

Fall-Kontroll-Studien zur Erkennung von beruflichen Faktoren für Blasenkrebs

Rainer Frentzel-Beyme¹, Jenny Chang-Claude¹, Ekkehard Kunze²

¹ Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

² Pathologisches Institut der Universität Göttingen

Bereits seit Beginn dieses Jahrhunderts führten wegweisende Beobachtungen von Rehn [1] dazu, dass Blasenkrebs mit dem Beruf, speziell mit der Tätigkeit in der florierenden Farbenindustrie der Frankfurter Umgebung in Verbindung gebracht wurde. Wenn auch nach neueren Untersuchungen die Inzidenz von Blasenkarzinomen bei Personen, die gegenüber Chemikalien, wie aromatischen Aminen, Benzidin und bestimmten Farbstoffen und Weichmachern in der Gummiindustrie ausgesetzt waren, bis 40 mal höher als bei Nicht-Exponierten ist, handelt es sich hierbei im Vergleich zu den «restlichen» Neuerkrankungsfällen in der Gesamtbevölkerung um eine verhältnismässig geringe Zahl. Die Mortalität an Blasenkrebs in der Bundesrepublik Deutschland zeigt eine leicht ansteigende Tendenz, jährlich gibt es etwa 4500 Todesfälle. Die Morbidität lässt sich mittels einer Hochrechnung auf der Basis der Daten des Krebsregisters des Saarlandes als etwa doppelt so hoch schätzen, dh 9000 Neuerkrankungsfälle pro Jahr. Obwohl einige berufliche Faktoren seit 1950 durch Verordnungen ausgeschaltet wurden, wird angesichts der steigenden Neuerkrankungsraten und trotz der vergleichsweise geringen Letalität von etwa 50% besonders für die Tumoren der Harnblase auch weiterhin die Frage nach der primären Prävention gestellt.

Fall-Kontrollstudien haben besonders eindrucksvoll zur ätiologischen Forschung bezüglich Harnblasenkrebs und Berufsrisiken beigetragen; eine ausführlichere Würdigung findet sich andernorts [2, 3, 4]. Hier soll lediglich darauf hingewiesen werden, dass diese Studienform gegenüber epidemiologischen Kohortenstudien den Vorzug hat; dass neben beruflichen Faktoren auch solche, meist lebensstilbedingte Expositionen kurzfristig erfasst und auswertungsmässig berücksichtigt werden können, die sich als starke und ursächlich wirksame Einflussgrössen (confounder) erwiesen haben. Eine Reihe einschlägiger Fall-Kontrollstudien haben den Vorzug besonders deutlich werden lassen [2], während Kohortenstudien eher selten sind, die der eindeutigen Identifikation von Risikofaktoren dieser Krebsart dienen [5, 6]. Die Vorgeschichte der vorliegenden Studie geht auf das Zusammentreffen des Interesses an der Nachprüfung von seitens der experimentellen Blasenkarzinogenese bekannten Risikofak-

toren einerseits und der Möglichkeit der Suche nach verhütbaren ätiologischen Faktoren mit epidemiologischen Methoden andererseits zurück und führte zur Planung einer systematischen Erhebung im regionalen Einzugsbereich Göttinger urologischer Einrichtungen. Die Ergebnisse der Studie sowie deren Durchführbarkeit unterstreichen, dass dieser Forschungsansatz zukünftig verstärkt angewendet werden sollte, dh dass Fall-Kontrollstudien in der Tat zur Erkennung beruflicher Faktoren geeignet erscheinen.

Methoden

Erfragt wurden von 531 männlichen (und 141 hier nicht berücksichtigten weiblichen) Patienten mit Tumoren der unteren Harnwege (Tumoren der Blase, des Nierenbeckens, der Ureteren und der Urethra) Angaben zur klinischen Vorgeschichte, zu Medikamentengebrauch und Bestrahlungen, über Rauchgewohnheiten nach Menge und Typ, Alkoholkonsum nach Menge und Typ und die gesamte Trinkmenge, die Miktionsgewohnheiten, der Gebrauch von Kosmetika und Haarfärbemitteln sowie die lebenslange Berufsanamnese mit Tätigkeiten von mindestens 6 Monaten Dauer und Angabe des Beginns und des Ausscheidens. Eine Liste aller Substanzen oder Einwirkungen, die aus der Literatur bezüglich der karzinogenen Wirkung bekannt oder verdächtig sind, wurde während des Interviews vorgelegt, die individuelle berufliche Gefährdung und Tätigkeiten wurden für Krebsfälle und Vergleichspersonen anschliessend einheitlich verschlüsselt. Nach dem gleichen Prinzip wurden auch mögliche Freizeitexpositionen, sowie Rauchgewohnheiten und weitere für die Auswertungen relevante Angaben erfasst.

Als Vergleichspersonen wurden Patienten im gleichen Alter (± 5 Jahre) und des gleichen Geschlechts ohne Krebs aus den betreffenden urologischen Abteilungen (und in 15% der Frauen aus Altersheimen) befragt, und zwar jedes Fall-Kontroll-Paar vom gleichen Interviewer. Die Altersstruktur der beiden Gruppen geht aus der folgenden Aufstellung hervor:

Die Diagnosen aller Patienten im Einzugsbereich der urologischen Kliniken wurde von einem Pathologen (EK) gestellt, von zum Interview aufgeforderten Patienten verweigerten nur 2,3% die Teilnahme.

Tab. 1. Alterszusammensetzung der Fall- und Kontrollgruppen

Altersgruppen	Männer		Frauen	
	Blasenkrebsgruppe	Vergleichsgruppe	Blasenkrebsgruppe	Vergleichsgruppe
25-34	2	3	1	1
35-44	13	11	5	3
45-54	36	24	4	5
55-64	83	99	29	30
65-74	219	217	57	56
75-84	163	167	47	40
85+	15	10	1	9
Gesamt	531	531	144	144

Als Schätzwert für das Risiko wurden die Odds Ratios (OR) für gematchte Paare berechnet, d.h. die Ratio der diskordanten Paare für binäre Variable. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm PECAN [3, 7], mit dessen Hilfe auch die Vertrauensgrenzen berechnet wurden (ausführliche Darstellung bei Claude et al., 1988). Gleichzeitig kann mit diesem Programm eine multiple logistische Regression auf der Basis der konditionalen Maximum Likelihood erfolgen, wobei die Ergebnisse in Form von Risikorateen präsentiert werden. Die Grundlagen des Programms bilden in einschlägigen Lehrbüchern zur Auswertung von Fall-Kontrollstudien veröffentlichte methodische Überlegungen [7]. Rauchgewohnheiten wurden in einigen Auswertungen berücksichtigt, bevor die statistische Testung anderer Variablen erfolgte, da der Raucherstatus als Risikofaktor gilt. Die Beziehungen zwischen einzelnen Berufsangaben und a priori als Risikoindustrien bekannten Bereichen und Blasenkrebs wurden nach «niemals» bzw. «jemals exponiert» und nach Dauer der Exposition analysiert. Trends wurden mittels Z-Werten der jeweiligen als kontinuierliche Variable betrachteten Dauer der Beschäftigung untersucht, um den p-Wert eines Anstiegs zu schätzen. Die Werte sind im Sinne eines Hinweises auf die zusätzlich vorhandenen Auswertungen in den entsprechenden Tabellen mit angegeben.

Resultate

Lebensstilbedingte Faktoren

Die Rauchgewohnheiten wurden mittels zweier Variablen betrachtet und in den Analysen der beruflichen

Tab. 2. Rauchgewohnheiten von 531 männlichen Blasenkrebsfällen und den altersgleichen männlichen Kontrollpersonen

Rauchgewohnheit	Fälle	Kontrollpersonen
Nichtraucher	4,7%	19,2%
Zigaretten	52,9%	48,4%
Zigarren	7,0%	10,3%
Pfeife	2,4%	1,9%
Zigaretten, Pfeife, Zigarren	31,1%	17,9%
Zigarren, Pfeife	1,9%	2,3%

Faktoren berücksichtigt, und zwar nach Raucherstatus (Nicht-Raucher, Ex-Raucher und Raucher) und nach Quantität der gerauchten Zigaretten. Die Verteilung der Rauchgewohnheiten unter Fällen und Vergleichspersonen geht aus Tabelle 2 hervor.

Die Schätzwerte für das Risiko (Risikorate RR) gehen aus Tabelle 3 hervor, mit einem ansteigenden Trend über Ex-Raucher zum Noch-Raucher, wobei gleichzeitig der Anteil des Pfeifen- und Zigarrenrauchens ersichtlich ist (Modell 3 bzw Modell 4). Sowohl für Zigaretten- als auch für Pfeifenraucher gilt ein Anstieg des Risikos mit zunehmendem Konsum, während sich für das Zigarrenrauchen kein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs zeigte. Andere Variablen, auf deren ausführliche Darstellung an anderer Stelle hier nur hingewiesen werden kann [3, 8], betrafen Trinkgewohnheiten und -mengen, sowie den Verzehr von konservierten Lebensmitteln, von Frischgemüse und Obst. Das Biertrinken zeigte für Männer mit zunehmendem Konsum (bis 0,5 l, 0,6 - 1,0 l und > 1 l) ein Ansteigen der Risikorate (1.17, 2.47, 2.47, statistisch gesichert), die Variable Kaffeetrinken ergab mit der Zahl der Tassen pro Tag für Männer und Frauen einen Anstieg der Risikorate (1.26, 1.47 und 1.96, statistisch gesichert), und für die Gesamttrinkmenge war bei Männern ebenfalls eine bis zu fast fünffache Risikorate für Blasenkrebs beim Trinken von über 3 Liter Flüssigkeit am Tag gefunden worden. Regelmässiger Gemüse- und Obstverzehr ergab eine negative Assoziation mit Blasenkrebs (OR 0.82), häufiger Genuss von Konserven war mit einem erhöhten Risiko assoziiert (OR 1.68, statistisch gesichert) [8].

Berufsspezifische Faktoren

Die beruflichen Expositionen wurden auf der Basis des Berufsgruppenschlüssels kategorisiert, so dass Berufe

Tab. 3. Logistische Regression zur Abschätzung des relativen Risikos für Blasenkrebs im Zusammenhang mit verschiedenen Rauchgewohnheiten

Variable	Modell 1 RR	Modell 2 RR	Modell 3 RR	Modell 4 RR
Log _e (Zigaretten-schachtel + 1)	1,14	1,09	1,11	1,12
Raucherstatus				
Ex-Raucher		1,80	1,45	1,23
Raucher		3,54	2,77	2,30
Pfeifen				
1 000-19 000			1,51	1,53
20 000-39 000			1,88	1,94
40 000			1,85	1,95
Zigarren				
1 000-19 000				0,90
20 000-39 000				0,96
40 000				1,54
χ ² für hinzugenommene Variable (Freiheitsgrade)		33,89 (2)	9,90 (3)	3,34 (3)
p-Wert*		<0,001	0,019	0,342

* d.h. beim Übergang von einem zum nächsten Modell

Tab. 4. Anzahl der konkordanten (N_{11}) und diskordanten Fall-Kontroll-Paare und Odds ratios (OR) in einzelnen Berufskategorien

Berufskategorie	N_{11}	N_{10}	N_{01}	OR	Vertrauensgrenzen (95%)
Lehrer, Wissenschaftler	1	15	23	0,65	
Metallarbeiter	6	37	44	0,84	
Landwirte, Gärtner, Förster	33	83	98	0,85	
Bäcker und Köche	2	17	19	0,90	
Vertreter, Verkäufer	18	65	68	0,96	
Fabrikarbeiter	14	51	52	0,98	
Bauarbeiter, Handwerker	7	70	71	0,99	
Holzarbeiter	0	18	18	1,00	
Beamte	26	107	106	1,01	
Mechaniker	14	85	80	1,06	
Schreiner, Möbeltischler	3	29	26	1,12	
Schmied	2	22	18	1,22	
Zement- und Steinbrucharbeiter	0	20	16	1,25	0,84 - 2,91
Giessereiarbeiter	1	25	16	1,56	
Friseur	0	10	6	1,67	
Fernfahrer	3	48	27	1,78	1,12 - 2,83
Bergarbeiter	4	44	27	2,00	1,23 - 3,30
Kraftwerksarbeiter, Ofenarbeiter (Heizer)	0	13	6	2,17	0,84 - 2,91
Dreher	0	18	8	2,25	1,00 - 5,00
Schneider, Weber, Sattler	0	16	6	2,67	1,08 - 6,57
Lokomotivführer	0	12	4	3,00	1,02 - 8,80
Kunstmaler	0	3	1	3,00	
Gummi- und Plastikhersteller	0	7	2	3,50	0,80 - 15,27
Pförtner	0	14	4	3,50	1,24 - 9,92
Chemiker	0	4	1	4,00	
Gaswerkerarbeiter	0	6	1	6,00	0,94 - 38,48

mit gleichen Tätigkeitsbereichen zusammengefasst wurden.

Eine weitere Ebene waren Industrien, in denen eine Tätigkeit ausgeübt wurde und eine dritte Ebene betraf Angaben zu einzelnen Substanzen oder Risikofaktoren, die aufgrund einer Liste identifiziert worden waren. Dabei wurde die Dauer der Beschäftigung berücksichtigt, jede Person kann allerdings in mehreren Kategorien auftauchen.

Nach Berufen aufgelistet ergeben sich eine Reihe von solchen Tätigkeiten, die in bestimmten Industriezweigen mit typischen Beschäftigungen einhergehen. Tabelle 4 zeigt die Berufe nach ansteigenden Risikoraten (Odds Ratios) zusätzlich mit Angaben zur Verteilung der diskordanten Paare aus der Vierfeldertafel und den Vertrauensgrenzen, die bei Überschreiten der Risikorate von 1.0 als untere Grenze auf ein signifikantes Ergebnis hindeuten.

Das geringste Risiko hatten Lehrer und Wissenschaftler, wogegen für Personen, die jemals in Gaswerken, in der metallverarbeitenden Industrie, als Lokomotivführer, als Bergleute sowie als Fernfahrer tätig waren, ein stark erhöhtes Risiko zu finden war. Auch bei Heizern mit Beschäftigungen in Giessereien oder Kraftwerken und bei Tätigkeiten in der gummi- und

plastikherstellenden Industrie, für Chemiker und Kunstmaler ergab sich ein erhöhtes Risiko, das jedoch oft nicht statistisch gesichert werden konnte. Die Vertrauensgrenzen zeigen ein statistisch gesichertes erhöhtes Risiko an, wobei natürlicherweise die jeweilige Zahl der Fälle in einer Kategorie eine entscheidende Rolle spielt.

Das Rauchen wurde mittels zweier Variablen in den Analysen berücksichtigt, und zwar nach Raucherstatus (Tabak jeder Art, mit Trennung in Ex- und Nochräucher) und nach Anzahl der Zigaretten als kontinuierliche Variable. Tabelle 5 zeigt die relativen Risiken für einige Berufe nach ansteigender Dauer der Beschäftigung und auf Rauchgewohnheiten standardisiert, dh Risikoraten vor und nach Korrektur. Ein p-Wert für Trend gibt Hinweise auf einen statistisch gesicherten Anstieg der Risikoraten. Für Fernfahrer lässt sich, unabhängig von den Rauchgewohnheiten, ein mit der Dauer der Beschäftigung ansteigendes Risiko für Blasenkrebs erkennen. Für Dreher und Giessereiarbeiter liegt zwar ebenfalls eine nach Standardisierung auf das Rauchen deutlich ansteigende Risikoerhöhung vor, jedoch wegen der kleinen Fallzahlen statistisch nicht gesichert.

Eine weitere Ebene der Analyse bezieht sich auf die Angaben zur beruflichen Exposition gegenüber spezifischen Substanzen, Rauchen oder Stäuben, während des Berufslebens, sowie deren Dauer. Die auffallendsten Befunde zeigen sich dort, wo Krebspatienten

Tab. 5. Relative Risiken für Blasenkrebs nach ansteigender Dauer der Beschäftigung in einzelnen Berufszweigen, p-Wert für Trend auf Rauchgewohnheiten standardisiert

Berufszweig	Dauer der Beschäftigung (Jahre)					p-Wert f. Trend
	0	1-9	10-19	20-29	30+	
Bergmann						
Fälle	483	20	13	7	8	
Kontroll.	505	10	5	2	9	
RR	1,0	2,2*	3,0*	4,5	0,9*	0,08
korr. RR	1,0	1,7	3,2*	3,6	0,7	0,39
Dreher						
Fälle	513	6	1	3	8	
Kontroll.	523	2	2	1	3	
RR	1,0	3,0	0,5	3,0	2,7	0,08
korr. RR	1,0	2,3	1,4	3,5	2,7	0,08
Fernfahrer						
Fälle	480	14	14	10	13	
Kontroll.	501	7	10	6	7	
RR	1,0	2,0	1,5	1,8	1,9	0,03
korr. RR	1,0	2,1	1,5	1,7	3,0*	0,01
Giessereiarbeiter						
Fälle	505	6	9	7	4	
Kontroll.	514	5	4	6	2	
RR	1,0	1,2	2,3	1,2	2,1	0,17
korr. RR	1,0	1,1	1,6	1,2	3,0	0,29

- RR = unkorrigiertes relatives Risiko
- korr. RR = RR auf Rauchgewohnheiten korrigiert
- p-Wert für Trend: zweiseitiger Test
- * = statistisch signifikant ($p < 0,05$)

Tab. 6. Anzahl der Fälle mit Exposition gegenüber Substanzen und beruflichen Einwirkungen mit Odds ratios, Vertrauensgrenzen und p-Wert für Trend

Substanzen	N	OR	VG	p-Wert f. Trend
Düngemittel	95	0,95		
Pflanzenschutzmittel	45	1,03		
Glas-/Steinwolle	33	1,03		
Holzschutzmittel	45	1,2		
Unkrautvertilgungsmittel	54	1,22	0,81-1,84	
Holzstaub	103	1,26	0,9 -1,76	
Aluminium	32	1,28	0,76-2,16	
Metallstaubbranche	184	1,33	1,04-1,71	0,05
Asbest	25	1,33		
Chemische Lösungsmittel	74	1,41	0,96-2,07	
Steinstaub	163	1,41	1,08-1,84	
Teer	49	1,44	0,92-2,25	
Petroleum	156	1,44	1,08-1,93	0,01
Öle	235	1,47	1,14-1,89	<0,001
Lacke/Farben	78	1,52	1,05-2,20	
Organische Verbindungen	37	1,57	0,93-2,63	
Nickel	22	1,57	0,81-3,05	
Organische Lösungsmittel	45	1,59	0,99-2,57	
Blei	24	1,71	0,89-3,29	
Zinn	17	1,89	0,85-4,18	
Fluorverbindungen	19	2,11	0,97-4,58	
Chrom	56	2,17	1,35-3,47	0,009
Zink	34	2,27	1,26-4,09	0,025
Spray-Farben	52	2,88	1,70-4,88	0,004

Expositionen gegenüber Metallstaub und bestimmten Metallen, wie Chrom, Zink und auch Blei, aber auch Nickel, Zinn, Aluminium und Fluorverbindungen angegeben (wenn auch nicht immer statistisch gesichert). Ein erhöhtes Risiko für Arbeiten mit Öl und Petroleum ist besonders deutlich, da auch ein Zusammenhang mit der Dauer der Beschäftigung besteht (Tabelle 6). Weitere Substanzen mit steigendem Krebsrisiko nach Exposition im Beruf waren Farben, Sprühfarben, Lösungsmittel (organische, chemische) und Steinstaub. Die Vertrauensgrenzen werden auch in Borderline-Fällen angegeben, und in den Fällen, mit dem p-Wert für Trend (der gesondert berechnet wurde), wird der für einige Expositionen gesicherte Zusammenhang noch deutlicher. Die Risikoschätzwerte für Tätigkeiten in sogenannten Risikoindustrien vor und nach Korrektur für Rauchgewohnheiten gehen aus Tabelle 7 hervor. Sowohl die Risikoraten in den einzelnen, nach Beschäftigungsdauer unterteilten Gruppen als auch der p-Wert für Trend zeigen für die Berufs- und Industriegruppen in Bergbau, Gummiherstellung, Farbenherstellung und Plastik- und Faserproduktion deutliche Beziehungen. Die Berücksichtigung des Rauchens hatte keinen grossen Einfluss auf die Trends, selbst wenn einzelne Risikoraten in ihrer Höhe reduziert werden.

Hierbei muss daran erinnert werden, dass Beschäftigung in spezifischen Industrien, spezifische Tätigkeiten oder Exposition gegenüber spezifischen Substanzen miteinander korrelieren können, so dass Assoziationen mit bestimmten Industrien oder Tätigkeiten jeweils auch Befunde bei einzelnen Substanzen und

Tab. 7. Schätzwerte des relativen Risikos für Blasenkrebs und p-Wert für den Trend nach Dauer der Beschäftigung in Industriezweigen mit erhöhtem Risiko, auf Rauchgewohnheiten korrigiert

Industriezweig	Dauer der Beschäftigung (Jahre)				p-Wert ² f. Trend
	0	1-9	10-19	20+	
Gummiherstellung					
Fälle	506	10	4	11	
Kontroll.	521	2	3	5	
RR ¹	1,0	4,0	1,2	2,9	0,04
Plastik- und Synthesefaserherstellung					
Fälle	502	7	5	17	
Kontroll.	520	5	3	3	
RR	1,0	0,8	1,0	6,7*	0,01
Farbenherstellung					
Fälle	497	6	4	24	
Kontroll.	512	4	3	12	
RR	1,0	1,2	1,0	2,5*	0,03
Bergbau					
Fälle	464	17	16	30	
Kontroll.	494	7	10	17	
RR	1,0	1,4	2,0	1,3	0,24

¹ RR = Relatives Risiko, jeweils auf «Raucher» standardisiert

² zweiseitig

* = statistisch signifikant (p < 0,05)

Expositionen widerspiegeln können (siehe Tabelle 7). Solche Berufsgruppen mit überlappenden Angaben sind beispielsweise Lokführer, LKW-Fahrer, Metallverarbeiter (Dreher, Mechaniker, Giessereiarbeiter), Maler, Personen mit Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln und chemischen Verbindungen (Gummi- und Plastikherstellung, petrochemische Produktion etc).

Multiple logistische Regression

Der Beitrag beruflicher Faktoren unter Berücksichtigung bisher bereits bekannter Risikofaktoren für Blasenkrebs wurde mittels logistischer Regressionsmodelle untersucht (Tabelle 8). In Modell 1 trägt die Beschäftigung in Risikoindustrien und -berufen Raten von 1.4. und 1.5 bei, sobald Rauchmenge, Rauchverhalten und Blasenentzündungen berücksichtigt wurden. Weitere Modelle (2-6) untersuchen den Beitrag zusätzlicher Angaben, die sich in der Auswertung als mögliche Risikofaktoren für Blasenkrebs herausgestellt hatten. Vier Variable, die signifikant zum Erkrankungsrisiko beitrugen (hoher Bier- und Kaffeekonsum, eine «positive» Familienvorgeschichte, dh Verwandte mit Blasenkrebs, und der häufige Genuss von Konserven als Nahrungsquelle), weisen dennoch darauf hin, dass die beruflichen Einflüsse keineswegs ihre Bedeutung verlieren. Der Anteil am Risikoschätzwert der hinzukommenden Faktoren wird jeweils mit Hilfe der Angabe des χ^2 Testes im unteren Teil der Tabelle 8 erkennbar. Die durchschnittlichen Risikoraten für Industrien und Expositionen in Berufen mit dem a priori Risiko wurden durch die möglichen Confounder jedoch nicht wesentlich reduziert. Entspre-

Tab. 8. Anteile bedeutender Einflussfaktoren auf das Blasenkrebsrisiko in der logistischen Regressionsanalyse

Variablen	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4	Modell 5	Modell 6
Loge lebenslanger Zigarettenkonsum (Schachteln)	1,1*	1,1*	1,1*	1,1*	1,1*	1,1*
Nach Rauchverhalten Ex-Raucher	1,4 (.29)	1,4 (.30)	1,4 (.31)	1,3 (.36)	1,4 (.28)	1,4 (.27)
noch Raucher	2,8*	2,6*	2,4*	2,4*	2,4*	2,4*
Pfeifenraucher (stark)	1,8*	1,7*	1,7*	1,7*	1,7*	1,7*
Risiko-Industrien ¹	1,4 (.06)	1,4 (.07)	1,3 (.09)	1,4 (.07)	1,3 (.09)	1,3 (.09)
Risikoexpositionen im Beruf ²	1,5*	1,5*	1,6*	1,6*	1,5*	1,5*
Blaseninfektionen	1,8*	1,8*	1,7*	1,7*	1,7*	1,8*
Bier (l/Tag) 0,1-0,5		1,2 (.20)	1,2 (.24)	1,2 (.28)	1,3 (.19)	1,3 (.19)
> 0,5		2,4*	2,4*	2,2*	2,5*	2,4*
Kaffee (Tassen/Tag) 1-4			1,4 (.12)	1,4 (.10)	1,4 (.12)	1,4 (.13)
> 4			2,0*	2,9*	2,1*	2,1*
Tägliche Flüssigmenge (l/Tag) ³ 2,1-3,0				1,3 (.28)		
> 3				2,4 (.08)		
Konserven als häufige Nahrungsquelle					1,8*	1,7*
Blasenkrebs in der Familie ⁴						2,5*
χ^2 für hinzugenommene Angaben		20,47	6,13	3,81	11,12	5,13
Freiheitsgrade		2	2	2	1	1
p-Wert		< 0,001	0,047	0,149	< 0,001	0,023

* $p < 0,05$, andernfalls p-Wert in Klammern

¹ wenn jemals beschäftigt in 8 Industrien (Gummi-, Leder-, Plastik-, Farben-, Textil-, Chemische, Druckindustrie, Bergbau)

² Exposition gegenüber 12 Substanzen (Petroleum, Öl, organische Lösungsmittel, Lacke, Farben, Sprayfarben, Steinstaub, Metallstaub usw.)

³ Bezugswert: weniger als 2,0 l/Tag

⁴ familiäres Auftreten bei Vater, Mutter, Kindern, Brüdern, Schwestern.

chend sind in den speziellen Berufsgruppen mit erhöhtem Risiko keine wesentlichen Abweichungen von den Risikoraten gegen 1.0 zu beobachten gewesen.

Diskussion

Die Zusammenhänge zwischen einer Erkrankung an Blasenkrebs und bestimmten Berufsgruppen sind seit langer Zeit intensiv und erfolgreich untersucht worden. Rehn konnte 1895 zwar die Zahl seiner Patienten angeben, die aus der gleichen Farbenfirma stammten, doch hatte er keinen Bezugswert für die Beobachtung, dh wieviele Blasenkrebsfälle er in der Gesamtgruppe der Firmenbeschäftigten (Kohorte) erwartet hätte. Zur Berechnung des relativen Risikos sind solche Angaben erforderlich. Ebenso wenig werden entsprechende Daten zur beruflichen Tätigkeit routinemässig vom Arbeitsmediziner, der auch heute noch solche Häufungen von Krebsfällen zu sehen bekommt, systematisch auch von Vergleichspersonen oder sämtlichen erfassten Blasenkrebspatienten erhoben, um damit die Risikoraten für die eine, verdächtige Tätigkeit berechnen zu können. Der Ansatz der Rekonstruktion des «natürlichen Experiments» mit Hilfe epidemiologischer, kontrollierter Studien hat sich erst in den letzten Jahrzehnten allmählich herausgebildet. Die Rolle der Fall-Kontrollstudie bei der Suche nach Risikofaktoren, deren ätiologischer Anteil schliesslich in Form des attributablen Risikos benennbar wird, wurde kürzlich von Vineis und Simonato [2] dargestellt. Die meisten Studien zum Blasenkrebsrisiko wurden in den USA, Italien, Belgien, England und Skandinavien durchgeführt, Übersichten zur Literatur finden sich bei Vineis und Simonato [2], Claude et al [4] und Myslak und Bolt [9].

Eine Fall-Kontrollstudie in Argentinien konnte in diesem Zusammenhang für bestimmte Berufszweige (Farben- und Gummiherstellung, Dreher) keine erhöhten Risikoraten finden, weil diese in der La Plata-Region selten sind [10]. Für Arbeiter in Öl-Raffinerien (RR 6.2) oder Lastwagen- und Lokomotivführer (RR 4.3) ergaben sich wie in Deutschland Risikoassoziationen, die auch nach Korrektur auf das Rauchen bestehen blieben. Die vorliegende Fall-Kontrollstudie in Deutschland hat im Rahmen der orts- und zeitspezifischen Gegebenheiten [2] mit der internationalen Literatur konsistente Befunde ergeben. Als Schlussfolgerung ergibt sich, dass in beruflich exponierten Gruppen das Risiko für Raucher zwar grösser als das für Nichtraucher ist, was mit dem multiplikativen Modell übereinstimmt [10], die Rolle der beruflichen Faktoren aber keineswegs ausschliesst.

In Übereinstimmung mit der vor über 10 Jahren publizierten Studie von Williams, Goldsmith und Stegens fanden sich in der vorliegenden Studie auch erhöhte Risikoraten für metallverarbeitende Berufe mit einer Risikorate von 2.6, obwohl die US-Studie als Kontrollgruppe Krebspatienten mit unterschiedlichen Lokalisationen, ausser Blasenkrebs, verwendete [11]. Ebenso fanden sich, wie in den USA, Hinweise für erhöhte Risikoraten nach Expositionen gegenüber Chrom, Zink und Fluor (RR über 2.0), Nickel, Blei und Zinn (RR über 1.5). In der Metallverarbeitung zählt Exposition gegenüber bestimmten Schmierölen (Kühlschmiermitteln) inzwischen zu den besonders beachteten und als verhütbar betrachteten Risiken, da in Italien, Belgien und in den USA Dreher mit über 2facher Wahrscheinlichkeit erkrankten [4]. Die Verunreinigung von Kühl- und Schmiermitteln, zumindest

in früheren Jahren mit Phenyl-beta-Naphthylamin, einem starken Blasenkarzinogen, kann nicht ausgeschlossen werden, ebensowenig wie die Bildung von Nitrosaminen im Bereich der Ölnebel beim Vorhandensein nitroser Gase. Für Giessereiarbeiter und Fernfahrer zeigt sich eine Verstärkung des Effekts der Berufsdauer nach Korrektur auf Rauchgewohnheiten, wogegen bei den meisten Berufen und Industriezweigen die Berücksichtigung des Rauchens keinen grossen Einfluss auf die Trends hatte, selbst wenn einzelne Risikoraten in ihrer Höhe reduziert wurden. Eine Risikoerhöhung bei Pfortnern und Wachmännern liess sich auf früher innegehabte Berufe zurückführen, da 9 der 14 Krebsfälle mindestens 5 Jahre als Giessereiarbeiter, Fernfahrer oder Bergmann gearbeitet hatten, wogegen kein einziges Mal die Berufsangabe Pfortner oder Wachmann bei Kontrollpatienten vorkam.

Der Einfluss von Nahrungsgewohnheiten und Lebensstilfaktoren auf das Blasenkrebsrisiko wird nicht weniger intensiv als berufliche Einwirkungen diskutiert. In diesem Zusammenhang erscheint die Betrachtung des Blasenkrebsrisikos der Kraftfahrer, das mit der Dauer der Beschäftigung ansteigt, bemerkenswert. Wynder [12] berichtet, dass Fernfahrer in den USA nicht nur mehr rauchen als Durchschnittsbürger, sondern auch viel mehr Fett und weniger Obst und Gemüse essen, da sie selten zu Hause, dagegen vorwiegend in Raststätten entlang der Strassen Mahlzeiten einlegen. Die aus der Bevölkerungsdurchschnittsstichprobe (NHANES) gewonnenen Angaben über den Verbrauch fetthaltiger Nahrungsmittel wie Eier oder Käseprodukte zeigte höhere Werte bei Fernfahrern. Möglicherweise liessen sich auch für andere Berufsgruppen modifizierte Risikoraten feststellen, wenn mit grösseren Zahlen pro Einzelgruppe logistische Regressionsmodelle in der gleichen Art wie bezüglich der Rauchgewohnheiten durchführbar würden. Silverman et al [13, 14] haben allerdings deutlich gemacht, dass eine zunehmend detailliertere Berücksichtigung von einzelnen Rauchgewohnheiten (zur Kontrolle des Confounders Zigarettenrauchen) keine entscheidende Auswirkung auf die Schätzwerte für die Risikoraten zeigte. Diese Autoren halten einen willentlichen, verhaltensbedingten Einflussfaktor für bedeutender, der allerdings in den wenigsten Studien berücksichtigt wurde, nämlich die Urinretention. Braver et al haben einen Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und seltener Blasenentleerung und hoher Urinkonzentration bei städtischer Lebensweise in Israel beschrieben [15]. Diese Befunde sind konsistent mit der «Urin-Kontakt Hypothese» (urogenous contact hypothesis), die Blasenkrebs mit dem verlängerten Kontakt im Sinne einer Exposition gegenüber Urin und dessen Karzinogenität in Verbindung bringt.

Wie weit Urinretention als beruflich bedingtes Zusatzrisiko zu gelten hat, bleibt weiteren Studien zur Abklärung vorbehalten, besonders jedoch die Frage, ob häufiges Trinken bei gleichzeitiger rechtzeitiger Blasenentleerung eine effektive Prävention bewirkt [10].

Die postulierte pathogenetische Bedeutung einer langen Verweilzeit von Schadstoffen in der Harnblase sollte nicht Anlass für Interpretationen sein, dass verhaltenstypische Faktoren etwa eine grössere Rolle als die Schadstoffe selber spielen, etwa nach dem Motto: Hat jemand schon Schadstoffe im Urin, dann ist deren zu langes Verweilen in der Blase ähnlich wie das Zigarettenrauchen ein konkurrierender «individueller» Risikofaktor, der bei der gegenwärtigen Begutachtungspraxis in Berufskrankheitenverfahren schwerer wiegt als das Gewicht vieler epidemiologischer Studien mit Aussagen zu beruflichen Risikofaktoren. Die beginnende stärkere Würdigung epidemiologischer, dh kontrollierter Studien zur Blasenkrebsätiologie macht sich in einschlägigen Publikationen des deutschsprachigen Raumes bemerkbar [6, 8, 16]. Der Einsatz von Fall-Kontrollstudien für die Quantifizierung der Risikoerhöhung, insbesondere des attributablen Risikos in Regionen mit bestimmten Industriezweigen sollte vornehmlich dort beginnen, wo sich bereits aufgrund einer erhöhten Blasenkrebsmortalität bei Männern im Alter über 60 Jahre Vermutungen über berufliche Risiken ergeben. Solche Gebiete sind in der Bundesrepublik Deutschland aufgrund einschlägiger Analysen im südlichen Nordrhein-Westfalen und im Raum Frankfurt/Mannheim erkennbar geworden [17].

Zusammenfassung

Eine retrospektive Erhebung von persönlichen Angaben über berufliche Expositionen und zum Lebensstil von rund 700 Männern und Frauen mit Urogenitaltumoren (94% davon Blasenkrebs) und alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen wurde im niedersächsischen Raum um Göttingen durchgeführt. Detaillierte Angaben zum Beruf betrafen Dauer der Beschäftigung sowie eine während des Interviews präsentierte Liste bekannter und vermuteter Risikosubstanzen und -expositionen sowie der entsprechenden Einwirkungen in Hobby und Freizeit. Angaben zum Lebensstil umfassen Tabakkonsum, Alkoholenuss, Medikamentengebrauch, Kosmetika (Haarfärbemittel) und Miktionsgewohnheiten. Die Auswertung der Angaben von 531 männlichen Krebsfällen (und Kontrollen) nach Dauer und Art der Beschäftigung wurden auch mittels Angaben zum Tabakkonsum korrigiert. Die höchsten Risikoraten (relatives Risiko) fanden sich in den Berufen Gaswerksarbeiter, Lastwagen- und Lokomotivführer, Bergarbeiter und Metallwerker, wie Dreher, sowie für Weber, Sattler und Schneider. Risikoerhöhungen für Hütten- und Giessereiarbeiter, in der Gummi- und Plastikindustrie sowie für Chemiker und Kunstmaler liessen sich statistisch nicht sichern. Exposition gegenüber Ölen im Beruf, Metallstaub (speziell Chrom, Zink, Blei, Nickel, Zinn, Aluminium und Fluorverbindungen) und nichtmetallischen Verbindungen (Lösungsmittel, Farben und Sprühfarben) war mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert, zT ansteigend mit der Expositionsdauer (Öle und Petroleum). Einflüsse des Confoundings infolge Tabak-, Alkohol- und Kaffeegenuss, speziell aber der Gesamtflüssigkeitsmenge wurden in einem multiplen logistischen Modell berücksichtigt.

Résumé

Facteurs professionnels du cancer de la vessie: une étude cas-contrôle

Une étude rétrospective de l'exposition professionnelle et du style de vie d'environ 700 hommes et femmes souffrant de cancers urogénitaux (dont 94% de cancer de la vessie), et de contrôles appariés pour l'âge et le sexe a été conduite en Basse-Saxe (région de Göttingen). Les données concernant la profession comprenaient la durée et l'exercice de la profession ainsi que l'exposition à certaines subs-

tances dont la liste était présentée durant l'interview; les données concernant le style de vie (consommation de tabac, d'alcool, de médicaments, emploi de cosmétiques) étaient également relevées. Les risques les plus élevées (après correction pour l'effet du tabac) concernent les professions liées au gaz combustible, les conducteurs de camion et de locomotive et les professions du métal.

Summary

Occupational Factors for Bladder Cancer: A Case-Control Study

The occupations and life-style factors of 531 male bladder cancer patients were compared with matched hospital controls; risk estimates were obtained as odds ratios of discordant pairs. The case-control study as a «fishing approach» for occupational risk factors has proven successfully that established hazards for cancer could be confirmed (e.g. smoking, bladder infections, mining and chemical exposures), and others were identified for the first time in Germany (vehicle driving, spray painting, oil- and petroleum exposures). Not only could smoking-adjusted risk estimates be statistically confirmed but also trends of risk increasing with duration of occupational exposure were determined. Logistic regressions were performed to determine the influence of life-style factors on occupational risks.

Literaturverzeichnis

- [1] Rehn L. Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeiten. Arch Klin Chir 1985; 50: 558-600
- [2] Vineis P, Simonato L. Estimates of the proportion of bladder cancers attributable to occupation. Scand J Work Environ Health 1986; 12: 55-60
- [3] Claude JC, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. Am J Epidemiol 1986; 124: 578-589
- [4] Claude JC, Frentzel-Beyme R, Kunze E. Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. Int J Cancer 1988; 41: 371-379
- [5] Kirsch P, Fleig I, Frentzel-Beyme R et al. Auramin. Arbeitsmed. Soz Praeventivmed 1978; 13 (Suppl.2)
- [6] Stasik MJ. Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-otoluidine cohort. Int Arch Occup Environ Health 1988; 60: 21-24
- [7] Storer BE, Wacholder S, Breslow NE. Maximum likelihood fitting of general risk models to stratified data. Appl Stat 1983; 33: 172-181

- [8] Frentzel-Beyme R, Chang-Claude J, Kunze E. Occupational bladder cancer risks - identified by case-control study. Sangyo Ika Daigaku Zasshi 1989; 11, Suppl, 635-640
- [9] Myslak Z, Bolt H. Berufliche Exposition gegenüber Azofarbstoffen und Harnblasenkarzinom-Risiko. Zentralbl Arbeitsmed 1988; 38: 310-321
- [10] Iscovich J, Castelleto R, Estève J, Munoz N, Colanzi R, Coronel A, Deamezola I, Tassi V, Arslan A. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. Int J Cancer 1987; 40: 734-740
- [11] Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. JNCI 1977; 59: 1147-1185
- [12] Wynder EL, Dieck GS, Hall NEL, Lahti H. A case-control study of diesel exhaust exposure and bladder cancer. Environ Res 1985; 37: 475-489
- [13] Silverman DT, Hoover RN, Mason TJ, Swanson GM. Motor exhaust-related occupations and bladder cancer. Cancer Res 1986; 46: 2113-2116
- [14] Silverman DT et al. Reply to letter to the Editor. Cancer Res 1988; 48: 1990
- [15] Braver DJ, Modan M, Chêtrit A, Lusky A, Braf Z. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. JNCI 1987; 78: 437-440
- [16] Manz A, Berger J, Waltsgott H. Zur Frage des Berufskrebses bei Beschäftigten der Gasindustrie. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz, 1983 (Forschungsbericht 352)
- [17] Becker N, Frentzel-Beyme R, Wagner G. Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. Atlas of cancer mortality in the Federal Republic of Germany. Berlin: Springer, 1984

Dank

Den leitenden Ärzten der urologischen Abteilungen und Krankenhäuser sowie den Doktoranden, die Interviews durchführten, sei an dieser Stelle besonders gedankt. Frau U Eilber danken wir für den unermüdlischen Einsatz bei der Datenorganisation und -auswertung, Frau D Schmitt für die Abfassung des Manuskripts.

Korrespondenzadresse:

Dr med Rainer Frentzel-Beyme
 Institut für Epidemiologie und Biometrie
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Postfach 101949
 D-6900 Heidelberg