

RECEIVED

DEC 13 1978

R. N. WHEELER, JR.

Dr T R Torkelson
Corporate Medical Department
The Dow Chemical Company
Bennett Building
2030 Dow Center
Midland
Michigan 48640
USA

Copies to:

Dr M N Johnson - Goodrich
Mr R N Wheeler - Union Carbide
Dr J Barr - Air Products
Dr W G F Adams

JS/AMB/DSO-107

3162

6 December 1978

Dear Ted

VCM - GERMAN EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

I have not had any reactions from Europe yet about your query regarding German epidemiology, but you may have heard directly from Dr de Boer or Dr Tordoir who are of Shell Chemicals. I thought if you haven't already seen it you may care to have the enclosed copy of a paper by Thiess et al in BASF about the state of health among BASF employees. This state of health seems good. I haven't gone to the extent of translating the paper because there is a good summary and at the present time I seem to be inundated with European papers, all of which could do with translation.

With best wishes

Yours sincerely

J Stafford
Division Manager
Health & Environment Protection

UCC
001948

PVC 1978

Mortalitätsstudie bei VC-/PVC-Arbeitern der BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen am Rhein

Von R. Frentzel-Beyme, T. Schmitz und A. M. Thiess

Aus Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz der BASF

Aktiengesellschaft, Ludwigshafen/Rhein

(Leitung: Professor Dr. med. A. M. Thiess, Arbeitsmedizinischer Direktor)

In Ergänzung zu einer früheren Mit-
teilung in dieser Zeitschrift werden
abschließend die Ergebnisse der pro-
spektiven epidemiologischen Studie
mit zurückverlegtem Beginn bei 1618
VC-/PVC-Exponierten mitgeteilt. Vor-
gehen sowie Analyse erfolgte nach
der international üblichen Methodik,
wodurch auch Vergleiche mit anderen
Studien möglich werden. Da gesiche-
rte Angaben über die VC-Expositions-
stärke nicht ersetzbar waren, wurde
die Sterblichkeit der VC-Kohorte nach
VC-Expositionsdauer von 5-Jahres-
Perioden (5, 10, 15 und über 15 Jah-
ren) mit entsprechendem Abzug einer
Mindestbeobachtungszeit von 5, 10
bzw. 15 Jahren nach Beginn der Ex-
position untersucht.

Auch wurde eine Unterteilung und
Analyse der gesamten VC-Kohorte in
eine Gruppe von Mitarbeitern mit
einer VC-Exposition von Beginn der
Produktion bis 1960 und von 1960 bis
zum Stichtag des Studienendes 31. 12.
1975 durchgeführt.

Zum Vergleich der VC-Mortalität wur-
den die Mortalitätsraten der Bevölke-
rungen

- von Ludwigshafen (180 000 Einw.)
- von Rheinhessen-Pfalz (3,6 Mill.
Einw.)
- sowie einer internen Vergleichs-
gruppe Styrol-Kohorte von 1960
Mitarbeitern

herangezogen.

Der Follow-up war für deutsche Mit-
arbeiter zu 95,5%, für ausländische

Gastarbeiter die nach 1960 VC-expo-
niert waren, zu 60% erfolgreich mit
Aufklärung des Vitalstatus bis zum
Stichtag.

Im Ergebnis dieser Studie ergeben
sich folgende Befunde:

- Angiosarkome wurden nicht regi-
striert.
- Lebercirrhose - Erkrankung und
Herzmuskelinfarkt als Todesursache
waren seltener als erwartet.
- Für alle natürlichen Todesursachen
(ICD 000-796) waren die Erwar-
tungswerte höher als die beobach-
tete Zahl von 61 Todesfällen.
- Die unnatürlichen Todesursachen
(ICD 800-999) wurden fast genau
so häufig beobachtet¹⁾ wie sie er-
wartet waren.
- Häufiger als erwartet wurden fol-
gende Krankheiten beobachtet:
Lungentuberkulose, bösartige Neu-
bildungen des Dickdarms und des
Magens sowie Prostatahypertro-
phie, die statistisch gesichert häu-
figer vorkamen, auch wenn es sich
jeweils nur um einzelne oder we-
nige Todesfälle handelt.
- Eine Trennung der Kohorte in
Gruppen mit Expositionsbeginn vor
und nach 1960 ergab nach 5 bzw.
10 Jahren Mindestbeobachtungs-
dauer eine höhere Sterblichkeit an
natürlichen Ursachen als erwartet,
wenn der Expositionsbeginn vor
1960 lag.

- Die Dauer der Exposition blieb
ohne erkennbaren Einfluß in bezug
auf eine erhöhte Sterblichkeit bei
langer Expositionszeit.

Damit ließen sich Beobachtungen an-
derer Studien nicht bestätigen, daß
Lungenkrebs, Hirntumoren und Le-
bertumoren häufiger auftraten bei VC-
Exposition bzw. VC ein spezifisches
Risiko hinsichtlich dieser Tumoren ist.
Die Abweichung einiger Befunde von
bisher publizierten Risiko-Prädictio-
nen können möglicherweise im Sinne
eines Dosis-Wirkungseffektes erklär-
bar sein, da in der BASF die VC-
Expositionswerte seit jeher vergleichs-
weise niedrig gewesen sein dürften.

The results of the prospective mortal-
ity study of 1.618 VC-PVC exposed
persons will be given conclusionally
as a supplement to an earlier report
in this journal. Proceedings and ana-
lysis were based on the usual inter-
national methods, which makes a com-
parison with other studies possible.

As it was not possible to offer reliab-
le details with regard to the degree
of exposure, the mortality of the VC-
cohort was investigated by consider-
ing VC-exposure periods of 5, 10, 15
years and more than 15 years, with a
minimum observation period of 5, 10,
15 years accordingly. The total VC-
cohort was further sub-divided into
groups comprising those who had

been exposed before 1960 and those who had their first exposure between 1960 and the deadline of the study (31.12.75).

Reference mortality figures from:

— Ludwigshafen (180,000 inhabitants)
— Rhinehessia-Palatinate (3,6 mill. inhabitants)

— Styrene-cohort consisting of 1.960 workers, as an internal control group

were taken as a comparison to the VC-group.

The follow-up of all German employees was 95.5% successful. However in the case of the foreign workers, all exposed after 1960, the follow-up was only 60% successful.

The study revealed the following results:

— angiosarcoma deaths could not be registered

— cirrhosis of the liver and myocardial infarctions were less than expected

— the expected number of natural causes of death (ICD 0-796) was higher than the number of 61 observed cases

— the unnatural causes of death (ICD 800-999) were nearly as frequently observed as expected

The following diseases were more frequently observed than expected:

— tuberculosis of the lung

— malignant tumours of the colon and the stomach

— hypertrophy of the prostate

They significantly exceeded the expectancy rate although these events only occurred in a few cases.

The division of the cohort in groups with exposure beginning before or after 1960, showed after a minimum observation period of 5 or 10 years resp., a higher observed than expected mortality rate for natural deaths if exposure started before 1960.

The duration of exposure had no recognizable influence on an increased rate of mortality after long exposure periods.

Observations of other studies were not confirmed that lung cancer, brain tumours and tumours of the liver were observed more frequently after VC-exposure, or that VC may be a specific risk to these tumours. The deviations from other published risk-predilections could perhaps be due to a dose-response effect, as the VC exposure level within the BASF has always been comparatively low.

1. Einleitung und Methodik

In einer früheren Mitteilung in dieser Zeitschrift¹⁾ wurden vorläufige Ergebnisse einer epidemiologischen Erhebung bei VC-Exponierten sowie die

Art der Studie und das beabsichtigte prospektive Vorgehen zur Untersuchung eines möglichen Gesundheitsrisikos in der VC-/PVC-Produktion dargestellt. Die prospektive epidemiologische Studie mit zurückverlegtem Beginn hat als Zielgröße die Mortalität, deren Erfassung und Verifizierung am besten realisierbar ist, da das Ereignis Tod ein einheitlich dokumentierter Indikator für die Häufigkeit solcher hochgradig letaler Krankheiten wie Krebs ist. Morbiditätsuntersuchungen sind jeweils geplanten prospektiven Studien vorbehalten, die aufgrund von Informationen aus Mortalitätsstudien erforderlich werden.

Da in der vorläufigen Mitteilung²⁾ ein Vergleich der beobachteten mit den erwarteten Todesfällen noch nicht möglich war, soll jetzt nach Abschluß der Nachfolgeuntersuchungen über das Spätschicksal aller ausgeschiedenen, ehemaligen VC/PVC-Mitarbeiter eine Beurteilung des Gesundheitsrisikos versucht werden.

Das Vorgehen entspricht der international üblichen Methodik, wodurch auch Vergleiche mit den Befunden anderer Studien möglich werden. Dabei wurde besonders eine interne Vergleichsgruppe berücksichtigt zusätzlich zu dem herkömmlichen Vergleich mit der Mortalität der Gesamtbevölkerung.

Weiterhin wurden Vergleiche der Gruppen mit unterschiedlich langer Expositionsdauer untereinander und über den Einfluß einer Mindestbeobachtungsdauer nach Beginn der Exposition vorgenommen, womit eine Aussage hinsichtlich des Krebsrisikos in der VC/PVC-Gruppe möglich war. Die Aussage, daß keine Todesfälle mit einem Angiosarkom der Leber gefunden wurden, ist im Verlauf der weiteren Untersuchungen bestätigt worden.

Alle Mitarbeiter des Produktionsbetriebes, die jemals gegenüber Vinylchlorid (VC) exponiert waren, wurden nach dem Prinzip der Kohortenstudie erfaßt. Als Exposition galt die Tätig-

keit in den Betrieben, in denen VC/PVC produziert wurde. Insgesamt wurden 1618 Personen erfaßt. Das Schicksal der zwischenzeitlich aus der Produktion ausgeschiedenen Personen wurde mittels eines postalischen Follow-up überprüft, d. h. der Verbleib eines jeden Mitarbeiters bis zum Stichtag des Studienendes 31.12.75 wurde festgestellt, womit auch der Vitalstatus bestimmt wurde, d. h. ob der Betreffende noch als lebend in der Meldestelle seines Wohnortes registriert war. Im Todesfalle wurde nachgeforscht, welche Ursache zum Tode führte. Weitere Angaben zu dem zum Zeitpunkt des Todes prävalenten Krankheiten wurden in einer zusätzlichen Aktion registriert. Dieses Vorgehen erforderte Aktivitäten, die über die herkömmliche arbeitsmedizinische Überwachung von Mitarbeitern und deren Befunddokumentation hinausgehen.

Der Follow-up erfolgte mit Hilfe der Meldeämter, durch Anfragen mittels eines Standardschreibens (s. unten).

Für die deutschen Mitarbeiter wurde diese Nachforschung zu 95.5% erfolgreich durchgeführt, d. h. bis zum Stichtag lag eine vollständige Information vor. Von 313 ausländischen Arbeitnehmern konnte der Vitalstatus bei 123 Personen (40%) nicht mehr festgestellt werden, da sie ohne Angaben von Adressen verzogen waren und zumeist in ihre Heimatländer zurückkehrten.

Die Gesamtzahl der von jeder Person seit Beginn der Exposition beigetragenen Jahre unter Beobachtung pro Altersgruppe und pro Kalenderjahr ergibt die Gesamtzahl der Personenjahre unter Beobachtung. Für die Berechnung der Personenjahre unter Beobachtung wurden Geburtsdatum, Eintrittsdatum in den Betrieb, Austrittsdatum und durch den Follow-up erhobenes letztes Datum der Information über den Vitalstatus (lebend oder bei Tod, Datum des Todes) benötigt. Die Summen dieser Personenjahre sind in Tab. 1 für die VC-Gruppe

Wir bitten Sie hiermit freundlichst um Angabe des entsprechenden Sachverhalts:

Die gesuchte Person

☐ ist noch wie angegeben gemeldet

☐ ist gemeldet für

☐ hat sich am abgemeldet nach

☐ ist ohne Abmeldung unbekannt verzogen.

☐ Rückmeldung liegt — nicht — vor.

☐ konnte hier nicht ermittelt werden.

☐ ist verstorben am in

Tab. 1: Personenjahre unter Beobachtung von 1618 VC-exponierten Mitarbeitern und 1960 Styrol-exponierten Mitarbeitern.

Altersgruppe	Personenjahre VC	Personenjahre Styrol
15- 24	3 156,1	2 732,9
25- 34	6 718,4	6 819,4
35- 44	5 609,8	5 532,4
45- 54	2 892,1	3 407,7
55- 64	1 175,0	1 379,5
65- 74	194,8	258,4
75- 84	20,9	7,8
85-100	0,0	0,0
Gesamt	19 767,1	20 138,1

und eine Vergleichsgruppe aufgeführt, die aus Mitarbeitern eines Betriebes mit vergleichbarer Belegschaftsstärke besteht, in dem Styrol und Polystyrol produziert werden.

Mit Hilfe eines speziellen Computerprogrammes wurde die Berechnung der Personenjahre, der erwarteten Todesfälle und der Vergleich der erwarteten mit den beobachteten Todesfällen an einzelnen Todesursachen durchgeführt. Die gefundenen Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Werten sowohl in den 5-Jahres-Altersgruppen als auch der Summen sind im gleichen Programm auf die Zufälligkeit der Abweichungen mit einem statistischen Test auf der Basis der Poisson-Verteilung überprüft worden.

Die Todesbescheinigung gilt als einziges einheitliches, wenn auch nicht immer ausreichendes Dokument zur Todesursache^{*)}. Die Zahl der auf der Basis der Todesbescheinigung festgestellten Todesursachen und die übrigen Informationsquellen gehen aus Tab. 2 hervor. Die Todesursachenangaben von den Todesbescheinigungen dienten als Grundlage der Vergleiche mit den erwarteten Todesfällen. Die Angaben wurden von der gleichen Person nach dem ICD-Code

verschlüsselt, die auch alle anderen Sterbefälle des Landes Rheinland-Pfalz verschlüsselt.

Auf der Basis der Personenjahre unter Beobachtung wurden für beide Kohorten die erwarteten Zahlen von Todesfällen an allen natürlichen, unnatürlichen und diagnosenspezifischen Todesursachen berechnet. Als Grundlage der Erwartungswerte dienten die altersspezifischen Sterbeziffern der Bevölkerungen von Ludwigshafen und Rheinhessen-Pfalz der Jahre 1970-1975, die mit der Zahl der Personenjahre pro Altersgruppe multipliziert wurden^{*)}. Die Summe der pro einzelne Todesursache erwarteten Todesfälle wird in Tab. 3 mit den beobachteten Zahlen der VC-Gruppe verglichen.

Systematische Angaben über die Expositionsstärke sind nicht mehr mit Sicherheit zu erheben. Wie bereits in einer anderen Studie dargelegt³⁾ wurden VC-Konzentrationen am Arbeitsplatz auf der Basis einer Ultra-Rot-Absorptions-Messung erst ab 1968 erhoben. Daher wurden Kategorien zur Exposition nur auf der Basis der Dauer der Beschäftigung gebildet.

Nach dem Vorschlag von Fox⁴⁾ wurde die Sterblichkeit der VC-Kohorte

- nach der Expositionsdauer 5, 10, 15 und über 15 Jahren
- nach Abzug einer Mindestbeobachtungszeit von 5, 10 bzw. 15 Jahren nach Beginn der Exposition.

vorgenommen.

Ein weiteres Unterscheidungskriterium der gesamten VC-Kohorte ist der Beginn der Exposition vor und nach 1960. 590 Arbeiter waren vor 1960 eingetreten, 1028 nach 1960, wobei in der letzteren Zahl 30% Gastarbeiter enthalten sind. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer aller VC-Mitarbeiter betrug 12,2 Jahre, der Mittelwert der Expositionsdauer lag bei 90 Monaten, mit der starken Streuung von 1 Monat bis zu 45 Jahren.

2. Ergebnisse

2.1 Proportionale Mortalitätsrate, Vergleich mit der Bundesrepublik Deutschland

Die Tab. 4 zeigt die proportionalen Mortalitätsraten in der VC-Kohorte im Vergleich zur Mortalität der gesamten Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Bei Analyse der relativen Häufigkeiten bestimmter Todesursachen fällt auf, daß die Proportion der Gesamtzahl der bösartigen Neubildungen mit 22,8% gegenüber der Bevölkerungsrate von 18-19% bösartiger Tumoren nur gering erhöht ist. Die Herz-/Kreislauferkrankungen liegen mit 27,8% weit unter dem erwarteten Wert von 43,2% der BRD-Bevölkerung. Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane waren mit 4 Todesfällen proportional erhöht, darunter 2 Prostata-Erkrankungen. Ebenfalls stark erhöht sind die Raten für Tuberkulose und Selbstmorde. Die Zahl der Wegunfälle ist dreifach höher als aufgrund der Gesamtbevölkerung zu erwarten wäre. Besonders diese Diskrepanz weist auf die Unbrauchbarkeit eines solchen Vergleichs hin, da hier deutlich wird, wie unterschiedlich die Alterszusammensetzung der beiden miteinander verglichenen Bevölkerungen ist und andererseits kein plausibler Grund für eine höhere Unfallsterblichkeit bei VC-Exposition vorliegt.

2.2 Vergleich der VC-Sterblichkeit an natürlichen und unnatürlichen Ursachen mit der Bevölkerung von Ludwigshafen und Rheinhessen-Pfalz

Die Angaben sind aus der Tab. 3 zu entnehmen. Die Todesfälle wurden unterteilt in solche mit natürlichen Todesursachen und die Restgruppe mit unnatürlichen Todesursachen. Für die natürlichen Todesursachen (ICD 000-796) waren die Erwartungswerte höher als die beobachtete Zahl von 61 To-

Tab. 2: Verteilung der Todesursachen von VC-Exponierten nach Todesjahr und Sicherung der Diagnosen.

Tod in den Jahren	Zahl der Verstor- benen	Todesursachen festgestellt aus der Basis von									Gesamt		
		nur Todesschein			anderen Unterlagen			Todesschein komb. mit anderen Unterlagen					
		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	1	2	0	0	0	0	0	0	1	1	2
1961-65	14	1	5	8	1	0	0	0	0	0	2	5	6
1966-70	21	1	5	13	0	0	0	0	0	1	1	5	14
1971-75	40	10	5	17	0	0	1	3	0	2	13	5	20
Gesamt	82*	13	16	39	2	1	1	3	0	3	18	17	43
			68			4			6			78*	

* Bei 4 Todesfällen konnten keine näheren Angaben in Erfahrung gebracht werden (ICD-Nr. 796).

Tab. 3: Todesfälle der VC-Gruppe mit beobachteten und erwarteten Werten.

Laufende Nr.	ICD-Nr.	Todesursache	Beobachtete (B) Todesfälle	Erwartete (E) Todesfälle auf der Basis von									
				Rheinhausen-Pfalz 1970-1975					Ludwigshafen 1970-1975				
				Anzahl	p	Altersgruppe(n)	(B/E)	p	Anzahl	p	Altersgruppe(n)	(B/E)	p
1	011	Lungentuberkulose	4	0,956	0,017	30-34 (1/0,010) 65-69 (1/0,056) 80-84 (1/0,002)	0,010 0,054 0,002		1,076	0,024	30-34 (1/0,005) 80-84 (1/0,001)	0,053 0,001	
2	0-136	Infektiöse und parasitäre Krankheiten	4	1,426	0,057	30-34 (1/0,045) 80-84 (1/0,002)	0,044 0,002		1,540	0,071	80-84 (1/0,002)	0,002	
3	151	Bösartige Neubildung des Magens	3	2,351	0,417	30-34 (1/0,060)	0,058		2,162	0,367	30-34 (1/0,045)	0,044	
4	153	Bösartige Neubildung des Dickdarms	4	1,104	0,026	45-49 (2/0,109)	0,006		1,116	0,027	45-49 (2/0,093)	0,004	
5	154	Bösartige Neubildung des Mastdarms	1	0,923	0,603				0,795	0,548			
6	156	Bösartige Neubildung der Gallenblase	1	0,261	0,230	70-74 (1/0,014)	0,014		0,345	0,292	70-74 (1/0,015)	0,014	
7	157	Bösartige Neubildung der Bauchspeicheldrüse	2	0,655	0,140	65-69 (1/0,046) 70-74 (1/0,021)	0,045 0,021		0,635	0,134	65-69 (1/0,045) 70-74 (1/0,011)	0,044 0,011	
8	159	Bösartige Neubildung n.n. bez. Verdauungsorgane	1	0,035	0,035	65-69 (1/0,006)	0,006		0,059	0,057	65-69 (1/0,011)	0,011	
9	161	Bösartige Neubildung des Kehlkopfs	1	0,265	0,233				0,214	0,192	55-59 (1/0,041)	0,040	
10	162	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	5	4,858	0,534				5,141				
11	250	Diabetes mellitus	1	0,932	0,606				0,843	0,566	35-39 (1/0,039)	0,038	
12	340	Multiple Sklerose	1	0,276	0,241	60-64 (1/0,010)	0,010		0,332	0,282	60-64 (1/0,021)	0,021	
13	394-396	Krankheiten der Mitralklappen	1	0,917	0,600				0,940	0,609			
14	410	Akuter Herzmuskelinfarkt	9	12,449					12,503				
15	412	Chron. ischämische Herzkrankheiten	3	1,673	0,236	55-59 (2/0,352)	0,049		1,856	0,284	55-59 (2/0,261)	0,029	
16	428	Sonst. Herzmuskelkrankheiten	2	1,812	0,541				1,106	0,303	40-44 (1/0,037)	0,037	
17	431	Gehirnblutung	1	0,888	0,588				1,002				
18	436	Akute, aber mangelhaft bezeichnete Hirngefäßkrankheiten	4	3,146	0,385	65-69 (4/0,588)	0,003		2,660	0,277	65-69 (4/0,579)	0,003	
19	444	Arterielle Embolie und Thrombose	1	0,264	0,232	55-59 (1/0,053)	0,052		0,336	0,285			
20	450-458	Krankheiten der Venen und Lymphgefäße	1	0,478	0,380				0,451	0,363	40-44 (1/0,036)	0,035	
21	480-486	Pneumonie	1	1,142		75-79 (1/0,053)	0,052		1,312		75-79 (1/0,058)	0,057	
22	490-491	Bronchitis	1	0,959	0,617				1,125				
23	531-533	Krankheiten des Magens und des Zwölffingerdarms	1	0,872	0,582				0,788	0,545			
24	560-569	Sonstige Krankheiten des Darms und des Bauchfells	2	0,745	0,172				0,686	0,151	40-44 (1/0,0)	0,0	
25	571	Lebercirrhose	2	6,162		75-79 (1/0,052)	0,051		5,498				
26	590	Infektiöse Nierenkrankheiten	1	0,189	0,172	35-39 (1/0,014)	0,014		0,284	0,247	35-39 (1/0,0)	0,0	
27	591-596	Sonstige Krankheiten der Harnorgane	1	0,369	0,308	45-49 (1/0,046)	0,045		0,420	0,343	45-49 (1/0,033)	0,032	
28	600	Prostatahypertrophie	2	0,208	0,019	60-64 (1/0,031) 80-84 (1/0,015)	0,031 0,015		0,159	0,011	60-64 (1/0,030) 80-84 (1/0,013)	0,029 0,013	
29	795-796	Unbekannte Todesursache	4	0,513	0,002	30-34 (2/0,025)	0,000		0,726	0,007	30-34 (2/0,045)	0,001	
30	810-819	Kraftfahrzeugunfälle im Verkehr	9	9,834		70-74 (1/0,031)	0,030		8,150	0,428	70-74 (1/0,031)	0,030	
31	850-859	Vergiftungen durch Drogen und Arznei	1	0,033	0,032	35-39 (1/0,0)	0,0		0,049	0,048	35-39 (1/0,0)	0,0	

Laufende Nr.	ICD- Nr.	Todesursache	Beobachte- te (B) Todesfälle	Erwartete (E) Todesfälle auf der Basis von									
				Rheinhesen-Pfalz 1970-1975					Ludwigshafen 1970-1975				
				Anzahl	p	Alters- gruppe(n)	(B/E)	p	Anzahl	p	Alters- gruppe(n)	(B/E)	p
32	870-877	Vergiftungen durch Gase und Dämpfe	1	0,148	0,138	45-49	(1/0,021)	0,021	0,032	0,032	45-49	(1/0,031)	0,031
33	890-899	Unfälle durch Sturz, Feuer und Flammen	1	0,232	0,207	45-49	(1/0,010)	0,010	0,233	0,208	45-49	(1/0,0)	0,0
34	910-929	Sonstige Unfälle	2	2,191					2,322				
35	950	Selbstmord durch Vergiftung	4	2,445	0,231				2,565	0,256			
36	955	Selbstmord durch Feuerwaffen	1	0,789	0,546				0,461	0,369	35-39	(1/0,039)	0,038
37	958	Selbstmord auf sonstige Weise	1	0,411	0,337	35-39	(1/0,058)	0,058	0,434	0,352			
38	000-796	Natürliche Todesursachen	61	68,725		65-69	(11/5,915)	0,039	65,998		35-39	(11/6,078)	0,046
39	800-999	Unnatürliche Todesursachen	20	22,083		45-49	(5/1,935)	0,047	19,762	0,524	45-49	(5/1,522)	0,020
40	000-999	Todesursachen Gesamt	81*	90,812		65-69	(11/6,140)	0,049	85,760		65-69	(11/6,313)	0,057
		Studienpopulation (Gesamtzahl in der Beobachtungszeit)		1 618		Personenjahre unter Beobachtung:		19 767					

Tab. 4: Proportionale Mortalität in der VC-Kohorte im Vergleich mit der BRD.

ICD-Nr.	Todesursachen	Beob. Todesfälle	Prozent. Verteil. a	Prozent. Verteil. BRD b	PMR a/b x 100
000-136	Infektiöse und parasitäre Krankheiten darunter: TBC	4 (4)	5,1 (5,1)	1,5 (0,9)	340 (566)
140-199	Bösartige Neubildungen	18	22,8	18,5	126
240-279	Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten dar.: Diabetes	1 (1)	1,3 (1,3)	2,0 (1,8)	65 (72)
290-389	Seelische Störungen Krankheiten des Nervensystems und der Sinnesorgane	1	1,3	1,7	76
390-458	Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems	22	27,8	43,2	64
460-519	Krankheiten der Atmungsorgane	2	2,5	9,0	28
520-577	Krankheiten der Verdauungsorgane dar.: Leberzirrhose	5 (2)	6,3 (2,5)	6,1 (2,7)	103 (93)
580-629	Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane	4	5,1	2,9	176
780-796	Symptome und mangelhaft bezeichnete Todesursachen	2	2,5	3,8	66
950-959	Selbstmord und Selbstbeschädigung	6	7,6	2,2	345
800-949	Unfälle und Vergiftungen car.: KFZ-Unfälle	14 (9)	17,7 (11,3)	6,3 (3,6)	281 (341)
200-239 280-289 680-738 960-999	andere Ursachen	0	0,0	2,8	-
000-999	Sterbefälle insgesamt	79	100	100	100

desfällen. Die unnatürlichen Todesursachen (ICD 800-999) wurden fast genau so häufig beobachtet wie sie erwartet waren.

Die Analyse der Todesursachen, die von den Erwartungswerten abweichen, läßt erkennen, daß folgende Krankheiten häufiger in der VC-Gruppe zum Tode führten:

- 4 beobachtete Lungentuberkulosen*, erwarteter Wert 0,966, SMR 414
- 4 bösartige Neubildungen des Dickdarms*, 1,104 waren erwartet, SMR 362
- 1 bösartige Neubildung der Gallenblase, erwartet waren 0,261, SMR 383
- 2 bösartige Neubildungen der Bauchspeicheldrüse, gegenüber 0,655 erwarteten, SMR 305
- 1 bösartige Neubildung n.n. bez. Verdauungsorgane* (lt. Todesbescheinigung: metastasierendes Ca. im Magen-Darm-Trakt), erwarteter Wert 0,035, SMR 2857
- 2 bösartige Neubildungen des Prostata*, gegenüber 0,208 erwarteten, SMR 961.

Deutlich niedriger als erwartet waren hingegen Todesursachen wie Herzmuskelinfarkt und Lebercirrhose.

Im Interesse einer Identifikation der Auswirkungen von längerfristiger Ex-

* An allen Todesursachen, deren Abweichungen von den Erwartungswerten statistisch gesichert sind.

SMR: Standardisierte Mortalitätsrate (B/E · 100).

position wurde mit Hilfe der Unterteilung der Kohorte in Untergruppen nach Expositions-dauer und Mindest-dauer der Beobachtung nach Beginn der Exposition ausgewertet. Dabei finden sich folgende Trends:

- Nach Abzug einer Periode von 5 Jahren Mindestbeobachtungsdauer (alle Personenjahre und auch die Todesfälle innerhalb dieses Zeitraumes werden nicht berücksichtigt) in den ersten 2 Expositionsgruppen,

10 Jahren in der dritten Gruppe und 15 Jahren in der letzten Gruppe sind in allen Expositionsgruppen die beobachteten Werte für natürliche Todesursachen höher als die erwarteten Zahlen, doch liegen die Testergebnisse des Vergleichs in jedem Fall über dem 0,05-Niveau.

- Die unnatürlichen Todesursachen lassen keinen konsistenten Trend erkennen, auffallend ist die hohe Zahl an Todesfällen in der 2. Expositionsgruppe der vor 1960 Eingetretenen, die Gesamtzahl der erwarteten differiert jedoch nicht von den beobachteten Werten (Tab. 5).

- Eine Differenzierung der Auswertung in 2 Gruppen mit Expositionsbeginn vor und nach 1960 zeigt, daß die Mehrzahl der beobachteten Todesfälle in der Gruppe mit Expositionsbeginn vor 1960 zu finden sind.

- Bei einer Mindestbeobachtungsdauer von 5 bzw. 10 Jahren für die gesamte Kohorte, ergibt die Auflistung (Alter bei Tod) ein Abweichen der Sterblichkeit von der Erwartung erst in den Altersgruppen über 65 Jahre, 19 beobachtete Todesfälle stehen 11 erwarteten gegenüber (Tab. 6a und b).

Im Anschluß an die Analyse der Gesamtsterblichkeit ist eine Untergliederung in einzelne spezifische Todesursachen erforderlich.

Tab. 5: Mortalität in Untergruppen mit unterschiedlicher Dauer der Exposition und verschiedener Beobachtungsdauer.

Expo- sitions- dauer	Expo- sitions- beginn	Todesursachen (ICD-Nr.)								
		000-796 Natürlich			800-999 Unnatürlich			000-999 Gesamt		
		Beob.	Erw.	p	Beob.	Erw.	p	Beob.	Erw.	p
0- 4*	vor 1960	14	9,274	0,083	0	2,384	-	14	11,657	0,295
	nach 1960	3	6,719	-	3	1,907	0,298	6	8,526	-
5- 9*	vor 1960	9	6,106	0,164	7	1,358	0,001	16	7,464	0,0
	nach 1960	3	3,177	-	2	0,903	0,229	5	4,08	0,387
10-14*	vor 1960	6	4,0	0,215	0	0,624	-	6	4,624	0,318
	nach 1960	4	2,19	0,179	0	0,344	-	4	2,534	0,25
15* +	vor 1960	17	14,052	0,237	3	2,314	0,408	20	16,367	0,219
	nach 1960	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Mindestbeobachtungsdauer

* 5 Jahre

* 10 Jahre

* 15 Jahre

70 Todesfälle von 79

Die zu erwartenden Todesfälle beziehen sich auf die Sterbestatistik Rheinhessen-Pfalz 1970-1975.

Tab. 6a: Verteilung der beobachteten und der erwarteten Todesfälle in der VC-Kohorte mit Mindestbeobachtungszeit von 5 Jahren seit Beginn der Exposition.

Altersgruppen		Todesursache (ICD-Nr.)								
		000-796			800-999			000-999		
		Beob.	Erw.	p	Beob.	Erw.	p	Beob.	Erw.	p
15-24	vor	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	nach	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25-34	vor	3	1,982	0,318	1	2,659	-	4	4,64	-
	nach	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35-44	vor	8	6,782	0,369	4	3,210	0,4	12	9,992	0,317
	nach	1	2,544	-	2	1,233	0,349	3	3,778	-
45-54	vor	9	11,836	-	3	2,063	0,34	12	13,899	-
	nach	3	2,733	0,515	2	0,491	0,087	5	3,224	0,224
55-64	vor	11	13,269	-	1	0,999	0,632	12	14,268	-
	nach	3	5,869	-	-	-	-	3	6,292	-
65-74	vor	11	5,740	0,033	-	-	-	11	5,928	0,04
	nach	3	2,886	0,551	1	0,096	0,092	4	2,932	0,349
75+	vor	4	1,687	0,091	-	-	-	4	1,730	0,098
	nach	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	vor	48	41,491	0,267	9	9,858	-	55	51,349	0,33
	nach	10	15,48	-	5	4,158	0,402	15	19,638	-

Die zu erwartenden Todesfälle beziehen sich auf die Sterbestatistik Rheinhessen-Pfalz 1970-1975.

Sammelordner 1977

Arbeitsmedizin

Sozialmedizin

Präventivmedizin

Dieser praktische und schöne Sammelordner macht jeden Jahrgang der Zeitschrift zu einem handlichen Nachschlagwerk.

Eine problemlose Stabmechanik erleichtert die Handhabung wesentlich (kein Lochen der Hefte). Vollplastikausführung mit Titelprägung 10,- DM inkl. MwSt. zuzüglich Versandkosten.

Auch ohne Jahreszahl lieferbar.

A. W. Gentner Verlag

Postfach 688

7000 Stuttgart 1

2.3 Sterblichkeit an spezifischen Todesursachen

Die gleichen Auswertungen lassen sich für alle Todesursachen durchführen, doch werden die Zahlen pro Untergruppe so klein, daß sinnvolle Aussagen nur schwer möglich sind.

In der Tab. 7 wird dargestellt, in welchen Altersgruppen einzelne Todesfälle auftreten und welche Erwartungswerte für diese Altersgruppe pro Kategorie der Expositionsdauer (4 Gruppen) gefunden wurden. Ziffern, die mit Asterisk gekennzeichnet sind, bedeuten, daß nicht nur in der Altersgruppe sondern über alle Altersgruppen summiert das Auftreten eines Todesfalles bzw. mehrerer Todesfälle häufiger war als im Rahmen von Zufallsschwankungen noch erwartet werden könnte. Die Tabelle läßt erkennen, daß bedauerlicherweise die Zahl von 3 unbekannten Todesursachen in den Altersgruppen ein Ereignis ist, das in der Gesamtbevölkerung äußerst selten vorkommt und einen Unsicherheitsfaktor in die weiteren Analysen bringt.

Die übrigen Todesursachen in dieser ersten Kategorie waren wohl in der Altersgruppe signifikant vom Erwartungswert verschieden, nicht jedoch über alle Altersgruppen summiert. Bei Unterteilung in einzelne Gruppen mit unterschiedlicher Expositionsdauer ergeben sich folgende Abweichungen: In der Kategorie 5-9 Jahre Exposition waren die Todesursachen Tuberkulose und Mesenterialinfarkt häufiger als erwartet.

In der Kategorie 10-14 Jahre sind die meisten Todesursachen häufiger als erwartet, dazu gehören Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Tumormformen nach den Nummern) und kardiovaskuläre Krankheiten der Diagnosen 450-458, 431 und 436 (3!!).

Die Tab. 8 gibt die Verteilung der beobachteten Todesfälle und ihre Erwartungswerte nach 5, 10 bzw. 15 Jahren Mindestbeobachtungsdauer für die Expositionsgruppen mit Beginn der Expositionen vor 1960 im Vergleich zur Untergruppe mit Expositionsbeginn nach 1960 wieder.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit der Sterblichkeit der Styrol-Polystyrol-Kohorte ergibt eine höhere Sterblichkeit an malignen Neoplasmen in der VC-Kohorte und ein geringeres Risiko, an Krankheiten zu sterben, die nicht zur Gruppe der Malignome und der kardiovaskulären Krankheiten gehören, als in der Styrol-Kohorte¹⁸⁾.

3. Diskussion

In verschiedenen Veröffentlichungen wurde VC in Zusammenhang gebracht mit Krebs^{1), 2), 3)}, Leberkrankheiten²¹⁾, genetischen^{1), 12)}, kardiovaskulären¹⁴⁾,

Tab. 6b: Verteilung der beobachteten und der erwarteten Todesfälle in der VC-Kohorte mit Mindestbeobachtungszeit von 10 Jahren seit Beginn der Exposition.

Altersgruppen		Todesursache (ICD-Nr.)								
		000-796			800-999			000-999		
		Beob.	Erw.	p	Beob.	Erw.	p	Beob.	Erw.	p
15-24	vor	—			—			—		
	nach	—			—			—		
25-34	vor	1	1,195		1	1,543		2	2,738	
	nach	—			—			—		
35-44	vor	7	5,169	0,263	2	2,413		9	7,592	0,349
	nach	1	0,903	0,597	—			1	1,351	
45-54	vor	9	9,850		3	1,712	0,246	12	11,562	0,507
	nach	2	0,993	0,262	1	0,178	0,163	3	1,171	0,124
55-64	vor	10	11,645		1	0,872	0,582	11	12,517	
	nach	2	2,534		—			2	2,701	
65-74	vor	10	5,415	0,05	—			10	5,592	0,059
	nach	3	1,446	0,178	1	0,048	0,047	4	1,494	0,065
75+	vor	4	1,687	0,091	—			4	1,730	0,098
	nach	—			—			—		
Gesamt	vor	41	34,972	0,175	7	6,798	0,520	48	41,77	0,188
	nach	8	6,409	0,314	2	1,233	0,349	10	7,642	0,24

Die zu erwartenden Todesfälle beziehen sich auf die Sterbestatistik Rheinhessen-Pfalz 1970-1975.

Tab. 7: Todesursachen, die in den jeweiligen Altersgruppen und Expositions-kategorien signifikante Abweichungen von beobachteten zu erwarteten Werten zeigen.

Altersgruppe	Expositionsdauer (Jahre)							
	0-4*		5-9*		10-14*		15* +	
	ICD	B/E	ICD	B/E	ICD	B/E	ICD	B/E
25-34	795-796	1/0,011*	011 795-796	1/0,004* 1/0,005*				
35-44	428 958 795-796	1/0,029 1/0,018 1/0,040*	955 531-533 560-569	1/0,031 1/0,026 1/0,017	450-458	1/0,005*		
45-54	153 490-491 795-796	1/0,041* 1/0,020 1/0,025*	153	1/0,028			580-589	1/0,046
55-64	340	1/0,013*	154 444	1/0,050 1/0,014*	161 431 600	1/0,014* 1/0,031 1/0,008*		
65-74	156	1/0,016	011	1/0,018*	157 159 436	1/0,011 1/0,001* 3/0,000*	157	1/0,01
75-84	571 600	1/0,031 1/0,031	480-486	1/0,01			011	1/0,02*
Personen-jahre	3.884,6		2.024,9		852,9		2.050,0	

Mindestbeobachtungsdauer

- * 5 Jahre
- * 10 Jahre
- * 15 Jahre

* Abweichung auch in der Gesamtziffer signifikant

Die zu erwartenden Todesfälle beziehen sich auf die Sterbestatistik Rheinhessen-Pfalz 1970-1975.

UCC
001955

Tab. 8: Natürliche Todesursachen der VC-Kohorte.

Altersgruppen	Expositionsbeginn	Expositionsdauer (Jahre)							
		0-4*		5-9*		10-14*		15+*	
		Beob.	Erw.	Beob.	Erw.	Beob.	Erw.	Beob.	Erw.
15-24	vor 60	0	0,06	0	0,035	0	0,001	0	0
	nach 60	0	0,072	0	0,028	0	0,001	0	0
25-34	vor 60	1	0,563	2	0,280*	0	0,095	0	0,179
	nach 60	0	0,454	0	0,210	0	0,059	0	0
35-44	vor 60	5	1,442*	2	0,778	0	0,403	1	1,731
	nach 60	0	1,125	0	0,562	1	0,197	0	0
45-54	vor 60	3	1,811	0	1,271	0	0,776	6	4,518
	nach 60	2	0,967	1	0,503	0	0,364	0	0
55-64	vor 60	2	2,756	1	1,836	2	1,720	6	5,716
	nach 60	0	1,922	1	1,354	2	1,154	0	0
65-74	vor 60	1	1,835	3	1,540	4	0,984*	3	1,389
	nach 60	1	1,937	1	0,518	1	0,415	0	0
75-84	vor 60	2	0,807	1	0,306	0	0,020	1	0,571
	nach 60	0	0,241	0	0,0	0	0,0	0	0
Gesamt	vor 60	14	9,274	9	6,106	6	4,0	17	14,052
	nach 60	3	6,719	3	3,177	4	2,190	0	0

Mindestbeobachtungsdauer

* 5 Jahre

* 10 Jahre

* 15 Jahre

Test auf der Basis der Poisson-Verteilung

* = p 0,05

Die zu erwartenden Todesfälle beziehen sich auf die Sterbestatistik Rheinhessen-Pfalz 1970-1975.

respiratorischen¹⁴⁾ und ZNS-Krankheiten und Störungen, die als Vinylchlorid-Krankheit bezeichnet wurden¹⁵⁾. Die Stärke einer Ursache-Wirkungs-Beziehung wurde bisher jedoch nicht definiert, da für eine Beurteilung des Ausmaßes der Induktion dieser Störungen durch VC Untersuchungen an großen Kollektiven mit Messung der Expositionsintensität erforderlich wären.

Eine Mortalitätsstudie mit genügend langer Beobachtungszeit (über 15 Jahre) durchgeführt in einer Gruppe von etwa 2000 Arbeitnehmern (darunter weniger als 500 langfristig, d. h. über 10 Jahre Exponierte) läßt sicher nur solche Risiken erkennen, die verhältnismäßig stark und dazu organspezifisch mit der Einwirkung der Risikosubstanz assoziiert sind. Beispiele solcher Krankheitstypen sind das Mesotheliom (Asbest), das Angiosarkom der Leber und Leberkrebs (VC), sowie Blasenkrebs (Benzidin, β -Naphthylamin). Eine Mortalitätsstudie mit geringen Zahlen hat daher eine begrenzte Kapazität hinsichtlich der Entdeckung eines Gesundheitsrisikos von Krankheitsformen, die in der gesamten Bevölkerung auch häufig vorkommen. Das gilt daher auch für die Erkennung eines Krebsrisikos an Tumoren, die in bestimmten Altersgruppen der Gesamtbevölkerung im Ansteigen begriffen sind. Zur Erkennung

eines Krebsrisikos sind prinzipiell Morbiditätsstudien vorzuziehen, weil damit das Erfassungsdefizit entfällt, das sich dadurch ergibt, daß eine Krebserkrankung letal verlaufen muß, um in der Mortalitätsstudie berücksichtigt zu werden. Solange es keine Krebsregister gibt, deren Unterlagen für diese Art von Studien herangezogen werden können, bieten Mortalitätsstudien die einzige Möglichkeit für eine erste Orientierung über ein Krebsrisiko. Berufskrebsstudien können daher nicht eher effektiv erfolgen, als Krebsregister in der Gesamtbevölkerung oder die Registrierung von Krebs in Spezialbevölkerungen, wie bestimmte Berufsgruppen, möglich sind.

Tabershaw und Gaffey²⁰⁾, haben die erste umfassende epidemiologische Studie unter VC-Exponierten durchgeführt, die im Anschluß an die erste Publikation noch durch eine ergänzende Studie mit zwei anschließenden Reports eine Gesamtzahl von 10173 exponierten Personen aus 37 Fabriken der USA betrifft, von denen insgesamt 9677 (95%) erfolgreich bis zum Stichtag untersucht wurden.

Die Hinzufügung von über 2000 Personen zu den ursprünglich 7129 in der veröffentlichten Studie ergab keine wesentliche Veränderung der zuerst erhobenen Ergebnisse. Die Schlußfolgerungen der Studie waren, daß ein höheres Risiko für Leber-Angiosar-

kome und eine höhere Zahl von Krebstodesfällen der Atmungsorgane und des Gehirns als erwartet gefunden wurde. Ein bemerkenswertes Ergebnis der Studie war auch, daß die standardisierte Mortalitätsrate für alle Todesfälle bei den Männern einer Gruppe mit einer höheren VC-Exposition höher war als in einer Gruppe mit niedriger VC-Exposition. Eine ursprünglich gefundene Beziehung zwischen Krebs der Verdauungsorgane und VC-Exposition wurde abgeschwächt bei Hinzunahme von weiteren Exponierten.

Tabershaw und Gaffey²⁰⁾ erstellten aus Dauer der Exposition und Intensität (grobe Unterteilung in niedrige, mittlere und starke Exposition) eine Bewertungsskala, die sog. integrierte Dosen bestimmen soll. Mit diesem Verfahren werden kurzfristige starke und langfristige schwache Expositionen als vergleichbare Dosen angesehen. Bei Berücksichtigung dieser integrierten Dosen ergibt sich ein Hinweis auf ein erhöhtes Krebsrisiko für Krebs der Verdauungsorgane (suggestive association with integrated doses for digestive tract cancer). Der Gesamteindruck der Autoren war jedoch, daß für keine Todesursache überzeugende Trends zu finden waren, wobei die bösartigen Tumoren der Atmungsorgane auffielen durch Ansteigen der SMR's, für die niedrigen, mittelstarken und starken Expositionsgruppen. Rauchgewohnheiten wurden allerdings dabei nicht berücksichtigt. Ein interessantes negatives Ergebnis war, daß Lebercirrhose seltener als erwartet gefunden wurde, was auch für die BASF-Studie zutrifft.

Die in Europa durchgeführte VC-Studien hat de Boer²¹⁾ vergleichend ausgewertet, wobei er vorerst nur die Studien in Schweden, Großbritannien und Deutschland verwendete, da sie mit modernen Methoden der analytischen Epidemiologie durchgeführt wurden und die Angaben zu den Todesursachen vergleichsweise exakt verfügbar waren.

In Schweden war unter 771 exponierten Arbeitern ein 97%iger Follow-up erreicht worden. Von 58 Verstorbenen waren als Todesursache gefunden worden: insgesamt 4 Leber- und Pankreas-Carcinome (einschließlich 2 Angiosarkome) in einer Gruppe von über 10 Jahren exponierten Personen, wobei diese Gesamtzahl weit über dem Erwartungswert liegt. Ebenfalls über dem Erwartungswert lagen kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen.

Eine deutsche Untersuchung²²⁾, die in 11 Herstellerbetrieben als multizentrische Studie erfolgreich durchgeführt

wurde, ergab, daß die Gesamtmortalität der VC-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht war, wobei eine SMR von 95 bereits als Hinweis auf eine überdurchschnittliche Mortalität gelten muß, wenn der „healthy worker effect“ berücksichtigt wird (s. unten). An einzelnen Todesursachen waren maligne Tumoren des Verdauungssystems und auch der Atmungsorgane höher als erwartet, ebenso Tumoren des lymphatischen Systems, aber auch ischämische Herzkrankungen und zerebrovaskuläre Erkrankungen. In der Kontrollgruppe fanden sich, wenn auch in geringerem Ausmaß, für diese Todesursachen ebenfalls im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Werte, bis auf Tumoren des Magens und des Colons und die zerebrovaskulären Erkrankungen. Ein Zusammenhang zwischen Beginn der Exposition mit einer erhöhten Sterblichkeit an diesen Todesursachen zeigt sich besonders für Todesfälle im Zeitraum zwischen 1960 und 1969 und bei Expositionszeiten zwischen 5 und 10 Jahren. Alle Todesfälle nach 1970 entsprechen den Erwartungswerten, außer ischämische Herzkrankungen und Unfälle. Eine Expositionsdauer über 10 Jahre scheint für viele Todesursachen mit einem geringeren Risiko verbunden zu sein. Diese Befunde sind schwierig zu interpretieren, jedoch wird angenommen, daß die stärkste Exposition in den früheren Jahren der VC-Herstellung gewesen sein dürfte und sich damit auch auf die Sterblichkeit in den Jahren vor 1970 am stärksten auswirkt.

Die britische Studie von Fox ⁴⁾, umfaßt mit mehr als 7000 Personen alle in der VC-Industrie jemals exponierten Mitarbeiter. Die Methodik dieser Studie erscheint optimal, obwohl auch hier nur Mortalität untersucht wird, der Follow-up war in 99% erfolgreich und für alle Arbeiter lagen grobe Angaben zur Beschäftigung vor, so daß eine Klassifikation in VC-Expositionsgruppen möglich war. Das Vorgehen bei der Auswertung der Angaben war ähnlich wie in unserer Studie und daher sind die Ergebnisse teilweise vergleichbar, zumindest im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit. 77% der erfaßten Arbeiter waren bis 10 Jahre, 13% 10–20 Jahre und 6% über 20 Jahre exponiert, dabei waren auch grobe Angaben über die Intensität dieser Exposition möglich (hoch, mittelstark, niedrig). Die Sterblichkeit in der Gesamtgruppe entspricht der Erwartung oder liegt teilweise sogar stark darunter, wenn der Eintritt in die Exposition nach 1950 bis 1954 erfolgte (für Krebssterblichkeit ein deutlicher Abfall nach 1960). Der entgegenge-

setzte Trend wurde für Unfälle gefunden. Mit zunehmender Dauer des Follow-up steigt jedoch in der britischen Studie die beobachtete Sterblichkeit so an, daß die standardisierte Mortalitätsrate ($SMR = \text{Ratio beobachtete/erwartete Todesfälle} \times 100$) sich nach 30–35 Jahren Beobachtungszeit von 40 auf 106 erhöht. Diese Angaben nach Jahr des Eintritts in die Exposition gelten für alle Expositionszeiten und -stärken. Bei Analyse nach Dauer der Beschäftigung fanden Fox und Mitarbeiter nur für Lebertumoren eine starke Beziehung mit der Expositionsstärke und eine stärkere Beziehung mit konstanter Exposition als mit intermittierender Exposition. Hieraus kann auf einen Einfluß der Dosis als Produkt aus Zeit und Konzentration auf das Lebertumor-Risiko geschlossen werden. Dennoch gab es auch einen Lebertumor in der Kategorie niedrige Exposition. Die Dauer der Exposition wirkte sich insofern aus, als die Sterblichkeit bei längerer Dauer als 5 Jahre anstieg und konsistent bis deutlich erhöht war bei 10 bis 14 Jahre Expositionszeit. In der Diskussion der Befunde weisen die englischen Autoren darauf hin, daß die Industrie in den letzten Jahrzehnten in zunehmendem Wachstum begriffen war, weswegen über die Hälfte der in der Studie erfaßten Personen immer noch beschäftigt ist und ebenfalls die Hälfte aller jemals Beschäftigten nicht kontinuierlich sondern intermittierend exponiert waren. Nur 10% der dauernd exponierten Personen waren unter Kategorie „hohe Konzentration“ einstuftbar. Aus der oftmals zu kurzen Beobachtungsdauer nach Beendigung der Exposition ergab sich darüber hinaus eine Schwierigkeit, ein carcinogenes Risiko von VC jetzt schon zu bewerten.

Fox diskutiert auch den Einfluß des „Healthy worker effects“ infolge Selektion und Überlebens in der Industrie. Seit jeher, d. h. seit der Bildung der römischen Legionen, gehen in die sog. Kohorten nur solche Männer ein, die „fit genug sind, einen Job zugewiesen zu bekommen“. Mit anderen Worten, eine Auswahl nach Gesundheit, womit eine geringere Wahrscheinlichkeit besteht, in jungen Jahren zu sterben, verglichen mit der Gesamtbevölkerung (zu der alle Personen mit angeborenen Leiden und vorbestehenden Schädigungen gehören). Eine grundsätzlich niedrigere Sterblichkeit bei Chemiarbeitern als in der Gesamtbevölkerung ergibt sich aus Tabellen 2, 5, 6a und b, wobei dieser Effekt oft erst 20 bis 30 Jahre nach Beginn der Beobachtung verschwindet. Die Berechnung der erwarteten Todesfälle erfolgt dabei immer alters-

spezifisch, so daß die Einflüsse einer höheren Sterbewahrscheinlichkeit mit steigendem Alter berücksichtigt werden. Gleichzeitig wurde darauf geachtet, daß ein Mitarbeiter in der Kategorie „15 Jahre VC-Exposition“ erst anschließend an diese Zeitspanne, die er ja lebend verbringen mußte, um sich für diese Einstufung zu qualifizieren, seine Personjahre in die entsprechende Untergruppe einbringt, für die dann die erwarteten Sterbefälle in der Folgezeit berechnet werden. Da Duck und Mitarbeiter ⁵⁾ in der Mortalitätsstudie bei Arbeitern der BP dieses Prinzip vernachlässigten, ergab sich eine wesentlich verbesserte Lebenserwartung bei längerer Expositionszeit, was zu einer methodologischen Kontroverse im Lancet führte ⁶⁾.

Diese Schwierigkeiten lassen sich vermeiden, wenn eine echte Vergleichsgruppe als Alternative besteht, in der alle Selektionsfaktoren gleichartig wirksam werden. Aus diesem Grunde wurde in der Studie des staatlichen Gewerbeärztes Nordrhein-Westfalen ⁷⁾ für die Bundesrepublik auch eine Vergleichsbevölkerung berücksichtigt. Diese Vergleichsbevölkerung wurde auch in der BASF-Studie in die Planung einbezogen, noch bevor die multizentrische Studie in den 11 deutschen Herstellerbetrieben begonnen hatte.

Eine Reihe der klinischen Befunde, die mit VC in Zusammenhang gebracht werden, lassen sich durch Mortalitäts-surveys nicht verifizieren. Betreffend die Carcinogenität von VC waren frühere Berichte ⁸⁾ noch nicht in der Lage, Aussagen zu machen, obwohl über chronische Lebererkrankungen berichtet wurde. Ab 1973 erschienen dann eine Reihe von Berichten und auch einige epidemiologisch geplante Studien ergaben Hinweise auf das leberspezifische Tumorrisiko. Die gleichzeitig von tierexperimentellen Studien ⁹⁾, ¹⁰⁾ hinzukommenden zusätzlichen Befunde eines solchen spezifischen Risikos mit Angaben zum Dosis-Wirkungs-Bereich ließen keinen Zweifel mehr an der Assoziation.

Die Tatsache, daß in der BASF-Kohorte von 1618 Personen kein Todesfall an Angiosarkom gefunden wurde, scheint darauf hinzuweisen, daß die Expositionsintensität in der BASF seit jeher nicht hoch gewesen sein dürfte. Andererseits weist bereits Fox darauf hin, daß die Latenzzeit in vielen Fällen noch nicht abgelaufen sein dürfte, und daß, gemäß Baxter und Fox ¹¹⁾, die Diagnose Angiosarkom der Leber von Todesbescheinigungen nicht immer zuverlässig erhebbar ist. Auch Hailay ¹²⁾ erwähnt drei VC-induzierte Angiosarkome der Leber, die zunächst als Magenulcera diagnostiziert worden waren. Angiosarkome bei VC-Expo-

Tab.9: Diagnosen der Krebs- bzw. Tumor-Todesfälle der VC-Kohorte.

Lfd. Nr.	Studien Nr.	Sitz des Tumors	Diagnose	Datum u. Art der Diagnose	Todesdatum	Alter bei Diagnose	Expositionsanfang	Expositionsdauer (Mon.)	Beobachtungsdauer
1	00 660	Lunge	Bronchial-Ca, re. Unterlappen, infiltrierend wachsend, wenig diff. solides B.-Ca, strahlenresistent, Lymphknoten-Metastase, Plattenepithel-Ca	histolog.sch Bronchoskopie Probeexzision 17. 12. 74	17. 05. 75	57	6. 10. 58	199	17 Jahre
2	00 995	Lunge	Bronchial-Ca, Plattenepithel-Ca, li., Oberlappenbronchus in Hauptbronchus übergehend, in Trachea einwachsend, Lymphknotenmetastasen	Bronchoskopie Febr. 70	30. 04. 70	60	13. 10. 50	235	20 Jahre
3	01 511	Lunge	Bronchial-Neoplasma li. Unterlappen	Bronchoskopie u. Mediastinoskopie 16. 02. 73	29. 06. 74	52	24. 02. 64	25	10 Jahre
4	01 371	Lunge	Plattenepithel-Ca im Bereich des re. Oberlappens Lebermetastasen	Lungenstanze Bronchoskopie 21. 02. 74	30. 05. 74	67	22. 02. 60	3	14 Jahre
5	00 216	Lunge	Bronchial-Ca, Zustand nach Lobektomie des li. Oberlappens peripheres, zentral zerfallendes Plattenepithel-Ca	histolog. 28. 04. 58	14. 11. 75	62	15. 01. 56	239	19 Jahre
6	01 376	Kehlkopf	Kehlkopf-Malignom	TB	13. 10. 75	55	22. 05. 47	154	28 Jahre
7	00 937	Magen	Magen-Ca mit diffuser Metastasierung in d. Bauchhöhle Ca. globocelluläre solidum medullare	histolog. nach Laparatomie 10. 02. 72	23. 07. 72	49	16. 02. 51	257	21 Jahre
8	00 956	Magen	Magen-Carcinom	TB	5. 05. 72	69	1. 01. 61	70	11 Jahre
9	00 988	Antrum ventriculi	Carcinomatöse Entartung eines Magengeschwürs mit Lymphknotenmetastasen	histolog. Operation 1957	3. 06. 58	33	4. 10. 54	44	4 Jahre
10	00 955	Magen-Darm-Trakt	metastasierendes Carcinom im Magen-Darm-Trakt	TB	4. 02. 75	68	11. 04. 55	167	20 Jahre
11	01 344	Darmbereich	Carcinom im Darmbereich Lebermetastasen	TB	15. 05. 71	58	11. 12. 58	21	12 Jahre
12	01 164	Dickdarm	Dickdarm-Ca Haut- und Lebermetastasen	OP 1969	28. 06. 71	50	3. 10. 60	7	11 Jahre
13	00 977	Colon asc.	Adeno-Ca Metastasen in der Bauchdecke	histolog. durch Operation Mai 1949	18. 10. 52	49	1. 07. 48	45	4 Jahre
14	00 967	Colon transvers.	Colon-Carcinom	Laparatomie 19. 03. 73	8. 09. 73	49	15. 06. 65	99	8 Jahre
15	00 982	(Rectum) Leber	Lebermetastasen nach Rectum-Sarkom Spindelzelliges Fibrom	Operation 21. 04. 49	4. 05. 61	60	16. 04. 51	76	10 Jahre
16	00 974	Pankreas	Pankreas-Kopf-Ca	Laparatomie 16. 01. 64	8. 08. 64	70	4. 09. 45	160	19 Jahre
17	01 275	Pankreas	metastasierendes Pankreas-Kopf-Ca, Lungencarcinomatose, Lebermetastasen eines entdifferenzierten vorw. tubulär gebauten Carcinoms	histolog. 20. 01. 73	27. 04. 73	65	1. 08. 49	164	24 Jahre
18	00 984	Gallenblase	Gallenblasen-Ca	TB	30. 03. 70	72	21. 03. 55	51	15 Jahre

nierten mit Angaben auf Todesbescheinigung unter den ICD-Nummern 155, 197.7, 197.8, 227, 531 zeigen die möglichen Probleme durch Mißklassifikationen. Aufgrund der noch nicht abgelaufenen Latenzperiode empfiehlt deshalb Hailey, daß epidemiologische Surveys fortgesetzt werden sollten, um die Latenzperiode und das Ausmaß

der Exposition, die für die Induktion spezifischer Krankheiten wie Angiosarkome erforderlich sind, genügend zuverlässig zu erfassen. Die berufliche Exposition hat dagegen höchstwahrscheinlich grundsätzlich nachgelassen seitdem die Herstellerbetriebe die neuen VC-Standards einzuhalten versuchen.

4. Schlußfolgerungen

Ein Mortalitäts-Survey unter mehr als 1600 gegenüber VC exponierten Arbeitern ergab eine höhere Sterblichkeit an natürlichen Todesursachen als erwartet, wenn die Exposition vor 1960 begonnen hatte, dabei war die Dauer der Exposition ohne erkennbaren Einfluß (Tab. 8). 10 Todesfälle bei

Personen, die nach 1960 in die VC-Exposition eingetreten waren, ließen keine auffällige Verteilung erkennen, weder nach Dauer der Exposition noch nach Alter bei Tod. Wenn eine Mindestbeobachtungsdauer von 5 Jahren angesetzt wurde, d. h. Todesfälle vor Ablauf von 5 Jahren nach Expositionsbeginn wurden nicht berücksichtigt, lag die Sterblichkeit in der gesamten Kohorte im Rahmen der Erwartung. Lediglich in der Altersgruppe 65–74 traten mehr Todesfälle auf als erwartet. Dieser Effekt verstärkte sich, wenn eine Mindestbeobachtungsdauer von 10 Jahren angesetzt wurde, nach deren Ablauf natürliche Todesursachen häufiger als erwartet beobachtet wurden, besonders im Alter über 65 Jahre.

Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Todesfällen in einzelnen Altersgruppen ergaben sich für einzelne Todesfälle für Diagnosen wie: Lungentuberkulose, Dickdarmkrebs; Gallenblasen-Krebs, Krebs der Bauchspeicheldrüse, Bösartige Neubildung nicht näher bez. Verdauungsorgane, Multiple Sklerose, Gehirnblutung, Akute Hirngefäßkrankheiten, Sonstige Herzmuskelkrankheiten, Krankheiten der Venen und Lymphgefäße, Pneumonie, Bronchitis, sonstige Krankheiten des Darms und Bauchfells, Krankheiten des Magens und Zwölffingerdarmes.

Dabei waren die Abweichungen für alle Altersgruppen zusammen deutlich gesichert häufiger für:

- Lungentuberkulose
- Dickdarmkrebs
- Arterielle Embolie und Thrombose
- Kehlkopfkrebs
- Krankheiten der Venen und Lymphgefäße
- Prostatahypertrophie

Die unnatürlichen Todesfälle waren sämtlich und unter allen Auswertungsbedingungen ähnlich verteilt wie die Erwartungswerte. Dadurch wird die Bedeutung der oberhalb der Erwartung aufgetretenen Todesursachen unterstrichen, auch wenn es sich bei bestimmten Diagnosengruppen nur um Einzelfälle handelt.

Damit ließen sich Beobachtungen anderer Studien nicht bestätigen, daß Lungenkrebs, Hirntumoren und Lebertumoren häufiger auftreten bei VC-Exposition bzw. ein spezifisches Risiko darstellen. Dagegen waren die Sterberisiken an intestinalen Tumoren und einige Herzkreislauferkrankheiten konsistent erhöht. Die Abweichungen einiger Befunde von bisher publizierten Risiko-Prädilektionen können möglicherweise im Sinne eines Dosis-Effektes erklärbar sein, da in der BASF die VC-Expositionswerte seit jeher vergleichsweise niedrig gewesen sein dürften.

Literatur:

- 1) *Baxter, P. J., and A. J. Fox:* Angiosarcoma of the liver as the certified cause of death 1963–73. *Lancet*, I 27–28, 1975. —
- 2) *Creech, J. L., and M. N. Johnson:* Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinylchloride. *J. Occup. Med.* 15, 150–151, 1974. —
- 3) *De Boer, L.:* Results of European epidemiological mortality studies in the vinylchloride monomer and polyvinylchloride production workers. Vortrag auf dem V. Internationalen Medichem-Kongreß in San Francisco 1977. —
- 4) *Duck, B. W., J. T. Carter, E. J. Coombes:* Mortality study of workers in a polyvinylchloride production plant. *Lancet*, Dec 13 1197, 1975. —
- 5) *Fleg, L., A. M. Thiess:* Bericht über Chromosomen-Analysen bei Vinylchlorid-Exposition. Vortrag anlässlich des II. Internationalen Medichem-Kongreß in Mailand 1974. —
- 6) *Fox, A. J.:* Vinylchloride and mortality? *Lancet*, II, 416–417, 1976. —
- 7) *Fox, A. J., P. J. Collier:* Mortality experience of workers exposed to vinylchloride monomer in the manufacture of polyvinylchloride in Great Britain. *Brit. J. Indust. Med.* 34, 1–10, 1977. —
- 8) *Frentzel-Beyme, R.:* Sterblichkeit und Mortalitätsstatistik. Unveröffentlichtes Manuskript. —
- 9) *Frentzel-Beyme, R., A. M. Thiess:* Epidemiologische Erhebungen bei VC-Exponierten in der chemischen Großindustrie — BASF Aktiengesellschaft. *Arbeitsmed., Sozialmed. Präventivmed.* 10, 183–188, 1975. —
- 10) *Frentzel-Beyme, R., R. Wieland:* Mortality in a vinylchloride exposed cohort as compared with mortality in styrene exposed workers (in press). —
- 11) *Hailey, T. J.:* Vinyl chloride: How many unknown problems. *J. Toxicol. Environm. Health* 1: 47–73, 1975. —
- 12) *Infante, P. F., J. K. Wagoner, A. J. McMichael, R. J. Waxweiler, H. Falk:* Genetic risks of vinylchloride. *Lancet*, I, 734–735, 1976. —
- 13) *Länge, C. E., S. Juha, G. Stein, G. Valtman:* Further results in polyvinyl chloride production workers. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 246, 18–21, 1975. —
- 14) *Lilis, R., H. Anderson, W. J.*

Nicholson, S. Daum, A. S. Fischbein, I. J. Selikoff: Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinylchloride workers. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 246, 22–41, 1975. —

15) *Maltoni, E., G. Lefemine:* Carcinogenicity bioassays of vinylchloride I. Research Plans and early results. *Environm. Res.* 7, 337–405, 1974. —

16) *Miller, A. A. S., Tierstein, M., Chuang, I. J., Selikoff, R. Warshaw:* Changes in pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 246, 42–52, 1975. —

17) *Praussmann, R.:* Karzinogene Wirkung von Vinylchlorid beim Menschen und Versuchstier. *Hippokrat.* 45, 507–508, 1974. —

18) *Pushkin, G. G. Sanit* 10, 39, 1949. —

19) *Reinl, W., H. Weber und E. Greiser:* Epidemiological study into the mortality of vinyl chloride exposed workers in the German Federal Republic. Vortrag auf dem V. Internationalen Medichem-Kongreß San Francisco Sept. 1977. —

20) *Tabershaw, I. R., W. Gaffey:* Mortality study of workers in the manufacture of vinyl chloride and its polymers. *J. occup. Med.* 15, 509–518, 1974. —

21) *Thomas, L. B., H. Popper, P. D. Beru, I. Selikoff, H. Falk:* Vinyl-chloride-induced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 17–22, 75. —

22) *Wagoner, J. K., P. F. Infante, R. Saracci:* Vinyl chloride and mortality? *Lancet*, July 24, 1976 p. 194.

Besten Dank möchten wir sagen Herrn Hochadel, Herrn Kattermann, Frau Remle und Fräulein Wieland, die uns bei der statistischen Auswertung geholfen haben.

Anschrift der Verfasser: Professor Dr. A. M. Thiess, Arbeitsmedizinischer Direktor, BASF Aktiengesellschaft, 6700 Ludwigshafen/Rhein.

Dr. med. Thilde Schmitz, Arbeitsmedizin und Gesundheitsschutz, BASF Aktiengesellschaft, 6700 Ludwigshafen.

Dr. med. R. Frentzel-Beyme, Deutsches Krebsforschungszentrum, im Neuenheimer Feld, 6900 Heidelberg.