

## **Kobalt: Essentieller Spurenstoff oder Krebsrisiko?**

Hanns Moshhammer

Medizinische Universität Wien, ZPH, Umwelthygiene

### **Kurzfassung**

Kobalt ist (Co) ein essentielles Spurenelement, aber wie viele Metalle bei Inhalation als Staub eine Quelle von oxidativem Stress in den Atemwegen mit dem Risiko für restriktiven Umbau der Lunge und für Lungenkrebs.

Aufgrund früherer Studien zum Krebsrisiko in der Hartmetallindustrie wurde Co von der IARC in der Verbindung mit Wolfram-Carbid als „wahrscheinlich krebserregend“ eingestuft. Gegenwärtig erfolgt eine Neubewertung von Co im Rahmen des Arbeitnehmerschutzes auf Europäischer Ebene und vor allem beruhend auf Tierversuchen soll Co als krebserregender Arbeitsstoff (für jeden Expositionsweg) ohne Schwellendosis eingestuft werden.

Wir beteiligten und an einer von der Hartmetallindustrie angeregten multizentrischen Kohortenstudie zum Krebsrisiko in diesem Industriebereich. Die Aussagekraft der Einzelstudien einschließlich der österreichischen Komponente war durch geringe Fallzahlen bei insgesamt eher jungen Kohorten und durch Unsicherheiten bei der teilweise nur retrospektiv möglichen Expositionsabschätzung begrenzt.

Die gepoolte Analyse bestätigte jedoch die Ergebnisse der Einzelstudien, so dass ein relevantes Krebsrisiko bei den aktuell in einschlägigen Industriebetrieben auftretenden Belastungen mit Co-Staub eher ausgeschlossen werden kann.

Die Ergebnisse sprechen vielmehr für das Vorliegen einer Wirkschwelle für Lungenkrebs. Das steht durchaus im Einklang mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von Tierversuchsdaten, welche ebenfalls kurz präsentiert werden sollen.

### **Einleitung**

Nach alter simplifizierter Lehrmeinung treten Gesundheitsschäden idR erst ab der Überschreitung einer experimentell bestimmbaren Belastungsschwelle auf. Mutagene und kanzerogene Wirkungen gelten als Paradebeispiele für Ausnahmen von dieser Regel. Auch deshalb sind krebserregende Arbeitsstoffe besonders „gefürchtet“, weil nach dieser Vorstellung keine medizinisch-toxikologisch ableitbare „sichere Dosis“ angegeben werden kann.

Tatsächlich zeigt die Umweltepidemiologie zunehmend, dass auch verschiedene nicht-mutagene Wirkungen keine klare Wirkschwelle haben. Schadefekte betreffen sicher nur wenige Betroffene und sind daher nur bei sehr guter Studien-Power nachweisbar oder bei der gezielten Betrachtung besonders empfindlicher Populationen (z.B. Gen-Umwelt-Interaktionen). Andererseits werden für die Krebsentstehung auch zunehmend nicht-mutagene Wirkungsweisen erkannt, insbesondere

vermittelt über Wachstumsstimulation, endokrine Effekte, chronische Entzündung und oxidativem Stress.

In einer vergleichsweise homogenen Population wie der weitgehend gesunden arbeitenden Bevölkerung kann man daher zunehmend auch für krebserregende Arbeitsstoffe Konzentrationsbereiche definieren, in denen das Krebsrisiko vernachlässigbar klein wird.

Kobalt ist ein essentielles Spurenelement (z.B. enthalten in Vitamin B12), andererseits führt die Einatmung wie bei jedem Metallstaub zu oxidativem Stress in den Atemwegen und daher auch zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko. Dies ist vor allem an Arbeitern der Hartmetallindustrie sowie in Tierversuchen gezeigt worden. Kobalt ist daher als „wahrscheinlich krebserregend“ von der IARC eingestuft und dementsprechend drohen dem Stoff strenge Grenzwerte mit Konsequenzen nicht nur für spezifische Arbeitsplätze, sondern letztendlich auch für den Umwelt- und Lebensmittelbereich. Letzteres ist wegen des Charakters des Metalls als essentiell bedenklich, zumal es bei oraler Aufnahme abseits von seltener Überdosierung (früher Beigabe zum Bier als Schaum-Stabilisator!) keine Hinweise auf adverse Wirkungen gibt.

Eine multizentrische Kohortenstudie in der Hartmetallindustrie, welche von der Industrie angeregt wurde, bot uns eine Gelegenheit, das Lungenkrebsrisiko unter derzeitigen arbeitshygienisch sicher sehr günstigen Bedingungen neuerlich zu evaluieren.

## **Methoden**

Fabriken in Österreich, Deutschland, England, Schweden und den USA beteiligten sich an der Studie. In jedem Land wurde ein eigenes nationales Studienteam gebildet, wobei sich die Investigatoren der einzelnen Teams gründlich absprachen um eine möglichst einheitliche Datenerhebung zu gewährleisten. Damit war neben der jeweiligen nationalen Auswertung zusätzlich auch eine gemeinsame Datenauswertung möglich.

In jedem Land wurden Arbeitsdaten von allen Beschäftigten der jeweiligen Fabriken erfasst, soweit diese Daten vorhanden waren. Daher betrachteten die Einzelstudien jeweils unterschiedliche Zeiträume. Die österreichischen Daten konnten bis 1970 zurückverfolgt werden. Arbeitshygienische Luftmessungen der SSBS lagen ab 1985 und Urindaten ab 2008 vor. Gemeinsam mit den Beschäftigungsdaten (Job und Abteilung) konnten so für alle Kohortenteilnehmer die Co-Belastungen abgeschätzt und anhand der Urindaten validiert werden. Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung gab es insbesondere für gering belastete Bereiche sowie für die frühen Beschäftigungsjahre. Über die Details wurde bereits an anderer Stelle berichtet (Jahrestagung 2016).

Sterbedaten und allenfalls Todesursache wurde von der Statistik Austria erfragt. Dieses bei früheren ähnlichen Studien übliche Vorgehen war aufgrund zunehmender Datenschutzbedenken nur mehr mit Schwierigkeiten möglich, aber letztendlich doch erfolgreich.

Das Sterberisiko für Lungenkrebs, alle Krebsarten, alle nicht-malignen und insbesondere alle obstruktiven Lungenerkrankungen, aber zusätzlich auch für andere wichtige Todesursachen, wurde mittels Cox-Regression sowohl Kohorten-intern nach durchschnittlicher (jährlicher) Exposition, nach kumulativer Exposition und nach Expositionsdauer als auch im externen Vergleich zwischen der gesamten Kohorte einerseits und der alters-gematchten Gesamtbevölkerung des Bundeslandes andererseits untersucht.

## **Ergebnisse**

Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung fanden sich gering erniedrigte Sterberisiken im Sinne eines „healthy worker“ Effektes. In den Vergleichen innerhalb der Kontrolle zeigten alle Expositionsmaße das gleiche Bild: Es fand sich mit zunehmender Belastung ein leicht erhöhtes Risiko an obstruktiver Lungenkrankheit zu sterben. Dieser Effekt begründete sich aber auf einer recht geringen Fallzahl und war nicht für alle Expositionsmaße signifikant. Bei der interessierenden Krebserkrankung und bei der Gesamtsterblichkeit fand sich kein signifikant erhöhtes Risiko mit der Belastung, beim Lungenkrebs sogar ein nicht signifikanter negativer Zusammenhang.

## **Diskussion**

In der österreichischen Studie fand sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko unter aktuellen Kobaltbelastungen. Eine Fehlklassifizierung der Belastung als Erklärung dafür ist unwahrscheinlich, da dieses Ergebnis für alle Expositionsmaße zutraf und da die Belastungsmaße offenbar genau genug bestimmt worden sind, um den plausiblen Anstieg bei nicht-bösartigen Lungenerkrankungen trotz der geringen Fallzahl insgesamt zu zeigen.

Darüber hinaus wurden die österreichischen Befunde auch von den anderen nationalen Kohorten und in der gepoolten Analyse bestätigt, wobei die gepoolte Analyse eigene, auf internationalen Daten beruhende, Expositionsabschätzungen vornahm. Selbst die schwedische Kohorte, in der in einer früheren Untersuchung ein erhöhtes Risiko gefunden worden war, das dann auch in die IARC-Bewertung einging, fand keinen konsistenten Hinweis mehr auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Die Einstufung als „wahrscheinlich krebserregend“ wird durch diese Studie nicht widerlegt. Es stellt sich allerdings die Frage, ob weitere Verschärfungen bei den Grenzwerten und Kobalt-Grenzwerte auch für andere Expositionswege angesichts dieser Befunde angezeigt sind. Die schädlichen Wirkungen des Hartmetallstaubes (im Sinne einer Metallstaublunge), die ich auch schon in einer anderen Studie zur Lungenfunktion von Staubarbeitern untersuchen und bestätigen durfte, bleiben von dieser Erkenntnis unberührt bzw. werden durch diese Studie sogar bestätigt.

In den nachfolgenden 4 Tabellen sind die Ergebnisse zusammengefasst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass unterschiedliche Expositionsmarker auch unterschiedliche Bezugsgrößen für die Effektschätzer (Hazard Ratio) ergeben.

**Tabelle 1:** Hazard Ratios für die kumulative Belastung mit Kobalt (in mg/m<sup>3</sup> mal Jahre)

Todesursache	N	HR	95% Konf.-Interv.
Tod	177	1,01	0,98-1,04
Tod mit ICD	159	1,01	0,98-1,04
Krebs alle	49	0,99	0,93-1,06
Lungenkrebs	10	1,03	0,94-1,13
Obstruktive	3	1,12	1,02-1,22

**Tabelle 2:** Hazard Ratios für die durchschnittliche Belastung mit Kobalt (in mg/m<sup>3</sup>)

Todesursache	N	HR	95% Konf.-Interv.
Tod	177	1,27	0,652-2,48
Tod mit ICD	159	1,23	0,612-2,466
Krebs alle	49	0,77	0,186-3,163
Lungenkrebs	10	4,83	0,701-33,316
Obstruktive	3	18,77	0,782-451,33

**Tabelle 3:** Hazard Ratios für die Dauer der Belastung mit Kobalt (in Jahren)

Todesursache	N	HR	95% Konf.-Interv.
Tod	177	0,99	0,980-1,004
Tod mit ICD	159	0,99	0,981-1,006
Krebs alle	49	1,0	0,978-1,022
Lungenkrebs	10	1,02	0,981-1,07
Obstruktive	3	1,05	0,969-1,127

**Tabelle 4:** Standardmortalitätsraten (SMR) im Vergleich zur Tiroler Bevölkerung

Todesursache	N	SMR	95% Konfidenzintervall	
Alle Verstorbene	177	0,79	0,68	0,91
... mit bekannter Todesursache	159	0,71	0,61	0,83
Alle Krebsfälle	49	0,76	0,58	1,01
Lungenkrebs	10	0,65	0,35	1,19
Herz-Kreislauf-Erkrankung	42	0,69	0,51	0,93
Obstruktive Atemwegserkrankungen	3	0,45	0,15	1,42

**Weiterführende Literatur:**

1. IARC. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86: Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC 2006, Lyon.
2. Verordnung des Bundesministers für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz über Grenzwerte für Arbeitsstoffe sowie über krebserzeugende und über fortpflanzungsgefährdende (reproduktionstoxische) Arbeitsstoffe (Grenzwerteverordnung 2011 – GKV 2011); BGBl. II Nr. 429/2011.
3. Hutter H-P, Wallner P, Moshhammer H, Marsh G. Dust and cobalt levels in the Austrian tungsten industry: workplace and human biomonitoring data. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13: 931.
4. Moshhammer H, Buchanich JM, Kennedy K, Esmen N, Marsh G. An international historical cohort study of workers in the hard-metal industry - Austrian component. *Occup Environ Med.* 2013;70:Suppl 1:A20.
5. Marsh GM, Buchanich JM, Zimmerman S, Liu Y, Balmert LC, Graves J, Kennedy KJ, Esmen NA, Moshhammer H, Morfeld P, Erren T, Groß JV, Yong M, Svartengren M, Westberg H, McElvenny D, Cherrie JW. 2017 Mortality Among Hardmetal Production Workers: Pooled Analysis of Cohort Data From an International Investigation. *J Occup Environ Med.* 59(12):e342-e364.
6. Wallner P, Kundi M, Moshhammer H, Zimmerman SD, Buchanich JM, Marsh GM. 2017. Mortality Among Hardmetal Production Workers: A Retrospective Cohort Study in the Austrian Hardmetal Industry. *J Occup Environ Med.* 59(12):e282-e287.