

0000113

ITEM 3 (c)

SUMMARY OF THE PRESENTATION BY DR. W. FREIFELD

ON THE VINYL CHLORIDE ISSUERECEIVED
RESEARCH & DEVELOPMENT

AUG 2 1976

W. M. SMITH

AUG 1976

The medical world is well informed now of the effects of Vinyl Chloride (VCM). The orders of magnitude are as follows : among 50.000 exposed people, about 500 cases of diagnosed lesions are known, of which 50 have so far developed angiosarcoma. We have to be aware that more cases of angiosarcoma will occur due to the very long latency period from first exposure, but we trust that under today's working conditions no new cases will be induced.

The metabolism of VCM has been extensively investigated and the biochemical reaction which is dangerous for health has been identified, apart from the identification of other reactions that detoxicate VCM physiologically.

In the area of VCM production, polymerisation of VCM to PVC and PVC processing, the industry can comply with the concentration limits indicated by governments. Most plants have about 5 ppm or less VCM in the working atmosphere, although the way of measurement of such levels varies in different countries, giving some non-comparable results. It is likely, however, that a maximum allowable concentration of 5 ppm will be complied with.

The problem of VCM emissions/immissions has not been solved yet. Legal concentration limits are still being studied.

The U.S. have set a 10 ppm limit to any source of VCM, with an overall maximum emission of 400 grammes VCM per metric ton of PVC produced.

Proposed regulations are being discussed presently in the Federal Republic of Germany.

COPIED BY MCA FOR DISTRIBUTION TO THE VINYL CHLORIDE TECHNICAL PANEL, AUGUST 27, 1976, MR. M. FREIFELD

R&S 107251

Concerning legal limits of VCM migration in food contact applications, most governments are waiting for the results of CIVO's and MALTONI's experiments, but appear prepared to set a limit of 50 parts per billion (0.05 ppm), though it is a political and scientifically arbitrary figure. In this area, the VCM problem is part of the general food packaging issue, looked after by Mr. Rodeyns.

Apart from the food packaging question, the problems related to VCM that still have to be solved are :

- standardization of analytical methods, where the CEFIC VCM Working Group will publish another white book.
- Production technology in some areas, e.g. copolymers, for obtaining equally low residual VCM content in all commercial PVC types.

These technical problems are expected to be solved in due course.

The main problem is a political one. In the U.S. the industry has reacted inconsistently towards proposals of the Occupational Safety and Health Administration limits, which has harmed the credibility and political stature of the industry vis-à-vis the government and the public. In Europe, the industry should realize its political position and APME should be the political centre to articulate and present the industry's position to the authorities and the public. Most important would be to bridge the information gap between the public and chemical industry since a wide range of fears and suspicions - from cancer to the atomic bomb - coagulates to locating the origin of all misery into the generally unknown regions of chemical industry.

R&S 107252

W. Freiesleben

ANGIOSARCOMA STUDY

This study of all cases of angiosarcoma of the liver in Great Britain from 1974 onwards is continuing. The Panel of Pathologists is reviewing the histology of cases certified by cause of death between 1963-73 and a report should be ready this year. The follow-up of recent cases to investigate occupational exposure to vinyl chloride should also start soon : the Employment Nursing Advisers who will be interviewing the next of kin have undergone preliminary training at St. Thomas's Hospital and testing of the questionnaire they will be using is now taking place.

ANGIOSARCOMA OF THE LIVER IN PVC FABRICATORS (PROPORTIONAL MORTALITY STUDY)

The results of a study of death certificates (1970-72) bearing the occupation "plastics worker" was published in the Lancet, January 31st 1976. About 60% of these may have been engaged in working with PVC. The only statistically significant excesses for the causes of death were stomach cancer and diseases of the urogenitary system. The number of deaths due to all cancers was slightly higher than expected but there was a deficit of lung cancer and only one death from liver cancer (certified as primary carcinoma). There were three deaths from liver disease with 3.6 expected. This study does not say there is no excess risk from these causes of death - any excess mortality which may be present in PVC fabricators may not be large enough to be detected amongst plastics workers as a group.

WG VCM(76) P3

PRESENT REPORTED LIVER ANGIOSARCOMA CASES IN EUROPE

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
Country & Residence	Date of Birth	First VC/ PVC Exposure	Date of Diagnosis	Age at Diagnosis	Years from First Exposure to Diagnosis	Years of Expo- sure	Date of Death	Occupation	Histological Confirmation	Est Est Lc
France 01	15.04.1924	00.01.1946	00.00.1967	43	21	19	19.02.1967	-	Yes	
France 02	00.00.1911	00.00.1959	00.00.1975	63	16	12	24.01.1975	Polymerisation (10 years)	Yes	
France 03	06.01.1920	00.00.1946	15.01.1975	55	29	29	29.06.1975	VC production (16 years) Compounding (3 years)	Yes	
France 04	27.01.1927	00.00.1949	16.01.1976	48	26	26	04.01.1976	1949-1957 product- ion worker, from 1957 autoclave cleaner	Yes	
Italy 01	15.06.1934	00.00.1965	19.04.1971	36	06	03	16.04.1971	Production of PVC sacks	Yes ¹⁾	
Italy 02	13.11.1929	00.00.1957	13.12.1972	43	15	06	00.12.1972	Polymerisation	Yes	
Italy 03	14.03.1920	00.01.1953	00.07.1975	55	22	21	10.07.1975	Polymerisation Autoclave Cleaner (8 years) Polymerisation Autoclave Operator (12 years)	Yes	high
Italy 04	23.12.1915	00.03.1950	20.12.1971	56	20	20	04.01.1972	PVC worker	Yes	
Den 01 NC	23.06.1927	14.03.1951	20.10.1970	43	19	18	20.10.1970	Polymerisation	Yes	
Den 02 EL	27.11.1911	00.01.1945	00.03.1972	61	27	27	16.08.1972	VC monomer pro- duction	Yes	
Den 03	details not yet available									

		3.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
NY 01	HA 26.07.1931	14.10.1957	00.00.1971	40	14	12	14.12.1971	Polymerisation	-
NY 02	CT 04.06.1930	01.10.1956	00.10.1968	38	12	12	25.01.1969	Polymerisation	-
NY 03	UA 16.07.1930	09.06.1952	00.03.1973	43	11	21	10.10.1973	Filling pesticide cans with vc	-
NY 04	04.09.1930	16.04.1957	00.00.1974	44	17	17	25.11.1974	Polymerisation (11 years) Separators (6 years)	-
NY 05	EW 01.01.1932	00.00.1962	00.00.1975	43	13	12	10.01.1975	Polymerisation	Yes
NY 06	NH 09.05.1936	02.04.1960	00.12.1973	38	13	05	16.12.1974	Polymerisation	-
NY 07	04.09.1930	00.00.1957	26.11.1974	44	17	17	25.11.1974	Polymerisation temporary auto-clave cleaning	Yes
NY 08	29.09.1926	00.00.1954	12.11.1975	49	21	21	13.11.1975	Polymerisation temporary auto-clave cleaning (12 years) technique application (foreman) (8 years)	Yes
NY	20.04.1901	00.00.1946	00.12.1972	71	26	20	00.12.1972	Polymerisation mainly autoclave cleaning	-
BJW	02.05.1937	00.02.1966	00.12.1974	37	09	03 1/2	24.12.1974	Autoclave cleaner full time	Yes

* 01-08 are Germany
Last two on page - United Kingdom

Angiosarcoma involving liver, lung and pericardium (histology). This case is not homogeneous with the other ones listed, because of the shorter time of latency and length of exposure, and because the primary site of the angiosarcoma, although difficult to be defined, seems to be pericardium.

Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin

Organ der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e. V.
Organ der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin
Organ der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin e. V.
Organ des Verbandes Deutscher Betriebs- und Werksärzte
Organ der Vereinigung Schweizerischer Fabrik- und Betriebs-Ärzte
Organ der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte in der Bundesanstalt für Arbeit
Organ der Akademie für Arbeitsmedizin Berlin
Organ der Bayerischen Akademie für Arbeits- und Sozialmedizin
Organ des Verbandes der Rentenversicherungsärzte e. V.

R&S 107256

Sonderdruck:
10. Jahrgang Heft 9 Seite 183—188

September
1975

Zeitschrift für
Praxis Klinik Forschung Prävention Begutachtung Rehabilitation
A. W. Gentner Verlag, 7 Stuttgart 1, Postfach 688

Epidemiologische Erhebungen bei VC-Exponierten in der chemischen Großindustrie — BASF Aktiengesellschaft

Von R. Frentzel-Beyme und A. M. Thiess

Aus der Ärztlichen Abteilung der BASF Aktiengesellschaft Ludwigshafen
(Leitung: Prof. Dr. med. Alfred M. Thiess) und dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg,
Institut für Dokumentation, Information und Statistik (Direktor: Prof. Dr. med. G. Wagner)

Entsprechend der Bedeutung der gesamten VC/PVC-Problematik sind in der Zeitschrift *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin* aus der Ärztlichen Abteilung der BASF von Prof. A. M. Thiess und seinen Mitarbeitern sowie von Prof. A. M. Thiess und dem Geschäftsführer der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Herrn Direktor Dr. Paul Versen, einige Publikationen erschienen, auf die im Zusammenhang mit der jetzigen Arbeit hingewiesen werden muß. Die wissenschaftlichen Arbeiten sind in Heft 7, Juli 1974, S. 146—148: „Arbeitsmedizinische Gedanken zur sogenannten ‚Vinylchloriderkrankung‘“, in Heft 12, Dez. 1974, S. 280—283: „Chromosomen-Untersuchungen bei Vinylchlorid-Exposition“, in Heft 12, Dez. 1974, S. 276—280: „Werksärztliche Vorsorge und technische Schutzmaßnahmen in PVC-herstellenden Betrieben“ und in Heft 4, April 1975, S. 73—75: „Retrospektive Erhebungen zur Mortalität und Morbidität nach VC-Exposition in der Bundesrepublik Deutschland“. (Die Red.).

Gemäß den Empfehlungen der International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO in Lyon für die international standardisierte epidemiologische Untersuchung des Krebsrisikos bei VC-Arbeitern werden in der BASF AG prospektive Untersuchungen mit retrospektivem Ansatz (Eintritt in die Produktion) durchgeführt. Von 1584 jemals in der Produktion Exponierten sind 890 hinsichtlich ihres Schicksals beobachtet worden, davon 697 noch in der VC-Produktion und 160 noch in der BASF an anderer Stelle beschäftigt, 33 pensioniert und 54 verstorben. 640 Personen sind mit dem Ausscheiden aus dem Betrieb Zielgruppe einer epidemiologischen Nachfolge-Studie (Follow-up). Die zum Teil erheblichen Unterschiede

BIO-MEDICAL RESEARCH
DOCUMENT DESCRIPTION FORM

63 68 69 76

77 78

Duplicate in all cards: →

1982
year as-1961-

0000114
File number
[Right justify
[Numeric only]

VC
Sub-Index
Code

Author(s), as Last Name FS (No Punctuation) and
coden for journal as JAMA preceded by one blank space

1	20 21	40 41	60	61 62
FREILZUG-BEYNE RR	TH-355, AM			11
				12
				13

Title of Report; end with space-hyphen-hyphen-space. Follow with Index Terms,
separated from each other with comma-space. Avoid other punctuation;
do not abbreviate.

1 2	61 62
	21
EPIDEMIOLOGISCHE ERHEBUNGEN BEI VC-EXPOSITIONEN	22
IN DER CHEMISCHEN GROSS-INDUSTRIE - BASF	23
AKTIONSGESSELLSCHAFT - - Human Epidemiology, German	24

Source (Journal, Vol., Number, Pages, Date)

1 2	61 62
Z. für Praxis Klinik Forsch. Prevention Begutachtung	31
Rehabilitation	32
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 10, 182 188 1975	

Brief Summary

1 2 10	61 62
SUMMARY:	61
	62
	63
	64

R&S 107257

in der Expositions-dauer dieser Gruppe werden beschrieben und mit den anderen Gruppen verglichen. Von den Todesfällen hatten 9 Männer bösartige Tumoren verschiedener Organlokalisationen und diagnostischer Sicherung, davon 3 Magen-Ca. und 2 Colon-Ca., jedoch kein Angiosarkom. Die zur Berechnung der Erwartungswerte erforderlichen Erhebungen und das weitere Vorgehen werden in dieser Zwischenmitteilung beschrieben.

In accordance with recommendations from IARC (International Agency for Research on Cancer, Sub Committee of the WHO, Lyon) for internationally standardized epidemiological investigations into the risks of cancer in VC workers, BASF has started prospective investigations.

From a total of 1584 exposed persons, 890 workers have been followed-up. 697 of these workers are still working in the VC production plant whilst 160 changed to other areas within the plant. 33 were already retired and 54 out of the total had died. 640 persons had left the production and these form a target group for an epidemiologically designed follow-up study.

This evaluation is to give a preliminary description of the differences in duration of exposure in this group as compared with other groups. Among the deceased workers 9 were found to have malignant tumours, which were diagnostically confirmed, three of them having cancer of the stomach and two with colonic cancer.

No haemangiosarcoma was found. —

1. Einleitung

Die Häufung von Hämangiosarkomen der Leber bei Arbeitern in der VC-Produktion in den USA innerhalb verhältnismäßig kurzer Zeit war — bei der außerordentlichen Seltenheit dieser Tumoren in der allgemeinen Bevölkerung — eine Art Miniepidemie, die zu einem epidemiologischen Großeinsatz zur Untersuchung vermuteter kausaler Zusammenhänge mit der VC-Exposition führte ¹⁾.

Klinische Krankheitserscheinungen außer Krebs waren schon mehrere Jahre zuvor mit gewisser Regelmäßigkeit bei Arbeitern in der VC-Industrie beobachtet worden, und ein ursächlicher Zusammenhang zwischen VC-Inhalation und der spezifischen Symptomatik war in Deutschland und im Ausland mit der Bezeichnung „sog. Vinylchlorid-Krankheit“ gekennzeichnet worden ²⁾. Die schätzungsweise 550 Publikationen darüber zeigen, welch internationales Interesse die PVC-Problematik gefunden hat. Inzwischen ist diese Problematik auch in der wirtschaftswissenschaftlichen Presse und in der Laienpresse in sehr umfangreichem Maße diskutiert worden, was oftmals nicht zu der wünschenswerten Klarstellung der Probleme, sondern zu einer Beunruhigung der Betroffenen geführt hat.

Im folgenden wird der gegenwärtige Stand einer eigenen epidemiologischen Untersuchung in der Belegschaft der BASF-AG dargelegt.

2. Aufgabenstellung

Nach Bekanntwerden der vermuteten Krebsgefährdung von Arbeitern in der VC-/PVC-Produktion nach entsprechend chronischer und hochdosierter Exposition gegenüber Vinylchlorid (VC) war es Aufgabe des Werksärztlichen Dienstes der BASF-Aktiengesellschaft, die Zusammenhänge zwischen Exposition, Morbiditätsdaten und Mortalität unter den betroffenen Mitarbeitern zu untersuchen. Jede konsequente epidemiologische Untersuchung erfordert zuerst die Definition der gesamten Gruppe oder „Risikobevölkerung“, die dem zu untersuchenden Risiko ausgesetzt war. Hier ergeben sich bekanntlich erhebliche Schwierigkeiten, wenn man retrospektive Untersuchungen durchführen will. Retrospektive epidemiologische Studien sind jedoch immer dann unausweichlich, wenn eine im Berufsalter relativ seltene Krankheit, wie z. B. Krebs und bestimmte Krebslokalisationen, untersucht werden sollen

und wenn noch keine weiteren Verdachtsmomente für eine vermutete Assoziation mit dem Risikofaktor vorliegen, wenn es sich also um eine erste Untersuchung des Zusammenhangs handelt.

Der folgende Routineansatz mit epidemiologischen Mindestanforderungen hat sich aus internationalen Erfahrungen der Berufskrebsforschung ergeben:

- a) Feststellung der Gesamtzahl aller jemals VC-Exponierten. Die gesamte Gruppe, die untersucht werden soll, muß bei Beginn der Studie und nach dem Zeitpunkt des Beginns der Exposition definiert werden. Bei der Abgrenzung dieses Personenkreises werden andere störende Ereignisse nach dem Eintritt in die Kohorte (wie z. B. Ausscheiden durch Kündigung) zunächst nicht berücksichtigt.
- b) Sind Gesundheitsschäden nach VC-Exposition aufgetreten?
- c) Sind irgendwelche Krebsarten (z. B. seltene Gewebetypen, wie Hämangioendotheliosarkome) aufgefallen?
- d) Für die Berechnung von Erwartungswerten der Häufigkeit einer bestimmten Krebsform sind als Mindestinformation Geschlecht und Alter jedes Individuums sowie die Beobachtungsdauer erforderlich, und die Erwartungswerte werden den beobachteten gegenübergestellt. Grundlage der Analyse des aktuellen Krebsrisikos ist der Vergleich dieser beiden — gewöhnlich als Raten ausgedrückten — Größen (Anzahl der Krebsfälle/1000). Für den leider häufigen Fall, daß aus der Risikogruppe ausgeschiedene Personen nicht mehr auffindbar sind, muß versucht werden, die relativen Anteile dieser Gruppe und alle pertinenten Eigenschaften zu erfassen, da diese Daten unentbehrliche Informationen für die epidemiologische Beurteilung der Befunde ergeben.

- e) Neben der Dauer der Exposition sind weiterhin Angaben zur Höhe der Konzentration einer verdächtigen Substanz wünschenswert, sowie deren quantitative Skalierung.
- f) Bestimmung des Verhältnisses der Todesursachen zueinander und im Vergleich zu einer (vergleichbaren) Kontrollgruppe.

3. Bisherige Ergebnisse

In der VC-/PVC-Produktion der BASF Aktiengesellschaft waren von 1940—1975 (April) insgesamt 1584 Mitarbei-

ter beschäftigt. Ende 1974 — dem Beginn unserer detaillierten Erhebungen — waren jedoch nur die Daten von 945 Personen (60%) verfügbar. Von diesen sind 891 Personen als lebend bekannt, 33 davon pensioniert, 697 sind noch in der Produktion beschäftigt, während 161 innerhalb der BASF an andere Arbeitsplätze gewechselt sind. Von weiteren 54, inzwischen verstorbenen Mitarbeitern sind Todesdatum und Todesursache bekannt; letztere allerdings noch nicht einheitlich dokumentiert. 33 verstarben während des Zeitraumes der aktiven Beschäftigung in der BASF (in den Jahren 1952—1975), unter diesen befanden sich drei Arbeitsunfälle und 7 Verkehrsunfälle. Weitere 21 Personen verstarben nach dem Ausscheiden aus der Produktion, 12 davon im Alter über 65 Jahre, also nach Alterspensionierung (Tab. 1).

Tab. 1 Gesamtgruppe der seit VC-Produktionsbeginn exponierten Personen (Zeitraum 1943—1974).

Status	aktiv oder während Beschäftigung in VC-Betrieb	Ausgeschieden aus VC-Exposition			Gesamt
		a) interner Wechsel	b) unbekannter Verbleib	c) pensioniert	
Lebend	697	160	640	33	1530
Verstorben	28	5	3	18	54
Gesamt	725	165	643	51	1584

Von einem großen Teil der ehemals VC-Exponierten, nämlich 643 Personen (40%), ist bis auf bisher 3 als verstorben festgestellte Personen das Schicksal seit dem zum größten Teil frühzeitigen Ausscheiden aus der BASF unbekannt.

Analyse der Gesamt-Expositionsdauer in VC-/PVC-Betrieben

Von insgesamt 774 ehemaligen Exponierten mit vergleichbaren Angaben lag der Medianwert der Beschäftigungsdauer zwischen 19 und 24 Monaten in VC-/PVC-Betrieben, d. h. die Hälfte dieser Risikopopulation (50%) hatte eine Gesamt-Expositionsdauer im Zeitraum von unter 2 Jahren. Der arithmetische Mittelwert der Dauer der Exposition ergibt 38 Monate, bedingt durch einige extrem hohe Beschäftigungszeiten (zum Teil über 250 Monate).

Analyse der Fluktuation mit Berücksichtigung der Dauer der Exposition in VC-/PVC-Betrieben

Betrachtet man die Gesamtgruppe von 284 Personen, die über 36 Monate (= 3 Jahre) gegenüber VC exponiert waren und danach aus der VC-/PVC-Produktion ausgeschieden sind, so sind 35 (12,3%) gestorben, 32,7% haben intern in einen anderen Betrieb gewechselt, d. h. sind noch in der BASF und somit als lebend bekannt (93 Personen), und wiederum 55% oder 156 Personen sind völlig ausgeschieden, d. h. mit unbekanntem Verbleib.

Die Zusammensetzung dieser letzteren „Lost-to-follow-up-Gruppe“ ist: 138 Männer, davon 18 Ausländer, und 18 Frauen.

Es wird die Hauptaufgabe der epidemiologischen Nachforschungen sein, dieser Gruppe der Langzeit-Exponierten verstärkt nachzugehen, da bei diesem Kollektiv voraussichtlich zuerst ein Dosis-Zeitdauer-Effekt zu erwarten sein wird, angesichts des Fehlens von exakten Konzen-

trations-Meßdaten. Der Verbleib dieser Personen wird augenblicklich nach folgendem Schema überprüft:

- Lebt die Person noch am gleichen Wohnort wie beim Ausscheiden aus der BASF?
- Wenn ja — lebt die Person —, wie ist der Gesundheitszustand?
- Wenn verzogen — ist die neue Anschrift bekannt?
- Wenn ja — lebt die Person noch —, wie ist der Gesundheitszustand (Nachforschung evtl. über den Hausarzt)?
- Wenn unbekannt verzogen, Nachforschung beim Einwohnermeldeamt (wo Abmeldung erfolgt), oder Verfahren wie in amerikanischen Follow-up-Studien über das Postamt (Post-Nachsendungsauftrag), Standesamt^{10), 12)}.

Im Rahmen des Follow-up wurden die Adressen der Personen mit mehr als 3jähriger Exposition und mit Wohnsitz in Ludwigshafen beim Ausscheiden daraufhin überprüft, ob die jeweilige Person noch wohnhaft ist. Von 64 ehemaligen Mitarbeitern waren 12 Gastarbeiter beiderlei Geschlechts in die Heimatorte zurückgekehrt. Von 12 Frauen waren 2 verzogen, 8 lebten noch unter der alten Adresse, 2 waren nicht zu ermitteln.

Von 40 Männern sind 26 noch in Ludwigshafen wohnhaft, 10 haben sich in den Jahren 1963—1971 abgemeldet und 2 sind während des Aufenthaltes in Ludwigshafen verstorben. Weitere 2 Männer waren nicht zu ermitteln.

Analyse der Gruppe der ausgeschiedenen, ehemals VC-/PVC-Exponierten

Bei der Analyse der Expositionsdauer in der Gesamtgruppe der Ausgeschiedenen ergaben sich zum Teil erhebliche Unterschiede.

Für 201 Beschäftigte lagen Expositionsangaben von 1—6 Monate vor. Diese Dauer wird von vielen Epidemiologen im Ausland als nicht ausreichend für eine gesundheitliche Schädigung angesehen⁶⁾, wenn man durchschnittlich niedrige Arbeitsplatzkonzentrationen annimmt, die in der BASF seit jeher bestanden haben.

Weitere 72 Personen waren nur ein Jahr, 84 nur 2 Jahre und 130 zwischen 2 und 3 Jahren im Risikobetrieb beschäftigt, bevor sie ausschieden. Damit haben 487 ehemals VC-/PVC-Exponierte vor ihrem Ausscheiden weniger als 3 Jahre in der VC-Produktion gearbeitet (76% aller Ausgeschiedenen, 30% aller Exponierten).

Es ist unabdingbar, zunächst von der Langzeit-exponierten Gruppe möglichst vollständig das weitere Schicksal

Tab. 2 Verteilung der jemals in der BASF AG Beschäftigten mit VC-/PVC-Exposition nach Geburtsjahrgang.

Geburtsjahrgang	aktiv beschäftigt	ausgeschieden	pensioniert	verstorben	Todesursache: Krebs
1880—89	—	—	—	3	—
1890—99	—	2	2	5	2
1900—09	3	19	19	12	3
1910—19	60	63	10	11	1
1920—29	139	156	2	17	3
1930—39	234	344	—	5	—
1940—49	179	213	1	1	—
1950—	69	33	—	—	—
unbekannt	13	3	—	—	—
Gesamt	697	833	34	54	9

jedes einzelnen seit dem Ausscheiden aus der Exposition festzustellen. Alle Informationen sollen mit den bisherigen Beobachtungsergebnissen derjenigen 93 Personen verglichen werden, die nach einer gleichen Expositionszeit von über 3 Jahren in der BASF intern gewechselt sind und daher vollständig verfolgt werden konnten (davon 4 Frauen).

Bisherige Ergebnisse zur Mortalität

Von insgesamt 1584 Beschäftigten sind bisher 54 Todesfälle bekanntgeworden. Eine vorläufige Auswertung dieses Zwischenbefundes ergibt folgende Verteilung der Todesursachen: 14 Personen starben eines unnatürlichen Todes (9 Verkehrsunfälle, 3 Arbeitsunfälle und 2 Suicide), 3 Todesfälle erfolgten postoperativ innerhalb von 3 Tagen und in 37 Fällen lagen natürliche Todesursachen vor. Wenn die tödlichen Folgen eines therapeutischen Eingriffes als natürliche Ursache gerechnet werden, starben demnach 40 Personen eines natürlichen Todes.

Das Durchschnittsalter der gesamten Gruppe bei Tod war 51,5 Jahre. Die durchschnittliche Beschäftigungsdauer in der BASF betrug 16 Jahre, wovon in der VC-/PVC-Produktion 9,66 Jahre verbracht wurden.

Tab. 3 gibt die Todesursachen nach dem Jahr des Todes an, die Angaben beruhen so weit als bisher möglich auf der amtlichen Todesbescheinigung als der einzig einheitlichen Dokumentationsform für alle.

Für unsere Erhebungen standen als Datenquelle bislang die Unterlagen von Gesundheitsämtern zur Verfügung, wozu Kenntnis der jeweiligen Sterbeorte erforderlich war. Die Informationen aus den Unterlagen der Betriebskrankenkasse des Werkes wurden verwendet und in Tab. 3 unter „andere Unterlagen“ zusammengefaßt. Beim Vergleich der verschiedenen Angaben aus mehreren Quellen zeigten sich bereits Diskrepanzen, wie z. B. unterschiedliche Sicherung der Todesursachen. Um zu verhindern, daß unter „unmittelbar zum Tode führendes Leiden“ auf der Todesbescheinigung lediglich die agonale Symptomatik eingetragen wird, sind auf Vorschlag der WHO prinzipiell folgende Anfragen zum Ankreuzen vorgegeben: Herzstillstand, Kreislaufversagen, Atemlähmung, Marasmus, Verblutung, Koma.

Erst daran anschließend folgen:

1. Welches Leiden hat den Tod unmittelbar herbeigeführt?
2. Welche Krankheiten oder äußere Ursachen sind dem Leiden ursächlich vorausgegangen?
3. Andere wesentliche Krankheitszustände, die z. Z. des Todes bestanden haben (ohne mit dem Tod direkt in Beziehung gestanden haben zu müssen, d. A.).

Tab. 4 Alters-Verteilung der Todesfälle in der VC-exponierten Gruppe.

Alter bei Tod	Todesursache				Gesamt
	unnatürlich (Unfälle, Suizid)	cardio-vaskuläre	Krebs	andere	
15—34	4	1	1	1	7
35—44	4	2	0	5	11
45—54	4	2	3	3	12
55—64	1	7	2	2	12
65—82	1	5	3	3	12
Gesamt	14	17	9	14	54
Relat. Anteil	26%	31,5%	17%	26%	

Die Untersuchungen von Markush und Seigel (1968) über Krankheits-Prävalenz bei Tod (ohne direkten Einfluß auf den Tod) haben eine gleiche Häufigkeit von Krebs als unmittelbare Todesursache und seinem Vorliegen beim Eintreten des Todes ergeben. Mit anderen Worten, wenn Krebs vorlag, war dieser gewöhnlich auch die Todesursache.

Die Altersverteilung geht aus der Tab. 4 hervor. Bemerkenswert ist, daß in dem bisher erfaßten Kollektiv kein Fall von Angiosarkom erwähnt bzw. dokumentiert wurde. In der Gesamtzahl der Todesfälle sind alle Altersgruppen enthalten, nicht nur die im Arbeitsprozeß stehenden Mitarbeiter.

Als absolut häufigste Todesursache sind Herz-/Kreislaufkomplikationen in 19 Fällen (35%) zu finden. Darunter fallen auch apoplektischer Insult und unstillbare postoperative Blutung, nicht darunter fallen Herz-/Kreislaufkomplikationen bei Unfällen. Das Durchschnittsalter von 11 Myokardinfarkt-Todesfällen (unterschiedliche Sicherung dieser Angaben) war 53 Jahre (33—67 Jahre). Bei Einbeziehung der 6 Fälle mit Todesursache „Herzversagen“ ergibt das Durchschnittsalter aller akuten Herz-/Kreislauf-Fälle (Todesfälle) 56,8 Jahre.

Drei postoperative Todesfälle (in einem Zeitraum von bis zu etwa 5 Tage nach der Operation) erfolgten im Alter von 44, 45 und 51 Jahren. Die Mitarbeiter mit Apoplexie starben im Alter von 57—66 Jahren.

Das Durchschnittsalter bei den Verstorbenen der 8 Verkehrsunfälle war 42 Jahre (17—71 Jahre).

3 tödliche Arbeitsunfälle ereigneten sich im Alter von 36, 37 und 49 Jahren.

Tab. 3 Verteilung der Todesursachen von VC-Exponierten nach Todesjahr und Sicherung der Diagnosen.

Tod in d. Jahren	Zahl d. Verstorb.	Todesursachen festgestellt auf der Basis von											
		nur Todesschein			anderen Unterlagen			Todesschein komb. m. and. Unterlagen			Gesamt		
		Krebs	unnat.	andere	Krebs	unnat.	andere	Krebs	unnat.	andere	Krebs	unnat.	andere
1952—55	3	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1
1956—60	4	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	2
1961—65	11	0	2	2	1	0	2	1	1	2	2	3	6
1966—70	17	0	2	5	0	0	2	2	2	4	2	4	11
1971—75	19	1	2	4	0	1	6(3*)	2	0	3	3	3	13
Gesamt	54	2	6	13	2	3	11(3*)	5	3	9	9	12	33(3*)
			21				16(3*)			17			54(3*)

* von diesen Todesfällen sind noch keine definitiven Informationen vorhanden.

unnatürl. Todesursachen: Suizid (2), Arbeitsunfälle (3), Verkehrsunfälle (7);

andere Todesursachen: Herzinfarkt (10), Herzversagen und Herzinsuffizienz (5), Apoplexie (3), Niereninsuffizienz, postoperative Todesfälle (3), Tuberkulose (3), Embolie (1), Diabetes m. Bronchopneumonie, Mitralklappen (1), Leberzirrhose (1).

Krebs: Magen-Ca (3), Colon-Ca (2), Bronchial-Ca (1), Gallenblasen-Ca (1), Pankreas-Ca (1), Leber-Tumor/Rectum-Ca (1).

9 Männer mit Tumoren hatten ein Durchschnittsalter von 56,6 Jahren (Spannbreite 33—72 Jahre). Der Jüngste war mit 33 Jahren an einer Karzinom-Kachexie mit zerebraler Blutung bei Magenkarzinom im Jahre 1958 verstorben, nachdem er 44 Monate im VC-Betrieb tätig gewesen war. Leider sind die einzelnen Angaben z. Z. noch von unterschiedlicher Sicherung (vgl. Tab. 3).

Eine vorläufige Auswertung der Zahl der Sterbefälle pro Jahr in den letzten 15 Jahren ergab, daß bis 1964 im Mittel weniger als 2 Todesfälle pro Jahr auftraten, in den Jahren 1965 bis 1974 3,8 Todesfälle beobachtet wurden. Diese Häufigkeiten sind nicht in Relation gesetzt zur Zahl der insgesamt exponierten Personen (siehe unten).

Seit 1968 ist jährlich mindestens eine Person im Alter über 65 Jahre verstorben. 6 Todesfälle im Jahr 1968 setzen sich zusammen aus 2 Arbeitsunfällen infolge Explosion von gasförmigem VC, einem Verkehrsunfall, zwei anderen Todesfällen (Ursachen: Herzinfarkt im Alter von 44 Jahren, Perforationsperitonitis bei Colitis ulcerosa mit 44 Jahren) und einem Todesfall im Alter von 81 Jahren. In den Jahren 1966 bis 1974 verstarben jährlich 2—5 Personen während der Beschäftigung (< 65) und 1—2 Personen im Pensionsalter (> 64). Hinsichtlich der Verteilung der Todesursachen auf die Kalenderjahre waren bisher keine Besonderheiten zu beobachten (siehe Tabelle 3).

Vorgesehene Auswertungen

Die epidemiologische Analyse der Todesursachen allein von demjenigen Teil der Mitarbeiter, die bis zu ihrem Tode im Arbeitsprozeß verblieben sind, ist irrelevant, da diese Personen theoretisch eine selektierte Gruppe der gesündesten Arbeiter darstellen könnten, die für eine unverzerrte Risikoberechnung lediglich einen Teilaspekt darstellen kann.

Die Angaben müssen nunmehr — wie oben beschrieben — vervollständigt und mit den Erwartungshäufigkeiten in einer altersmäßig vergleichbaren Population verglichen werden, die nicht (P)VC-exponiert war. Der augenblickliche Stand der Untersuchungen wird durch 2 parallele Vorgänge charakterisiert:

Einmal wird die VC-/PVC-Gruppe ganz gezielt nach epidemiologischen Prinzipien untersucht und ausgewertet. Hierbei wird es kurzfristig noch keine Ergebnisse geben, wenn man berücksichtigt, daß einem großen Teil der ausgeschiedenen ehemaligen Mitarbeiter hinsichtlich ihres Vitalstatus im einzelnen nachgegangen werden soll, auch außerhalb der Stadt Ludwigshafen.

Gleichzeitig und unabhängig davon wurde vom gleichen Untersucher-Team eine Totalerhebung der Mortalität der Gesamtbelegschaft in den Jahren 1952—1974 koordiniert und durchgeführt.

Hiervon werden 2 zusätzliche Momente für die VC-Studie erwartet: a) Die Gegenprobe hinsichtlich der Zahl der bisher erfaßten Todesfälle bei VC-Exposition (für alle Verstorbenen in diesem Gesamtsurvey werden minutiöse Expositionsanamnesen erstellt und damit ist auch der Aufenthalt im (P)VC-Betrieb feststellbar). b) Eine interne Kontrolle, die sich aus den Mortalitätsdaten der Gesamtbelegschaft ergibt.

Einmal wird unter Einschluß aller VC-Exponierten im Sinne eines nach Zufallskriterien ausgewählten Vergleichskollektivs untersucht, wobei der Verzerrungsfaktor vermieden wird, der

durch die Herausnahme der sog. Risikogruppe aus der Vergleichsbevölkerung auftritt (built-in-error). Zum anderen sollen aus Personen der gleichen Alters- und sozialen Gruppe Vergleichskollektive ohne VC-Exposition gebildet werden. Hierbei wird im wesentlichen den methodologischen Vorarbeiten der einschlägigen amerikanischen Studien gefolgt^{9), 10), 11), 12), 13)}.

Zur Errechnung von Erwartungswerten für einzelne Todesursachen wird die genaue Bestimmung der Personen-Jahre unter Beobachtung und die Einbeziehung der Dauer der Exposition innerhalb einzelner Altersgruppen erforderlich (Hill, 1972). Mit dem Prinzip der Personen-Jahre werden alle auch nur zeitweise erfaßten, einem bestimmten Risiko gegenüber Exponierten mitberücksichtigt bei der Berechnung von Erwartungswerten für die jeweilige Altersgruppe.

Das Vorgehen läßt sich an einem Beispiel demonstrieren:

Ein 1928 geborener Mann wird 1952 durch Eintritt in den Betrieb als Teil der Risikobevölkerung gezählt und ist dann etwa 23½ Jahre alt. Wenn er 10 Jahre später aus der Beobachtung ausscheidet, ist er 34 Jahre alt. Mortalitätsraten werden gewöhnlich als altersspezifische Raten für 5-Jahres-Gruppen gerechnet. Der betreffende Mann hätte also eineinhalb Jahre beigetragen in der Altersgruppe 20—24 Jahre und 4 Jahre zu der Altersgruppe 30—34 Jahre. Die Gründe für das Ausscheiden sind weniger wichtig als die Tatsache, daß jeder entsprechende Beitrag möglichst exakt festgestellt und berücksichtigt werden muß. Hierzu sind relativ komplizierte Berechnungen erforderlich und aus diesem Grunde wird eine abschließende Beurteilung erst dann möglich, wenn die Angaben für die Berechnung mit der elektronischen Datenverarbeitung auf Datenträger übertragen worden sind.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Repräsentativerhebungen von Chemiearbeitern wie der oben dargestellte Survey finden in einer Reihe von Ländern mit VC-/PVC-produzierenden Fabriken statt und werden seit den IARC-Konferenzen im Juni 1974 und im Januar 1975 (Lyon) auf internationaler Ebene koordiniert.

Ein vorbildlicher amerikanischer epidemiologischer Survey erfaßte alle bis auf zwei von 257 ehemaligen Angestellten in der PVC-Produktion und im Ergebnis dieser gründlichen Studie wurden bei 3 von 24 Todesfällen Angiosarkome gefunden. Aus diesem Befund wurde angenommen, daß Angiosarkome im engen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber VC/PVC stehen. Wenn man davon ausgeht, daß eine Latenzperiode von ca. 25 Jahren angenommen wird, ist mit einem weiteren Zunehmen der Todesfälle von spezifischen Tumoren zu rechnen, vor allem bei solchen Personen, die vor längerer Zeit erhöhten VC-Dosen exponiert waren. Bei der Erkennung von so spezifischen Lebertumoren muß auch mit der Möglichkeit von Disklassifikationen oder Fehldiagnosen gerechnet werden, wenn plötzliche Todesfälle auf der Todesbescheinigung mit einer Todesursache versehen wurden, ohne daß eine Autopsie stattfand. Ebenso, wie häufig auf dem Boden einer chronischen Leberzirrhose auch undiagnostizierte Leberkarzinome gefunden werden (Höpker, persönliche Mitteilung), ist vorstellbar, daß auch Tumoren anderer Lokalisation bestehen und von VC als Karzinogen hervorgerufen sein können, ohne entdeckt zu werden. In Tierversuchen wurden bei Ratten unter VC-Exposition neben einer großen Zahl von Lebertumoren Nephroblastome festgestellt. Die Höhe der Dosis bei diesen Experi-

menten wird allerdings von Kritikern als so grotesk angesehen, daß unter solchen Voraussetzungen alle möglichen und denkbaren Resultate erzielt werden könnten, da der Abwehrmechanismus der Tiere einfach überfordert wäre, so daß sie wirkliche „Spontan-Tumoren“ entwickeln könnten.

Tierversuche der Italiener *Viola* und *Maltoni* hatten bereits im Jahre 1971 die Kanzerogenität des monomeren Vinylchlorid erwiesen, zunächst in epidermoidem Gewebe. Nach Fortsetzung der Untersuchung fanden sich bei einem Rattenstamm auch Angiosarkome der Leber bereits bei einer Exposition der Tiere gegenüber Konzentrationen von 50 ppm VC und 12monatiger Inhalationsdauer ³⁾, ⁴⁾.

Resultate von Tierversuchen über Karzinogenität werden von Kritikern grundsätzlich als problematisch angesehen, eine Übertragung auf menschliche Verhältnisse wird daher nicht generell befürwortet.

Größeres Gewicht wird auf epidemiologische Nachprüfungen von Zusammenhängen gelegt, die allerdings bei kleinen Risikobevölkerungen auf Schwierigkeiten der exakten Berechnung und Extrapolation stoßen. Ähnliche Schwierigkeiten ergeben sich allerdings auch bei experimentellen Tierversuchen.

Wo im naturwissenschaftlichen Experiment an Labortieren die Untersucher peinlich darauf bedacht sein werden, kein Tier aus den Augen zu verlieren, ohne dessen Schicksal dokumentiert zu haben, ergeben sich in der Epidemiologie leider dadurch große Probleme, daß ja bereits abgelaufene Experimente ausgewertet werden müssen. Die betreffenden menschlichen Bevölkerungen müssen rekonstruiert und dann unter Berücksichtigung aller „Verzerrungsfaktoren“ ausgewertet werden. Hier kann sich der Untersucher natürlich nicht zufrieden geben mit einem Bruchteil der ursprünglichen Gesamtbevölkerung unter Exposition, nämlich der am bequemsten erreichbaren, unter Beobachtung verbliebenen Teilpopulation.

Bisher haben vorwiegend Beobachtungen am Menschen selbst erst darüber Aufschluß gegeben, welche wesentlichen exogenen Faktoren bösartiges Wachstum verursachen oder begünstigen, bei einem gegebenen Risiko durch einen kanzerogenen Stoff. Im Rahmen des Gesamtproblems Krebs stellen die berufsbedingten Krebse sicher einen Faktor von zahlenmäßig relativ geringem Gewicht dar. Fragen der berufsbedingten Karzinogenese sollten jedoch mit größter Sorgfalt und Intensität im Sinne von Modellvorgängen bearbeitet werden. Präventive Maßnahmen, die zu einer deutlichen Senkung des Krebsrisikos bzw. zu einem vollkommenen Ausbleiben von weiteren Berufskrebsen führten, haben ursächliche Zusammenhänge bestätigt, die aus epidemiologischen Untersuchungen gewonnen waren ¹⁴⁾. Beispiele dafür sind die berufsbedingt entstandenen Karzinome durch Arsen, β -Naphthylamin und Benzidin, Chromate, radioaktive Substanzen usw.

Die jüngsten Erfahrungen mit Befunden bei VC-exponierten Chemiarbeitern haben dieses monomere Produkt zum Prototyp der epidemiologisch relevanten Forschungsprobleme werden lassen. Ein Working Panel on Epidemiological Studies on VC-Exposed People (IARC, Lyon) hat daher Empfehlungen für eine international vergleichbare Analyse gesundheitlicher Risiken gegeben, deren

Prioritäten in der BASF in teilweise idealer Weise erfüllt sind.

Priorität sollten solche Herstellerfirmen haben, die

1. bereits länger als 15 Jahre VC produzieren,
2. gleichzeitig große Kollektive mit Exposition in einem einheitlichen geographischen Raum aufweisen können.
3. Vorzugsweise geeignet sind Einrichtungen mit Voraussetzungen, die eine konsequente retrospektive Folgeerhebung ermöglichen (vollständige Listen der jemals in der VC-Produktion Beschäftigten, Möglichkeiten des Follow-up).
4. Da für die sinnvolle epidemiologische Auswertung auch noch einzelne Untersuchungsgruppen (Kohorten) aus dieser Risikobevölkerung zu bilden sind, werden die folgenden Voraussetzungen gefordert:
 - a) Personalunterlagen seit Beginn der Produktion.
 - b) Master files, um die Verzerrung und Selektion auszuschließen.
 - c) Unterlagen über den Vitalstatus jeder Person.
 - d) Todesbescheinigungen für jeden Verstorbenen.
 - e) Verfügbare Krankenunterlagen und Klinikangaben für die Einzelfälle ohne hinreichende Sicherung der Todesursachen.
 - f) Genaue Beschreibung und Dokumentation des Produktionsvorganges.

Auf die zwei Grundprobleme solcher Untersuchungen ist hinzuweisen:

Die unterschiedliche Beobachtungsdauer und die Zahl der durch Selbstselektion ausgeschiedenen Personen mit zum Teil wesentlicher Exposition. Für diese letztere Gruppe der Drop-outs bzw. Lost-to-Follow-up-Fälle dürfen nicht ohne weiteres die gleiche Mortalität und Morbidität angenommen werden, da dieses Kollektiv entweder durch eine außerordentlich gute Gesundheit gekennzeichnet sein könnte, weswegen es sich mobil verhält, oder wegen besonders schlechter gesundheitlicher Voraussetzungen früher als die gesunden, also arbeitsfähigen Kollegen, ausgescheidet. Deshalb müssen zumindest statistisch begründete Stichproben dieser Gruppe erfaßt und verifiziert werden, da sonst der Vorwurf der Selektivität bestehen bleibt.

Neben der Aufgabe der genauen Feststellung der Expositions- und Beobachtungsdauer anhand der jeweiligen „Mann-Jahre“ und der Berechnung der altersspezifischen Raten für Krebstypen muß noch ein weiterer Faktor berücksichtigt werden: es gibt ausgeprägte Veränderungen des Gewichts der einzelnen Todesursachen, also des jeweiligen Anteils an der Gesamtsterblichkeit, deren relative Häufigkeiten sich bereits in 10-Jahres-Abständen beträchtlich ändern können (sekuläre Veränderungen oder Trends).

Wir möchten an dieser Stelle Frä. J. Klein und Herrn R. Corr für unermüden Einsatz bei der Zusammenstellung statistischer Angaben danken.

Literatur:

- ¹⁾ Creech, J. L., M. N. Johnson: Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J. Occup. Med. 16, 150—151 (1974). — ²⁾ Viola, P. L., A. Bigotti, A. Caputo: Oncogenic response of rat skin, lungs and bones to vinyl chloride. Cancer Res. 31, 516—519 (1971). — ³⁾ Maltoni, C.: Persönliche Mitteilung. — ⁴⁾ Maltoni, C., G. Lefemine: Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride. I Research plans and early results. Environm. Res. 7, 387—405 (1974). — ⁵⁾ Lange, C. E., S. Jühe, G. Stein, G. Veltman: Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheit — eine berufsbedingte Systemsklerose? Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 1—32 (1974). — ⁶⁾ Foa, V., P. P. Bertazzi: Epidemiological study on workers exposed to VC in Italy. Working Panel on Epidemiological Studies on VC-

Exposed People. IARC Lyon, 8—9. Jan. 1975. — *) Hill, I. D.: Computing man years at risk. *Brit. J. prev. soc. Med.* 26, 132—134 (1972). — *) International Agency for Research on Cancer (IARC), Working Panel on Epidemiological Studies on Vinyl chloride exposed People. Lyon, 8—9. January 1975. — *) Mancuso, T. F., E. J. Coulter: Methodology in Industrial Health Studies. *Arch. Environm. Health* 6, 210—226 (1963). — *) Mancuso, T. F., E. J. Coulter: Methods of studying the relation of employment and longterm illness. Cohort analysis. *Am. J. Pub. Hlth.* 49, 1525—1536 (1959). — *) Lloyd, J. W., A. Ciocco: Long-term mortality of steelworkers. I. Methodology. *J. Occup. Med.* 11, 299—310 (1969). — *) Lloyd, J. W., F. E. Lundin, C. K. Redmond,

P. B. Geiser: Long-term mortality by work area. *J. Occup. Med.* 12, 151—157 (1970). — *) Selikoff, I. J., E. C. Hammond und J. Churg: Asbestos, Exposure Smoking, and Neoplasia. *J. Am. Med. Ass.* 204, 106—112 (1968). — *) Markush, R. E., D. G. Seigel: Prevalence at death. I. A new method for deriving death rates for specific diseases. *Am. J. Publ. Hlth.* 58, 544—556 (1968).

Anschrift der Verfasser: Dr. med. R. Frentzel-Beyme, DKFZ/Heidelberg. Ärztliche Abteilung der BASF Aktiengesellschaft, 6700 Ludwigshafen a. Rh. und Prof. Dr. med. A. M. Thiess, Leitender Werksarzt der BASF Aktiengesellschaft, 6700 Ludwigshafen a. Rh.