine der publizierten Fall-Kontroll-Studien über eine ausreichende Power. D. h. keine der Studien kann mit hinreichender Wahrscheinlichkeit eine Assoziation zwischen einer Formaldehydexposition und Nasopharynxkarzinomen feststellen.

Bei Auswertung der „Wallingford“-Kohorte von Marsh et al. (2002) wurde eine Fall-Kontroll-Studie eingebettet, die 22 Pharyngealkarzinome mit je vier gematchten Kontrollen einschloss. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse, erhöhte Odds-Ratios wurden bei verschiedenen Expositionshöhen ab einer Expositionsdauer von zehn Jahren beobachtet. 2007 wurde von Marsh et al. eine Aktualisierung der Studie veröffentlicht, die wiederum Auswertungen zur Kohorte und zur eingebetteten Fall-Kontroll-Studie enthielt. Das Update enthielt einen Pharyngealkarzinomfall mehr, die Zahl der NPC-Fälle blieb gleich. Die Kohortenauswertung ergab eine signifikant erhöhte SMR für NPC von 4.34 im Vergleich zur US- Bevölkerung und 4.43 im lokalen Vergleich. Dieses Ergebnis wird von Marsh als nicht evident angesehen. Es ist jedoch zu beachten, dass Marsh eine eigene Expositionsbewertung verwendet, bei der der Median der (zeitlich gewichteten) Durchschnittsexposition kleiner als ein Siebtel des entsprechenden Medians bei Hauptmann et al. (2004) ist. In diesem Kontext erscheint die Zahl der NPC-Fälle in Fabrik 1 in Relation zu den anderen neun Betrieben der NCI-Kohorte überhöht. Bei Hauptmann ist jedoch die Exposition in Fabrik 1 z. B. mit der in Fabrik 2 vergleichbar hoch, so dass der eine NPC-Fall in Fabrik 2 pro-

portional zu den damals beobachteten sechs Fällen in Fabrik 1 ist. Die zugehörigen SMRs betragen bei Hauptmann (2004) 5.35 und 6.62 und stehen somit nicht im Widerspruch zueinander.

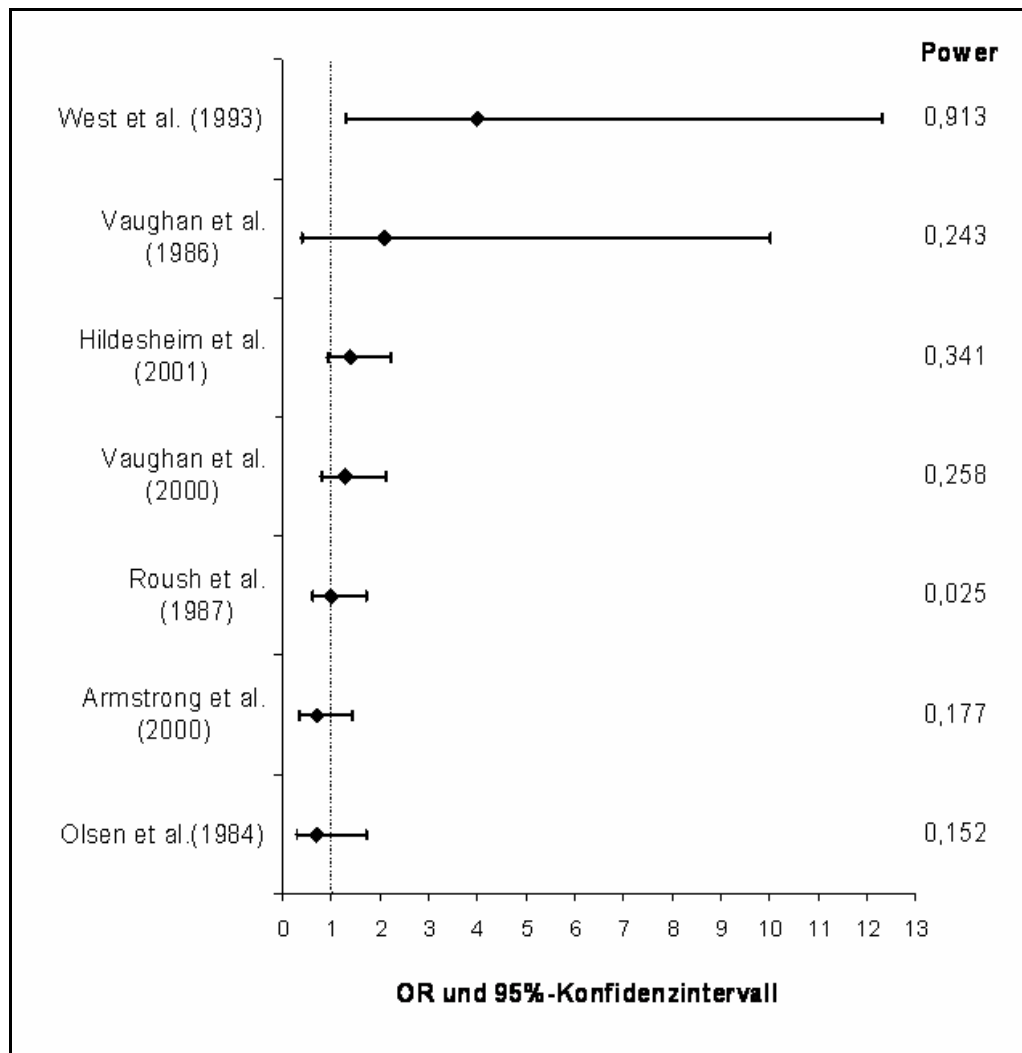


Abb. 4.2 Effektschätzer mit Konfidenzintervall für ausgewählte Fall-Kontroll-Studien. Die Angaben zur Power beziehen sich auf die Werte der dargestellten OR's.

In die Aktualisierung der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie von Marsh et al. (2007) gehen sieben NPC-Fälle und 55 Kontrollen ein. Neben den bisher genannten Expositionscharakteristika zum Formaldehyd wurden davorliegende Expositionen bei der Verarbeitung von Silber oder anderer Metalle einbezogen. Hiermit soll die These gestützt werden, dass die in Wallingford beobachteten NPC-Fälle auf andere Expositionen zurückzuführen sind. Für das Silberschmieden haben Marsh et al. eine OR von 14.41 (95 %-CI: 1.30-757.8) berechnet, das auf einem robusten Medianschätzer beruht. Dieser wurde herangezogen, da für zahlreiche in den Regressionsmodellen verwendete Kategorien keine Fälle zur Verfügung standen. Verwendet man nur die beiden besetzten Kategorien 'niemals' und 'jemals' in der Silberschmiede tätig, reduziert sich die OR auf 8.76 (95 %-CI: 1.15-69.5). In einem weiteren Modellansatz wird die Wechselwirkung zwischen Formaldehydexposition und den Expositionen in der Silberschmiede bzw. Metallverarbeitung analysiert. In diesen Ansatz weisen nur die Formaldehydexposition allein und deren Kombination mit Expositionen in der Silber-

schmiede bzw. Metallverarbeitung positive Fallzahlen auf, d. h. in zwei von vier möglichen Expositions-kombinationen ist die Fallzahl gleich Null. Die daraus errechneten Odds Ratios scheinen doch mehr vom gewählten Schätzer als von der Realität abzuhängen.

4.3 Studien zur proportionalen Mortalität

Studien zur proportionalen Mortalität haben im Rahmen der Risikobewertung von Arbeitstoffen nur eine geringe Aussagekraft und werden deshalb hier nur kurz umrissen. Die proportionale Mortalität ist keine Rate, sondern eine Maßzahl, die die Todesfälle mit einer bestimmten Todesursache in einer gegebenen Zeitspanne in Relation zu allen Todesfällen in dieser Zeitspanne setzt. Im Zähler wie im Nenner dieser Proportion stehen Fallzahlen, der Bezug auf eine definierte Population fehlt. Somit können keine Risikoaussagen getroffen werden, ein Rückschluss auf das Sterberisiko bei einer bestimmten Diagnose ist nicht möglich. Die Erhöhung der proportionalen Mortalität für eine solche Diagnose kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen kann tatsächlich das Sterberisiko für diese Diagnose erhöht, zum anderen kann aber auch das Sterberisiko für alternative Diagnosen abgesenkt sein.

Ein Rückschluss auf eine Expositionswirkung würde voraussetzen, dass alle nicht mit der Exposition assoziierten Todesursachen ein gegenüber einer Vergleichspopulation unverändertes Sterberisiko aufweisen. Dies schließt insbesondere Confounding- und Selektionseffekte aus und ist somit eine unrealistische Annahme. Gerade der Healthy-Worker-Effekt führt häufig zur Absenkung des Sterberisikos an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zur Kontrolle der proportionalen Mortalität wird empfohlen, diese auf eine Diagnosegruppe einzuschränken, z. B. auf die proportionale Krebsmortalität bei der epidemiologischen Analyse kanzerogener Substanzen.

Studien zur proportionalen Mortalität wurden in den 70er und 80er Jahren durchgeführt. Sie sind relativ einfach zu umzusetzen und verlangen keinen großen rechen-technischen Aufwand. Die einzige Studie, die explizit an Nasopharynxkarzinom Verstorbene ausweist, ist die von Hayes et al. (1990).

Einbalsamierer/Bestatter

Hayes et al. (1990) suchten primär nach einer erhöhten Sterblichkeit an Leukämie und weiteren Neubildungen des lymphatisch-hämopoetischen Systems bei Einbalsamierern und Bestattungsunternehmern mit Formaldehydexposition. Aus verschiedenen Registern der Berufsverbände und Zulassungsbehörden wurden 6651 in den Jahren 1975 bis 1985 verstorbene Personen erhoben. Totenscheine waren für 5265 Personen verfügbar, nach verschiedenen Ausschlüssen wurden 4046 davon in die Analyse einbezogen. Hierbei wurde die beobachtete Anzahl der Verstorbenen zu der erwarteten Anzahl von Verstorbenen nach Schichtung in 5-Jahres-Alters- und Kalender-Perioden sowie nach Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit ins Verhältnis gesetzt. Vergleichsbasis war die US-Bevölkerung. Für NPC ergab sich ein nichtsignifikantes proportionales Morbiditätsverhältnis $PMR=1.89$ bei Weißen und ein ebenfalls nichtsignifikantes $PMR=4.00$ bei Nichtweißen. Die Kontrolle möglicher Verzerrungen erfolgte über die Berechnung eines proportionalen Krebssterblichkeitsverhältnisses (PCMR), wobei sich keine Veränderungen ergaben.

Die Expositionsangaben stammten im Wesentlichen aus den genannten Registern, zusätzlich wurden in einigen Betrieben Messungen ausgeführt. Diese ergaben 0.98 bis 3.99 ppm Formaldehyd (je nach Lüftungstechnik) bzw. eine Staubbelastung von 0.07 bis 0.78 mg/m³ bei Verwendung von Pudern mit bis zu 5 % Paraformaldehyd. Insgesamt herrschte bei dieser Berufsgruppe eine Mischexposition vor, die außer Formaldehyd auch Phenol, Methylalkohol, Glutaraldehyd und früher Quecksilber, Arsen und Zink, vermutlich auch Strahlung aus radioaktiven Implantaten umfasste. Daneben spielen Aerosole von biologischem Material (Blut ect.) eine Rolle, die zur Übertragung von Viren beitragen können. Insgesamt ist der Beitrag von Formaldehyd zur Kanzerogenese in dieser Berufsgruppe nicht eindeutig bestimmbar.

Walrath/Fraumeni (1983a) hatten bereits zuvor unter Einbalsamierern einen größeren Anteil an Verstorbenen mit Krebserkrankungen als in der Allgemeinbevölkerung gefunden. Ihre Studiengruppe umfasste Einbalsamierer und Bestatter (keine ausschließlichen Bestatter) im Bundesstaat New York zwischen 1902 und 1979. Unter 1106 Todesfällen war kein einziger mit Nasopharyngalkrebs beobachtet worden. Für die ICD-Gruppe 140-149 ergab sich eine nicht signifikante PMR=1.26, aber keine Exzessmortalität für die Krebse des Respirationstraktes. Walrath/Fraumeni veröffentlichten 1983(b) noch einmal Ergebnisse zu dieser Studie. Der Studienzeitraum wurde bis 1980 verlängert, die Zahl der Todesfälle stieg auf 1132, aber wiederum wurde kein Fall mit Nasopharyngalkrebs beobachtet. Die Autoren zitieren Expositionsangaben eines Surveys über sechs Bestattungsinstituten. Danach wurden Formaldehydkonzentrationen bis 5.26 ppm gemessen, im Mittel lagen die Konzentrationen zwischen 0.25 und 1.39 ppm. Das NIOSH (1980) veröffentlichte Expositionswerte von im Mittel 0.20 bis 0.91 ppm und Einzelmessungen bis 3.0 ppm. Walrath und Fraumeni betonen in ihrer Diskussion, dass Expositionen gegenüber weiteren Stoffen und Stoffmischungen vorlagen.

Eine ähnliche Studie von Walrath/Fraumeni (1984) im US-Bundesstaat Kalifornien ergab die gleichen Ergebnisse. Unter 1007 verstorbenen, dort lizenzierten Einbalsamierern (weiß, männlich) waren acht Fälle in der ICD-Gruppe 140-149 (8.Rev.; PCMR=0.99) beobachtet worden, davon aber keiner mit einem Krebs der Nasenhöhle.

Textilindustrie

Stayner et al. (1985) untersuchte drei Betriebe, die Hemden aus Formaldehyd-behandelten Stoffen herstellten. In den Akten einer Sterbegeldversicherung wurden 256 Todesfälle gefunden, darunter aber keine Todesfälle mit Krebsen der Nasenhöhle. Als Gründe dafür nannten die Autoren die geringe Power der Studie (nur 20 % für Verdoppelung des Risikos bei $\alpha=0.05$), die zu kurze Latenzzeit und die zu geringe Intensität der Exposition.

Chemische Industrie

Marsh (1982) untersuchte mögliche Gesundheitsrisiken infolge der beruflichen Exposition gegenüber Formaldehyd bei Herstellung und Weiterverarbeitung des Stoffes in einer Chemiefabrik (West-Massachusetts) des Monsanto-Konzerns. Einbezogen wurden Männer, die für mindestens einen Monat in einem von fünf Expositionsbereichen der Fabrik gearbeitet hatten. Zwischen 1950 und 1976 wurden 136 Todesfälle beobachtet, darunter kein Todesfall in der ICD-Gruppe 140-149.

Liebling et al. (1984) führten diese Studie weiter und dokumentierten die Todesfälle zwischen 1.1.1976 und 31.12.1980. Das Jahr 1976 überlappt sich somit mit der Studie von Marsh (1982). Unter den 24 beobachteten Todesfällen, alle mischexponiert, befand sich einer mit Nasopharyngalkrebs. Für die ICD-Gruppe 140-149 ergab sich ein signifikantes PMR=8.7 (Obs=2). PCMR's wurden zur Kontrolle der Ergebnisse berechnet. Eine Separierung der Formaldehydexposition war nicht möglich. Die Dauer der Exposition konnte nicht ermittelt werden, ebenso Informationen zu Rauchen und Alkoholkonsum.

4.4 Metaanalysen

Bis Februar 2009 erschienen vier Metaanalysen.

In der ersten Metaanalyse von Blair et al. (1990) wurden über 30 epidemiologische Studien über die Beziehung zwischen einer Formaldehyd-Exposition und einer Karzinomentwicklung ausgewertet. Bezogen auf das Nasopharynxkarzinom (NPC) zeigte die kombinierte Auswertung von fünf Studien mit Industriearbeitern – eine Kohorten- und vier Fall-Kontroll-Studien (Olsen et al., 1984; Vaughan et al., 1986a, 1986b; Blair et al., 1986; Roush et al., 1987) – eine nichtsignifikante Risikoerhöhung von 1.2. Die Autoren hielten es in ihrer Zusammenfassung für wahrscheinlich, dass der beobachtete Überschuss von NPC durch eine Formaldehyd-Exposition verursacht wurde. Die Validität dieser Auswertung ist leider nur eingeschränkt zu beurteilen. Die methodische Beschreibung weist einige Lücken auf und ist dadurch wenig transparent. Es fehlt eine Darstellung der Literatursauswahl mit Ein- und Ausschlusskriterien und eine Qualitätsbewertung der einbezogenen Studien. Auch das methodische Vorgehen bei der Aggregation der Daten der einzelnen Studienergebnisse ist nur knapp beschrieben.

Partanen (1993) führte in der zweiten Metaanalyse eine Reanalyse der Auswertung von Blair et al. (1990) durch, die sich im Wesentlichen durch die Input-Werte für die Aggregation der Daten unterschied. Es wurden 5 Studien (zwei Kohorten-, drei Fall-Kontroll-Studien) ausgewertet (Vaughan et al., 1986a, 1986b; Blair et al., 1986; Roush et al., 1987; Hayes et al., 1990). Bezogen auf das NPC zeigte sich im log-Gauss, fixed-effects-risk-ratio-Modell eine signifikante Risikoerhöhung von 2.0 (95 %-CI=1.36-2.90), im Poisson-Modell von 1.74 (95 %-CI=1.21-2.41).

In der dritten Metaanalyse von Collins et al. (1997) wurden insgesamt elf Kohortenstudien, drei Proportionale Mortalitätsanalysen und 18 Fall-Kontroll-Studien im Zusammenhang mit einer Formaldehyd-Exposition eingeschlossen und deren Ergebnissen für Karzinome der Lunge, Nase/Nasennebenhöhlen und Nasopharynx ausgewertet. Bezogen auf das Nasopharynxkarzinom zeigte sich laut den Autoren bei der Auswertung aller Studien (Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien kombiniert) ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für NPC mit mRR= 1.3 (95 %-CI=1.2-1.5). Bei der getrennten Auswertung bestand für alle Fall-Kontroll-Studien kombiniert ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Risiko von mRR=1.6 (95 %-CI=0.9-2.1) und für alle Industriekohorten ein erhöhtes mRR von 1.2 (95 %-CI=0.4-2.5). Um eine mögliche Verzerrung (Bias) des Ergebnisses durch nichtberichtete Daten bzgl. NPC zu vermeiden, wurde eine Korrektur hierfür durchgeführt. Danach ergab sich für alle Kohortenstudien kombiniert ein mRR von 1.0 (95 %-CI=0.5-1.8).

Die Metaanalyse weist in der methodischen Beschreibung einige Schwächen auf. Es fehlen klar formulierte Einschlusskriterien für die Studien sowie eine klare Darstellung der Studienresultate. Der Publikation ist z. B. nicht eindeutig zu entnehmen, welche Einzelstudien bei der kombinierten Auswertung aller Studien eingeschlossen wurden und wie sich die Zahl der beobachteten Fälle zusammensetzt (insbesondere bei den Fall-Kontroll-Studien).

In der aktuellen Metaanalyse von Bosetti et al. (2008) wurden alle Kohortenstudien, die bis Februar 2007 publiziert wurden und Informationen zum Zusammenhang von Formaldehydexposition und Karzinomrisiko lieferten, identifiziert und bewertet. Für einzelne Karzinome erfolgte eine quantitative Schätzung des Risikos, in dem die Ergebnisse aus Kohortenstudien mit Industriearbeitern und Berufsgruppen (wie Einbalsamierer, Anatomen, Pathologen), die gegenüber Formaldehyd exponiert waren, „gepoolt“ wurden. Bezogen auf das Nasopharynxkarzinom zeigte sich bei drei eingeschlossenen Kohortenstudien (NCI-, MRC- und NIOSH-Kohorte) ein nichtsignifikant erhöhtes Risiko von SMR 1.33 (95 %-CI=0.61-2.53), basierend auf neun NPC-Todesfällen. Nach Ausschluss der sechs Fälle aus Fabrik 1 der NCI-Studie, reduzierte sich das gepoolte relative Risiko auf 0.49. Nach Berücksichtigung dreier weiterer Studien von Bertazzi et al. (1986), Edling et al. (1987) und Andjekovich et al. (1995), die zunächst wegen fehlender Angaben zu den erwarteten Fällen nicht eingeschlossen wurden, betrug die gepoolte SMR nach Approximation der erwarteten Fälle 1.4 (95 %-CI=0.67-2.57).

5 Diskussion

Folgende Punkte sind bei der Bewertung der Studien kritisch anzumerken: in retrospektiven Kohortenstudien mit Mortalität als Endpunkt wird nicht die Inzidenz der Erkrankung erfasst. Zum Beispiel ist bei einer Fünfjahresüberlebensrate für das NPC von 60 – 80 % bei dem in Endemiegebieten dominierenden WHO-Typ 3 die Mortalität kleiner gleich der Inzidenz.

In den Studien bestand die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch Misklassifikation der Exposition, insbesondere dann, wenn die Erfassung der Exposition überwiegend auf Schätzungen beruhte und nicht auf direkten Arbeitsplatzmessungen. Auch Koexpositionen, die vor, während und nach dem Studienzeitraum (bzw. Beschäftigungszeitraum) bestanden haben, können unzureichend erfasst worden sein. In den meisten hier ausgewerteten Studien ist jedoch davon auszugehen, dass diese Fehlklassifikationen unabhängig vom Erkrankungstatus sind, was in der Tendenz zu einer konservativen Verzerrung der Risikoschätzer führt („Bias toward the null“).

Aus drei größeren Kohortenstudien (NCI, MRC, NIOSH) lagen neuere Follow-up Ergebnisse vor. In der Auswertung der größten Industriekohorte (NCI) von Hauptmann et al. (2004) zeigte sich ein statistisch signifikanter Überschuss an Nasopharynxkarzinom (NPC) -Todesfällen im Vergleich zur US-Bevölkerung. Eine Häufung der NPC-Todesfälle in der Fabrik 1 dieser Kohorte ließ die Frage nach lokalen oder expositionsbedingten Besonderheiten in dieser Fabrik aufkommen. Die Reanalyse der NCI-Kohorte von Marsh et al. (2005) brachte hierfür keinen neuen Erkenntnisgewinn. Ein ähnliches Ergebnis zeigt auch die Auswertung der „Wallingford“-Kohorte von Marsh et al. (2002), in der nur Mitarbeiter der Fabrik 1 (Wallingford) eingeschlossen waren. In den neueren Auswertungen der zwei anderen großen Kohorten (MRC, NIOSH) waren die NPC-Fälle geringer als erwartet, die Power dieser Studien jedoch auch zu gering, um einen NPC-Anstieg annehmen bzw. ausschließen zu können. Auch die Auswertungen der Kohorten mit Mischexpositionen ergaben keine neuen Erkenntnisse.

In der Morbiditätsstudie von Hansen und Olsen wurde ein Überschuss an NPC (1995) zwar beobachtet, das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant und die Power dieser Studie auch sehr gering.

An älteren Studien sind vor allem die „Proportionate mortality ratio“-Auswertung von Hayes et al. (1990) zu nennen. Die Untersuchung wertete die Mortalität von insgesamt 3649 weißen und 397 nichtweißen Männer aus, die als Einbalsamierer oder Bestatter gearbeitet hatten. Insgesamt wurde ein nichtsignifikanter Überschuss von vier NPC-Toten dokumentiert.

Nach 1995 sind von Hildesheim et al. (2001), Armstrong et al. (2000) und Vaughan et al. (2000) drei Fall-Kontroll-Studien veröffentlicht worden. Diese drei Studien weisen eine geringe Power auf und haben zu nichtsignifikanten Ergebnissen geführt. Das Gleiche gilt für die Mehrzahl der vor 1995 ausgeführten Fall-Kontroll-Studien. Einzig die Studie von Hildesheim et al. (1993) hat signifikante Ergebnisse gezeigt. Allerdings war diese Studie nicht primär auf arbeitsbedingte Einflüsse auf das Krebsgeschehen ausgerichtet, so dass die Methodik der Expositionsermittlung als begrenzt geeignet zu betrachten ist. Die Zuordnung von Probanden zur Gruppe der FA-Exponierten ist nur als wahrscheinlich anzusehen, Fehlklassifikationen sind möglich.

Ein weiteres Problem ist durch die eingeschränkte Adjustierung des Rauchens gegeben. Im aktuellen Update einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie von Marsh et al. (2007) sehen die Autoren einen Zusammenhang zwischen NPC und der Exposition in der Silberschmiede bzw. Metallverarbeitung. Neben der geringen Fallzahl dieser Studie ist dieses Ergebnis jedoch auch bzgl. des gewählten Schätzers in Frage zu stellen.

Vier Metaanalysen sind insgesamt publiziert worden, die alle keine eindeutigen Ergebnisse liefern. Abgesehen von dem unterschiedlichen methodischen Vorgehen zeigten die gepoolten Auswertungen eine Risikoerhöhung um 20-70 %. In der aktuellsten Metaanalyse von Bosetti et al. (2008) zeigt die gepoolte Auswertung der drei großen Kohortenstudien (NCI, MRC, NIOSH) basierend auf neun Fällen ein nichtsignifikant erhöhtes Risiko von 1.33, die auf die Häufung von sechs Todesfällen in Fabrik 1 der NCI-Studie zurückgeführt wird.

Marsh und Mitarbeiter postulierten in mehreren Publikationen (2002, 2004, 2005, 2007) Koexpositionen außerhalb von Fabrik 1 als Grund für die signifikant erhöhte NPC-Rate in der NCI-Kohorte. Wenn solche Expositionen im nennenswerten Umfang aufgetreten wären, müssten sie in der Umgebung von Fabrik 1 zu einer erhöhten NPC-Rate beigetragen haben und somit die SMR für NPC infolge Formaldehydexposition im regionalen Vergleich deutlich niedriger ausfallen lassen als im US-Vergleich. Dies ist aber nicht der Fall. Keiner der Fälle war gegenüber Holzstaub als möglichem Confounder exponiert. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus wurden nicht erfasst. Lediglich bei der Expositionsdauer gegenüber Melamin deutete sich in der Auswertung ein „confounding“ an, welches aber auf Grund der fehlenden biologischen Plausibilität von den Autoren als wahrscheinlich unecht angesehen wurde.

Ein weiteres Argument bei Marsh et al. ist die kurze Expositionsdauer von weniger als einem Jahr bei 54.4 % der Wallingford-Kohorte und proportional dazu bei ca. 57 % der Fälle. Andererseits ist jedoch eine hohe Konzentration von Formaldehyd an den Arbeitsplätzen der 50er Jahre anzunehmen, die später in dieser Form nicht mehr auftrat. In der NCI-Kohorte von Hauptmann et al. (2004) wiesen alle Fälle Peak-Expositionen von über 4 ppm auf. Dies schließt die Möglichkeit ein, dass die NPC-Fälle im Wesentlichen in den ersten Arbeitsjahren unter hohem Risiko standen und die nachfolgende Exposition einen geringeren Beitrag zur Krebsentstehung leistete. Auch in der NCI-Kohorte überwiegen kurze Expositionszeiten, so lag der Median der Expositionsdauer in Fabrik 1 bis 10 bei zwei Jahren (Range 0-46 Jahre).

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass Formaldehyd bei Ratten nach Inhalation nasale Plattenepithelkarzinome induziert. Die statistisch signifikanten Ergebnisse der großen NCI-Kohorte, die positive Tendenz (siehe Abb. 4.2.) in den Ergebnissen der Fall-Kontrollstudien und in den Metanalysen deuten darauf hin, dass auch beim Menschen ein Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber Formaldehyd und einem Nasopharynxkarzinom besteht. Viele der ausgewerteten Studien hatten eine zu geringe Power oder waren methodisch nicht geeignet einen Zusammenhang abzuweisen oder anzunehmen, so dass eine fehlende Risikoerhöhung hier nicht mit einem fehlenden Zusammenhang gleichzusetzen ist. Auch wenn eine einzelne positive Beobachtungsstudie keine starke Evidenz für einen kausalen Zusammenhang erbringt, gibt es u. E. jedoch keine Hinweise, dass sich die Ergebnisse allein aufgrund von Verzerrungen oder unerkannten Effekten durch Störfaktoren erklären lassen.

6 Zusammenfassung

Abgesehen von einer bisher noch nicht publizierten aktualisierten Untersuchung der NCI-Kohorte, welche für Frühjahr 2008 erwartet wurde, ist mit einer besseren Studienlage zur Frage, ob eine Exposition gegenüber Formaldehyd am Arbeitsplatz mit einem erhöhten Risiko für ein Nasopharynxkarzinom einhergeht, mittelfristig nicht zu rechnen.

Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einer beruflichen Exposition gegenüber Formaldehyd und einem Nasopharynxkarzinom beruht im Wesentlichen auf dem statistisch signifikanten Ergebnis der großen NCI-Studie. In Inhalationsstudien zu Formaldehyd an der Ratte wurden übereinstimmend Rhinitis, Hyperplasien und Plattenepithelmetaplasien beschrieben (Greim, 2001). Beim Menschen ist bekannt, dass Formaldehyd Irritationen am oberen Respirationstrakt verursacht, was einen Zusammenhang zusätzlich biologisch plausibel erscheinen lässt. Zusammen mit den positiven Ergebnissen und Tendenzen aus den anderen epidemiologischen Studien, den Ergebnissen aus den Tierversuchen und der vorhandenen biologischen Plausibilität halten wir einen Kausalzusammenhang zwischen der Exposition eines Menschen gegenüber Formaldehyd und der Entstehung von Nasopharynxkarzinomen deshalb für wahrscheinlich.

7 Tabellen

Tab. 7.1 Kohortenstudien: Formaldehyd (FA) und Nasopharynxkarzinom (NPC)

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Blair A et al., (1986) - <i>NCI Kohorte</i>	26561 (24717) Industriearbeiter/-innen, USA	10 Fabriken, die FA produzieren oder anwenden	<i>Kumulative Exposition:</i> 0 ppm-Jahre = 1 NPC, SMR 530 ns ≤0.5 ppm-Jahre = 2 NPC, SMR 271 ns 0.51-5.5 ppm-Jahre = 2 NPC, SMR 256 ns ≥ 5.5 ppm-Jahre = 2 NPC, SMR 433 ns	Im Kommentar von Blair et al. (1987) evtl. Assoziation zu Partikeln betont
Hauptmann M et al., (2004) - <i>NCI Kohorte</i> 1. <i>Follow-up</i>	25619 Industriearbeiter/-innen, USA	10 Fabriken, die FA produzieren oder anwenden	10 (9) NPC insgesamt, (8 (7) Exponierte vs. 2 Nichtexponierte) SMR-Exp. (US) = 2.1 (95 % CI = 1.05-4.21) SMR-Non-Exp. (US) = 1.59 (95 % CI = 0.39-6.23) <u>Interner Vergleich</u> <i>Spitzenexposition (ppm):</i> ≥ 4.00 RR 1.83 * Durchschnittskonzentration (ppm): ≥ 1.00, RR 1.67 <i>Kumulative Exposition:</i> ≥ 5.5 ppm-Jahre, RR 4.14* <i>Expositionsdauer:</i> ≥ 15 Jahre, RR 4.18 *signifikanter Trendtest	1 Misklassifikation (in SMR-Analyse noch enthalten, RR-Analyse mit 9 NPC) Ergebnis beruht überwiegend auf Fabrik 1 mit 6 von 10 NPC Toten

Tab. 7.1 (Fortsetzung)

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Marsh GM et al., (2005) - <i>NCI Kohorte</i> <i>Reanalyse</i>	25619 Industriearbeiter/-innen, USA	10 Fabriken, die FA produzieren oder anwenden	<p>10 NPC insgesamt, (8 Exponierte vs. 2 Nichtexponierte)</p> <p><u>SMR Exponierte:</u> <i>Fabrik 1 (US)</i> = 9.13 (95 % CI = 3.35-19.88) <i>Fabrik 1 (lokal)</i> = 10.32 (95 % CI = 3.79 -22.47) <i>Fabrik 2-10 (US)</i> = 0.64 (95 % CI = 0.08-2.30) <i>Fabrik 2-10 (lokal)</i> = 0.65 (95 % CI = 0.08-2.33)</p> <p><u>Kategorienauswertung/SMR</u> <i>Upitt Kat. Spitzenexposition (ppm):</i> ≥ 4.00: 5.53 (95 % CI = 2.93-10.90) <i>Upitt Kat Durchschnittskonzentration (ppm):</i> ≥ 1.178 ppm: 8.06 (95 % CI = 1.66-23.55) <i>Upitt Kat Kumulative Exposition (ppm-Jahre):</i> ≥ 10.151: 8.80 (95 % CI = 1.82-25.73) <i>Upitt Kat Expositionsdauer (Jahre):</i> ≥ 2.259: 2.35 (95 % CI = 0.48-6.86)</p>	<p>1 Missklassifikation</p> <p>unterschiedliche Kategorieneinteilung (Tertile statt 60ér und 80ér Perzentile), Spitzenexposition gleich</p>
				<p><u>Kategorienauswertung/RR: Upitt Kat. Spitzenexposition (ppm):</u> ≥ 4.00: RR 1.83 (95 % CI = 0.28-20.81)* <i>Upitt Kat Durchschnittskonzentration (ppm):</i> ≥ 1.178: RR 4.29 (95 % CI = 0.57-32.44) <i>Upitt Kat Kumulative Exposition (ppm-Jahre):</i> ≥ 10.151: RR 6.44 (95 % CI = 0.84-49.20) <i>Upitt Kat Expositionsdauer (Jahre):</i> ≥ 2.259: RR 1.42 (95 % CI = 0.19-10.85) *signifikanter Trendtest</p>

Tab. 7.1 (Fortsetzung)

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Marsh GM et al., (1996) - Wallingford-Kohorte	7328 Industriearbeiter/-innen, USA	1 Plastik produzierende Fabrik (Wallingford,CT) mit FA-Anwendung Pigmente und Partikel (product, nonproduct)	Weisse Männer: 4 NPC SMR US: 5.33, p< 0.05 SMR Conneticut: 5.47, p< 0.05 SMR local: 5.50, p< 0.05	Die gleichen Index-Fälle wie in der NCI-Studie
Marsh GM et al., (2002) - Wallingford-Kohorte 1. Follow-up	7328 Industriearbeiter/-innen, USA	1 Plastik produzierende Fabrik (Wallingford,CT) mit FA- Anwendung Pigmente und Partikel (product, nonproduct)	7 NPC insgesamt, SMR(US) = 4.94 (95 % CI = 1.99-10.19), SMR (lokal) = 5.00 (95 % CI = 2.01-10.30) <i>Durchschnittskonzentration (ppm):</i> <u>0.03-0.159</u> : 4 NPC, SMR (lokal) = 15.27, (95 % CI = 4.16-39.10) <i>Kumulative Exposition:</i> <u>0.004-0.219</u> : SMR (lokal) = 5.89, (95 % CI = 1.22-17.22) <u>0.22+</u> : SMR (lokal) = 7.51, (95 % CI = 1.55-21.93) <i>Expositionsdauer:</i> >0-1J: 4 NPC, SMR (lokal) = 5.84, (95 % CI = 1.59 -14.94)	
Stayner et al,(1988) - NIOSH- Kohorte	11030 Industriearbeiter/-innen, USA	3 Betriebe aus Bekleidungsindustrie, die FA emittieren	Malignancies pharynx: 2 beobachtet, 1.8 erwartet SMR=1.13 (90 %-CI 0.2-3.59)	NPC wurde nicht getrennt ausgewertet

Tab. 7.1 (Fortsetzung)

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Pinkerton LE et al, (2004) - <i>NIOSH-Kohorte</i> 1. <i>Follow-up</i>	11039 Industriearbeiter/-innen, USA	3 Betriebe aus Bekleidungsindustrie, die FA emittieren	Kein Todesfall durch NPC	Mindestens 3 Monate Exposition, Für NPC nur Power von 13 %.
Acheson et al., (1984) - <i>MRC-Kohorte</i>	7680 männliche Industriearbeiter, Großbritannien	6 Chemiefabriken mit FA-Herstellung oder Verarbeitung. Mögliche Exposition zu anderen Gefahrstoffen wie Styren, Ethylenoxid, Epichlorhydrin, verschiedenen Lösungsmitteln, Asbest, Chromsalze, Cadmium	Kein Todesfall durch NPC	
Gardner et al., (1993) - <i>MRC-Kohorte</i> 1. <i>Follow-up</i>	14017 männliche Industriearbeiter, Großbritannien	6 Chemiefabriken mit FA-Herstellung oder Verarbeitung. Mögliche Exposition zu anderen Gefahrstoffen wie Styren, Ethylenoxid, Epichlorhydrin, verschiedenen Lösungsmitteln, Asbest, Chromsalze, Cadmium	Kein Todesfall durch NPC Erwartet 1.3 Fälle	

Tab. 7.1 (Fortsetzung)

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Coggon D et al., (2003) - <i>MRC-Kohorte</i> 2. <i>Follow-up</i>	14014 männliche Industriearbeiter, Großbritannien	6 Chemiefabriken mit FA-Herstellung oder Verarbeitung. Mögliche Exposition zu anderen Gefahrstoffen wie Styren, Ethylenoxid, Epichlorhydrin, verschiedenen Lösungsmitteln, Asbest, Chromsalze, Cadmium	1 NPC beobachtet bei Proband ohne hohe Exposition, 2 NPC erwartet	Für NPC wahrscheinlich Power zu klein (Angabe der Personenjahre fehlt)
Hansen, Olsen, (1995)	2041 Krebserkrankte Männer	256 Fabriken, in denen FA angewendet oder hergestellt wurde	4 Beobachtet, 3.2 Erwartet SPIR 1.3 (95 %-CI= 0.3-3.2)	Längste Berufserfahrung lag mindestens 10 Jahre vor der Krebsdiagnose

Tab. 7.2 Industriekohortenstudien: Mischexposition mit getrennter Auswertung für FA-Exposition

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Stellman et al., (1998)	362.823 Männer aus CPS-II Kohorte, hierin 45399 exponierte Männer, USA?	Holzstaub, FA	Alle Karzinome: Obs: 367, RR: 0.89 (95 %-CI= 0.89-1.12)	Follow up nur 6 Jahre
Andjelkovich et al., (1995)	3929 von 8147 Männern aus einer Eisengießerei, USA?	mind. 6 Monate FA Silicon PAK	NPC: 1 Fall beobachtet (nicht gegenüber FA exponiert)	Latenzzeit möglicherweise zu kurz
Edling et al., (1987)	911 (211 Frauen, 700 Männer) aus Schleifscheiben-produzierender Fabrik, Schweden	Aluminiumoxid, Siliziumkarbid, FA	NPC: 1 Fall beobachtet (Dosis <0.1mg/m ³ , 5 Jahre Exposition)	
Bertazzi et al., (1986) und (1989)	1332 Männer aus Harzproduzierender Fabrik, Italien	Harnstoff-Melamin-FA-Harze, Styrol-Harze, Epoxidharze	Gesamtkrebsmortalität (ICD 8 140-209) Obs: 19, Exp: 14.89 SMR: 128 (1986) SMR: 92 (1989)	Fallzahl zu gering, zu kurze Latenzzeit
Robinson et al., (1986)	Subkohorte von 1262 FA-exponierten Männern von 3572 Arbeitern aus 5 Papier- und Zellstoff-fabriken, USA	Harnstoff-Melamin-FA-Harze, Pigmente, Papierstäube u. a.	Gesamtmortalität: Obs: 286, Exp: 400.5 SMR: 0.71	Bis auf Harnwegskarzinome, keine erhöhten Risiken für andere Malignome

Tab. 7.3 Industriekohortenstudien: Mischexposition ohne getrennter Auswertung für FA-Exposition

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Marsh et al., (2001)	32.110 Arbeiter/-innen aus 10 Fabriken, die Glasfaserprodukte herstellen, USA	Fiberglas Formaldehyd, Silikon, Asbest, Asphalt, Phenol- säure, Harbstoff u. a.	Buccal cavity and pharynx (ICD 140-149): Obs: 63, SMR: 1.07 (95 %-CI= 0.82-1.37)	Vergleich zur US-Population
Stone et al., (2004)	4008 Arbeiterinnen aus 10 Fabriken, die Glasfaserprodukte herstellen, USA	Fiberglas Formaldehyd, Silikon, Asbest, Asphalt, Phenol- säure, Harbstoff u. a.	Buccal cavity and pharynx (ICD 140-149): Obs: 1, SMR: 0.23 (95 %-CI= 0.01-1.29)	Vergleich zur US-Population
Chiazze et al., (1997)	2993 männliche Arbeiter aus Glasfaser verarbeitenden Fabrik, USA	Fiberglas Formaldehyd, Asbest, Arsen, hitzebeständige Keramikfasern, Chrom u. a.	Buccal cavity and pharynx (ICD 140-149): Obs: 2, Exp: 2.87 SMR: 0.7 (95 %-CI= 0.08-2.52)	Vergleich zur US-Population
Dell et al., (1995)	5945 männliche Arbeiter aus Plastik herstellenden Fabrik	Produktion und Anwendung von FA	Kein Nasopharynxkarzinom beobachtet	Nur 111 mit FA exponiert
Band et al., (1997)	30.517 männliche Arbeiter, aus Zellstoff- und Papierfabriken, Kanada	Formaldehyd, Arsen, Chlorphenol, Chloroform, Schwefelsäurenebel u. a.	Oral cavity and pharynx (ICD 143-149): Obs: 22, SMR: 0.84 (90 %-CI= 0.57-1.20)	

Tab. 7.3 (Fortsetzung)

Autoren/Jahr	Population/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Guay D, Siemiatycki J, (1987)	Männliche Arbeiter aus Pelzindustrie: 263 Frisierer und Färber 599 Pelzbekleidungs-hersteller, Kanada	Keine Information über die Exposition	Buccal cavity and pharynx (ICD 8 140-149): Obs: 2, Exp: 2.0 SMR: 0.99 (95 %-CI= 0.12-3.59)	Geringe Fallzahl, möglicherweise Latenzzeit zu kurz
Sweeney et al., (1985)	807 pensionierte männliche Arbeiter aus der Pelzindustrie, USA	Natriumarsenat, Chromacetat, FA, Kaliumdichromat, Sodiumdichromat, Schwefel-, Milch, Formic-säure , Holzstaub, Sand, antimony	Buccal cavity and pharynx (ICD 7. 140-148): Obs: 1, Exp : 0.48 SMR (US): 2.08 SMR (lokal): 1.72 (lokal: 95 %-CI= 0.04-9.61)	
Hagmar et al., (1986)	664 männliche Arbeiter aus einer Chemiefabrik, Schweden	Piperazin,Urethan, Ethylenoxid, Formaldehyd, verschiedene organische Lösungsmittel u. a.	Gesamtkrebsmortalität (ICD 8. 140-209): Obs: 21, Exp: 17.8 SMR: 1.18, p=0.45	Bei Latenzzeit ≥ 10 J. und Beschäftigungszeit ≥ 6 Monate: SMR:1.04, p=0.22
Wong, O (1980)	2026 männliche Arbeiter aus einer Chemiefabrik, USA	Formaldehyd, oxgenierte Kohlenwasserstoffe, Benzol, Asbest und anorganische und organische Pigmente u. a.	Gesamtkrebsmortalität (ICD 8. 140-209): SMR: 1.01 (95 %-CI= 0.71-1.40)	Geringe Fallzahl

Tab. 7.4 Studien zur proportionalen Mortalität: Formaldehyd (FA) und Nasopharynxkarzinom (NPC)

Autoren/Jahr	Probanden/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Hayes et al., (1990)	4046 verstorbene Einbalsamierer und Beerdigungsunternehmer (USA), davon 397 Nichtweiße	Formaldehyd	Bei Weißen: PMR=1.89, 95 %-CI=0.39-5.48 Bei Nichtweißen: PMR=4.00, 95 %-CI=0.10-22.3	Mischexposition (Phenol, Methylalkohol, Glutaraldehyd, Quecksilber, Arsen, Zink, Strahlung, Aerosole von biologischem Material)
Stayner et al., (1985)	256 Verstorbene aus der Textilindustrie (USA)	Herstellung von Hemden aus formaldehydbehandelten Geweben	Kein Krebs des Nasenraumes beobachtet	Kleine Studie mit geringer Power (20 % für RR=2), geringe Exposition und kurze Beobachtungsphase
Liebling et al., (1984)	24 verstorbene Mitarbeiter (1976-1980) eines Chemiewerkes (Monsanto) in Westmassachusetts	Herstellung und Weiterverarbeitung von Formaldehyd	1 Fall von NPC	Mischexposition, kleine Studie, kein Expositions-dauer erfasst, keine Confounderkontrolle
Walrath/Fraumeni, (1984)	1007 verstorbene Einbalsamierer im Bundesstaat Californien	Formaldehyd	Kein Fall von NPC beobachtet	Mischexposition
Walrath/Fraumeni, (1983a)	1106 verstorbene Einbalsamierer und Bestatter im Bundesstaat NewYork zwischen 1902 und 1979	Formaldehyd	Kein Fall von NPC beobachtet	Mischexposition, keine Exessmortalität für Krebse des Atemtraktes
Walrath/Fraumeni, (1983b)	1132 verstorbene Einbalsamierer und Bestatter im Bundesstaat NewYork zwischen 1902 und 1980	Formaldehyd	Kein Fall von NPC beobachtet	Verlängerung der Studie von 1983a bis 1980
Marsh, G (1982)	136 verstorbene Mitarbeiter (1950-1976) eines Chemiewerkes (Monsanto) in Westmassachusetts	Herstellung und Weiterverarbeitung von Formaldehyd	Kein Fall von NPC beobachtet	Mischexposition, Studie überlappt 1976 mit Studie von Liebling et al. (1984)

Tab. 7.5 Kohortenstudien – Berufsgruppen und Nasopharynxkarzinom (NPC)

Autoren/Jahr	Population, Ort	Ergebnisse	Kommentar
Matanowski, GM, (1989)	6411 männliche Pathologen, USA	Buccal cavity and pharynx: SMR: 0.52 (95 %-CI = 0.28-0.89)	
Stroup et al., (1986)	2317 männliche Anatomen, USA	Buccal cavity and pharynx (ICD 8. 140-149) Obs: 1 Exp: 6.8 SMR: 0.2 (95 %-CI = 0.0-0.8)	1 Speicheldrüsenkrebs
Hall et al., (1991)	4512 (hierunter 3069 männliche und 803 weibliche britische Pathologen, 409 männliche schottische Pathologen), UK	All Neoplasm (nur England, Wales) Obs: 55, Exp: 119.29 SMR: 0.46 (95 %-CI = 0.35-0.60)	NPC nicht dokumentiert
Levine et al., (1984)	1477 männliche Bestatter, Kanada	Buccal cavity and pharynx (ICD 8. 140-149): Obs: 1, Exp: 2.1	NPC nicht dokumentiert
Harrington; Shannon (1975)	2079 Pathologen und 12944 Laboranten (Männer und Frauen), UK	Neoplasm (ICD 140-239) Pathologen: Obs: 40, Exp: 66.9 Neoplasm (ICD 140-239) Laboranten: Obs: 37, Exp: 59.8	NPC nicht dokumentiert
Harrington, Oakes (1984)	2307 männliche und 413 weibliche Pathologen, UK	All Neoplasm: Obs: 32, Exp: 52.3 SMR: 0.61, (90 %-CI = 0.45-0.82)	Keine nasalen Tumoren, NPC nicht dokumentiert

Tab. 7.6 Fall-Kontroll-Studien: Formaldehyd (FA) und Nasopharynxkarzinom (NPC)

Autoren/Jahr	Fälle/Kontrollen/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Hildesheim et al, (2001)	375 inzidente Fälle (hospital based), 325 Kontrollen (population based), Taiwan	FA Holzstaub Lösungsmittel	RR=1.4; 95 %-CI=0.93-2.2	RR =OR
Vaughan et al., (2000)	196 Fälle (population based), 244 Kontrollen (population based), USA	FA, Holzstaub	OR=1.3; 95 %-C=0.8-2.1 Für Expositionsdauer ≥ 18 Jahre: OR=2.1; 95 %-CI = 1.0-4.5	Nach Ausschluss der undifferenzierten und nicht-verhornenden Karzinome: Expositionsdauer > 18 Jahre: OR=2.7; 95 %-CI=1.2-6.0* Kumulative Exposition > 1.10 ppm-years : OR=3.0; 95 %-CI=1.3-6.6* * signifikanter Trendtest
Armstrong et al., (2000)	282 Fälle (aus Bestrahlungszentren) 282 Kontrollen (population based), Malaysia (chin. Bevölkerung)	20 Gefahrstoffe am Arbeitsplatz Hitze Rauchen	OR=0.7; 95 %-C=0.3-1.4	Relativ viele verschiedene Expositionen >> kleine Expositionsprävalenzen und geringe Power
West et al.. (1993)	104 Fälle (Krankenhausfälle) 104 Krankenhauskontrollen 101 Populationskontrollen, Philippinen	berufliche Faktoren (FA, Holzstaub u. a.) Ernährung Rauchen pflanzl. Medikamente Betelnüsse Moskitomittel	OR=4.0; 95 %-C=1.3-12.3	Studie nicht primär auf berufliche Expositionen ausgerichtet

Tab. 7.6 (Fortsetzung)

Autoren/Jahr	Fälle/Kontrollen/Ort	Exposition	Ergebnisse	Kommentar
Hildesheim et al., (1993)	s. West, 1993	s. West, 1993	OR=2.7; 95 %-C=1.4-5.2	s. West, 1993
Roush et al., (1987)	173 (männl.) Fälle (Krebsregister), 605 Kontrollen (Radom-Sampling aus Totenscheinregister; Conneticut, USA)	Berufe mit FA-Exposition aus Register, gestuft nach Wahrscheinlichkeit der Exposition	Wahrscheinlich exponiert während des größten Teils der Berufstätigkeit: OR=1.0; 95 %-CI=0.6-1.7	Reine Registerstudie, keine persönlichen Interviews, Fehlklassifikation der Exposition möglich
Olsen/Asnaes, (1986)	293 Fälle (Dänisches Krebsregister), Kontrollen mit 1:3.25 Matching aus gleichem Register	FA Holzstaub (über Register retrospektiv bis 1964)	Keine Assoziation von NPC und Exposition gefunden	Ergebnis nur verbale Aussage, keine weiteren Angaben, Kontrolle sind Krebspatienten.
Vaughan et al., (1986a)	27 Fälle 552 Populationskontrollen 13 Counties, Washington, USA	FA (Berufe mit FA-Verarbeitung)	Expositionslevel (mittel + hoch): OR=1.4; 95 %-C=0.4-4.7 10 + mehr Jahre exponiert: OR=1.6; 95 %-C=0.4-5.8 20 + mehr Jahre seit 1. Expo:OR=2.1; 95 %-C=0.6-7.8	Studie breit auf Krebse des Nasen-Rachen-Raums angelegt: 205 Fälle OHPC, 53 Fälle SNC
Vaughan et al., (1986b)	s. Vaughan et al., 1986a	FA (Expositionen im Wohnbereich)	10 + mehr Jahre im Wohnmobil: OR=5.5; 95 %-CI=1.6-19.4	s. Vaughan et al., 1986a
Olsen et al., (1984)	314 Fälle (Krebsregister) Kontrollen ca. 1:3 gematcht, (Krebsregisterfälle mit anderen Diagnosen) Dänemark	FA und weitere Kanzerogene (Rentenregister, Bevölkerungsregister, Tätigkeitsregister, Berufsanamnese aus Zusatzrentenkasse)	OR=0.7; 95 %-CI=0.3-1.7	Registerstudie, Exposition über Bewertung der Berufe und Tätigkeiten

Tab. 7.7 Metaanalysen

Autoren/Jahr	Population	Studientypen	Ergebnisse	Kommentar
Blair et al., (1990)	Industriearbeiter	1 Kohortenstudie 4 Fall-Kontroll-Studien	NPC: Obs: 31, Exp: 25.4 RR: 1.2	Methodisches Vorgehen lückenhaft dokumentiert
Partanen T, (1993)	Industriearbeiter, Berufsgruppen wie Einbalsamierer, Bestatter	2 Kohortenstudien 3 Fall-Kontroll-Studien	NPC: Obs: 36, Exp: 20.7 Log-Gauss: RR: 2.0 (95 % CI = 1.36-2.90) Poisson: RR: 1.74 (95 % CI = 1.21-2.41)	Reanalyse der Auswertung von Blair et al.
Collins et al., (1997)	Industriearbeiter, Berufsgruppen wie Einbalsamierer, Bestatter, Anatomen	11 Kohortenstudien, 18 Fall-Kontroll-Studien, 3 Mortalitätsstudien	NPC Kombiniert: mRR: 1.3 (95 % CI = 1.2-1.5) Nur FK: mRR: 1.6 (95 % CI = 0.9-2.1) Nur Industriekohorten: mRR: 1.2 (95 % CI = 0.4-2.5)	Methodisches Vorgehen lückenhaft dokumentiert
Bosetti et al, (2008)	Industriearbeiter	3 Kohortenstudien	NPC: Obs: 9, Exp: 6.8 RR: 1.33 (95 % CI = 0.61-2.53)	

8 Literatur

- Acheson, E.D.; Barnes, H.R.; Gardner, M.J.; Osmond, C.; Pannett, B.; Taylor, C.P.:** Formaldehyde in the British chemical industry. An occupational cohort study. *Lancet* (1984), 1, 611-616
- Ahrens, W.; Jöckel, K.H.:** Stoffbelastung in der Papierindustrie. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz (1996), GA 48
- Andjelkovich, D.A.; Janszen, D.B.; Brown, M.H.; Richardson, R.B.; Miller, F.J.:** Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *J Occup Environ Med.* (1995), 37, 826-837
- Anonymous:** Formaldehyde. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans (1995), 62, 217-375
- Armstrong, R.; Imrey, P.; Lye, M.; Armstrong, M.; Yu, M.; Sani, S.:** Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *International Journal of Epidemiology* (2000), 29, 991-998
- Band, P.R.; Le, N.D.; Fang, R.; Threlfall, W.J.; Astrakianakis, G.; Anderson, J.T.; Keefe, A.; Krewski, D.:** Cohort mortality study of pulp and paper mill workers in British Columbia, Canada. *American Journal of Epidemiology* (1997), 146, 186-194
- Bau-BG:** Auswertung von Meßergebnissen im Maler- und Lackiererhandwerk. In: *Bau-BG Mitteilungen* (1997), 4
- Bertazzi, P.A.; Pesatori, A.C.; Radice, L.; Zocchetti, C.; Vai, T.:** Exposure to formaldehyde and cancer mortality in a cohort of workers producing resins. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1986), 12, 461-468
- Bertazzi, P.A.; Pesatori, A.; Guercilena, S.; Consonni, D.; Zocchetti, C.:** Carcinogenic risk for resin producers exposed to formaldehyde: extension of follow-up; Rischio cancerogeno per i produttori di resine esposti a formaldeide: estensione del follow-up. (1989), 80, 111-122
- BG/BIA-Empfehlungen zur Überwachung von Arbeitsbereichen:** a) Desinfektion von Endoskopen und anderen Instrumenten (1038). BIA-Arbeitsmappe 28 (2002), Lfg. IV
- BG/BIA-Empfehlungen zur Überwachung von Arbeitsbereichen:** b) Flächendesinfektionen in Krankenhausstationen (1039). BIA-Arbeitsmappe 29, (2002), Lfg. IX
- Blair, A.; Stewart, P.; O'Berg, M.; Gaffey, W.; Walrath, J.; Ward, J.; Bales, R.; Kaplan, S.; Cubit, D.:** Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *Journal of the National Cancer Institute* (1986), 76, 1071-1084
- Blair, A.; Stewart, P.A.; Hoover, R.N.; Fraumeni, J.F.J.; Walrath, J.; O'Berg, M.; Gaffey, W.:** Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *Journal of the National Cancer Institute* (1987) 78, 191-193
- Blair, A.; Saracci, R.; Stewart, P.A.; Hayes, R.B.; Shy, C.:** Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1990), 16, 381-393
- Chan, A.T.C.; Felip, E.:** Nasopharyngeal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2008), 19 (Suppl), ii81-82

- Chang, E.T.; Adami, H.O.:** The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (2006), 15, 1765-1777
- Chiazze, L.jr.; Watkins, D.K.; Fryar, C.:** Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med.* (1997), 39, 432-441
- Coggon, D.; Harris, E.C.; Poole, J.; Palmer, K.T.:** Extended follow-up of a cohort of british chemical workers exposed to formaldehyde. *Journal of the National Cancer Institute* (2003), 95, 1608-1615
- Cogliano, V.; Grosse, Y.; Baan, R.; Straif, K.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; WHO IARC:** Advice on formaldehyde and glycol ethers. *Lancet Oncol.* (2004), 5, 528
- Collins, J.J.; Acquavella, J.F.; Esmen, N.A.:** An updated meta-analysis of formaldehyde exposure and upper respiratory tract cancers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* (1997), 39, 639-651
- Collins, J.; Caporossi, J.; Michael, H.; Utidjian, D.:** Formaldehyde exposure and nasopharyngeal cancer re-examination of the national cancer institute study and an update of one plant. *J Natl Cancer Inst.* (1988), 80, 376-377
- Dell, L.; Teta, M.J.:** Mortality among workers at a plastics manufacturing and research and development facility: 1946-1988. *American Journal of Industrial Medicine* (1995), 28, 373-384
- Edling, C.; Jarvholm, B.; Andersson, L.; Axelson, O.:** Mortality and cancer incidence among workers in an abrasive manufacturing industry. *British Journal of Industrial Medicine* (1987), 44, 57-59
- Fransman, W.; McLean, D.; Douwes, J.; Demers, P.; Leung, V.; Pearce, N.:** Respiratory Symptoms and Occupational Exposures in New Zealand Plywood Mill Workers. *Ann. Occup. Hyg.* (2003), 47, 287-295
- Gardner, M.J.; Pannett, B.; Winter, P.D.; Cruddas, A.M.:** A cohort study of workers exposed to formaldehyde in the British chemical industry: an update. *British Journal of Industrial Medicine* (1993), 50, 827-834
- Greim H.:** Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 31. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim (2000)
- Guay, D.; Siemiatycki, J.:** Historic cohort study in Montreal's fur industry. *American Journal of Industrial Medicine* (1987), 12, 181-193
- Hagmar, L.; Bellander, T.; Englander, V.; Ranstam, J.; Attewell, R.; Skerfving, S.:** Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1986), 12, 545-551
- Hansen, J.; Olsen, J.H.:** Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes and Control* (1995), 6, 354-360
- Hansen, J.; Olsen, J.H.:** Occupational exposure to formaldehyde and risk of cancer; Erhvervsmaessig formaldehydudsættelse og risiko for cancer. *Ugeskrift for Læger* (1996), 158, 4191-4194
- Harrington, J.M.; Oakes, D.:** Mortality study of British pathologists 1974-80. *British Journal of Industrial Medicine* (1984), 41, 188-191

- Hauptmann, M.; Lubin, J.H.; Stewart, P.A.; Hayes, R.B.; Blair, A.:** Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology* (2004), 159, 1117-1130
- Hayes, R.B.; Blair, A.; Stewart, P.; Herrick, R.; Mahar, H.:** Mortality of U.S. Embalmers and Funeral Directors. *American Journal of Industrial Medicine* (1990), 18, 641-652
- Hildesheim, A.; West, S.; Dosemeci, M.; Veyra, E.; Guzman, M.D.; Jurado, A.:** Nasopharyngeal carcinoma in the philippines preliminary results from a case-control study of multiple factors. In: Tursz, T.; Pagano, J.S.; Ablashi, D.V.; de Thé, G.; Lenoir, G.; Pearson, G.R. (eds.): *The Epstein-Barr Virus and Associated Diseases. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext* (1993), 225, 743-747
- Hildesheim, A.; Dosemeci, M.; Chan, C.C.; Chen, C.J.; Cheng, Y.J.; Hsu, M.M.; Chen, I.H.; Mittl, B.F.; Sun, B.; Levine, P.H.; Chen, J.Y.; Brinton, L.A.; Yang, C.S.:** Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* (2001), 10, 1145-1153
- Ho-Sheng Lin , Williard E Fee:** Malignant Nasopharyngeal Tumors (Dec 21, 2007) <http://emedicine.medscape.com/article/848163-overview> (letzter Zugriff 23.06.2009)
- Kauppinen, T.P.; Partanen, T.J.; Nurminen, M.M.; Nickels, J.I.; Hernberg, S.G.; Hakulinen, T.R.; Pukkala, E.I.; Savonen, E.T.:** Respiratory cancers and chemical exposures in the wood industry: a nested case-control study. *British Journal of Industrial Medicine* (1986), 43, 84-90
- Kellner, R.; Thullner, I.; Funk, D.; Hallek, B.; Franke, U.; Radtke, R.; Neuman, H.D.; Overmann, T.:** Formaldehydexpositionen in Pathologien und Anatomien. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* (2003), 63, 299-308
- Khan, KS, Kunz, R., Kleinen J., Antes G.** Systematische Übersichten und Meta-Analysen. Springer, Berlin; Auflage: 1 (2004)
- Künkel, M.; Hebisch, I.; Krutz, K.:** Stoffbelastungen bei der Herstellung veredelten Papieren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2001), GA 55
- Levine, R.J.; Andjelkovich, D.A.; Shaw, L.K.:** The mortality of Ontario undertakers and a review of formaldehyde-related mortality studies. *Journal of Occupational Medicine* (1984), 26, 740-746
- Liebling, T.; Rosenman, K.D.; Pastides, H.; Griffith, R.G.; Lemeshow, S.:** Cancer mortality among workers exposed to formaldehyde. *American Journal of Industrial Medicine* (1984), 5, 423-428
- Lucas, L.J.:** Misclassification of nasopharyngeal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* (1994), 86, 1556-1558
- Lucas, L.J.:** More on misclassification of nasopharyngeal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* (1994), 86, 1877-1879
- Mäkinen, M.; Kalliokoski, P.; Kangas, J.:** Assessment of total exposure to phenol-formaldehyde resin glue in plywood manufacturing. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* (1999), 72, 309-314
- Marsh, G.M.:** Proportional mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *British Journal of Industrial Medicine* (1982), 39, 313-322

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

Marsh, G.M.; Stone, R.A.; Esmen, N.A.; Henderson, V.L.: Mortality patterns among chemical plant workers exposed to formaldehyde and other substances. *Journal of the National Cancer Institute* (1994), 86, 384-386

Marsh, G.M.; Stone, R.A.; Esmen, N.A.; Henderson, V.L.; Lee, K.Y.: Mortality among chemical workers in a factory where formaldehyde was used. *Occupational and Environmental Medicine* (1996), 53, 613-627

Marsh, G.M.; Youk, A.O.; Stone, R.A.; Buchanich, J.M.; Gula, M.J.; Smith, T.J.; Quinn, M.M.: Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: I. 1992 fiberglass cohort follow-up: initial findings. *J. Occup. Environ. Med.* (2001), 43, 741-756

Marsh, G.; Youk, A.; Buchanich, J.; Cassidy, L.; Lucas, L.; Esmen, N.; Gathuru, I.: Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Toxicology and Industrial Health* (2002), 18, 257-268

Matanoski, G.M.: Risks of Pathologists Exposed to Formaldehyde. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (1989), 45 pp. (PB91-173682)

Milton, D.K.; Walters, M.D.; Hammond, K.; Evans, J.S.: Worker exposure to endotoxin, phenolic compounds, and formaldehyde in a fibreglass insulation manufacturing plant. *AIHA Journal* (1996), 57, 889-896

Niemelä, R.; Priha, E.; Heikkilä, P.: Trends of formaldehyde exposure in industries *Occupational Hygiene* (1997), 4, 31-46

Olsen, J.H.; Jensen, S.P.; Hink, M.; Faurbo, K.; Breum, N.O.; Jensen, O.M.: Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *International Journal of Cancer* (1984), 34, 639-644

Olsen, J.H.; Asnaes, S.: Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *British Journal of Industrial Medicine* (1986), 43, 769-774

Partanen, T.; Kauppinen, T.; Nurminen, M.; Nickels, J.; Hernberg, S.; Hakulinen, T.; Pukkala, E.; Savonen, E.: Formaldehyde exposure and respiratory and related cancers. A case-referent study among Finnish woodworkers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1985), 11, 409-415

Partanen, T.; Kauppinen, T.; Hernberg, S.; Nickels, J.; Luukkonen, R.; Hakulinen, T.; Pukkala, E.: Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers - an update. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1990), 16, 394-400

Partanen, T.: Formaldehyde exposure and respiratory cancer a meta-analysis of the epidemiologic evidence. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1993), 19, 8-15

Pinkerton, L.E.; Hein, M.J.; Stayner, L.T.: Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occupational and Environmental Medicine* (2004), 61, 193-200

Priha, E.; Pennanen, S.; Rantio, T.; Uitti, J.; Liesivuori, J.: Exposure to and acute effects of medium-density fiber board dust. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* (2004), 1, 738-744

Robinson, C.F.; Waxweiler, R.J.; Fowler, D.P.: Mortality among production workers in pulp and paper mills. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1986), 12, 552-560

Roush, G.C.; Walrath, J.; Stayner, L.T.; Kaplan, S.A.; Flannery, J.T.; Blair, A.: Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* (1987), 79, 1221-1224

Savolainen, H.: Mortality of US embalmers and funeral directors. *American Journal of Industrial Medicine* (1991), 20, 569-570

Stayner, L.; Smith, A.B.; Reeve, G.; Blade, L.; Elliott, L.; Keenlyside, R.; Halperin, W.: Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. *American Journal of Industrial Medicine* (1985), 7, 229-240

Stayner, L.T.; Elliott, L.; Blade, L.; Keenlyside, R.; Halperin, W.: A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *American Journal of Industrial Medicine* (1988), 13, 667-681

Stellman, S.D.; Demers, P.A.; Colin, D.; Boffetta, P.: Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II (CPS-II). *American Journal of Industrial Medicine* (1998), 34, 229-237

Stone, R.; Youk, A.; Marsh, G.; Buchanich, J.; Smith, T.: Historical cohort study of U.S. man-made vitreous fiber production workers IX: summary of 1992 mortality follow up and analysis of respiratory system cancer among female workers. *J. Occup. Environ. Med.* (2004), 46, 55-67

Sweeney, M.H.; Walrath, J.; Waxweiler, R.J.: Mortality among retired fur workers. Dyers, dressers (tanners) and service workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* (1985), 11, 257-264

Tamburro, C.H.; Waddell, W.J.: Cancers of the nasopharynx and oropharynx and formaldehyde exposure. *Journal of the National Cancer Institute* (1987), 79, -605.

Vaughan, T.L.; Strader, C.; Davis, S.; Daling, J.R.: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *International Journal of Cancer* (1986a), 38, 677-683

Vaughan, T.L.; Strader, C.; Davis, S.; Daling, J.R.: Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: II. Residential exposures. *International Journal of Cancer* (1986b), 38, 685-688

Vaughan, T.L.; Stewart, P.A.; Teschke, K.; Lynch, C.F.; Swanson, G.M.; Lyon, J.L.; Berwick, M.: Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occupational and Environmental Medicine* (2000), 57, 376-384

Vogl, Thomas J, Freyschmidt, Jürgen (Hrsg). Kopf – Hals. Handbuch diagnostische Radiologie, Springer, Berlin; 2001.

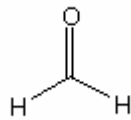
Waldinger, C.; Jänecke, A.: Ermittlung der Aldehydexposition bei der Flächendesinfektion in humanmedizinischen Einrichtungen. In: *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* (2003), 63, 317-324

Walrath, J.: Mortality among embalmers. *Am J Epidemiol* (1983), 118, 432

- Walrath, J.; Fraumeni, J.F.:** Proportionate Mortality Among New York Embalmers. In: Gibson, J.E.(ed.): Formaldehyde Toxicity. Washington, D.C.: Publishing Corporation, (1983a)
- Walrath, J.; Fraumeni, J.F.:** Mortality patterns among embalmers. International Journal of Cancer (1983b), 31, 407-411
- Walrath, J.; Fraumeni, J.F.:** Cancer and other causes of death among embalmers. Cancer Research (1984), 44, 4638-4641
- Wegscheider, W.:** Messtechnische Untersuchungen der formaldehydbelasteten Arbeitsbereiche des Gesundheitswesens. In: Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft (2003), 63, 309-315
- West, S. Hildesheim, A.; Dosemeci, M.:** Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study. International Journal of Cancer (1993), 55, 722-727
- Westberg, H.B.; Selden, A.I.; Bellander, T.:** Exposure to chemical agents in swedish aluminium foundries and aluminium remelting plants – A comprehensive survey. Applied Occupational and Environmental Hygiene (2001), 16, 66-77
- WHO/ IARC** (International Agency for Research on Cancer), Press Release No. 153, (2004)
- Wibowo, A.:** Formaldehyde. Arbeite och Hälsa (2003), 132
- Wong, O.:** An Epidemiologic Mortality Study Of A Cohort Of Chemical Workers Potentially Exposed To Formaldehyde, With A Discussion On SMR And PMR. Paper Presented at the Third CIIT Conference on Toxicology (1980), 1-29
- Youk, A.O.; Marsh, G.M.; Stone, R.A.; Buchanich, J.M.; Smith, T.J.:** Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: III. Analysis of exposure-weighted measures of respirable fibers and formaldehyde in the nested case-control study of respiratory system cancer. (2001), 43, 767-778
- Yu, M.C.; Yuan, J.M.:** Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Seminars In Cancer Biology (2002), 12, 421-429

9 Stoffbeschreibung

Chemische Bezeichnung:	Formaldehyd
CAS -Nummer:	50-00-0
Synonyma:	Ameisensäurealdehyd Formylhydrat Methanal Methylaldehyd Formol
Formel:	HCHO CH ₂ O



Umrechnungsfaktor (lt.WHO):	$1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} = 1.25 \text{ mg/m}^3$ $1 \text{ mg/m}^3 = 0.8 \text{ ppm (20}^\circ\text{C und 1013hPA)}$
Molmasse :	30.03 g/mol
Schmelzpunkt:	-118 °C
Siedepunkt:	-19 °C

10 Abkürzungen

CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CI	confidence interval
CPS-II	American Cancer Society's Prevention Study II
EBV	Epstein-Barr-Virus
Exp	Exponiert
FA	Formaldehyd
IARC	International Agency for Research on Cancer
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MCOD	multiple cause mortality method
MRC	Medical Research Council
NCI	National Cancer Institute
NDIP	National Death Index Plus
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NPC	Nasopharynxkarzinom
Obs	Observed
OR	Odds Ratio
PCMR	Proportionales Krebssterblichkeitsverhältnis
PMR	Proportionales Morbiditätsverhältnis
RR	Relatives Risiko
SMR	Standardized mortality ratio
SPIR	Standardized proportionate incidence ratio

Danksagung

Unser herzlicher Dank gilt besonders Fr. Dr. Gabriele Menzel aus der Charité-Bibliothek für die Literaturrecherche in der EMBASE-Datenbank und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der BAuA-Bibliothek für die umfangreiche Literaturbeschaffung.

Anhang

Erhebungsbogen für Kohortenstudien

Autor	
Jahr	
Titel	
Quelle	
Zielstellung klar formuliert? (Hypothese, angestrebte Genauigkeit)	
- <i>allgemein (einschl. Population)</i>	+/0/-
- <i>hinsichtlich Risikofaktoren</i>	+/0/-
- <i>hinsichtlich Outcome</i>	+/0/-
Studientyp ist für Zielstellung geeignet? (Erwartbare Häufigkeit des Outcomes)	+/0/-
Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Population? (Einschlusskriterien, keine Selektionsverzerrung, Unabhängigkeit der Erhebung von Outcome und Confoundern)	
- <i>Art der Kohorte (Industriekohorte, Berufsgruppe, stoffbezogen, tätigkeitsbezogen u. a.)</i>	
- <i>Art der Exposition (reine oder Mischexposition bzw. komplexe Technologie)</i>	
- <i>Art der Expositionserhebung (subjektive oder objektive Datenquellen, personen- oder arbeitsplatzbezogen, Extrapolation in die Vergangenheit etc.)</i>	
- <i>Genauigkeit der Expositionserhebung (Datenqualität, Messverfahren)</i>	
- <i>Bei Expositionsgruppen: Art und Einheitlichkeit der Zuordnung</i>	
- <i>Sind nichtexponierte Probanden möglich?</i>	+/0/-
- <i>Wurde Validierung der Exposition ausgeführt?</i>	+/0/-
- <i>Liegen vollständige Arbeitsanamnesen vor? (für den Zeitraum Expositionsbeginn bis Follow up)</i>	+/0/-

Vergleichsgruppe (Bevölkerung, innerbetrieblicher Vergleich, Industriekontrollen u. a.)	
- Ist Expositionslosigkeit zum Erhebungszeitpunkt gewährleistet?	+/0/-
- Wenn Nein, bestand hinreichender Expositionskontrast?	+/0/-
- Wenn Ja, sind frühere Expositionen ausgeschlossen?	+/0/-
- Ist gleiches Hintergrundrisiko gegeben oder durch Selektions- bzw. Confounderkontrolle hergestellt?	+/0/-
- Ist Healthy-Worker-Effect möglich? (Eingangsselektion und Survivereffekt bei den Exponierten beachten!)	+/0/-
War die Outcome-Erhebung suffizient für die Zielstellung?	
War die Erhebung des Outcome: - subjektiv basiert? (Probandenangaben) - objektiv basiert? (Welche Methodik?) - einheitlich und systematisch? - sensitiv und spezifisch? - expositionsunabhängig? (verblindet?) - unabhängig von Schichten/Gruppen/Confoundern? (z. B. verblindet)	+/0/- +/0/- +/0/- +/0/- +/0/- +/0/-
- Wurde Validierung des Outcome durchgeführt?	+/0/-
Wurden Confounding-Faktoren berücksichtigt?	
- Welche Confounder wurden erhoben?	
- Welche Confounder fehlen?	
- Wurden Confounder in Studiendesign und statistischer Analyse berücksichtigt? (Stratifizierung, Modelladjustierung, Sensitivitätsanalyse etc.)	

War das Follow up lang genug? (Latenzzeit, ausreichende Expositionsdauer in dynamischen Kohorten)	
- <i>Vollständigkeit des Follow up [%]</i> (Loss to follow up, Zensierungen)	
- <i>Ursachen von Verlusten</i> (Wohnortwechsel, Krankheit, Tod u. a.)	
- <i>Verzerrungen durch Verluste</i> (Expositionsabhängigkeit von Verlusten, konkurrierende Risiken, Abhängigkeit zu anderen Determinanten des Outcome)	
Prinzipielle methodische Fragen	
- <i>Fallzahlschätzung/Powerberechnung</i>	+/0/-
- <i>Latenzzeitanalyse</i>	+/0/-
- <i>Handhabung von Missings</i> (in Outcome, Exposition und Confoundern)	
- <i>Sensitivitätsanalysen</i>	+/0/-
Wichtigste Resultate	
- <i>Studienumfang (Größe der Kohorte)</i>	
- <i>Anzahl der Exponierten/Kontrollen bzw. Personenjahre</i>	
- <i>Anzahl Männer/Frauen</i>	
- <i>Angaben zur Altersverteilung</i>	
- <i>Angaben zu wichtigen Confoundern</i> (z. B. Raucheranteil)	
- <i>Effektschätzer und Konfidenzintervalle</i>	
Bewertung der Effekte	
- <i>Stärke und Präzision der Effekte</i>	
- <i>Unmissverständlichkeit der Effekte</i> (Ausschluß von Confounding, Bias und Zufall)	
- <i>Reliabilität der Effekte</i> (Suffizienz von Studiendesign und Statistik)	
- <i>Plausibilität der Effekte</i> (biologische Plausibilität, Zeitlage des Outcome, Konsistenz mit anderen Studien, Dosis-Wirkungs-Beziehung)	

Erhebungsbogen für Fall-Kontroll-Studien

Autor	
Jahr	
Titel	
Quelle	
Zielstellung klar formuliert? (Hypothese, angestrebte Genauigkeit)	
- <i>allgemein (einschl. Population)</i>	+/0/-
- <i>hinsichtlich Zieldiagnose</i>	+/0/-
- <i>hinsichtlich Risikofaktoren</i>	+/0/-
Studientyp ist für Zielstellung geeignet? (Erwartbare Häufigkeit der Exposition, gleiche Selektionswahrscheinlichkeiten für Exponierte und Nichtexponierte)	+/0/-
War die Fall-Erhebung repräsentativ für die Zielpopulation?	
Gab es eine hinreichend korrekte Falldefinition?	+/0/-
War die Erhebung des Fallstatus: - <i>subjektiv basiert? (Probandenangaben)</i> - <i>objektiv basiert? (Welche Methodik?)</i> - <i>einheitlich und systematisch?</i> - <i>sensitiv und spezifisch?</i> - <i>populations- oder auswahlbezogen</i>	+/0/- +/0/- +/0/- +/0/- +/0/-
- <i>Wurde Validierung des Fallstatus durchgeführt?</i>	+/0/-
- <i>Beeinflußt die Exposition die Wahrscheinlichkeit in die Fallgruppe zu gelangen? (Frühere/häufigere Diagnosestellung durch Vorsorgeuntersuchungen)</i>	+/0/-
- <i>Waren die Fälle inzident oder prävalent?</i>	+/0/-

Ist die Kontrollgruppe repräsentativ für die Zielpopulation?	
- <i>Erhebungsbasis (Population, Kohorte, Krankenhauskontrollen u. a.)</i>	
- <i>Art der Erhebung (1:1 oder 1:k Matching, Häufigkeitsmatching, reine Stichprobe, geschichtete Stichprobe)</i>	
- <i>Erhebung kongruent mit der Erhebung der Fälle? (gleiche Grundgesamtheit?)</i>	+/0/-
- <i>Erhebung repräsentativ hinsichtlich der Verteilung von Expositionsfaktoren? (Unkorreliertheit der Erkrankungen von Krankenhauskontrollen mit den Expositionsfaktoren u. a.)</i>	+/0/-
Qualität der Expositionserhebung	
- <i>Detailliertheit der Exposition (Industriezweig, Berufsgruppe, stoffbezogen, tätigkeitsbezogen u. a.)</i>	
- <i>Art der Exposition (reine oder Mischexposition bzw. komplexe Technologie)</i>	
- <i>Art der Expositionserhebung (subjektive oder objektive Datenquellen, personen- oder arbeitsplatzbezogen, Extrapolation in die Vergangenheit etc.)</i>	
- <i>Genauigkeit der Expositionserhebung (Datenqualität, Messverfahren)</i>	
- <i>Bei Expositionsgruppen: Art und Einheitlichkeit der Zuordnung</i>	
- <i>Ist die Expositionserhebung/-zuordnung unabhängig vom Fall-Kontroll-Status? (verblindet, standardisiert o.Ä.)</i>	+/0/-
- <i>Waren hinreichende Expositionszeiten gewährleistet? (kumulierte Dosis)</i>	+/0/-
- <i>Wurde Validierung der Exposition ausgeführt?</i>	+/0/-

Wurden Confounding-Faktoren berücksichtigt?	+/0/-
- Welche Confounder wurden erhoben?	
- Welche davon wurden für das Matching (falls ausgeführt) verwendet?	
- Welche Confounder fehlen?	
- Wurden Confounder in Studiendesign und statistischer Analyse berücksichtigt? (Stratifizierung, Modelladjustierung, Sensitivitätsanalyse etc.)	
Prinzipielle methodische Fragen	
- Fallzahlschätzung/Powerberechnung	+/0/-
- Hinreichende retrospective Erfassung (Zeit seit erster Exposition vollständig erfasst? Relation von erfasster Zeitspanne und Latenzzeit)	+/0/-
- Handhabung von Missings (Exposition und Confounder)	
- Sensitivitätsanalysen	+/0/-
- Besteht Unabhängigkeit der Response vom Fall- und vom Expositionsstatus? (Häufigste Gründe für eine Nichtteilnahme an der Studie)	+/0/-
- Anzahl der Non-Responder bei Fällen und Kontrollen / Responseraten	
Wichtigste Resultate	
- Anzahl der Fälle/Kontrollen (Sind beide Anzahlen ausreichend?)	
- Anzahl Männer/Frauen	
- Angaben zur Altersverteilung	
- Angaben zu wichtigen Confoundern (z. B. Raucheranteil)	
- Effektschätzer und Konfidenzintervalle	

Bewertung der Effekte	
- <i>Stärke und Präzision der Effekte</i>	
- <i>Unmissverständlichkeit der Effekte</i> (Ausschluß von Confounding, Bias und Zufall)	
- <i>Reliabilität der Effekte</i> (Suffizienz von Studiendesign und Statistik)	
- <i>Plausibilität der Effekte</i> (biologische Plausibilität, Zeitpunkt des Eintritts des Fallstatus, Konsistenz mit anderen Studien, Dosis-Wirkungs-Beziehung)	

Erhebungsbogen für systematische Reviews

Autor	
Jahr	
Titel	
Quelle	
Zielstellung klar formuliert? (Hypothese, angestrebte Genauigkeit)	
- <i>hinsichtlich Studienpopulation</i>	+/0/-
- <i>hinsichtlich Risikofaktoren</i>	+/0/-
- <i>hinsichtlich Outcome</i>	+/0/-
Ausgewählte Studien entsprechen der Zielstellung?	+/0/-
Design der ausgewählten Studien ist für diese Zielstellung geeignet?	+/0/-
Sind alle relevanten Studien einbezogen?	+/0/-
- <i>bibliographische Datenbasis</i>	
- <i>Endzeitpunkt der Literaturliste</i>	
- <i>Lagen persönliche Kontakte zu den Studienautoren oder anderen Experten vor?</i>	+/0/-
- <i>Wurde nach nicht publizierten Studien gesucht?</i>	+/0/-
- <i>Wurde nach nicht englischsprachiger Literatur gesucht?</i>	+/0/-
Wurde die Qualität der einbezogenen Studien bewertet?	
- <i>Nach welchen Kriterien wurden Studien in die Bewertung einbezogen? (vorher festgelegte Strategie?)</i>	
- <i>Gab es ein festgelegtes Bewertungssystem?</i>	+/0/-
- <i>War mehr als ein Bearbeiter an der Bewertung beteiligt?</i>	+/0/-

Übersicht über die Studienresultate	
- <i>Umfang und Bedeutung der Studienresultate</i>	
- <i>klare Darstellung der Resultate jeder Studie?</i>	+/0/-
- <i>Ähnlichkeit der Studienresultate ist gegeben?(Heterogenitätstest ausgeführt?)</i>	+/0/-
- <i>Gründe für die Variabilität der Studienresultaten sind diskutiert?</i>	+/0/-
Meta-Analyse oder Zusammenfassung der Studienergebnisse	
- <i>aggregierter Studienumfang</i>	
- <i>Angaben zu Exponierten/Kontrollen bei Kohortenstudien</i>	
- <i>Angaben zu Fällen/Kontrollen bei Fall-Kontroll-Studien</i>	
- <i>Angaben zu Männer/Frauen</i>	
- <i>Angaben zur Altersverteilung</i>	
- <i>Angaben zu wichtigen Confoundern (z. B. Raucheranteil)</i>	
- <i>Effektschätzer und Konfidenzintervalle</i>	
Aussagen zum Gesamtergebnis	
- <i>Stärke und Präzision der Einzeleffekte (Breite der Konfidenzintervalle bzw. Größe der p-Werte)</i>	
- <i>Beständigkeit des Gesamteffektes an der unteren und oberen Konfidenzgrenze bzw. in Relation zum p-Wert (Erhalt der Gesamtaussage)</i>	
- <i>Unmissverständlichkeit des Effektes (Ausschluß von Confounding, Bias und Zufall)</i>	
- <i>Reliabilität der Effekte (Auswahlkriterien, Gewichtung, Homogenität)</i>	
- <i>Plausibilität der Effekte (biologische Plausibilität, Interventionsmöglichkeiten u. a.)</i>	