

# **Formaldehyd - Die Geschichte einer Chemikalie**

*in Tierexperimenten, Studien beim Menschen und Risikobewertungen*

**BfR, 29. Mai 2006**

**Lutz Edler**

DKFZ - Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

- **Formaldehyd**
- **Beurteilung der IARC 2004 und 1995**
- **Einstufungen seit ca 1945**
- **Epidemiologische Studien nach 2000**
- **Wie geht es weiter?**

Google  
Pubmed

+ human carcinogen

1.07 Mio Formaldehyd  
**15**

6.16 Mio Formaldehyde  
**20 120**  
**258**

## Schätzungen zur Exposition über die Produktion

Jährliche Produktion weltweit: 21.5 Mio t

**Deutschland 1.3**    andere EU 5.8 t    USA 5.5 t    andere weltweit 8.9t  
(1984: nur 0.5)

## Berufliche Exposition von Personen

D 130 T                    andere EU 870 T    USA 2.1 Mio    andere weltweit ???

Möbel und Holz

Medizin

Textil

Folglich sind dies die wichtigsten Datenquellen für epidemiologische Studien

## Studien mit histologischer Untersuchung der Nasenschleimhaut zusammengestellt aus MAK (2000)

Betrieb	geschätzte Exposition ppm (mg/m <sup>3</sup> )	Anzahl untersuchter Mitarbeiter
<b>Leimerzeugung</b>	<b>0.05-0.5</b>	<b>70</b>
<b>5 Möbelfabriken</b>		<b>100</b>
<i>Büro-Kontrolle</i>	<i>0.09-0.17</i>	<i>36</i>
<b>2 Pressspanbetriebe</b>	<b>0.1-5.0</b>	<b>75</b>
<b>Laminierbetrieb</b>	<i>Kontrollgruppe</i>	<i>25</i>
<b>Leimherstellung</b>	<b>0.5-2.0 (und mehr)</b>	<b>37</b>
<i>Kontrollgruppe</i>		<i>37</i>
<b>Papierveredelung</b>	<b>0.02-2.0 (bis 9)</b>	<b>42</b>
<i>Kontrollgruppe</i>		<i>14</i>
<b>Technische Filze</b>	<b>1.5-5.3</b>	<b>18</b>
<i>Kontrollgruppe</i>		<i>120</i>

## **Beurteilung der IARC 2004 und 1995**

# IARC Risikobewertungen des Formaldehyds

IARC (2004) Band No 88 ( zusammen mit 2 Butoxy Substanzen)

**Humankarzinogen:** carcinogenic to humans (Group 1)

Die IARC geht dabei in ihrer Zusammenfassung „tumorweise“ und „datentypweise“ vor:

## 1. Nasopharynxkrebs (NPC)

- ausreichende epidemiologische Evidenz für Verursachung
  - neue Daten der drei großen Industriestudien
  - Daten der Einbalsamierer
  - eine neue dänische Studie
  - Fall-Kontrollstudien stehen 5:2 für Risiko
  - positive Meta-Analyse

## **2. Leukämien**

- **starke aber nicht ausreichende Evidenz**
  - neue Daten der drei großen Industriestudien  
allerdings nicht einheitlich
  - Daten der Einbalsamierer positiv
  - eine neue dänische Studie
  - Studien stehen 6:1 für Risiko
  - positive Meta-Analyse

## **3. Nasenhöhlenkrebs (NHC).**

- **eingeschränkte epidemiologische Evidenz**

## **4. Tierversuch**

- **ausreichende Evidenz für Kanzerogenität**

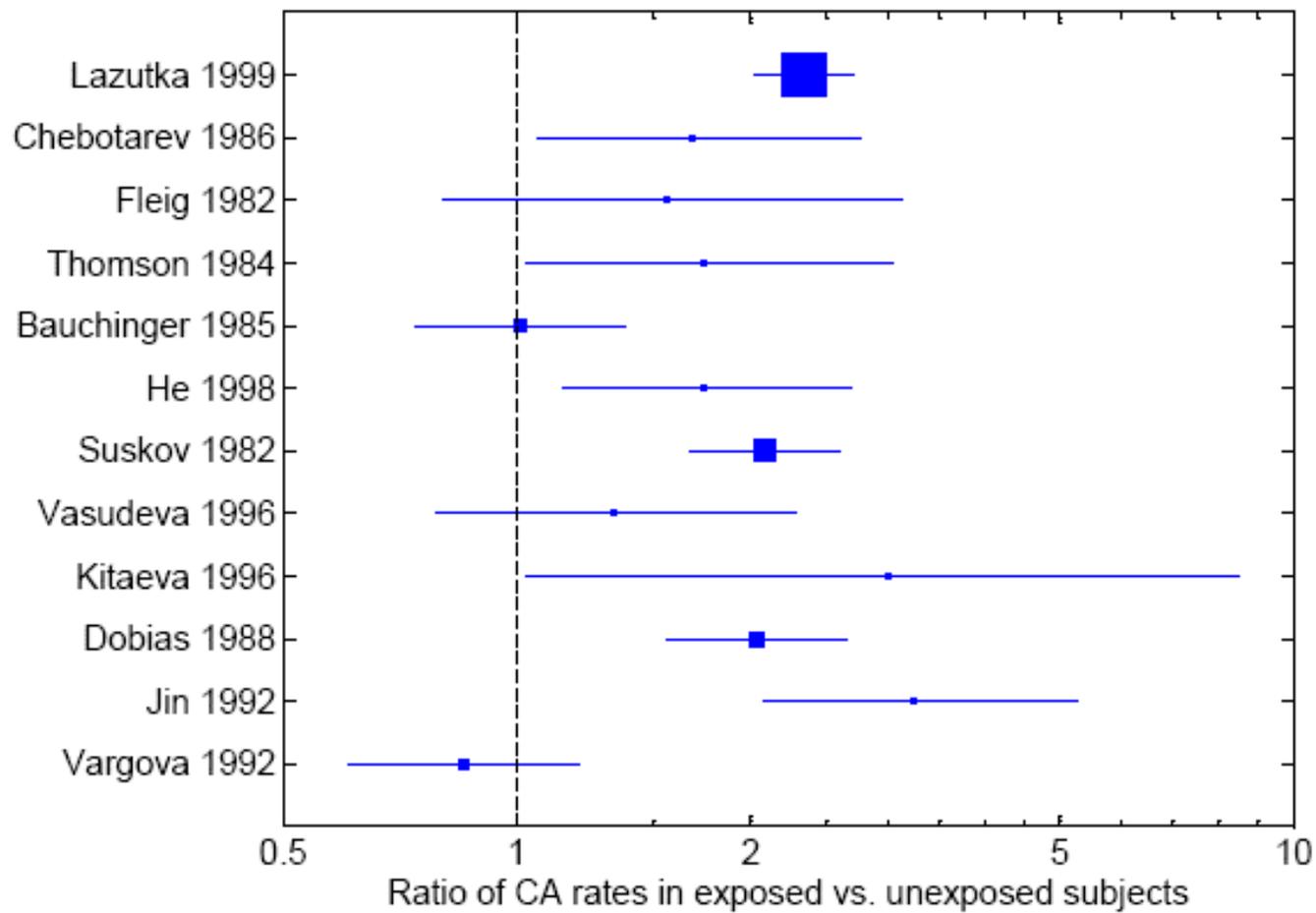
## **5. Andere Daten (Toxizität, Genotoxizität, Mechanismus)**

Reizung – Entzündung

DNA-protein cross-links

Clastogen-Schaden in Stammzellen

## Studies of chromosomal aberrations



# IARC Risikobewertungen des Formaldehyds

IARC (1995) Band No 62 (zusammen mit Holzstaub)

**wahrscheinlich kanzerogen für den Menschen (Group 2A)**

Die IARC geht dabei in ihrer Zusammenfassung „datentypweise“ vor:

## 1. Daten beim Menschen

- **eingeschränkte Evidenz**

- Kohortenstudien stehen: 2 : 4
- Fall-Kontrollstudien stehen 3 : 1
- positive Meta-Analyse
- positive Daten der Einbalsamierer und Anatomen etc

## 2. Tierexperiment

- **ausreichende Evidenz**

- Plattenepithel Ca in der Nasenhöhle
- Vormagen Papillome und Leukämien

## 3. andere Daten (Toxizität, Genotoxizität)

DNA-protein cross-links

Grundlage für eine Extrapolation auf den Menschen gegeben

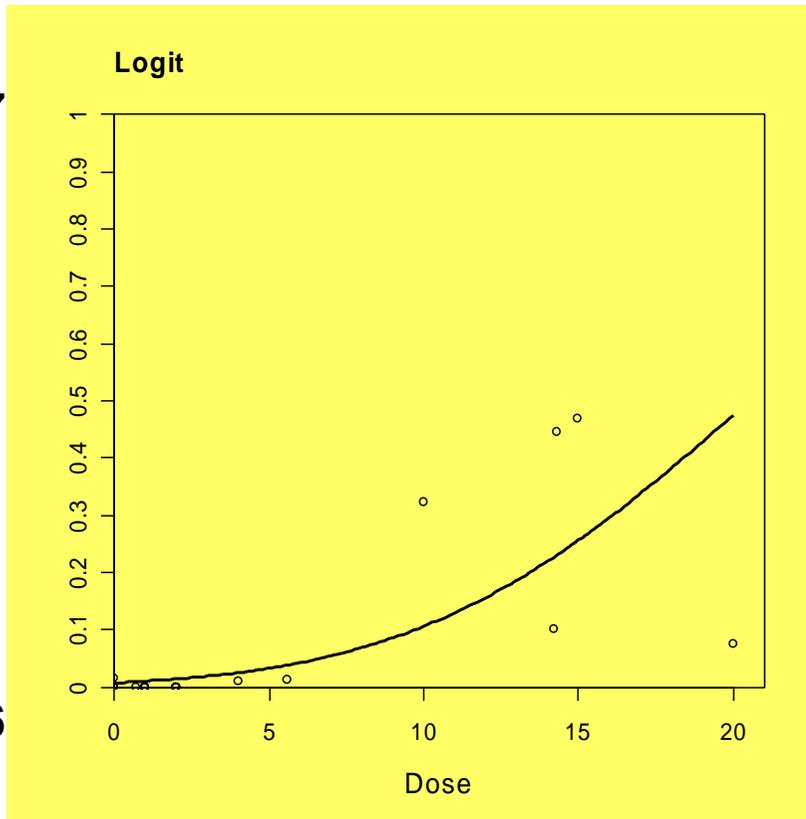
# Tierexperimente

# Tierversuch

## Tumoren /Plattenepithelkarzinome

Dosis (ppm)

0  
0  
0  
0.7  
1  
1  
1  
1  
1  
2  
2  
2  
4  
5.6  
6  
10  
10  
14.3  
14.2  
15  
20



0 /232 (K)

2 /134 (F)

0 /90 (M)

0 /90 (M)

0 /20 (W)

0 /100 (Z)

0 /25 (Wi)

0 /20 (Ra)

0 /236 (K)

0 /90 (M)

0 /36 (M)

2 /235 (K)

1 /90 (M)

2 /132 (F)

29 /90 (M)

103 /232 (K)

10 /100 (A)

69 /147 (M)

10 /132 (F)

Kerns et al. (1983) (K)

Feron et al. (1988) (F)

Monticello et al. (1996), (1991) (M)

Woutersen et al. (1987) (W)

Zwart et al. (1988) (Z)

Willmer et al. (1989) (Wi)

Rusch et al. (1983) (R)

Albert et al. (1982) (A)

--->siehe BfR Bericht  
für eine systemat Liste

Tabelle IV. Versuche mit Formaldehyd.

Nr. des Versuches	Tiergewicht in Gramm	Versuchsdauer in Stunden	Gehalt der Kastenluft an Formaldehyd pro 1 l in Milligramm	Verhalten der Katze während des Versuches	Schicksal der Katze	Sektionsergebnisse
VII	3000	3 1/2	0,26 erste 1 1/4 Std. 0,2 letzte 2 Std. 0,32	Sofort nach dem Hineinsetzen Niesen, Husten, Speichelsekretion, Respiration verlangsamt 10—12. Nach 60 Min. Eintreten vermehrter Tränensekretion. Nach 120 Min. leichte Dyspnoe. Augen fast ganze Zeit geschlossen. Bis zum Schluss des Versuches status idem.	Am Ende des Versuches scheint sich das Tier nicht besonders schlecht zu fühlen. Am folgenden Tage etwas Appetitlosigkeit, erholt sich aber bald.	
V.	1830 Das Tier war mit N VI zusammen	4	0,82 erste 2 1/2 Std. 0,83 letzte 1 1/2 Std. 0,81	Sofort dünnflüssige Speichelsekretion. Nach 15 Min. Respiration 16. Augen halb geschlossen, Ruhe. Weiter keine nennenswerten Änderungen zu konstatieren. Erst am Ende des Versuches hat sich der Zustand des Tieres verschlechtert: reichlichere Speichelsekretion, Husten.	Die ersten zwei Tage nach dem Versuche Appetitlosigkeit, leichtes Husten. Hat sich aber vollständig erholt.	
VI.	2700	8 2/3	0,82 erste 4 Std. 0,82 folgende 1 Std. 0,62, nachdem 1,0	Sofort enorme Speichelsekretion, Niesen. Nach 15 Min. Respiration 20—24. Unruhe. Nach 35 Min. Respiration ca. 40, stofsweise. Mund halb aufgesperrt, Zunge ausgestreckt, Husten. Am Ende dieser Zeit vorübergehende aber lebhaftere Unruhe. Nach 75 Min. Speichelsekretion spärlicher, Respiration 27, unregelmäßig, durch Husten unterbrochen. Nach 100 Min. Respiration 34. Maulaufsperrn. Augen meistens geschlossen. Nach 140 Min. Respiration 22 unregelmäßig. Nach 180 Min. sitzt ganz ruhig. Nach 420 Min. geringes Tränen.	Die ersten zwei Tage nach dem Versuche scheint das Befinden des Tieres nicht besonders schlecht. Dann trat Verschlechterung ein, am 6. Tag der Tod.	Merkwürdigerweise scheint das Tier (der Mund war voll Kot) etwas Kot gefressen zu haben. Die Nasengänge eiterfrei. Etwas hyperämisch. Auf dem Gaumen etwas Eiter, Lungen stark hyperämisch, ödematös. Beim Schneiden tritt blutige und zum Teil eiterige Flüssigkeit hervor. Der Eiter stammt aus den kleinen Bronchen. Trachea enthält viel Eiter.

0.26 mg/liter  
0.82  
2.01  
6.33  
9.63

316

Über einige praktisch wichtige Aldehyde.

## **Studien beim Menschen**

# Die wichtigen Studien beim Menschen: prospektive Kohorten

## Hauptmann 2004, 2003

Blair 1990, 1990  
Blair 1989  
Stewart 1987  
Blair 1986  
Stewart 1986  
  
Stewart 1981

## Pinkerton 2004

Stayner 1988  
Stayner 1985

## Coggon 2003

Coggon 1984  
Acheson 1984  
Gardner 1983

## Mechanismus: DPX

Quievryn 2000  
Heck 1999  
Merk 1998  
  
Casanova 1997  
Heck 1990  
Casanova 1989, 1991  
  
Heck 1985  
Casanova-Schmitz 1983, 1984  
Heck 1982

## Mechanistische Modelle

Conolly 2004, 2003  
Gaylor 2004  
Schlosser 2003, BMD  
Connolly 2002, 2000  
Kimbell 2001  
  
Subramaniam 1998  
Kimbell 1997  
Cohen-Hubat 1997  
Kimbell 1993  
  
Cohn 1981

# Problemzone Dosis / Konzentration der Belastung

**vier verschiedene Expositionsvariablen**

**A: mittlere Intensität TWA (time weighted average)**

**B: Spitzendosiskategorie**

**C: kumulative Dosis**

**D: Expositionsdauer**

**mittlere Intensität in 4 Klassen eingeteilt (ppm)**

**< 0.1**

**0.1 – 0.4**

**0.5 – 1.0**

**≥ 1.0**

**Referenzgruppe**

**Spitzenexposition (> 15 min) in 4 Klassen unterteilt (ppm):**

**keine**

**0.1-1.9**

**2.0-3.9**

**≥ 4**

**Referenzgruppe**

# Die wichtigen Studien beim Menschen: Fall-Kontroll

siehe BfR Bericht

**1934 Formalinvergiftung**  
**Inst f. gerichtl und sozial Medizin, Univ. Kiel**  
**Dtsch. Z. Gesamte Gerichtl Medizin 23, 7018**

*12 Unglücksfälle durch Formalin.*

1. Klüber 1900, ♂, 47 Jahre, trank verdünnte Lösung, *geheilt* nach 2 Tagen. *Klinisch*: Tiefe Bewußtlosigkeit, beschleunigte Atmung, Kopfschmerz, Urin-E. 0, Ameisensäure +.
2. Zorn 1900, ♂, 44 Jahre, trank 15 ccm einer konzentrierten Lösung, die er mit Hoffmannstropfen verwechselt hatte. *Geheilt*. *Klinisch*: Schwindel, Angstgefühl, Atmung 44, Puls 126, Anurie 24 Stunden, Urin-E. +.
3. Gerlach 1902, ♀, 21 Jahre, trank 60—70 ccm einer 35 proz. Formalinlösung. *Geheilt* nach 2 Tagen. *Klinisch*: Bewußtlosigkeit 15 Stunden, Urin-E. +, Ameisensäure +. In den Stühlen viel Schleim, kein Blut.
4. Klüber 1906, ♂, 47 Jahre, trank *unbekannte Menge* Formalin, *geheilt*. *Klinisch*: Wie Alkoholrausch. Anurie 24 Stunden, dann Ameisensäure.
5. Hoyt 1910, ♂, trank 100 ccm einer 40 proz. Formalinlösung, die er im Restaurant mit Sodawasser verwechselte. *Heilung* nach 10 Tagen. *Klinisch*: Bewußtseinstrübung, Krämpfe. Sogleich nach 1 Minute erfolgreiche Magenspülung durch zufällig anwesenden Arzt.
6. Humpstone und Lintz 1909, ♀, bekam einen *großen Einlauf* einer 12,5 proz. Formalinlösung. *Besserung* nach 14 Tagen. *Klinisch*: Schmerzen, Störungen der Herztätigkeit und Atmung, Erbrechen, hämorrhagische Nephritis.
7. Kaiser und Schiller, ♂, 62 Jahre, trank *unbekannte Menge Drokolin*, welches ihm als Branntwein vom Wirt vorgesetzt wurde, der zugleich Schlachter war. *Geheilt*, bekam 30 % Rente durch Haftpflicht. *Klinisch*: Brennen im Halse und Magenbeschwerden bis 2½ Monate. Verschlimmerung eines chronischen Magenkatarrhs.

## 1934 Formalinvergiftung

Inst f. gerichtl und sozial Medizin, Univ. Kiel

Dtsch. Z. Gesamte Gerichtl Medizin 23, 7018

8. *Moorhead* 1912, ♂, 30 Jahre, trank 90 ccm einer 4proz. Formalinlösung, die er für Whisky hielt. *Geheilt*. *Klinisch*: Bewußtlosigkeit, erschwerte Atmung, Magenspülung nach 5 Minuten. Sofort Eintritt des Bewußtseins. *Tod* nach 4 Wochen an Appendicitis und Sepsis. *Pathologisch-anatomisch*: Sehr starke Korrosionen an Speiseröhre und Magen, besonders am Pylorus. Keine Entzündung.

9. *Lange* 1913, ♂, 34 Jahre, trank *unbekannte Menge konzentriertes Formalin*. Verwechslung durch einen Arbeiter, der einen Schluck aus der Flasche nahm. *Tod* nach etwa 10 Minuten. *Klinisch*: Heftige Leibscherzen. *Pathologisch-anatomisch*: Speiseröhre stark gefaltet, Magen wie gegerbt, schmutzig graubraun, ohne jede Ätzung. *Mikroskopisch*: Starke Hyperämie, Blut sehr gut fixiert. Epithel sehr gut erhalten. Normale Verteilung des Protoplasmas, Kerne gut gefärbt, Drüsenepithel ebenso. Submucosa und Muskelschicht durchaus normal. Reichtum an eosinophilen Zellen, besonders in der Nähe der größeren Mucosagefäße.

10. *Ely* 1910, ♂, 3 Jahre, trank *unbekannte Menge* einer 40proz. Formalinlösung. *Tod* nach 23 Stunden. *Klinisch*: Husten, Würgen, erschwerte Atmung, laryngeale Beengung. *Pathologisch-anatomisch*: Verdickung der Mucosa und Submucosa von Epiglottis, Larynx und Trachea mit oberflächlicher Nekrose und tiefer Infiltration. Übrige Organe o. B.

## **Einstufungen seit 1945**

# Grezwerte (TLV) für Formaldehyd 1945 – 1990 in den USA

1942		erste OELs generell für Stoffe in der Atemluft	
1944	ASA Wert	MAC	=10 ppm Reizung Haut, Schleimhaut
1948	ACGIH	TLV-TWA	= 5ppm Reizung Auge, Haut, Atemwege
1963	„	TLV-CV	= 5 ppm ebenso
1972	„	TLV-CV	= 2 ppm zus. Geruch, Geschmack, Schlaf
1985	„	TLV-TWA	= 1 ppm (<15 min 2 ppm) Auge, Nase Tierversuch von Kerns (1983)
1989	„	TLV-CV	= 0.3 ppm Auge, Atemwege erweiterte Expositionsdaten <i>reduce to the lowest possible level</i>
1992	„	TLV-CV	= 0.2 ppm

---

OEL	=	occupational exposure limit d.h. unser MAK Wert
TWA	=	time weighted average
TLV	=	threshold limit value
CV	=	ceiling value
MAC	=	maximum allowable concentration

**ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists**

**suspected  
carcinogen**

## Wer hat sich seit 1980 mit Formaldehyd Risikobeurteilung befasst?

WHO –IARC:	1982	<b>1995</b>			<b>2004</b>
WHO – IPCS:	1989	2000			2002
CIIT	-	1999			
US EPA	1985	1987	1990	und viele mehr (unübersichtlich)	
US OSHA	1985	1989			2004
US NIOSH	1981	-			
US NRC of NAS	1981	-			
ATSDR	-	1999			
ACHIH TLV	1983	1989	1992		
Health Canada	-	1998			2000
ECETOC	-		1995		
RIVM	1992				
<b>MAK</b>	<b>1971</b>	<b>1979</b>	<b>1987</b>	<b>1992</b>	<b>2000</b>
		1 ppm	0.5	0.5	0.3 ppm
<b>BGA</b>	<b>1977</b>	<b>1984</b>	<b>1992</b>		<b>2005</b>
	0.1 Innenraumluft Richtwert				
<b>UBA</b>					<b>2003</b>

## Panel der US Industrial Health Foundation (1995)

Paustenbach et al. 1997: J Toxicol Environ Health

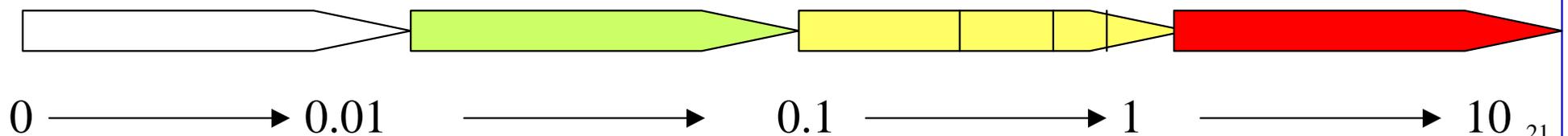
Aufgabe: Beruflicher Grenzwert der Exposition, der eine Reizung verhindert

- Auge: über 1 ppm Reizung
- Auge, Nase, Rachen: über 2-3 ppm mäßig bis schwere Reizung
- Auge in 5 – 25% der Fälle 0.5 – 1ppm nach 15 min – 6 h
- unter 0.5 ppm (8 Std Mittelwert): keine Reizung in 80%
- unter 0.3 ppm: keine Reizung wenn 4-h Std exponiert

→ **24 Stunden unter 0.1 ppm keine Reizung**

→ **Auge ist empfindlicher als Nase**

Annahme: Krebsrisiko ist vernachlässigbar bei Luftkonzentrationen, die niedriger sind als solche, die keine Reizung hervorrufen.



## Wer hat sich mit Formaldehyd befasst? z.B. WHO IPCS 2002

IPCS Internatl Programme on Chenical Safety of UNEP, ILO, WHO

in vitro:

**Genotoxizität**

Tierexperiment:

kanzerogen bei Inhalation, 5 Studien bei der Ratte

Mechanismus:

DNA-PROTEIN CROSS-LINKS

Epidemiologische Studien:

17 Fall-Kontroll Populationen davon 5 positiv

14 Kohorten davon 10 positiv

\* viele wurden mehrfach ausgewertet

\* in 2002 i.w. auf Nase und Lunge beschränkt

„available evidence for (these) tumors at sites other than the respiratory tract does not (therefore) fulfil traditional criteria for causality“

## Wer hat sich mit Formaldehyd befasst? EPA, derzeit auf IRIS 2004

B1-Klasse:

**wahrscheinliches Humankanzerogen**

limited Evidenz beim Menschen

9 Studien mit sign. Assoziation

sufficient Evidenz beim Tier

PlattenepithelCA in Nase bei Maus und Ratte

supporting data: Gentoxizität, strukturelle Ähnlichkeit  
mit anderen Aldehyd Kanzerogenen

Reference Dose for Chronic Oral Exposure: 0.2 ppm

Reference Concentration for Chronic Inhalation: n.a.

Unit Risk:  $0.15 \times 10^{-6}$  pro  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Risk  $1 \times 10^{-6}$  pro  $0.08 \mu\text{g}/\text{m}^3$

CIIT Studie von 1999 schätzt bei Exposition von  $0.3 \text{ ppm} \times 8 \text{ h} \times 40 \text{ Jahre}$   
zusätzliches Krebsrisiko

$0.0013 \times 10^{-6}$  für Nichtraucher

$0.038 \times 10^{-6}$  für Raucher

# Beurteilung der MAK Kommission

**2000**

## **Der MAK-Wert des Formaldehyd wurde im Jahr 2000**

**auf  $0.3 \text{ ml/m}^3 = 0.3 \text{ ppm}$  festgelegt**

also gegenüber dem Jahr 1987 von 0.5 auf 0.3 ppm erniedrigt.

der Wert von 0.3 ppm stammt i.w. aus Paustenbach et al. (1997)

mit Einstufung in

**Kanzerogenitätskategorie 4 in Abschnitt III**

gegenüber Kanzerogenitätskategorie 3 in Abschnitt III B von 1987

Verdachtskategorie wegen unklarer Mutagenität

**Formaldehyd hat toxische (lokal reizende, akute, chronische) und genotoxische Eigenschaften.**

**Studien an Probanden ergaben folgende Schwellenkonzentrationen:**

<b>für Geruchswahrnehmung</b>	<b>0.5 ppm</b>
<b>für Augenirritationen</b>	<b>0.5-1.0 ppm</b>
<b>für Nasen- und Rachenirritationen</b>	<b>1.0 ppm</b>



**Grenzwerte der MAK (ppm) :**

<b>eitrige Rhinitis</b>	<b>1-2</b>
<b>Nasenschleimhautläsion</b>	<b>1-2</b>
<b>regenerative Hyperplasie</b>	<b>bis 6</b>
<b>einfache Plattenepithelmetaplasie</b>	<b>bis 6</b>
<b>dysplastische Metaplasie</b>	<b>&gt; 6</b>
<b>Veränderung der Riechschleimhaut</b>	<b>ca. 20</b>
<b>Veränderung des Larynxepithels</b>	<b>ca. 20</b>



**Nach MAK (2000) ist**



- (i) „bis 2 ppm die ohnehin niedrige Proliferationsrate des intakten respiratorischen Nasenepithels im Mittel eher erniedrigt“;**
- (ii) ab 3 ppm eine konzentrationsabhängige erhöhte Zellproliferationsrate**
- (iii) ab 6 ppm ein "deutlich überproportionaler Anstieg der Zellproliferation im Nasenepithel und der Inzidenz der Nasentumoren"**

## **Epidemiologische Studien nach 2000**

**IARC (2004):**

**die US Industrie Kohorte von Hauptmann et al. (2004, 2003)**

**die US Kohorte von Pinkerton et al. (2004)**

**die UK Kohorte von Coggon et al. (2003)**

Table 1  
Principal features of the studies reviewed\*

	Hauptmann		Pinkerton		Coggon	
	NCI		NIOSH		MRC	
	Original	Current	Original	Current	Original	Current
Year published	1986	2003	1988	2004	1984	2003
Cohort size	26561	25619	11029	11039	7680	14014
Unexposed		3201			25%	Same
Exposed		22418			75%	Same
% Male		88		18	100	100
Employment						
First year	<1946	<1946	1955	1955	<1946	1937
Last year	1979	1994	1982	1988	1981	2000
Average duration (years)			6	33	?	?
Follow-up						
First year	1960	1960			1941	1941
Last year	1979	1994	1982	1998	1981	2000
Average duration (years)	22	34	17	32	?	?
% Complete	95	97	96	98	98	99
Exposure Level**	0.5	0.5	0.15	0.15	>2.0	>2.0
Deaths***						
All cause, obs.	3268	7659	635	2206	1619	5185
SMR (CI)	0.95 (0.92–0.98)	0.95 (0.93–0.97)	0.80 (0.74–0.86)	0.92 (0.88–0.96)	0.87 (0.83–0.91)	1.04 (1.02–1.07)
All cancer, obs.	651	1916	193	608	455	1511
SMR (CI)	0.96 (0.89–1.04)	0.90 (0.86–0.94)	0.86 (0.74–0.98)	0.89 (0.82–0.97)	0.97 (0.88–1.07)	1.10 (1.04–1.16)
All leukemia obs.	21	65	9	24	No data	31
SMR (CI)	0.78 (0.48–1.19)	0.85 (0.67–1.09)	1.14 (0.52–2.17)	1.09 (0.70–1.62)	—	0.91 (0.62–1.29)
Myeloid leukemia obs.	—	28	—	15	—	—
SMR (CI)	—	0.84 (0.56–1.22)	—	1.44 (0.80–2.37)	—	—

\* In some instances, figures estimated by present authors.

\*\* Estimated average intensity (ppm).

\*\*\* Data for all exposed subjects.

## **Einschätzung**

**Die vorliegenden Studien, insbesondere die neueren Studien H03, H04, P04 und C03, liefern wichtige und valide Daten.**

**Diese neuen Daten erlauben Aussagen zum Vorliegen von Konzentrationswirkungsbeziehung für den Menschen.**

**Eine quantitative Konzentrationswirkungsbeziehung für den Menschen ist jedoch nur sehr begrenzt möglich.**

## Wie geht es weiter?

### Update of mortality in NCI cohort 1995–2003 (in progress)

Cause of death	Number of deaths		Total
	Before 1995 (observed)	1995–2003 (projected*)	
HLP	178	144	322
Leukemia	69	49	118
Myeloid leukemia	30	21	51
NPC	9	1	10

\* Projected using U.S. mortality rates

### Case-control study of embalmers (in progress)

- 170 embalmers who died from hematolymphopoietic malignancies & 260 controls
- detailed interviews of (multiple) next of kin & co-workers
- exposure estimation model
- first study with quantitative exposure assessment
- can leukemia link be attributed to formaldehyde?

Table 1  
Principal features of the studies reviewed\*

	Hauptmann		Pinkerton		Coggon	
	Original	Current	Original	Current	Original	Current
Year published	1986	2003	1988	2004	1984	2003
Cohort size	26561	25619	11029	11039	7680	14014
Unexposed		3201			25%	Same

	untersucht	verstorben
Hauptmann et al. (2003, 2004)	n = 25 619	7 659 29.9%
Pinkerton et al. (2004)	n = 11 039	2 206 20.0%
Coggon et al. (2003)	n = 14 014	5 185 37.0%

	Hauptmann	Pinkerton	Coggon
% Complete	95	97	90
Exposure Level**	0.5	0.5	0.15
Deaths***			
All cause, obs.	3268	7659	635
SMR (CI)	0.95 (0.92–0.98)	0.95 (0.93–0.97)	0.80 (0.74–0.86)
All cancer, obs.	651	1916	193
SMR (CI)	0.96 (0.89–1.04)	0.90 (0.86–0.94)	0.86 (0.74–0.98)
All leukemia obs.	21	65	9
SMR (CI)	0.78 (0.48–1.19)	0.85 (0.67–1.09)	1.14 (0.52–2.17)
Myeloid leukemia obs.	—	28	—
SMR (CI)	—	0.84 (0.56–1.22)	—

\* In some instances, figures estimated by present authors.

\*\* Estimated average intensity (ppm).

\*\*\* Data for all exposed subjects.

ENDE