

# Kobalt: Essentieller Spurenstoff oder Krebsrisiko?

1

HANNS MOSHAMMER  
UMWELTHYGIENE, ZPH, MUW

Villach, Arbeitsmed

21.09.2018

## Wirkschwelle und Krebs

2

- Konzept der stochastischen Wirkung ursprünglich für mutagene / kanzerogene Effekte ionisierender Strahlen entwickelt
  - Auch kritische Stellungnahmen
  - Ein Grund, „Krebsrisiko“ besonders kritisch zu sehen
- Für andere Schadmechanismen Annahme einer **Wirkschwelle** abgeleitet von Tierversuchen
  - Relativ kleines homogenes Sample
  - Power reicht nur für sehr deutliche Risiken
  - Keine sichere Aussage zur Wirkschwelle
  - Einführung von „Sicherheitsfaktoren“

Villach, Arbeitsmed

21.09.2018

## Joel Schwartz, ÖGHMP Graz 2018: (...) This is Important Because...

3

- If the dose-response curve for a toxin is the cumulative normal distribution
- And the exposures are low enough that the probability of death is not high
- Then we are in the lower tail of that cumulative normal curve
- And that is **linear**
- So we should not be surprised to find no threshold in a population if there is **heterogeneity** in response
- Is there?

## Yes, there is...

4

- Social, Genetic/Epigenetic, Disease status, Age, Gender, Drugs, .... Als Quellen von Heterogenität
- **Evidenz für Effekte ohne Schwelle:**
- Luftschadstoffe, Blutblei,...
- Immer, wenn ausreichend große und präzise Datensätze zur Verfügung stehen.

## Metallstaub

5

- Jeder Staub stimuliert Makrophagen
- Metallstaub „unverdaulich“
- Redoxpotential, oxidativer Stress
- Entzündungsreaktion
  
- Zellschäden
  - Lipidmembranen → Fettsäure-Radikale
- Metaplasie, Hyperplasie, ☛ Immunsurveillance
- Bindegewebsproliferation



Four macrophages attempting to ingest an asbestos fibre (approximately 50µm long). (Reproduced by permission of Professor Ken Donaldson, University of Edinburgh).

Villach, Arbeitsmed

21.09.2018

## Lungenkrebs?

6

- IARC berücksichtigt zunehmend auch nicht direkt mutagene Wirkmechanismen
  - Schwellendosis?
  
- Umweltepidemiologisch keine „sichere“ Dosis
- Homogenere Population am Arbeitsplatz
  - „Relativ sichere“ Dosis ableitbar
  
- Tierexperimente, Kohorten Schweden & Frankreich
  - International Tungsten Industry Association (ITIA)

Villach, Arbeitsmed

21.09.2018

## Internationales Konsortium

7

- Universitäten Pittsburgh, Chicago, Köln, Uppsala, Örebro, MedUni Wien, Institute Essen, Edinburgh
- Kontaktversuch zu französischer Arbeitsgruppe
- Kohortenstudien und teilweise genestete FK-Studien
- Jeder einzelne Partner mit eigenen Exposure-Daten
- Gepoolte Studie mit gepoolten Exposure-Daten
- AT: Validierung und Grenzen / Unsicherheiten der Exposure-Daten bereits berichtet.

Villach, Arbeitsmed

21.09.2018

## Affecting cobalt in urine ( $\mu\text{g/l}$ )

8

Factor	Point estimate	P-value
Cobalt in air ( $\text{mg/m}^3$ )	200.08	<0.001
Non-smoker	0	(reference)
Smoker	4.45	<0.001
No information	0.28	0.806
Constant	-0.18	0.855
Cobalt in air ( $\text{mg/m}^3$ )	199.14	<0.001
Non-smoker	0	(reference)
Smoker	4.30	<0.001
No information	0.13	0.869
Cobalt in air ( $\text{mg/m}^3$ )	144.79	<0.001
Non-smoker	0	(reference)
Smoker	1.60	0.036
No information	2.41	0.018
Smoker x air	147.00	<0.001
No info x air	-9.52	0.752

**Cobalt: Air  $\rightarrow$  urine:** significant effect.

- Air concentration (personal monitoring) estimated from previous regression model. Higher urine levels in smokers.
- Persons missing information on smoking do not differ from non-smokers.
- Constant (background exposure) negligible.
- Interaction smoking x air concentration.

9

## Open issues

- Some (few) high levels ( $\gg 1 \text{ mg/m}^3$ ) without apparent reason
  - Estimated values from regression model never that high
  - Urine levels from the same departments and in the same years are rather low. So most likely the high values are outliers really. Alternatively they reflect special tasks that are not really relevant for personal exposure (personal protection?)
- Some departments without any IH-data:
  - (1) in spite of exposure (urine samples): average exposure assumed
  - (2) low exposure (office jobs, etc., no urine samples): “zero” exposure
- International versus national exposure estimates?
  - National estimates less precise (earlier exposures!!), but more accurate
- Smoking as confounder for cohort study?

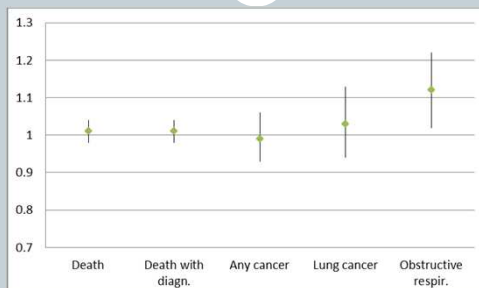
## Smoking behaviour

10

- Manual workers smoke more than office workers
- General declining trend over time especially in male adults
  - (Austrian HIS: until recently still increasing trends in girls)
- All this considered there is no strong evidence that cohort members differ substantially from Tyrolian base population regarding “current” smoking.
  - (More ex-smokers than in general population though)
- Strong confounding by smoking (even regarding lung cancer) not very likely.

## Results I – internal comparison

11

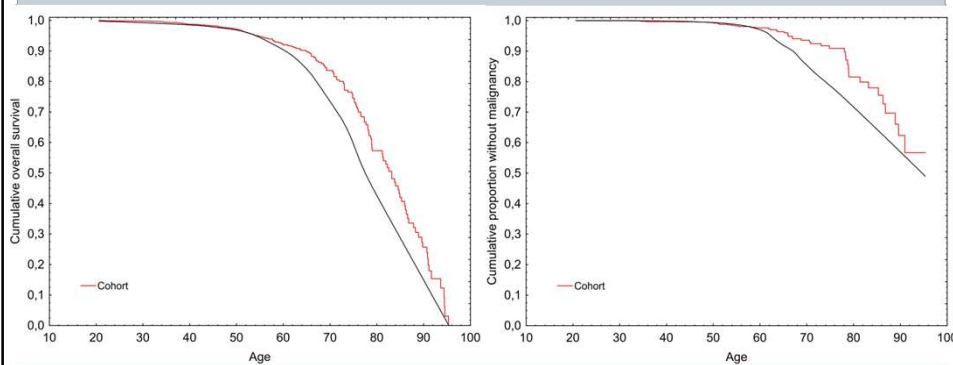


Relative Risk (Hazard Ratio [HR] and Confidence Interval) by Cumulative Exposure (mg/m<sup>3</sup> years) in Cox Proportional Hazards Regression

End-Point	n	HR	95% Conf.-Interv.	p
Death	177	1.01	0.98 - 1.04	0.558
Death with diagn.	159	1.01	0.98 - 1.04	0.524
Any cancer	49	0.99	0.93 - 1.06	0.786
Lung cancer	10	1.03	0.94 - 1.13	0.516
Obstructive respir.	3	1.12	1.02 - 1.22	0.019

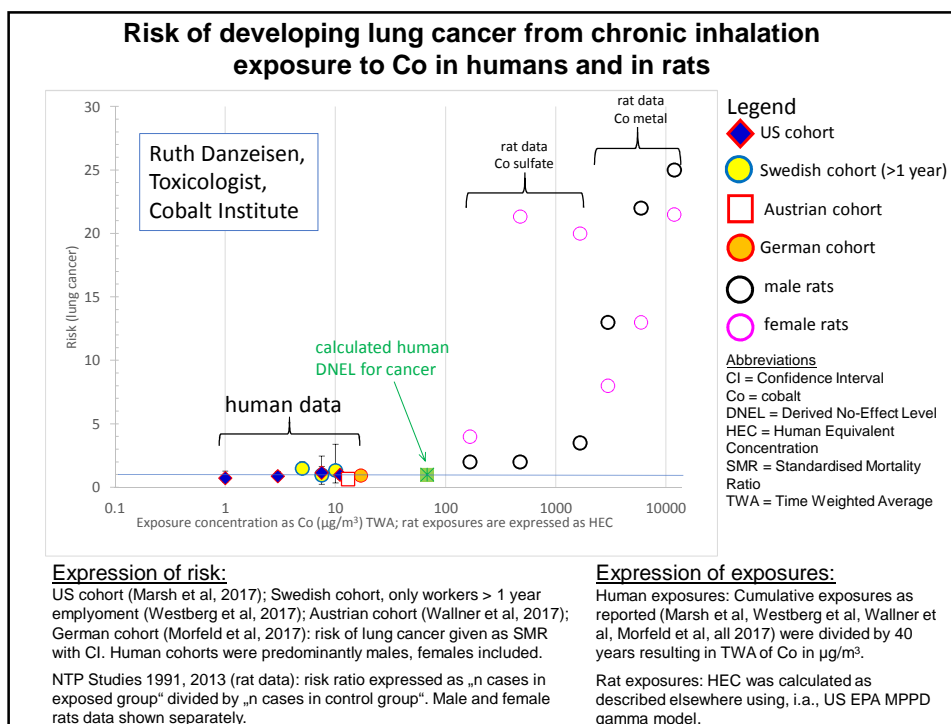
## Results II – population comparison

12



### Comparison of survival: Cohort against population of Tyrol

- In spite of (slightly) higher smoking rates
- (Slightly) better health than general population
- “Healthy workers’ effect”



## Beispiel Schweden

14

- Erhöhtes Bronchial-Ca Risiko in Subgruppe
- Kurzzeit-Beschäftigte (< 1 Jahr), 1 Firma
- Insgesamt Hohe Sterberisiken
  - Leberzirrhose, Suizid, Homizid
- Kein Effekt kumulativer Belastung gefunden
- NB:
  - DE fand (alleine) erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Todesursachen
  - AT Befunde chronischer Lungenerkrankungen nicht bestätigt

## Offene Fragen

15

- Co versus WoC+Co
- Metallstaub vor oder nach Sinterung?
- Timing der Belastung, Latenzzeiten?
  - Österreichische Resultate robust gegen diverse Annahmen
- Co als essentieller Spurenstoff
  - Vitamin B12
- Aufnahmeweg: inhalativ versus oral?

## Danke für Ihre Aufmerksamkeit

16

HANNS.MOSHAMMER@MEDUNIWIEN.AC.AT