

Kræft & mineraluld

Hvorfor Rockwool ikke har ret, når de hævder at mineraluld er frikendt for at være kræftfremkaldende.



Fibergruppen; Aktionsgruppen Arbejdere/Akademikere 2002.

Mineraluld *kan* være kræftfremkaldende

Sidste år udsendte Danmarks største producent af mineraluld, Rockwool, en flot flerfarvet pjece til kunder, fagforeninger og andre, der arbejder med produktet. Budskabet på forsiden kunne ikke misforstås: en stor balle Rockwool og teksten ”Frikendt!”

Hvis Rockwools ord stod til troende, og det var slået videnskabeligt fast, at man ikke risikerer at få lungekræft af at arbejde med mineraluld, var vi mange, der havde åndet lettet op. Det var et budskab, som alle, der bekymrer sig om arbejdsmiljøet, ville hilse med glæde.

Desværre er det *ikke* et korrekt budskab, som Rockwool bruger sine mange marketings-kroner på at udbrede.

Denne pjece handler om den fortsatte berettigede mistanke om kræftfremkaldende egenskaber ved mineraluld.

Der er ikke skudsikker dokumentation for øget kræftisiko ved arbejde med mineraluld, men der er lige så lidt dokumentation for, at mineraluldsfibre ikke giver øget kræftisiko. Om arbejde med mineraluld faktisk er medvirkende årsag til, at de, der arbejder med isolering i byggebranchen, får anerkendt langt flere lungesygdomme som arbejdsskader end andre, diskuterer forskerne stadig.

Men der er tale om andet og mere end en videnskabelig diskussion. Det er i lige så høj grad en *magtkamp* mellem en uhyre kapitalstærk industri på den ene side og på den anden side fagbevægelsen og andre, som forsøger at beskytte arbejdere og andre brugere.

Og det er et spørgsmål om *holdning*: skal tusinder af mennesker blive ved med at arbejde med mineraluld og løbe risikoen for at få kræft, eller skal vi tage udgangspunkt i forsigtighedsprincippet, aftrappe anvendelsen af materialet og prioritere udviklingen og anvendelsen af andre mindre farlige isoleringsmaterialer?

Pjecen består af fire dele

1. Mineraluld og kræft; et notat af Palle Bisgaard, Flemming Hansen, Janne Hansen, Jesper Holm, Kim Nielsen, Michael Voss (medlemmer af AAA's fibergruppe).

Notatet gennemgår forløbet omkring den revurdering af mineraluld, som WHO's kræftforskningsafdeling, International Agency on Research in Cancer (IARC) gennemførte sidste år. Det er denne revurdering, som Rockwool fejlagtigt bruger til sit frikendelses-reklamefif.

2. Åbent brev til Gro Harlem Brundtland; Generaldirektør WHO's Kræftforskningscenter, International Agency for Cancer research (IARC) angående WHO's vejledning om fuld åbenhed om potentielle konflikter ved partsinteressers deltagelse i WHO's ekspertpaneler.

Det åbne brev er underskrevet af 32 medicinske eksperter, herunder to tidligere chefer i IARC. Brevet rejser samme tvivl om IARC reelle uafhængighed af de industribrancher, hvis materialer og produkter de skal undersøge, som notatet ovenfor om IARC-revurderingen af mineraluld fremfører. Baseret på konkrete eksempler anklager de 32 forskere IARC/WHO for "kapitulation over for virksomhedernes indflydelse".

3. Åbent brev til Dr. Paul Kleihues, direktør for WHO's Kræftforskningscenter, International Agency for Cancer research (IARC). Om bekymring for økonomiske partsinteresser i WHO's arbejdsgruppe om styren.

Dette åbne brev er underskrevet af af Jennifer Beth Sass og Linda Greer fra Natural Resource Defense Council, USA, en professionel miljøorganisation med ca. 200 ansatte. (www.nrdc.org)

4. Lungekræft blandt ansatte i mineraluldsindustrien; en gennemgang og vurdering af forskningsrapporten, "A case-control study of lung cancer among European rock and slag wool production workers" (IARC Internal Report No. 00/004, Lyon, December 2000); af Eva Støttrup Hansen, læge, lektor.

Gennemgangen konkluderer, at den epidemiologiske undersøgelse, som dannede grundlaget for IARC's revurdering af mineralulds kræftfremkaldende egenskaber, er "...uden informationsværdi hvad angår spørgsmålet om MMVF (den tekniske betegnelse for mineraluldsfibre)-udsættelsens eventuelle bidrag til lungecancer-risikoen blandt produktionsarbejderne."

September 2002, fibergruppen i Aktionsgruppen Arbejdere Akademikere.

1. Mineraluld og kræft

Notat, 22. august 2002, 2. udgave.

WHO mener ikke længere, at mineraluld "muligvis er kræftfremkaldende", men verdenssundhedsorganisationen har *ikke frikendt* mineraluld.

Af Palle Bisgaard, Flemming Hansen, Janne Hansen, Jesper Holm, Kim Nielsen og Michael Voss (medlemmer af AAA's fibergruppe)

1. Efter en revurdering i oktober 2001 i International Agency on Research in Cancer (IARC), der er en underafdeling af verdenssundhedsorganisationen WHO, er mineraluld ikke længere "muligvis kræftfremkaldende for mennesker".

På den baggrund er det lykkedes mineraluldsproducenten Rockwool via medierne at udbrede det indtryk, at mineraluld er *frikendt* for kræftmistanken. Det er ikke korrekt.

For det første besluttede den videnskabelige IARC-gruppe *ikke* at klassificere mineraluld som ikke-kræftfremkaldende.

For det andet er beslutningen om at ændre klassificeringen af mineraluld truffet på grundlag af undersøgelse, som en dansk ekspert kalder "uden informationsværdi".

For det tredje er beslutningen truffet af en videnskabelig arbejdsgruppe, hvor mindst én deltager er ansat i mineraluldsindustrien, og den blev truffet på et møde, hvor den officielle observatørgruppe var spækket med personer tilknyttet industrien, men rensat for repræsentanter for "brugere", dvs. fagbevægelsen eller forbrugerorganisationer.

For det fjerde er den omtalte undersøgelse finansieret af mineraluldsindustrien.

Alle disse forhold tilsammen indebærer, at revurderingen ikke bør få konsekvenser for de eksisterende danske regler, der skal beskytte arbejdere og andre brugere mod sundhedsrisici ved arbejde med mineraluld. Tværtimod bør mineraluld erstattes af mindre sundhedsskadelige produkter.

2. I 70'erne bredte mistanken om, at mineraluld er kræftfremkaldende, sig. Dette skete bl.a. på baggrund af erfaringerne med et andet fiberprodukt: asbest.

Det fik mineraluldsindustrien til at iværksætte en undersøgelse af 22.000 arbejdere i mineraluldsindustrien i forskellige lande (en epidemiologisk undersøgelse). Man sammenlignede kræfthyppigheden hos disse med kræfthyppigheden i resten af befolkningen.

Resultatet blev offentliggjort i 1987 og viste en overhyppighed af kræft på mellem 30% og 50%. Samtidig viste dyreforsøg, at der var en kræftisiko ved mineraluldsfibre.

Dette betød, at IARC/WHO placerede mineraluld i gruppe 2B, som betyder "muligvis kræftfremkaldende for mennesker"*

I lighed med andre lande og i lighed med behandlingen af andre stoffer blev mineraluld derfor placeret på den danske kræftliste i 1988.

3. Derefter besluttede mineraluldsindustrien at gennemføre en opfølgingsundersøgelse, hvor man havde rensat kræfttilfældene for folk, der også havde været udsat for asbest. Resultatet, som blev offentliggjort i 1997, var stadig det samme. I samme periode blev der foretaget tilsvarende undersøgelser i USA, som viste de samme resultater.

4. Mineraluldsindustrien gav ikke op, men satte endnu en undersøgelse igang. Den adskilte sig fra de første på to måder. Dels rensede den kræfttallene for ”rygning” og ”anden erhvervsmæssig udsættelse”. Dels sammenlignede man ikke mineraluldsarbejdere med resten af befolkningen. I stedet for sammenlignede man mineraluldsarbejdere med kræft og uden – en såkaldt case-control undersøgelse i en kohorte.

Også i USA gennemførte man en undersøgelse med den ændrede metode.

Begge undersøgelser, der blev offentliggjort i slutningen af 2000, konkluderede, at der var ingen sammenhæng mellem udsættelse for mineraluld og kræftforekomst.

5. I oktober i år mødtes en videnskabelig arbejdsgruppe under IARC for at revurdere klassifikationen af mineraluld.

Efter det regelsæt, der eksisterer for IARC's vurderinger, placerede arbejdsgruppen dels de eksperimentelle forsøg med dyr og mineraluldsfibre og dels undersøgelser om kræftfremkomsten hos mennesker (epidemiologiske undersøgelser) i en af fire kategorier:

- a) tilstrækkelig dokumentation for kræftfremkaldende effekt;
- b) begrænset dokumentation;
- c) utilstrækkeligt dokumentation; og
- d) dokumentation for, at det ikke er kræftfremkaldende.

IARC-gruppen vurderede, at de eksisterende *dyreforsøg* viste ”begrænset dokumentation for kræftfremkaldende effekt”.

Gruppen vurderede, at de eksisterende undersøgelser af *mennesker* viste ”utilstrækkelig dokumentation for kræftfremkaldende effekt.”

De faste regler for IARC-vurderinger fastlægger, at denne kombination fører til, at stoffet placeres i gruppe 3: ”Ikke muligt at klassificere ud fra dets kræftfremkaldende egenskaber i forhold til mennesker”.

Det er værd at bemærke, at hvis bare IARC-gruppen havde vurderet undersøgelse af mineraluldsarbejdere til at vise ”begrænset dokumentation for kræftfremkaldende effekt”, så havde konsekvensen været, at man måtte fastholde mineraluldklassificeringen som Gruppe 2B: muligvis kræftfremkaldende for mennesker.

6. Vores påstand er, at en seriøs og kritisk vurdering af den seneste version af den europæiske undersøgelse af mineraluldsarbejdere burde føre til, at IARC-gruppen afviste den som grundlag for revurderingen. I stedet burde IARC-gruppen have henholdt sig til de hidtidige resultater, senest fra 1997.

Havde gruppen set bort fra denne seneste europæiske epidemiologiske undersøgelse, havde den intet *nyt* materiale haft om stenuld. På den baggrund ville det – ud fra IARC's eget regelsæt – være mærkværdigt at ændre på klassificeringen. Stenuld ville i så fald sandsynligvis fortsat have været klassificeret som ”muligvis kræftfremkaldende for mennesker”.

7. I september 2001 fremlagde læge og forsker Eva Støttrup Hansen en gennemgang af den nyeste europæiske epidemiologiske undersøgelse.

Eva Støttrup Hansen fremhævede flere helt uforklarlige og usandsynlige delresultater i undersøgelsen. F.eks. kan den ikke påvise nogen sammenhæng mellem udsættelse for asbest og lungekræft, selv om en stor del af undersøgelsesgruppen har været udsat for asbest, og selv om den særlige kræftform mesotheliom, som kun kan forårsages af asbest, optræder i gruppen.

Taget man undersøgelsens tal for pålydende, skulle det også være kræft-forebyggende at arbejde med mineraluld i Tyskland, men ikke i tre andre europæiske lande.

Men først og fremmest påpegede Eva Støttrup Hansen en stribe *metodiske* fejl, som alle trækker i den retning, at de vil fore til et resultat, der *undervurderer* sammenhængen mellem udsættelse for mineraluld og forekomst af kræft.

Derudover påpegede Eva Støttrup Hansen et usædvanligt stort antal sammenlægningsfejl og uforklarligt modstridende tal i undersøgelsens talmateriale; et forhold, der tyder på, at arbejdet ikke er gennemført på en betryggende måde.

På baggrund af sin kritiske gennemgang konkluderer Eva Støttrup Hansen: "Undersøgelsens ejendommelige resultater afspejler primært det anvendte design, samt karakteren af de anvendte data. Undersøgelsen er derimod *uden informationsværdi* hvad angår spørgsmålet om MMVF(**)-udsættelsens eventuelle bidrag til lungecancer-risikoen blandt produktionsarbejderne. (vor fremhævelse – PB m.fl.)"

Både de danske og udenlandske forskere bag undersøgelsen fik kritikken forelagt i begyndelsen af oktober 2001, men endnu har ingen svaret eller på anden måde forsøgt at tilbagevise kritikken. Kræftens Bekæmpelse, der står for den danske del af undersøgelsen, har til pressen udtalt, at man fastholder undersøgelsens konklusion.

8. Ud over de kritikpunkter, som Eva Støttrup Hansen anfører, skal det bemærkes, at kontrolpersonerne i den seneste version af den europæiske undersøgelse er hentet blandt andre ansatte på mineraluldsfabrikkerne: særlige dele af produktionen, lager, kontor, kantine. I undersøgelsen har man taget som udgangspunkt, at disse ikke har været udsat for mineraluldsfibre.

Dette er en problematisk og ikke-bevist antagelse og dermed en yderligere fejlkilde.

9. I dagene 9.-16. oktober afholdt den videnskabelige arbejdsgruppe under IARC møde i Lyon, Frankrig.

Der er ingen tvivl om, at gruppen bestod af nogle af de dygtigste videnskabsfolk på området. Ikke desto mindre kan der sættes spørgsmålstegn ved, hvor uvildig gruppen var i forhold til opgaven at vurdere kræfttrisikoen ved mineraluld.

For det første deltog Dr. Tom W. Hesterberg, der er ansat i John Manville Corporation, USA, i gruppen. Manville Co. er en af verdens største mineraluldsproducenter. Hesterbergs deltagelse er helt i overensstemmelse med IARC's retningslinjer, der kun understreger, at Hesterberg ikke må "repræsentere" sin arbejdsgiver. Det må vi jo så håbe, at han huskede.

Blandt de øvrige videnskabsfolk havde ingen direkte ansættelse i industrien. Før mødet har de efter faste IARC/WHO-regler udfyldt et skema, hvor de har redegjort for eventuelle indirekte forbindelser eller økonomisk afhængighed af branchen. Men disse skemaer og oplysningerne i dem bliver ikke offentliggjort.

Ved en søgning på internettet efter artikler, som de "uafhængige" videnskabsfolk har publiceret i anerkendte videnskabelige tidsskrifter, finder man, at flere undersøgelser, projekter mm. er direkte sponsoreret f.eks. af NAIMA, den nordamerikanske producentorganisation. Og en række af forskerne har publiceret artikler sammen med folk, der er direkte eller indirekte ansat af industrien.

Folk med kendskab til denne del af den videnskabelige verden har konstateret, at flere af deltagerne hører til de videnskabsfolk, der altid forsvarer industrien og dens produkter, og at der var langt flere deltagere, som på forhånd ikke vurderede mineraluld som kræftfremkaldende, end der var deltagere, der som udgangspunkt mente, at der var en risiko.

For det andet deltog en observatørgruppe, der havde mulighed for at deltage i formelle og

uformelle diskussioner. I denne gruppe var flere repræsentanter for mineraluldsindustrien, bl. a. vicepræsident, Dr. Ole Kamstrup, fra Rockwool. Omvendt var der ingen repræsentanter for fagbevægelsen eller for andre organisationer af forbrugere af mineraluld.

10. IARC-gruppen fik tilsendt Eva Støttrup Hansens gennemgang af den europæiske epidemiologiske undersøgelse, men de accepterede tilsyneladende ikke kritikken.

Rygter siger, at de ikke tog kritikken alvorlig, fordi den ikke havde været offentliggjort i et anerkendt videnskabeligt tidsskrift. Men den undersøgelse, Eva Støttrup Hansen kritiserede, havde IARC-gruppen intet imod at bruge som grundlag for konklusionerne, selv om den heller ikke på det tidspunkt havde været trykt i et videnskabeligt tidsskrift. Faktisk er ville det bryde de normale regler for videnskabelig publikation, hvis Eva Støttrup Hansen fik sin kritik offentliggjort, så længe den undersøgelse, hun kritiserer, ikke har været videnskabeligt offentliggjort.

I sin konklusion erkendte IARC-gruppen, at der er begrænsninger ved de epidemiologiske undersøgelser fra henholdsvis Europa og USA. Faktisk henviste den – i generelle vendinger - til nogle af de problemer, som Eva Støttrup Hansen påpegede i sin kritik. Alligevel ignorerede gruppen hendes konkrete kritik og valgte at basere sin endelig revurdering på en epidemiologisk undersøgelse, hvis lødighed er blevet draget i tvivl.

I juli i år offentliggjorde forskerne bag den europæiske epidemiologiske undersøgelse deres resultater i en artikel i tidsskriftet *Epidemiology*, hvor forfatterne trækker lidt i land i forhold til deres tidligere generaliseringer. Eva Støttrup Hansen vil nu få lejlighed til at kommentere i tidsskriftet – med en maximumlængde på 600 ord.

Samtidig vil hendes samlede undersøgelse blive publiceret i andet tidsskrift *International Journal of Occupational and Environmental Health* sammen med andre forskeres kritik af IARC's følgagtighed over for de industrier, hvis produkter IARC vurderer.

11. I rapporten fra IARC-gruppen bemærkes, at der ikke er undersøgelser, der afdækker den risiko, som bygningsarbejdere, der arbejder med mineraluld, udsættes for.

Ifølge den ansvarlige IARC-sekretær var det en af grundene til, at gruppen ikke klassificerede mineraluld som "ikke-kræftfremkaldende" (gruppe 4).

12. Alle de hidtidig omtalte vurderinger gælder de traditionelle mineraluldstyper, sådan som de er blevet produceret, solgt og anvendt i mange år.

Mineraluldsindustrien har inden for de seneste år udviklet nye mineraluldstyper, hvis fibre bliver hurtigere nedbrudt. Industrien hævder, at denne hurtigere nedbrydning mindsker risikoen for, at fibrene fremkalder kræft i lungerne.

IARC-gruppen undlod at vurdere disse nye mineraluldstyper. De er altså officielt hverken frikendt eller under mistanke.

13. Som anført konkluderede IARC-gruppen, at mineraluld ikke længere skal klassificeres som "muligvis kræftfremkaldende for mennesker".

Vi mener, at IARC-gruppen har truffet denne beslutning på et utilstrækkeligt grundlag og tilsyneladende under stærk påvirkning af mineraluldsindustriens lobbyister.

Der er behov for en kritisk gennemgang af IARC's arbejdsgang, der kan sikre, at revurderingerne sker på en måde, der ikke kan mistænkes for at være styret af den industri, der har en betydelig økonomisk interesse i at få deres produkt frikendt.

Der er ingen tvivl om, at mineraluldsindustrien i Danmark vil forsøge at anvende den nye

klassificering til at svække danske regler omkring håndteringen af mineraluld. Det er vigtigt, at dette ikke lykkes.

Med den tvivl, der kan rejses om grundlaget for klassificeringen, er det nødvendigt, at myndighederne og andre følger *forsigtighedsprincippet*. Så længe der er tvivl om mineralulds betydning for udviklingen af kræft, må man så vidt muligt erstatte det med andre materialer, og så længe det ikke er sket, sikre den bedst mulige beskyttelse af dem, der håndterer det.

Nu som før revurderingen må der udarbejdes en bekendtgørelse, som tager udgangspunkt i, at der fortsat eksisterer en berettiget mistanke om, at – alle former for – mineraluld kan være kræftfremkaldende for mennesker. Det skal derfor pålægges arbejdsgiverne til hver en tid at vælge mindre skadelige produkter, det såkaldte substitutionsprincip.

Lige sådan er der al mulig grund til, at fagbevægelsen fortsætter sit arbejde for at få mineraluld fjernet fra arbejdspladserne og erstattet med andre produkter.

14. Uanset vurderingen af lødigheden og kvaliteten i IARC-gruppens revurdering, er det vigtigt at fastholde, at gruppen *ikke frikendte* mineraluld for kræftmistanken. Gruppen placerede mineraluld i Gruppe 3, hvilket betyder, at mineraluld "...ikke kan klassificeres ud fra dets kræftfremkaldende effekt på mennesker".

Dermed valgte IARC-gruppen eksplicit *ikke* at placere mineraluld i Gruppe 4. Dermed tilkendegav gruppen, at den ikke står inde for, at mineraluld "sandsynligvis ikke er kræftfremkaldende for mennesker".

På den baggrund må det regnes som falsk og vildledende reklame, når Rockwool hævder – og får aviserne til at viderebringe – at mineraluld er frikendt for mistanken om at være kræftfremkaldende.

* IARC's klassifikationssystem består af disse grupper: Gruppe 1: kræftfremkaldende for mennesker. Gruppe 2A: sandsynligvis kræftfremkaldende for mennesker. Gruppe 2B: muligvis kræftfremkaldende for mennesker. Gruppe 3: Ikke muligt at klassificere ud fra dets kræftfremkaldende egenskaber i forhold til mennesker. Gruppe 4: sandsynligvis ikke kræftfremkaldende for mennesker.

** MMVF: Man Made Vitreous Fibers. En fællesbetegnelse for mineraluld, keramiske fibre mm.

2. Åbent brev til Gro Harlem Brundtland, General Direktør i WHO

February 25, 2002
Dr. Gro Harlem Brundtland
Director-General
World Health Organization
20 Avenue Appia
CH 1211 Geneva 27
SWITZERLAND

Vedrørende sammensætningen af ekspertpaneler efter WHO's vejledning om fuld åbenhed omkring panelmedlemmers partsinteresser.

Kære Gro Harlem Brundtland,

Vi er bekymrede over den skjulte partsinteresse, som udøves af virksomheder ved udarbejdelse og opfølgning af dokumenter i WHO-regi, især angående spørgsmål om de kræftfremkaldende virkninger fra fremherskende industriprodukter og miljøudslip. Der er to WHO organer involveret på dette område, hvis videnskabelige uafhængighed der er blevet rejst alvorlig tvivl om. WHO's nyligt udarbejdede vejledning for udvælgelsen af udefra kommende eksperter, Vejledning om Åbenhed omkring Partsinteresser, var et vigtigt skridt i den rigtige retning, men, det der vil blive helt afgørende for, om problemerne bliver løst på behørig vis, er *hvorledes* disse retningslinier bliver ført ud i livet.

I den seneste tid er der blevet påpeget problemer ved WHO's internationale kræftforskningskontors, (International Agency for Research on Cancer (IARC) i Lyon), vurderinger af kemiske produkters kræftfremkaldende egenskaber. Lorenzo Tomatis, tidligere direktør for IARC, mener, at IARC er begyndt at nedklassificere de kræftfremkaldende egenskaber for de kemiske stoffer), som under laboratorieforsøg er påvist positivt carcinogene. *"Påvisning af kræftfremkaldende egenskaber fremkommet i laboratoriemæssige bio-forsøg er blevet tilsidesat alene ved uafprøvede hypoteser om stoffernes mekaniske virkemåde."*

Tomatis advarer om, at hvis disse hypoteser viser sig forkerte, når de engang bliver testet, kan det få store og alvorlige folkesundhedsmæssige konsekvenser. Der er fornylig publiceret data fra en undersøgelse angående cancer blandt arbejderne på en amerikansk virksomhed, der fremstiller netop et af de kemiske midler (ukrudtmidlet Atracin), som IARC har givet en lavere klassificering med hensyn til kræftfremkaldende egenskaber. Resultaterne af undersøgelsen på pågældende virksomhed peger på, at de midler, der viste sig positivt carcinogene ved laboratorieforsøg, forudsagde nøjagtigt tilsvarende kræftforekomster hos mennesker.

For de produkter, som man ved er kræftfremkaldende for mennesker, viser laboratorieforsøg en særdeles høj prædiktation for kræft. Alle de stoffer, der er vurderet kræftfremkaldende gennem dyretests, viser ligeledes signifikant kræftfremkaldende egenskaber i laboratorieforsøg. Lige så vigtigt er det at fremhæve, at op mod en tredjedel af de i dag kendte kræftfremkaldende stoffer først blev opdaget ved dyreforsøg, og først derefter hos mennesker. En bedre forståelse af carcinogens virkningsmekanismer vil ligeledes i høj grad kunne bidrage til at forstærke prædiktationen af kræft-risikoen. Men den forskning, som alene baserer sig på udokumenterede

hypoteser indenfor giftige stoffer, og som åbent eller skjult sponsoreres af industrielle foretagender, bør ikke føre til forhastede slutninger. Disse udokumenterede hypoteser bliver udbasuneret som værende enten sande eller udtømmende forklaringer på giftige stoffers komplekse kritiske virkninger blandt dyr og mennesker.

Et andet FN-organ, International Program on Chemical Safety (IPCS - Det internationale program for Kemisk Sikkerhed) står nu overfor en forskningsmæssig undersøgelse af sammenhængen mellem resultaterne fra laboratoriemæssige kræftforsøg og mekanistiske hypoteser, og en fortolkning af betydningen af denne sammenhæng for mennesker. Hvis IPCS går ind på dette felt, bør det foretages af et uangribeligt panel af uafhængige eksperter, hvis kvalifikationer og videnskabelige neutralitet overhovedet ikke kan drages i tvivl. Dette set i lyset af, at disse mekanistiske teorier hyppigt på det seneste er blevet brugt til at underminere kontrollen med kemikalier anvendt industrielt i større målestok. Det var netop en protest fra 81 forskere over de store virksomheders interessebestemte indflydelse i IPCS, der førte til at WHO udformede sine Vejledning om Åbenhed omkring Partsinteresser.

The Natural Resources Defense Council (NRDC - NaturRådet) og California Environmental Protection Agency (Californiens miljøstyrelse) skrev til IARC tidligere på året og protesterede mod, mindst 3 forskere med tæt forbindelse til Styren-industrien var medlemmer af en IARC-arbejdsgruppe til evaluering af de kræftfremkaldende egenskaber af kemikalier - inklusive Styren. NRDC er den førende miljø-NGO (non-governmental organization) i USA indenfor kontrol med giftstoffer. IARC embedsmanden J. Rice ønskede ikke at overveje at fjerne de forskere fra panelet, som havde forbindelser til Styren-industrien. Han foreslog, at IARC *måske* ville tillade en forsker fra NRDC eller en anden NGO at være med som observatør uden stemmeret, og betalt af NRDC, ved et fremtidigt IARC-panelmøde.

Vi er også bekymrede over »observatørers« rolle ved WHO-organers gruppemøder for videnskabelige eksperter. Da IARC-arbejdsgruppen, som skulle klassificere 1,3-Butadin med hensyn til dets cancerfremkaldende egenskaber, havde møde i 1998, blev der foretaget en højst usædvanlig anden-afstemning, *dagen efter* at gruppen med stemmerne 17 mod 13 havde vedtaget at klassificere Butadin som værende kræftfremkaldende for mennesker. En af de forskere, som havde stemt sammen med flertallet, rejste fra mødet samme dag og var således ikke til stede næste dag. Observatører og paneldeltagere tilknyttet olie- og gummi-industrien formåede samme aften at overtale to andre til at stemme modsat af før, og uden videre diskussion om hvorvidt det var berettiget at tage afstemningen om, tillod man næste dag en ny afstemning, med det resultat at Butadin endte på en lavere klassificering som *sandsynligvis* kræftfremkaldende hos mennesker, med afstemningsresultatet 15 mod 14. Arbejdsgruppens panelformand, Benedetto Terracini, anmodede om, at IARC skulle offentliggøre i »monografien«, at stemmeforskellen havde været så lille, og klagede senere til IARC over, at dette *ikke* var kommet frem.

Der er i flere tilfælde udtrykt bekymring over deltagelsen af observatører med tilknytning til parter med økonomiske interesser i afgørelserne. Begrænsninger i hvem der har adgang som observatører har i praksis betydet, at kun deltagelse fra repræsentanter for virksomheder og koncerner forekommer. At sådanne observatører kan sidde med ved bordet sammen med IARC arbejdsgrupperne uden særlige kendetegn som for eksempel navneskilte af forskellig farve, og deltage i møderne på lige fod, har forværret problemet. WHO ekspertmøder bør enten være åbne for offentligheden eller lukkede, og hvis de er åbne, bør WHO gøre en indsats for at give

økonomisk støtte til, at forskere, som repræsenterer NGO miljøorganisationer og fagforeninger, kan deltage.

I et brev til B. Castleman kommenterede J. Rice for nylig, hvordan IARC har bragt vejledningens retningslinier for åbenhed i anvendelse. »Hvert enkelt tilfælde af åbent erklæret interesse behandles individuelt. I hver sag redegør den enkelte deltager for ”erklæret interesse”, hvis en sådan foreligger, ved den indledende samling på mødet. Hvis vi beslutter, at en, der har en afgørende ekspertise, samtidig har for tæt tilknytning til industrien, siger vi enten pænt nej tak til hans eller hendes deltagelse, eller tilbyder vedkommende status af observatør uden stemmeret, eller vi forlanger, at de afstår fra at deltage i en vurdering, hvor de repræsenterer modstridende interesser. Jo, vi har »af-inviteret« enkeltpersoner, efter at de har erklæret deres interesser.«

Men vi har ikke hørt om nogen deltagere, der af sig selv har erklæret sig inhabile på grund af partsinteresser.

J. Rice tilbød at holde møde med NRDC, og NRDC bad om forinden mødet at få oplyst

- Nye tal på hvor mange medlemmer af arbejdsgrupper der havde økonomiske interessekonflikter, hvor mange der var blevet anmodet om ikke at deltage, hvor mange der havde erklæret sig inhabile, og hvor mange der havde haft interessemodsætninger, men havde fået lov at deltage.
- Kopier af erklæringerne i Monografierne fra de deltagere, som havde haft åbenbare interessekonflikter (for eksempel vedrørende Styren, Butadin, Saccharin, Atrazin, Methyl, T-buthyl, Æter, glasuld).

Ifølge WHO-vejledningen kan eksperternes udsagn gøres tilgængelige for offentligheden, i tilfælde hvor uvildighed drages i tvivl.

I et brev til Castleman skrev J. Rice (febr. 2002): »Det er ved at blive vanskeligt at finde personer, som har bidraget væsentligt til forskningslitteraturen om specifikke kemikalier, som ikke samtidig har modtaget donationer til forskningen eller på anden måde er associeret til industrien.«

Vi deler ønsket om, at IARC fortsat står for den høje videnskabelige kvalitet, som hidtil har præget organets Monografier, men vi mener bestemt, at der i regeringsregi og i den akademiske verden findes tilstrækkeligt med uafhængige forskere med ekspertise indenfor feltet kræftfremkaldende stoffer. Vi betragter IARC's ovennævnte udtrykte holdning som en kapitulation overfor kapitalens indflydelse, snarere end en redelig gennemførelse af WHO's vejledning.

Vi anser det for at være af største vigtighed, at WHO-generaldirektørens kontor etablerer procedurer til gennemførelse af vejledningen i alle WHO-organer. For at beskytte WHO-organernes integritet og uafhængighed er det påkrævet, at der gøres en oprigtig indsats for at sikre, at modstridende økonomiske interesse bliver fuldstændig åbent fremlagt og vurderet. Hvis en person har sådanne modstridende interesser, bør man gå ud fra, at vedkommende ikke kan være totalt objektiv/uvildig, og han/hun bør således ikke være medlem af forskerpanelet. Det er vigtigt at indlede arbejdsgruppernes møder med en runde om panelmedlemmernes potentielle

personlige konflikter og partsinteresser, men det er i lige så høj grad vigtigt at foretage en bedømmelse, når panelmedlemmerne i første omgang bliver udvalgt til at blive inviteret til at deltage i panelet. Det kan gores ud fra deres oplysninger afgivet på de åbenhedsformularer, de ifølge Vejledningen skal udfylde, og ved at vurdere deltagernes økonomiske interesser i de stoffer, der står til behandling

Gennemsigtighed er af afgørende betydning for processen, således som WHO helt åbenbart var klar over, da Vejledningen blev formuleret. Der bør ikke være nogen begrænsninger i offentliggørelsen af åbenhedserklæringerne, når der bliver sat spørgsmålstejn ved forskningsmæssig uvildighed og balance i interesserne i ekspertpanelet. Følgelig opfordrer vi først og fremmest til, at IARC straks bliver pålagt at imødekomme det ovenfor nævnte krav fra NRDC om udlevering af åbenhedserklæringerne.

Denne sag kan passende tages op af Verdenssundhedsforsamlingen og ved IARCs styrende råds næste møde.

Vi ser frem til Deres svar, som De venligst bedes stille til Dr. Barry Castleman.

Med højtelse

Olav Axelson, M.D., Sweden, Division of Occupational and Environmental Medicine, Linköping University, olav.axelson@ymk.liu.se

Barry Castleman, Sc.D., USA, Environmental Consultant, bcastle@bcpl.net

Jayshree Chander, M.D., USA, Department Community and Family Medicine, University of California-San Francisco, jypsyjays@hotmail.com

Annette M. David, MD, Philippines, Clinical Associate Professor, Pulmonary Medicine University of the Philippines, am david@ite.net

Samuel Epstein, M.D., USA, Professor Emeritus, Environmental and Occupational Medicine, University of Illinois, epstein@uic.edu

G Franco, MD, Italy, Chair Occupational Medicine, University of Modena, franco@unimo.it

Janvier Gasana, M.D., Ph.D., USA, Department of Public Health, Florida International University, gasanaj@fiu.edu

Fernanda Giannasi, Brazil, Engineer at Labor Inspectorate Sao Paulo, Coordinator of Ban Asbestos Virtual Citizen Network of Latin America, giannasi@telnet.com.br

Philippe Grandjean, MD, PhD, Denmark, University of Southern Denmark, pgrand@health.sdu.dk

Morris Greenberg, M.D., United Kingdom, Former HM Inspector of Factories; Former Senior Medical Officer, Division of Toxicology and Environmental Health, Department of Health, gillmorris.greenberg@btinternet.com

Kim Hooper, Ph.D., Hazardous Materials Laboratory, California Environmental Protection Agency, USA, kim_hooper@hotmail.com

James Huff, Ph.D., USA, National Institute of Environmental Health Sciences, former Chief of the IARC Monographs Programme, huff1@niehs.nih.gov

Michael Jacobson, Ph.D., USA, Executive Director, Center for Science in the Public Interest, mjacobson@cspinet.org

T. K. Joshi, M.D., India, Project Director, Centre for Occupational and Environmental Health, Lok Nayak Hospital, joshitk@vsnl.com

Kulkarni G.K., M.D., India, President - Indian Association of Occupational Health (IAOH), GK.Kulkarni@kwa2.siemens.co.in

Joseph LaDou, M.D., USA, Director, International Center for Occupational Medicine, University of California School of Medicine, joeladou@aol.com

Maria Mazaheri, M.D., Iran, Department of Occupational Medicine, Tehran University of Medical Sciences, maria_mazaheri@yahoo.com

Yalemtehay Mekonnen, Ph.D., Ethiopia, Addis Ababa University, yalemtehay@yahoo.com

Ronald Melnick, Ph.D., USA, National Institute of Environmental Health Sciences, melnickr@niehs.nih.gov

Dario Mirabelli, M.D., Italy, Unit of Cancer Epidemiology, San Giovanni Battista Hospital and University of Turin, dario.mirabelli@cpo.it

Roderico Ofrin, M.D., Philippines, Faculty of Health Sciences, University of the Philippines Open University, rodph@yahoo.com

Timo Partanen, Ph.D., Costa Rica, Central American Institute for Studies on Toxic Substances, Universidad Nacional, timo_partanen@yahoo.com

Friedrich Pott, M.D., Germany, former Head of the Department of Experimental Hygiene, Heinrich Heine University, 0217153853-0001@t-online.de

Joel Marc C. Rubio, MD, Guam, Chief of Medicine, Pacificare Asia-Pacific Health Center

Jennifer Sass, Ph.D., USA, Senior Scientist, Natural Resources Defense Council, sass@nrdc.org,

Colin L. Soskolne, PhD, Canada, Department of Public Health Sciences, University of Alberta colin.soskolne@ualberta.ca

Maria Lurenda Suplido, M.D., Philippines, Associate Professor, Occupational Medicine University of the Philippines - Open University, Associate Member Philippine Society of Clinical and Occupational Toxicology, mlsuplido@pacific.net.ph

Benedetto Terracini, M.D., Italy, Department of Biomedical Science and Human Oncology, University of Torino, terracini@etabeta.it

Lorenzo Tomatis, M.D., Italy, former Director of IARC, ltomatis@hotmail.com

Andrew Watterson PhD, Scotland, Co-ordinator, Occupational and Environmental Health Research Group, Stirling University, a.e.watterson@stir.ac.uk

Catharina Wesseling, M.D., Ph.D., Costa Rica, Central American Institute for Studies on Toxic Substances, Universidad Nacional, cwesseli@una.ac.cr

Note: Institutional affiliations of signatories are for identification purposes only.

3. Åbent brev til Dr. Paul Kleihues

Vedr. bekymring for økonomiske partsinteresser i WHO's arbejdsgruppe om styren.

Af Jennifer Beth Sass og Linda Greer, forskere tilknyttet Natural Resource Defense Council, USA (www.nrdc.org) - professionel miljøorganisation med ca. 200 ansatte.

Stilet til

Dr. Paul Kleihues

Direktør, WHO's Kræftforskningscenter, International Agency for Cancer Research (IARC)

National Resource Defense Council (NRDC, USA's Nationale Miljø- og Naturråd) er en ikke-kommerciel interesseorganisation, som med brug af lov, ret, forskning og mere end en halv million amerikanske medlemmer arbejder for at fremme miljøhensyn. Vi skriver for at gøre opmærksom på vores bekymring for det kommende møde i Lyon, 12-19 februar 2002 i IARC's Arbejdsgruppe om vurdering af kræftfremkaldende risikostoffer (*Monographs Working Group on the Evaluation of carcinogenic risks to Humans, Vol.82: Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene, and styrene*).

Vores bekymring vedrører den klare interessekonflikt hos de toksikologiske eksperter, som skal udtale sig om styren. De tre toksikologer James A. Bond, Gary P. Carlson og George Cruzan har alle økonomiske forbindelser til de grupper der står bag industriel styren-fremstilling. Såvel Carlson som Cruzan er lønnede konsulenter for SIRC (Styrene Information and Research Center) - et kommercielt informations- og forskningscenter for styren. Bond har været hyret af CIIT (Chemical Industry Institute of Toxicology) et kommercielt toksikologisk forskningsinstitut for kemibranchen. De tre eksperter står i åbenlyse interessekonflikter, som kan true med at underminere IARC's troværdighed i dets arbejde med registrering og klassifikation af styren.

Dr. Maria Angell, lektor ved Harvard's medicinske institut, tidligere chefredaktør for New England Journal of Medicine, definerer en finansiel interessekonflikt [*mellem videnskabelig uafhængighed og økonomisk partsinteresse - oversætter*] som der, hvor en økonomisk interessent kan få en forsker til at foretrække et givent forskningsresultat fremfor et andet. Dr. Angell pointerer, at økonomiske interessekonflikter alene er betinget af de faktiske tilknytningsforhold og ikke afhængig af, hvorvidt forskeren faktisk vælger at lade sig påvirke; denne definition hæfter sig altså ikke ved »formodet« påvirkning. Angell har været spydspids for en reformbevægelse iblandt de medicinske fagtidsskrifter i USA, som beskæftiger sig med interessekonflikter i videnskabelige fora, og hendes definition af økonomiske interessekonflikter angår derfor lige så vel IARC som anden videnskabelig forskning.¹

IARC's monografi-serie [*vurdering af videnskabelige artikler og rapporter om forskellige stoffers fremkaldende effekter - oversætter*] er en af de mest værdifulde kilder for politikere og risikovurderings-eksperter over hele verden. Vi, Miljøorganisationen NCDR, har ofte citeret og refereret fra monografierne og betragter IARC som førende i kræft-risikovurdering. Men vi kan konstatere, at al rådslagning i IARC's arbejdsgrupper sker bag lukkede døre, og at intet herfra gøres tilgængeligt for offentligheden. Det mest afgørende er, at afstemningerne blandt arbejdsgruppens medlemmer aldrig offentliggøres. Manglen på åbenhed og offentligt tilsyn gør forskningsbaseret kvalitetscheck (*peer review - oversætter*) umuligt. Denne situation ville være uholdbar, hvis det ikke var for den store respekt, troværdighed og videnskabelige uafhængighed, som IARC har været omgærdet af... indtil for nylig.

Anerkendte, uafhængige forskere er på det seneste begyndt at sætte spørgsmålstejn ved den videnskabelige uafhængighed af IARC's beslutningsprocesser såvel som af konkrete afgørelser². Den tidligere direktor for IARC, Lorenzo Tomatis, angiver således, at der er en ny tendens til at ned-klassificere de kræftfremkaldende stoffer:

»En række tillægskriterier for vurdering og klassifikation af stoffers evt. kræftfremkaldende effekt blev oprindeligt indført (af IARC) for at styrke soliditeten af vurderingerne. Men desværre er disse informationer ikke nødvendigvis anvendt for at værne om folkesundheden. Inden for de sidste par år er atrazin, saccharin, d-(2-ethylhexyl)phtalat, glasuld, rockwool og vulkansk mineraluld (Perlite) blevet nedklassificeret fra at være »muligt kræftfremkaldende for mennesker« (gruppe 2B i IARC's klassifikationssystem) til »Stoffer, der ikke er klassificerbare med hensyn til kræftfremkaldende effekt for mennesker« (gruppe 3 i IARC's klassifikationssystem); stoffet 1,3 butadine blev klassificeret som »muligt kræftfremkaldende for mennesker« hvorimod USA's National Toxicologic Program har anerkendt det som kræftfremkaldende for mennesker. Resultater fra eksperimentelle laboratorietests er blevet tilsidesat på baggrund af rent teoretiske antagelser. Hvis disse antagelser nu viser sig ikke at holde stik ved eksperimentel frembragt tests, eller hvis disse hypotetiske antagelser ikke dækker de meget store og kendte variationer i befolkningens sårbarhed, ja så kan det indebære meget alvorlige farer for befolkningens helbredstilstand.»³

Denne nye tendens til at nedklassificere kræftfremkaldende stoffer, parret med arbejdsgruppe-medlemmers åbenlyse interessekonflikter, samt med manglen på åbenhed i voteringer og beslutningsprocesser, truer IARC med at fratage den dets troværdighed som et upartisk og ekspert-baseret videnskabeligt center.

IARC's seneste afgørelser på butadin har også været kontroversielle. Benedetto Terracini var formand for den arbejdsgruppe i IARC, der i 1998 klassificerede butadin under 2a, altså et stof der er sandsynligvis kræftfremkaldende for mennesker. Selve afgørelsen blev foretaget i en for IARC usædvanlig anden voteringsrunde, hvor 14 voterede stoffet under klassifikation 1, mens 15 voterede det under klassifikation 2a. I et brev til Christine Whitman, USA's Miljøstyrelse, understreger Benedetto Terracini:

»Tværvidenskabelige ekspertgrupper er af afgørende betydning og uundværlige for uafhængig vurdering af videnskabelige resultater (således som det også gælder for IARC's vurderinger, der rangerer i høj kurs blandt forskere og sundheds- og miljø myndigheder). Ikke desto mindre må det slås fast, at IARC's afgørelser blot afspejler ekspertgruppernes sammensætning og det mandat, de er sat ind med«

Terracini's erklæring rammer et faktum, som IARC ikke officielt synes at ville anerkende; sammensætningen af ekspertpanelerne vil have betydning for afgørelserne. Ved at placere medlemmer med stærk finansiel tilknytning til industrien er det jo oplagt, at afgørelserne vil falde ud i industriens favør. Vil IARC virkelig lægge sit gode ry og navn til at lade styren-industrien selv forestå risikovurderingen for herigennem at opnå troværdighed?

Et dusin medicinske fagtidsskrifter, herunder Lancet, the New England Journal of Medicine og JAMA har fornyelig foreslået en række politiske tiltag, der skal modvirke den uheldige sammenblanding af økonomiske og videnskabelige interesser i medicinsk forskning. Dermed vil sponsorers uheldige indblanding i forskning og afgørelser kunne minimeres. Disse tiltag inkluderer et forbud mod at lade forskere, der står midt i disse interessekonflikter - mellem finansiell støtte og videnskabelig uafhængighed - forestå review (skriftlig vurdering) af de rapporterede videnskabelige resultater. Disse reviews - lige som IARC's - vælger og vrager jo mellem forskningsresultaterne i søgen efter fremtrædende resultater for myndighedernes politiske forhandlinger. Desuden er den amerikanske miljøstyrelses Forsknings-rådgivningsråd (US EPA Scientific Advisory Board) – der er udbredt kritiseret for industrielle særinteressers indflydelse på rådgivning omkring miljøstyrelsens forskning - aktuelt i færd med at problematisere de såkaldt uafhængige forskeres tilknytning til industrien. Det er således almindelig anerkendt, at industri-finansierede forskere vil indebære interessebestemte skævheder i deres vurderinger af undersøgelser, og at afgørelser vil favorisere industrien.

WHO/IARC har nu udgivet en vejledning om fuld åbenhed om potentielle konflikter ved partsinteressers deltagelse i WHO's ekspertpaneler. De kræfter, der har arbejdet for håndhævelse af disse vejledninger, håber, at de vil blive fulgt, og at det så vidt muligt undgås at vælge panel-medlemmer, der giver økonomisk bestemte interessekonflikter (specielt fra kemikalieindustrien og andre kommercielle interesser). I den udstrækning kommercielle interessers tilstedeværelse ikke kan udelukkes, håber man også på, at IARC vil sørge for, at disse afbalanceres ved tilstedeværelsen af flere forskellige synspunkter.

NRDC kræver, at alle de paneldeltagere i arbejdsgrupperne, der har en økonomisk bestemt interessekonflikt, fjernes fra IARC, verdens førende kræftvurderingssinstituttet. Vi appellerer til IARC i egenskab af en samling af forskere, som uafhængige personer og som folkesundhedens forkæmpere.

I agtelse

Jennifer Beth Sass
Linda Greer

¹ Marcia Angell. Bemærkninger fremført på HSS konference om finansielle interessekonflikter, 16.e august 2000 (<http://ohrp.osophs.gov/coi/angell.htm>)

² IARC giver ikke anbefalinger med hensyn til regulering, men udgiver monografier med dokumentation til brug for bl.a. nationale og internationale myndigheders risikovurdering og lovgivning om kræftfremkaldende stoffer i arbejdsmiljø, ydre miljø m.m. IARC inddeler sine vurderinger i fem grupper: 1: Stoffer, der er kræftfremkaldende hos mennesker, 2a: Stoffer, der er sandsynligt kræftfremkaldende hos mennesker, 2b Stoffer, der er muligt kræftfremkaldende hos mennesker, 3: Stoffer, der ikke er klassificerbare med hensyn til kræftfremkaldende effekt hos mennesker, og 4: Stoffer, der sandsynligvis ikke er kræftfremkaldende hos mennesker. Opdelingen af stofferne er udelukkende baseret på, hvor omfattende dokumentationen for kræftfremkaldende effekt hos mennesker er – det vil sige hvor sikkert vidensgrundlaget er – og siger intet om stoffernes indbyrdes farlighed, oversætterten.

³ Lorenzo Tomatis. The IARC Monographs programme: Changing attitudes towards public health. Int. J. Occupational Health, undervejs 2002.

4. Lungekræft blandt ansatte i mineraluldsindustrien

Gennemgang og vurdering af forskningsrapporten, "A case-control study of lung cancer among European rock and slag wool production workers" (IARC Internal Report No. 00/004, Lyon, December 2000)

September 2001. Eva Støttrup Hansen, Læge, lektor

Indholdsfortegnelse

Forord	side	17
Gennemgang af IARC-rapporten	side	18
Kritiske kommentarer	side	22
Sammenfatning	side	27
Summary	side	28
Referenceliste	side	30
Bilag: Detailkritik af datadokumentationen	side	31
Ordforklaring	side	34

Forord

I december 2000 præsenterede Kræftens Bekæmpelse i en pressemeddelelse (1) konklusionerne fra rapporten "A case-control study of lung cancer among European rock and slag wool production workers" (2), en rapport der bygger på en undersøgelse udført af IARC, WHO's internationale kræftforskningsagentur. Ifølge presseudtalelsen viste rapporten, at det næppe er mineraluldsfibre, der giver arbejdere på fabrikker som f.eks. Rockwool lungekræft (1). Et sådant fund er særdeles interessant, ikke mindst for de personer der, som led i deres daglige arbejde, producerer eller håndterer mineraluldsfibre.

Forbundet Træ-Industri-Byg (TIB) organiserer bl.a. tømrere, der udfører isolerings- og renoveringsarbejder som kan indebære udsættelse for mineraluldsfiber-støv i luften. Forbundet har derfor en klar interesse i at forholde sig til forskningsresultater, der kan belyse, om inhalation af mineraluldsfibre indebærer en kræftisiko.

På denne baggrund henvendte TIB sig til undertegnede og bad mig om at nærlæse ovennævnte IARC-rapport og give mit bud på, hvilke konsekvenser TIB bør drage af rapporten. Gennem en årrække har jeg forskningsmæssigt beskæftiget mig med erhvervsrelateret cancer, omend jeg ikke personligt har været engageret i udforskningen af mineraluldsfibres helbredseffekter. Da jeg desuden har mange års erfaring som bedømmer af manuskripter til videnskabelige tidsskrifter, accepterede jeg at fungere som TIB's konsulent ved vurdering af den omtalte IARC-rapport. Undervejs har jeg søgt en række spørgsmål oplyst ved forespørgsel til de to danske medforfattere af IARC-rapporten, J.Hansen og J.H.Olsen, og jeg vil gerne her takke for den beredvillige hjælpsomhed, jeg har mødt hos dem. Jeg skal understrege, at TIB ikke på nogen måde har forsøgt at påvirke mine vurderinger, for hvis faglighed jeg fuldt ud indestår.

September 2001, Eva Støttrup Hansen

Gennemgang af IARC-rapporten:

"A CASE-CONTROL STUDY OF LUNG CANCER AMONG EUROPEAN ROCK AND SLAG WOOL PRODUCTION WORKERS"

IARC Internal Report No. 00/004

Ved tidligere opfølgninger af mineralulds-arbejdere har man fundet en øget forekomst af lungekræft. Man har imidlertid ikke været i stand til at udelukke tobaksrygning samt andre typer erhvervsudsættelse som årsag til disse fund. Dette er baggrunden for, at man har iværksat den aktuelle undersøgelse, en case-control undersøgelse udført indenfor en del af den tidligere etablerede europæiske kohorte af arbejdere i produktionen af mineraluld ("man-made vitreous fibers" (MMVF)).

Undersøgelsens opbygning ("design")

Den del af den oprindelige kohorte, der indgår i undersøgelsen her, er den såkaldte RSW-kohorte (RSW: rock and slag wool) og her indenfor er det igen kun mænd ansat ved MMVF-virksomheder i Danmark, Norge, Sverige og Tyskland, der indgår. Der er tale om 4 nationale undersøgelser, der er udført nogenlunde parallelt, og hvor data dels er analyseret separat, dels samlet.

Det fremgår af IARC-rapporten, at case-control undersøgelsen er udført indenfor en kohorte bestående af samtlige mandlige produktionsarbejdere, der havde været ansat ved en af de syv MMVF-fabrikker i hhv. Danmark, Norge, Sverige og Tyskland på noget tidspunkt siden produktionen startede og 1976, og som var i live pr. 01.01.1971. (I den svenske del af undersøgelsen har man dog udeladt personer med mindre end ét års ansættelse.) Det vil sige, at man har taget udgangspunkt i den del af RSW-kohorten, der var indgået i kohorten forud for 01.01.1971 og som fortsat var tilgængelige og i live pr. 01.01.1971, suppleret med de personer, der indgik i kohorten i perioden 01.01.1971 og frem til 1976 (dato er ikke oplyst i rapporten), i alt 9.174 mænd. Kohorte opfølgningstiden varierer mellem landene (censurerings "dato": 1991 for Tysklands vedkommende, 1995 for Norges og Sveriges vedkommende, og 1996 for Danmarks vedkommende. Det fremgår ikke af rapporten, om der er tale om 01.01. eller 31.12. i de pågældende år.)

Undersøgelsen er rettet mod de tilfælde af primær lungecancer, som er opstået/opdaget i hver af de fire nationale kohorter indenfor opfølgningstiden. Man har således valgt at se bort fra 26 lungekræfttilfælde, som indtraf blandt kohortens medlemmer forud for 1971. De tyske lungecancerdata hidrører fra dødsattester, mens de skandinaviske data hidrører fra de nationale cancerregistre (3).

Undersøgelsen omfatter 133 personer med lungekræft, heraf 87 fra Danmark, 16 fra Norge, 7 fra Sverige og 23 fra Tyskland. Der foreligger histologiske oplysninger for godt og vel halvdelen af lungecancer tilfældene (IARC-rapportens appendiks tabel 2). Tyskland skiller sig ud med en lav grad af histologisk bekræftelse af diagnosen (9%), mod 69% i den skandinaviske del af materialet.

Undersøgelsen går ud på at kortlægge, i hvilket omfang hver enkelt lungecancer-patient ("case") har været udsat for faktorer, der vides/mistænkes for at kunne fremkalde lungekræft. Mineraluldsfibre er én blandt disse faktorer, tobaksrygning en anden.

For at vurdere, om de, der har udviklet lungekræft, i særlig grad har været udsat for f.eks. mineraluldsfibre, må man kende det tilsvarende udsættelsesmonster (for lungekræft-fremkaldende faktorer) i den befolkning, hvorfra lungekræft-tilfældene kommer, dvs. fra kohorten af mineraluldsarbejdere (konkret: den danske, svenske, norske og tyske del af RSW-kohorten, i den periode, hvor man opsamler "cases"). I stedet for at kortlægge udsættelsehistorien hos samtlige disse 9.174 personer, har man valgt at udtage en stikprøve – såkaldte kontrolpersoner ("controls") og undersøge disse personers udsættelsehistorie. Det er af afgørende vigtighed for undersøgelsens troværdighed, at kontrolgruppen er repræsentativ for kohorten (hhv. for kohortens risikoår) med hensyn til udsættelse (inklusive tidligere udsættelse) for faktorer, som påvirker lungecancer-risikoen.

I den aktuelle undersøgelse har man valgt to forskellige typer kontrolgrupper, som man senere har lagt sammen til en såkaldt kombineret kontrolgruppe.

Kontrolgruppe 1: Gruppen er udvalgt så kontrolpersonerne opfylder følgende krav:

- Afgået ved døden på det tidspunkt hvor undersøgelsen gennemføres.
- Dødsårsag: Samtlige dødsårsager undtagen:
 - Kræft i luftvejene
 - "Ill-defined cancer"
 - Andre luftvejslidelser end kræft.
- Den enkelte kontrolperson er matched til den enkelte case med hensyn til følgende:
 - I live på tidspunktet for diagnosticering af case-personens lungecancer,
 - Samme land og MMVF-virksomhed som case-personen, samt
 - Samme fødselsår (+/- 3 år) som case-personen.

I kontrolgruppe 1 er der til hver case-person matched mellem én og fire kontrolpersoner. I alt 31 kontrolpersoner fungerer som kontrol for hver to case-personer.

(Selv om kontrolgruppe 1 angiveligt skulle bestå af lutter afdøde personer, er 17 af disse kontrolpersoner angivet som værende "i live" (IARC-rapportens appendiks tabel 1).)

Kontrolgruppe 2: Gruppen er udvalgt, så kontrolpersonerne opfylder følgende krav:

- Fri for luftvejscancer samt "ill-defined cancer" på tidspunktet for case-personens lungecancer diagnose.
- Den enkelte kontrolperson er matched til den enkelte case med hensyn til følgende:
 - I live på tidspunktet for diagnosticering af case-personens lungecancer,
 - Samme land og MMVF-virksomhed som case-personen, samt
 - Samme fødselsår som case-personen (+/- 3 år).

I kontrolgruppe 2 er der til hver case-person matched 2-3 kontrolpersoner. I alt 13 kontrolpersoner fungerer som kontrol for hver to case-personer.

Rapporten oplyser ikke, hvad kontrolgruppe 1 antages at repræsentere. Derimod oplyses det indirekte, at kontrolgruppe 2 antages at repræsentere den risikotid, den bagvedliggende kohorte har gennemlevet indenfor opfølgingsperioden.

De to kontrolgrupper 1 og 2 er samlet i en *kombineret kontrolgruppe*, der er benyttet som sammenligningsstandard i langt hovedparten af analyserne. Detaljer om sammenlægning af kontrolgrupperne fremgår ikke af rapporten.

Undersøgelsen omfatter 513 kontrolpersoner, heraf 289 fra Danmark, 62 fra Norge, 35 fra Sverige og 127 fra Tyskland.

Eksponeringsoplysninger

For såvel case-personer (personer med lungecancer) som kontrolpersoner har man indhentet oplysninger om eksponeringshistorie omfattende såvel erhvervsmæssige udsættelser som livsstilsfaktorer. Man har forsøgt at vurdere personernes udsættelse for følgende faktorer: Tobak, MMVF, asbest, kvartsstøv, svejserøg, polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), formaldehyd, arsenik, cadmium, krom, nikkel, (diesel-) udstødningssgasser, malervarer og ioniserende stråling.

For hver case-person samt for de til denne case-person matchede kontrol-personer er eksponering/eksponeringshistorie opgjort på tidspunktet for diagnosticering af case-personens lungecancer.

Oplysning om eksponering er indhentet dels fra ekspertpaneler oprettet i hver enkelt MMVF-virksomhed, dels fra interview med case- og kontrol-personerne selv eller disses pårørende.

Virksomhedernes *ekspertpaneler* bestod af driftsledere, formænd og arbejdere. Fra disse ekspertpaneler har man indhentet oplysninger om:

- Den enkelte persons rygevaner/rygerhistorie
- Den enkelte persons jobhistorie indenfor MMVF-virksomheden
- Eksponeringsforholdene i de forskellige typer jobs i den pågældende MMVF-virksomhed.

Interview oplysningerne omfatter:

- Generel ansættelseshistorie (ansættelsessted/branche, jobtitel, periode)
- Rygerhistorie (start-/slutår, gennemsnitlig mængde)
- Alkoholhistorie
- Bopæl-/flyttehistorie
- Skolegang og uddannelse.

Rapportens metodedel indeholder ingen beskrivelse af blindingsprocedurer, men rapporten omtaler (side 24 nederst), at man har blindet dataindsamlingen.

Det fremgår ikke af teksten, hvordan de to forskellige kildertil eksponeringsoplysninger (interview, henholdsvis ekspertpaneler) er benyttet i udformningen af de enkelte eksponeringsvurderinger, ligesom der ikke er redegjort for, hvordan man har håndteret eventuelle uoverensstemmelser mellem de to typer kilder. Imidlertid har jeg fået oplyst (3), at vurderingen af eksponering indenfor MMVF-industrien udelukkende bygger på oplysninger fra MMVF-virksomhedernes ekspertpaneler, bortset fra nogle få tilfælde, hvor interviewet har givet mere detaljerede oplysninger end ekspertpanelet. I sidstnævnte tilfælde har man benyttet interviewoplysningerne. Oplysninger om job udenfor MMVF-industrien stammer udelukkende fra interviews, ligesom oplysninger om skolegang, uddannelse, bopæl og alkoholvaner. Hvad angår rygevaner, foreligger oplysninger fra både ekspertpaneler og interviews, men jeg har fået oplyst, at man har valgt at basere analyserne på interviewdata alene (3).

Analyser

Materialet er analyseret som matchede enheder. Analyserne omfatter følgende udsættelser:

Tobak, MMVF, asbest, kvartsstov, svejserog, PAH, formaldehyd, arsenik, cadmium, krom, nikkel, (diesel-) udstodningsgasser, malervarer og ioniserende stråling. Samtlige udsættelser er analyseret som kategoriske variable (f.eks.: aldrig ryger, forhenværende ryger, nuværende ryger), mens de hyppigst forekommende udsættelser tillige er analyseret som semi-kvantitative variable, hvor udsættelsens varighed indgår. For de sidstnævnte udsættelsers vedkommende har man tillige analyseret data med en såkaldt "lag-time" på henholdsvis 15 og 30 år. I analyser med "lag-time" har man undladt at medregne en case-persons (lungecancerpatients) eksponeringshistorie i de sidste 15 hhv. 30 år før diagnosen/dødsfaldet af lungecancer.

En række analyser er udført separat for hvert af de fire deltagende lande. En enkelt analyse omhandler udelukkende de sikre lungecancertilfælde, dvs de tilfælde, der er histologisk bekræftede. I stort set samtlige analyser er der justeret for rygevaneforskelle mellem cases og kontrolpersoner.

Resultater

Som forfatterne skriver i resumeet, giver de resultater, de fremlægger, ikke belæg for at MMVF-udsættelse øger risikoen for lungecancer. Resultaterne tyder snarere på, at jo længere tid man har været udsat for mineraluld, jo mindre er ens risiko for lungecancer.

Der ses en konsistent forskel mellem resultaterne for hhv. samtlige cases og den del af cases, hvor diagnosen er sikker (de histologisk bekræftede lungecancertilfælde): "Odds ratio" ligger systematisk højere i analysen baseret på sikre cases (tabel 6.9) end i den tilsvarende analyse baseret på samtlige cases (tabel V).

Der ses betydelige forskelle mellem resultaterne fra henholdsvis Danmark og Tyskland, de to lande der bidrager med langt de fleste observationer til undersøgelsen. Ser man f.eks. på kategorien "Nogensinde udsat for MMVF", finder man i den danske del af undersøgelsen en "odds ratio" på 1,98, mens man i den tyske del af undersøgelsen finder en odds ratio på 0,15 (IARC-rapporten tabel VII).

Undersøgelsen kan knap nok påvise en sammenhæng mellem asbestudsættelse og lungekræft – en sammenhæng som ellers anses for stærk og veldokumenteret.

I øvrigt er det tankevækkende at finde to aldrig-rygere blandt lungecancerpatienterne, ikke mindst, da disse to cases kendes fra hhv. det norske og det danske cancerregister, hvor risikoen for fejlagnostisering må anses for beskedent.

Ligeledes er det bemærkelsesværdigt at adenocarcinomer udgør omkring en ¼ af samtlige tilfælde med specificeret histologi (appendiks tabel 2). I tilsvarende tal for danske mænd i perioden 1973-1977, udgør adenocarcinomer kun 13% (4). Tallene her er små, men ikke uinteressante, da man i andre undersøgelser har fundet en overrepræsentation af adenocarcinom lungekræft blandt asbestudsatte.

Kritiske kommentarer

Undersøgelsens resultater er tankevækkende. Forst og fremmest er det ejendommeligt, at man for flere MMVF eksponeringsmåls vedkommende kommer ud med noget der ligner en "omvendt" dosis-response kurve: Jo mere MMVF, jo lavere lungecancer-risiko. Et sådant resultat savner biologisk troværdighed og bør rejse mistanke om, at der foreligger en systemfejl, en mistanke der yderligere næres af det faktum, at undersøgelsen knap nok kan demonstrere den velkendte årsagssammenhæng mellem asbest og lungecancer, på trods af flere diagnosticerede mesotheliom-tilfælde, samt en høj rygerfrekvens.

Et andet bemærkelsesværdigt fund er to tilfælde af lungecancer hos MMVF-arbejdere, der aldrig har roget. Lungecancer ses ekstremt sjældent hos personer, der aldrig har roget. I sådanne sjældne tilfælde udgør sygdommen typisk et signal om en kræftfremkaldende luftforurening i det ydre miljø eller i arbejdsmiljøet.

Befolkningsundersøgelser som denne er komplicerede at planlægge og gennemføre, og mange typer fejl kan snige sig ind undervejs. I det følgende vil jeg gennemgå de forhold ved undersøgelsen som har haft – eller som kan have haft indflydelse på undersøgelsens resultater.

Sikring af at case-diagnosen er korrekt

I en case-control undersøgelse skal man være helt sikker på, at alle der regnes for "cases" virkelig *er* cases, idet en ikke-systematisk over-diagnosticering af case-sygdommen (her: lungecancer) medfører en stærk tendens mod nul-resultater (5).

I den aktuelle undersøgelse savnes histologisk bekræftelse for 55 (41%) ud af de 133 cases, og 21 af disse usikre cases er "diagnosticeret" på grundlag af dødsattestoplysninger om dødsårsag.

Det er velkendt, at op imod 1/3 af dødsattestoplysninger om "diagnose" er fejlagtige (6,7), og da mange typer cancere sender metastaser til lungerne, er det sandsynligt, at et dødsattestmateriale i særlig grad overdiagnosticerer en lidelse som primær lungecancer. Den observerede forskel mellem resultaterne for hhv. sikre cases (tabel 6.9) og samtlige cases (tabel V) støtter formodningen om, at de 133 cases omfatter en del personer, som ikke har primær lungecancer.

Den betydelige forskel mellem Skandinavien og Tyskland m.h.t. diagnosens sikkerhed (histologioplysninger savnes for 21 ud af de 23 tyske cases, mens dette kun gælder 34 ud af de 110 cases fra Skandinavien) kan meget vel forklare de markante forskelle mellem delresultaterne fra hhv. Tyskland og Skandinavien, først og fremmest Danmark.

Herudover er det tankevækkende, at omkring ¼ af de lungecancertilfælde, hvor specifik histologi er oplyst, var adenocarcinomer, et fund der synes at matche diagnosemønstret blandt personer udsat for asbestfibre. Man bør på denne baggrund overveje, om diagnosen, "primær lungecancer" er for bred. Hvis man forestiller sig at inhalation af MMVF øger risikoen for adenocarcinomer i lungerne, men ikke influerer på risikoen for andre typer lungecancer, vil undersøgelsen være belastet af en stærk tendens mod nul-resultater, fordi case-gruppen i dette tilfælde vil indeholde en mængde irrelevante tilfælde. (Der vil i givet fald også her være tale om et "overdiagnosticeringsproblem".) Det ville være interessant at se en analyse af hhv. adenocarcinomer og øvrige cases med specificeret histologi.

Udvælgelse af kontrolgruppen

Kontrolgruppen skal enten repræsentere den samlede kohorte eller kohortens samlede risikotid m.h.t. udsættelse/udsættelseshistorie for bl.a. MMVF og tobak. Kohorten består af to forskellige grupper:

- 1: Samtlige mænd som forud for 01.01.1971 havde været ansat i produktionen ved en af de syv MMVF-fabrikker, der indgik i undersøgelsen, og som fortsat var i live pr. 01.01.1971, og
- 2: Samtlige mænd som i perioden 1971-1976 for første gang blev ansat ved en af de syv MMVF-fabrikker.

Hvert kohorte-medlem har bidraget med risikotid i hele den periode, hvor han ville være blevet regnet med som en "case" (i case-control-undersøgelsen), hvis han havde fået lungecancer.

Kontrolgruppe 2 skal repræsentere kohortens samlede risikotid, og det er sikkert meningen, at dette også skal gælde for kontrolgruppe 1 samt for den kombinerede kontrolgruppe. Det er imidlertid særdeles tvivlsomt, hvad de respektive kontrolgrupper reelt repræsenterer:

- (i) Kontrolpersonerne vælges ikke blandt samtlige kohortens medlemmer, men kun blandt de, der er tilgængelige (dvs. endnu ikke døde, udvandrede eller forsvundne) på tidspunktet for diagnosticering af et givet tilfælde af lungecancer. Herved underrepræsenterer kontrolgruppen de tidlige opfølgingsår og dermed også de personår, hvor "ophobet dosis" er lavest. Skævheden vokser med opfølgingsperiodens længde og afhænger desuden af hyppigheden af censurering i løbet af opfølgingsperioden (dvs. død, udvandring og forsvinden), samt af, i hvilken grad sandsynligheden for en sådan censurering afhænger af udsættelsen. F.eks. vil storrygende kohortemedlemmer alt andet lige falde fra i yngre alder end kohortemedlemmer, der aldrig har røget eller som kun har røget lidt, hvorfor kohortens andel af storrygere vil mindskes i løbet af opfølgingsperioden.
- (ii) I en række af eksponeringsmålene indgår tiden som en vigtig variabel, f.eks. i "udsættelsens varighed" og "ophobet dosis". I den aktuelle undersøgelse er der – i hvert fald for en del af kohortens vedkommende – overlap mellem eksponeringsperiode og opfølgingsperiode, og i løbet af opfølgingsperioden vil kohortens eksponeringsfordeling derfor "bevæge sig" fra lavere mod højere eksponeringskategorier for alle eksponeringsmål, hvori tiden indgår. I undersøgelsen vurderer man fordelingen af kohortens risikotid på eksponeringskategori ud fra kontrolpersonernes fordeling på eksponeringskategori på tidspunktet for udvælgelse som kontrolperson (dvs. på diagnosetidspunktet for den lungecancerpatient, hver kontrol er matchet til). Kun under nul-hypotesen om ingen sammenhæng mellem udsættelse og (case-) sygdom, vil denne fremgangsmåde repræsentere de bagvedliggende risikoårs fordeling på eksponeringskategori. I alle andre tilfælde bliver resultatet, at risikoårene (fejlagtigt) bliver omfordelt, så man kommer til at sløre eksisterende sammenhænge. Man får en kontrolgruppe der tenderer mod at ligne "case"-gruppen m.h.t. varighed af forudgående eksponering. Resultatet bliver, at en eventuel sammenhæng maskeres eller, sagt med andre ord, en tendens mod nul-resultater.
- (iii) Kontrolgruppe 1 blev udvalgt blandt de kohortemedlemmer, der var afgået ved døden forud for undersøgelsens start. En sådan kontrolgruppe vil næppe repræsentere kohorten, medmindre alle kohortemedlemmer er døde. (Motiveringen for at vælge døde kontrolpersoner til døde cases var, at man ville tilstræbe samme kvalitet af interviewoplysningerne vedrørende eksponeringshistorie. Men langt den væsentligste

del af eksponeringsoplysningerne vedrørende MMVF hidrorer ikke fra interviews, men fra virksomhedernes ekspertpaneler.)

- (iv) Personer med en række tobaksrelaterede sygdomme udelukkes fra at blive valgt som kontrolpersoner. Herved kommer kontrolgruppen til at underrepræsentere (stor-) rygerne i kohorten. Dette indebærer, at undersøgelsen overvurderer tobaksrygningens bidrag til lungecancerforekomsten i kohorten og dermed undervurderer bidraget fra MMVF og andre arbejdsmiljøfaktorer, altså en negativ bias.

Indhentning af eksponerings-oplysninger

Det fremgår ikke af rapporten, hvilke kilder man har benyttet ved kortlægning af enkeltpersoners jobhistorie m.v. indenfor MMVF-virksomheden. Virksomhedsoptegnelser vedrørende ansattes karriereforløb, placering og opgaver vil ofte være mere komplette og præcise for personer, der stadig er aktive, hhv. nyligt afgangede, end for personer, der er afgangede for adskillige år siden. Desuden er det en almindelig tendens, at kvaliteten af denne type oplysninger er ringere, jo længere tilbage i tiden man går. Tilsvarende begrænsninger gælder oplysninger baseret på den menneskelige hukommelse. Alt i alt er det således sandsynligt, at de eksponeringsvurderinger undersøgelsen bygger på, er belastet af tilfældig fejklassificering i en ikke ubetydelig grad.

Enhver tilfældig fejklassificering af case- og kontrol-personers udsættelsesgrad medfører tendens mod nul-resultater, dvs. at man ikke finder nogen sammenhæng mellem udsættelse og sygdomsrisiko (5). I denne forbindelse er det interessant, at spredningen på de benyttede eksponeringsvurderinger er betydeligt større end spredningen på sammenlignelige målinger arbejdsmiljøet (IARC-rapporten, figur 1), et forhold der understøtter antagelsen, at eksponeringsvurderingerne er belastet af tilfældig fejklassificering.

Det er vigtigt at oplysninger om jobhistorie og udsættelsesforhold tilbage i tiden ikke er farvet af, om forespørgslen vedrører en "case" eller en kontrolperson. Der behøver ikke at være tale om bevidst afgivelse af forkerte oplysninger. Alene det, at man ved, at en bestemt person har fået lungekræft, vil meget let betyde, at man er ekstra omhyggelig med at kortlægge denne persons jobhistorie og mulige udsættelse for dette eller hint. Eller måske vælger man i stedet at fokusere på personens rygevaner. For at oplysninger om hhv. "cases" og kontrolpersoner skal kunne sammenlignes, må sådanne skævheder undgås.

I undersøgelsen har man forsøgt at blinde virksomhedernes ekspertpaneler, men det er et åbent spørgsmål man reelt har kunnet gennemføre dette, da medlemmerne af disse ekspertpaneler med stor sandsynlighed har kendt personerne i undersøgelsen (jævnfør, at ekspertpanelerne har givet oplysninger om enkeltpersoners rygevaner), og i mange tilfælde vil én eller flere i et ekspertpanel givetvis også have haft kendskab til eventuelle tilfælde af lungekræft blandt de undersøgte personer – eller omvendt vidst, at vedkommende fortsat er/var i live og rask og måske fortsat ansat.

Af rapporten fremgår, at ekspertpaneles medlemmer har kunnet genkende de personer, de har fået forespørgsler på: Forskerne forsøgte – som en kvalitetskontrol – at forespørge to gange på en mindre gruppe personer, for at sammenligne resultatet af ekspertpaneles kortlægning ved hhv. 1. og 2. forespørgsel. Dette forsøg på kvalitetskontrol kunne imidlertid ikke gennemføres, fordi ekspertpaneles medlemmer straks genkendte de personer, der blev spurgt på og meddelte, at man fandt det omsonst at udføre dobbeltarbejde (IARC-rapporten side 15-16).

Uden yderligere oplysninger er det ikke muligt at udtale sig om, i hvilken retning det har trukket resultaterne, hvis ekspertpanelerne ikke har arbejdet "blindt".

For at man kan sammenligne eksponeringsoplysninger for cases og kontrolpersoner er det desuden af betydning, at oplysningerne indsamles på samme måde og at man med rimelighed kan antage, at oplysningerne er af sammenlignelig kvalitet, incl. detaljeringsgrad og pålidelighed.

Hvad angår de oplysninger, der er indhentet ved interview, bemærker man en forskel i deltagerprocent (henholdsvis 68% for cases, 59% for kontroller), samt det forhold, at næsten alle case-interviewene bygger på interviews med pårørende, mens dette kun gælder ca. 70% af kontrol-interviewene. Der er naturligvis stor forskel mellem kvaliteten og detaljeringsgraden af de oplysninger, som man kan få fra hhv. en pårørende og fra personen selv vedrørende tidligere tiders udsættelse i arbejdsmiljøet. Hertil kommer, at cases og kontroller (eller de tilsvarende pårørende) har forskellige grad af motivation for at bruge tid og kræfter på at give detailoplysninger til interviewer.

Da kortlægningen af personernes udsættelse for MMVF stort set udelukkende er baseret på oplysninger fra ekspertpaneler, spiller skævheder i de interviewbaserede oplysninger imidlertid en mindre rolle.

Tidens betydning

Sædvanligvis benytter man betegnelsen induktions-/latenstid om det fænomen, at f.eks. en kræftlidelse opstået som følge af udsættelse for en bestemt arbejdsmiljøfaktor ikke med rimelighed kan forventes at optræde fra udsættelsens start, men i de fleste tilfælde først efter 20-30 år. Af biologiske grunde kan man derfor vælge at indsnævre sin observationsperiode til et tidsrum, hvor de informationsrige sygdomstilfælde ligger.

Undersøgelsen her (analyserne) tager ikke højde for induktions-/latenstid. Ved at medregne også de første udsættelsesår i risikoperioden, er det muligt at man får en del lungekræfttilfælde med, som intet har at gøre med udsættelsen for MMVF. Sådanne "cases" uden informationsværdi vedr. MMVF vil medføre "støj" på målingen af sammenhæng mellem MMVF-udsættelse og lungecancer-risiko, og medfører derved en tendens mod nul-resultater (5).

Vedrørende "lag-time": Det er rimeligt at antage, at en person der får diagnosticeret lungekræft, har været mere eller mindre uarbejdsdygtig i en periode forud for at diagnosen stilles. Der kan være tale om tiltagende sygelighed og svækkelse inden for de seneste 1-2 år. I denne periode er case-personens sandsynlighed for MMVF eksponering tæt på nul (pga. symptomer fra lungecanceren), og denne periode bør derfor ikke medregnes, hverken for cases eller kontrolpersoner. Det forekommer imidlertid at være ude af trit med virkeligheden, at basere sine analyser på, at denne periode er 15 henholdsvis 30 år. (I IARC-rapporten argumenteres på anden vis for "lag-time" analyserne. Imidlertid forudsætter den i rapporten anførte argumentation: (i) At man udelukkende interesserer sig for tumor induktion, mens en eventuel tumor-vækstfremmende (promotion) effekt af MMVF lades ude af betragtning, samt (ii) At tumor væksttiden (fra første cancer-celles opståen til cancerdiagnosen stilles) er ens for alle (og desuden temmelig lang). Sidstnævnte forudsætning (ii) anser jeg for urealistisk. Hvad angår førstnævnte forudsætning (i), mener jeg, at den indebærer en urimelig indsnævring af undersøgelsens problemstilling.)

Dokumentation af design, metode og data

(Rapportens dokumentationsgrundlag indeholder en del fejl og inkonsistente oplysninger. Det vedlagte bilag indeholder en oversigt over de problemer, jeg er blevet opmærksom på.)

Rapporten burde efter min mening indeholde følgende dokumentation vedrørende den undersøgte befolknings demografiske karakteristika:

1. Kohortens fordeling (antal og %) på land, fødselsår og alder ved starten af opfølgingsperioden, opdelt efter, om personerne tilhører *tværsnittskohorten* (dvs. de personer, hvis første ansættelse ligger forud for 01.01.1971) eller *indgangskohorten* (dvs. personer, hvis første ansættelse fandt sted i perioden 1971-1976).
2. Tilsvarende fordeling for de risikoår, kohorten har gennemlevet i løbet af den aktuelle opfølgingsperiode, suppleret med risikoårenes fordeling over tid.
3. Basale opfølgingsdata (antal døde, emigrerede, censurerede i live ved undersøgelsens ophør, forsvundne ("lost to follow-up") fordelt som ovenfor under punkt 1, samt fordelt over tid.
4. Fordelingen af cases og kontrolpersoner (hhv. kontrolserie 1, kontrolserie 2, og den kombinerede kontrolserie) m.h.t. land, fødselsår, alder (for hver case og de til denne matchede kontroller: alder på tidspunkt for diagnosticering af case-personens lungecancer), periode (som for "alder" bestemt ved diagnosticeringstidspunktet), samt tilhørsforhold til hhv. tværsnits- eller indgangskohorten.

Det fremgår af rapporten, at man har valgt at udelade 63 lungekræfttilfælde, fordi man ikke har kunnet opnå interview med pårørende. Men undersøgelsens oplysninger vedrørende erhvervseksposering inden for mineraluldsindustrien stammer næsten udelukkende fra ekspertpaneler på virksomhederne og ikke fra interviews. Man kunne måske have overvejet at bibeholde de 63 lungekræfttilfælde i undersøgelsen og analyseret dem separat.

Herudover burde rapporten efter min mening dokumentere procedureerne benyttet ved:

- a. Ekspertpanelernes kortlægning af enkeltpersonemes jobfunktioner indenfor virksomheden, incl. en redegørelse for karakteren og kvaliteten af de datakilder, man på hver enkelt MMVF-virksomhed har benyttet hertil.
- b. Ekspertpanelernes kortlægning af enkeltpersoners rygevaner/rygehistorie.
- c. Blinding af ekspertpanel.
- d. Blinding af interviewere.
- e. Håndtering af uoverensstemmelser mellem oplysninger fra hhv. ekspertpanel og interview.

Endelig kunne jeg ønske mig at Appendiks tabel 16 indholdt de oplysninger, man måtte have om det fjerde kendte mesotheliom-tilfælde, ligesom jeg kunne ønske at se en tilsvarende (som i Appendiks tabel 16) redegørelse for de 16 tilfælde af adenocarcinom lungecancer.

Sammenfatning

Undersøgelsens ejendommelige resultater afspejler primært det anvendte design, samt karakteren af de anvendte data. Undersøgelsen er derimod uden informationsværdi hvad angår spørgsmålet om MMVF-udsættelsens eventuelle bidrag til lungecancer-risikoen blandt produktionsarbejderne. Denne konklusion begrundes i følgende:

1. Undersøgelsens case-gruppe er sandsynligvis "forurenet" med personer, der *ikke* har primær lungecancer, et forhold der indebærer en stærk tendens mod nul-resultater.
2. Kontrolgruppen er ikke repræsentativ for den bagvedliggende befolkningserfaring m.h.t. fordeling på eksponeringskategorier. Dels underestimeres rygerfrekvensen i den kohorte, hvorfra cases hidrører, et forhold der medfører negativ bias. Dels er risikoårenes fordeling fejlrepræsenterede på en måde, der indebærer en tendens mod nul-resultater.
3. Det forekommer sandsynligt, at det ikke har været muligt at sikre en effektiv blinding af samtlige personer i de ekspertpaneler, der har leveret råmaterialet til eksponeringskortlægningen. Retningen af en mulig informationsbias kan ikke afgøres ud fra det foreliggende materiale.
4. Tilfældig misklassifikation m.h.t. eksponering indebærer en tendens mod nul-resultater. Man har i undersøgelsen benyttet eksponeringsvurderinger, hvis spredning tilsyneladende er betydeligt større end spredningen på tilsvarende hygiejniske målinger.
5. Undersøgelsen tager ikke højde for induktions-/latenstid. Herved "fortyndes" en eventuel sammenhæng med tendens mod nul-resultater til følge.
6. Herudover er der en række modstridende oplysninger i dokumentationsgrundlaget, hvilket er overraskende og beklageligt.

Summary:

A commentary on the IARC Internal Report No. 00/004: “A case-control study of lung cancer among European rock and slag wool production workers”

Because “Man Made Vitreous Fibres” (MMVF) have been suspected to be carcinogenic, huge cohort studies on MMVF production workers have been conducted. The follow-up studies have indicated an increased lung cancer risk, but the findings have generally not reached statistical significance, neither has it been possible to rule out confounding from exposure to other industrial agents or from smoking. The usual way of handling such obstacles is to conduct a case-control study nested within the original cohort.

The present case-control study is nested within a four-nation cohort of 9.174 rock and slag wool production workers. Cases were workers who developed primary lung cancer within the period of cohort follow-up. Information about the case diagnosis was based on death certificates for the 23 German cases, while for the Scandinavian cases (87 Danish, 16 Norwegian, and 7 Swedish cases), information about the case diagnosis was obtained from the national cancer registries. A total of 78 cases (76 from Scandinavia and two from Germany) were histologically verified. Controls were selected by risk set sampling among non-cases free from a number of tobacco-related diseases, and matched to the cases by MMVF-plant and year of birth. Information about smoking, individual job-history, and occupational exposures within the MMVF industry was obtained from expert panels set up in each of the MMVF plants, while information about jobs outside the MMVF industry, and about smoking and other private factors was obtained by interview with the cases/controls or their next of kin.

The results of this nested case-control study do not indicate that lungcancer is related to MMVF exposure. Neither do they indicate an asbestos-lungcancer relationship. Nation-specific results were rather heterogeneous.

Several features speak in favour of the conclusion that the study results are biased:

(i) Verification of the case diagnosis:

For 78 cases, the diagnosis of primary lung cancer was histologically verified, while for the remaining 55 cases it was not, and for 21 cases in the latter group, the diagnosis was based on death certificate information. Considering the low reliability of death certificate diagnoses plus the fact that many malignant neoplasms spread to the lungs, it is likely that the case-group includes a number of people who did not suffer from primary lung cancer. If (non-differential) overascertainment has affected the case diagnosis, this will bias the odds ratio heavily towards its null-value (5). It seems likely that the heterogeneity of nation-specific results reflects marked differences in case-ascertainment procedures.

(ii): Selection of controls:

In a nested case-control study, risk set sampling of controls will make the controlgroup underrepresent the early person-years-at-risk of the cohort follow-up. In addition, the present control group underestimates the tobacco consumption in the cohort as people with tobacco-related diseases were excluded. In both instances the result is a negative bias.

- (iii): Non-differential misclassification of exposure:
This type of misclassification will bias the odds ratio towards it's null-value. Data given in the report indicate that the variation of the exposure assessment used distinctly exceeded the variation of comparable hygienic measurements. In case the blinding has failed, this may have led to information bias, the direction of which cannot be settled without further data.
- (iv) Blinding:
The report states without documentation that the procurement of exposure data was blinded. However, it seems likely that it has been impossible to effectively blind the expert panels in the MMVF plants, as these panels were made up of experienced managers, foremen and workers who must have known the study subjects, as the panels were expected to give information about smoking habits as well as about job-histories.
- (v) Induction-/latency-time:
The analyses did not account for induction-/latency-time, a feature that "dilutes" a possible effect and bias the estimated parameter of association towards it's null-value.
- (vi): Documentation:
The study methods and data are poorly documented and the documentation available suffers from inconsistency.

In conclusion, this study does not add to our knowledge about a possible MMVF-lung- cancer relation. The reason for this statement is that the apparent null-results may simply reflect flaws in the study design and data.

Referenceliste

1. Pressemeddelelse 8.12.2000: Ny rapport svækker mistanke om Rockwool og lungekræft. København: Kræftens Bekæmpelse.
2. Boffetta P, Kjærheim K, Cherrie J, Chang-Claude J, Eilber U, Ferro G, Guldner K, Hansen J, Olsen JH, Plato N, Proud L, Saracci R, Westerholm P, Andersen A (2000): A case-control study of lung cancer among European rock and slag wool production workers. IARC Internal report No. 00/004. Lyon: IARC.
3. Hansen J (2001): Personlig meddelelse.
4. Danish Cancer Registry (1982): Incidence of cancer in Denmark. København: Danish Cancer Society.
5. Hansen ES, Ahlbom A, Axelson O, Hogstedt C, Jensen UJ, Olsen J (1990): "Negative results" – no effect or no information? *Arbete och Hälsa* 1990; 17:1-59.
6. Asnæs S (1984): *Obduktionens betydning for bestemmelsen af dødsårsager og dødsmaader*. København: DSR.
7. Medical Services Study Group of the Royal College of Physicians of London (1978): Death certification and epidemiological research. *Br Med J* (ii): 1063-5.

Bilag: Detailkritik af datadokumentationen

Under arbejdet med at sætte mig ind i IARC-undersøgelsens opbygning, data og analyser er jeg faldet over følgende mangler og fejl i dokumentationsmaterialet:

Tekstdelen, side 8

Fejl i 3. nederste linie, hvor der står 95 kontroller. For at tallene skal passe (også med tabeldata) må det være 92 kontroller.

Tekstdelen, side 25

I 2. afsnit anføres et antal lungecancertilfælde der optrådte blandt personer ansat henholdsvis i den tidlige, den mellemste og den sene teknologiske fase, ligesom der angives hvor mange af disse tilfælde der er inkluderet i undersøgelsen. (Tilsvarende tal angives for kontroller.) Der er fejl i antal lungecancertilfælde inkluderet i undersøgelsen: Det angivne antal summerer til 87 mens f.eks. tabel II angiver 133 tilfælde. Der er ligeledes fejl i antallet af kontroller inkluderet i undersøgelsen, hvor tallene på side 25 summerer til 559 kontroller, mens der i tabel II anføres 513 kontroller. Endelig er der fejl i det samlede antal personer, hvor tallene på side 25 summerer til 9.687, mens det af tabel I fremgår at der indgik 9.174 personer.

Tabel III

Under "smoking status" anføres at 318 kontrolpersoner er "current smokers". Dette tal stemmer ikke med den tilsvarende oplysning fra appendiks tabel 13, hvor der angives 173 "current smokers" blandt kontrollerne.

Tabel IV

Det fremgår ikke, hvad de anførte procenter referer til. Ved kontrolregning viser det sig, at der tilsyneladende ikke er nogen fælles standard, hvorfor tabelkolonnerne er både fejlagtige og misvisende. I øvrigt mangler der en "missing data" kategori (uanset fodnoten i teksten side 19), da man umiddelbart ville forvente at kategorierne "never" og "ever" skulle summere til det totale antal, hvilket de ikke gør. Det er desuden vildledende, at "high exposure to MMVF" ikke er inkluderet i kategorien "MMVF exposure". (Sidstnævnte to kommentarer gælder også andre tabeller.)

Tabel V

Ved beregningen af "years of MMVF exposure" er det ejendommeligt, at der indgår færre personer (såvel cases som kontroller) i kategorien "combined exposure inside and outside MMVF industry" end i kategorien "exposure inside MMVF industry". Se tillige kommentarer til tabel IV.

Tabel 1.2 og 1.3

Det er uklart hvad de anførte procenter refererer til.

Tabel 1.6

Der er problemer med procenterne. Hvis man udregner referencebefolkningerne (på baggrund af N og procentsats) for hvert af de 4 deltagende lande når man frem til en sum, på cirka 590 personer i den kombinerede kontrolserie, mens den referencebefolkning, der svarer til det angivne N og procentsatsen for "all countries", er cirka 508 personer. Forskellen er så stor at den ikke kan tilskrives afrunding.

Tabel 2a.1 og 2a.5

Det er ejendommeligt at der er færre personer der indgår i kategorien, "exposure inside and outside the MMVF industry", (tabel 2a.5) end i den mindre kategori, "exposure inside the MMVF industry", (tabel 2a.1). Dette kræver en forklaring.

Tabel 2a.2 og 2a.6

Samme kommentarer som for tabellerne 2a.1 og 2a.5.

Tabel 2b.2

Denne tabel skulle ifølge tabelhovedet kun opfatte personer, der har været ansat i mindst 1 år, men tabellen er stort set identisk med tabel 2a.2, der omfatter samtlige arbejdere. Der er således samme antal i samtlige anførte kategorier. Den eneste forskel mellem de to tabeller er, at man i tabel 2b.2 har tilføjet en ekstra decimal i det beregnede "mean".

Tabel 2b.5

Samme type kommentarer som for tabel 2b.2: Tabel 2b.5 er tilsyneladende stort set identisk med tabel 2a.5, som omfatter samtlige arbejdere, hvorimod tabel 2b.5 ifølge tabelteksten kun omfatter personer med mindst 1 års ansættelse.

Tabel 2b.6

Samme kommentarer som for tabellerne 2b.2 og 2b.5: Tabel 2b.6 er stort set identisk med tabel 2a.6, bortset fra at man i tabel 2b.6 har lavet en summationsfejl under MMVF for samtlige lande, en fejl som ikke genfindes i tabel 2a.6.

Tabel 3.4

Tallene for PAH, "ever exposed" (all workers) stemmer ikke med de tilsvarende tal i tabel 4a.4, ligesom den tilhørende odds ratio (i tabel 3.4) ikke stemmer overens med den tilsvarende (tobakskorrigerede) odds ratio i tabel 4a.4.

Tabel 5b.2

Der må være sket en fejl ved beregningen af odds ratio for Danmark, ansatte med mindst et års ansættelse, "ever exposure". (Muligvis også fejl i den tilsvarende odds ratio for Tyskland.)

Appendiks tabel 1

Det er ejendommeligt at 17 personer i kontrolserie 1 er angivet som værende i live, eftersom de ifølge inklusionskriterierne alle burde være døde. Det er desuden ejendommeligt, at antallet af døde i den kombinerede kontrolserie (325) er mindre end antallet af døde i kontrolserie 1 alene (335).

Af underteksten til tabellen fremgår at 72 kontroller optræder i såvel kontrolserie 1 som kontrolserie 2. Der må i så fald være tale om kontrolpersoner og ikke kontrol-records, da der er et overlap på 116 kontrol-records. Næsten alle øvrige steder benytter man "controls" om kontrol-records, og det er forvirrende, at man her pludselig benytter udtrykket om kontrolpersoner.

Appendiks tabel 4

Det fremgår, at man for en del kontrollers vedkommende har interviewet en pårørende i stedet

for indexpersonen, også i tilfælde hvor kontrolpersonen stadig var i live (jævnfør oplysningerne i appendiks tabel 1.) Det er intetsteds anført, hvorfor man i nogle tilfælde har valgt at interviewe en pårørende i stedet for indexpersonen. I øvrigt mangler appendiks tabel 4 at redegøre for 3 pårørende-interviews (2 fra kontrolserie 1 og 1 fra kontrolserie 2, jævnfør oplysninger i appendiks tabel 3).

Appendiks tabel 5

Ud fra de angivne tal for "age of index person when NOK stopped being familiar" kan man regne sig frem til en gennemsnitsalder på 79,5 år for de kontroller, der indgår i både kontrolserie 1 og kontrolserie 2, mens gennemsnitsalderen i resten af kontrolserie 1 er 51 år og gennemsnitsalderen i resten af kontrolserie 2 er 62 år. Dette virker umiddelbart ejendommeligt. Måske er der fejl i tabellen?

Appendiks tabel 11

Tallene for kontrolserie 2 stemmer ikke med tilsvarende tal for appendiks tabel 13: Af tabel 13 fremgår det at der er 102 "current smokers" i kontrolserie 2, mens der i tabel 11 angives 173 "current smokers" i kontrolserie 2.

Appendiks tabel 13

Som tidligere anført stemmer de anførte tal for observerede antal rygere i henholdsvis den kombinerede kontrolserie og kontrolserie 2 ikke med oplysninger i tidligere tabeller (henholdsvis tabel III og appendiks tabel 11).

Appendiks tabel 16

Her mangler redegørelse for det 4. tilfælde af mesotheliom (jævnfør IARC-rapporten, side 22).

Ordforklaring

Adenocarcinom	:	Ondartet svulst udgået fra kirtelvæv. (Adenocarcinomer i lungerne har gennem en årrække været anset for <i>ikke</i> at være forårsaget af tobaksrøg.)
Analyse	:	Opløsning af en helhed i sine bestanddele. Her brugt i betydningen, statistisk behandling af data.
Bias	:	Skævhed, forudindtagethed. Her brugt i betydningen, systematisk fejl, dvs. en fejl, der påvirker resultaterne i en bestemt retning (og leder til fejlfortolkninger).
Blinding	:	Hvis man f.eks. vil sammenligne personer med en bestemt sygdom med personer uden sygdom m.h.t., hvad de har været udsat for, ønsker man at gardere sig mod forudindtagethed hos undersøgeren. Dette gøres ved at <i>blinde</i> undersøgeren: Man gør hvad man kan for at skjule for undersøgeren, om en bestemt person tilhører gruppen af syge eller ej.
Cancer	:	Kræft
Case	:	(Et bestemt) tilfælde. Indenfor lægevidenskaben brugt om et sygdomstilfælde. I den aktuelle tekst henviser udtrykket "case" til et tilfælde af primær lungekræft, som er diagnosticeret indenfor undersøgelsesperioden, og som derfor indgår i undersøgelsen.
Case-control-undersøgelse	:	En epidemiologisk undersøgelse (se: "epidemiologi") der tager udgangspunkt i en række tilfælde af en bestemt sygdom "cases", og kortlægger forekomsten af en mistænkt risikofaktor for sygdommen. For at kunne vurdere, om den mistænkte risikofaktor optræder særlig hyppigt hos de syge ("cases"), må man skaffe sig oplysninger om forekomsten af den pågældende risikofaktor i den befolkning, hvorfra "cases" kommer. I stedet for at undersøge hele denne baggrunds-befolkning udtager man en stikprøve af denne. De personer, der udgør stikprøven af baggrundsbeholdningen benævnes kontrolpersoner ("controls"). Ved at undersøge fordelingen af den mistænkte risikofaktor blandt kontrolpersonerne håber man at få et nogenlunde pålideligt billede af risikofaktorens fordeling i hele den baggrundsbeholdning, hvorfra "cases" er kommet. "Baggrundsbeholdningen" omfatter alle de personer, som – hvis de havde udviklet "case"-sygdommen – ville have optrådt som "cases" i undersøgelsen. En given baggrundsbeholdning kan f.eks. defineres som en given personkreds i en given periode (i den periode, hvor undersøgelsen opsamler "cases").
Censurering	:	Her anvendt i betydningen, observationsperiodens (opfølgningsperiodens) ophør.
Design	:	Tegning/konstruktion/plan. Her brugt i betydningen, opbygning af undersøgelsen.
Eksposering	:	Udsættelse
Epidemiologi	:	Læren om sygdommes fordeling i befolkninger.
Histologi/histologisk	:	Vævenes opbygning, som de tager sig ud i et mikroskop.

IARC	:	"International Agency for Research on Cancer". WHO's internationale kræftforskningsagentur.
Ill-defined cancer	:	Kræftsygdom, hvor det oprindeligt angrebne organ ikke er kendt/ikke er oplyst.
Incidens	:	Nyopståede sygdomstilfælde.
Kategorisk variabel	:	Her brugt om en opdeling på eksponeringskategorier af typen "aldrig ryger", "forhenværende ryger", "nuværende ryger".
Kohorte	:	Oprindelig betegnelse for en romersk hærenhed, der ikke blev suppleret op med nye soldater, hvis nogen faldt eller forlod enheden. I epidemiologien benyttes udtrykket, kohorte, om en såkaldt lukket befolkning, dvs. en bestemt gruppe personer med et (eller flere) fælles kendetegn. Når en person én gang er indgået i en kohorte forbliver han/hun i denne. Eksempler på kohorter: Samtlige personer født i år 2000 (fødselskohorten år 2000), samtlige udlærte tomrere 1980-1989, samtlige erhversaktive pr. 1.1.2001.
Kohorte undersøgelse	:	En epidemiologisk undersøgelse, hvor man følger samtlige medlemmer af en bestemt kohorte over et bestemt tidsrum og undersøger kohortemedlemmernes udsættelse for én eller flere mistænkte helbredsskadelige faktorer.
Match/matching	:	En jævnbyrdig, at passe sammen. Her brugt i betydningen, udvælgelse af kontrolpersoner, så de i en række henseender ligner den case-person, de er matched til.
Mesotheliom	:	Svulst udgået fra lungehinde eller bughinde.
Metastaser	:	Dattersvulster, spredning af en (primær) kræftlidelse.
MMVF	:	"Man made vitreous fibers", i daglig tale, "mineraluld".
Nul-hypotese	:	Hypotesen, at der ikke er nogen sammenhæng (mellem udsættelse og sygdomsrisiko),
Odds	:	Et begreb hentet fra spil/væddemål: Det antal gange gevinsten er større end indsatsen. I epidemiologien: $p/1-p$, dvs. sandsynligheden (p) for et bestemt udfald divideret med sandsynligheden for at det bestemte udfald ikke forekommer ($1-p$).
Odds ratio (OR)	:	Forholdet mellem to odds, f.eks. forholdet mellem odds for udsættelse for MMVF blandt personer med lungekræft og odds for udsættelse for MMVF blandt personer i baggrundsbefolkningen. (Odds ratio er – ligesom odds – efter min mening et begreb, man ikke kan begribe intuitivt.)
Opfølgningsperiode	:	Her anvendt om opfølgning af en bestemt personkreds (en kohorte): Den periode, hvor denne personkreds bidrager med data til en epidemiologisk undersøgelse.
Personår	:	Dækker begrebet "person years at risk", dvs. den befolkningstid der i en bestemt epidemiologisk undersøgelse modsvarer forekomsten af et givet helbredsudfald, f.eks. (nye) tilfælde af lungekræft. Hver person i f.eks. en kohorte-undersøgelse bidrager med et personår for hvert år han/hun er under observation og således potentielt kan bidrage med et "case" til undersøgelsen. Personår indgår som nævner i (sygdoms-) rater.

Primær lunsecancer	:	En kræftlidelse opstået i lungevæv/lufttrorsforgreninger (bronkier). Modsat lungemetastaser, hvor kræftlidelsen er opstået andetsteds i kroppen, men har spredt sig til lungerne.
Rate	:	Antal (sygdoms-) tilfælde divideret med det antal personår, der udgør befolkningsgrundlaget for disse (sygdoms) tilfælde.
Ratio	:	Forholdet mellem to mål af samme type, f.eks. Rate-ratio eller Odds-ratio.
Risikofaktor	:	En bestemt faktor/et bestemt forhold, der øger risikoen for at udvikle en bestemt lidelse (eller for at denne lidelse opdages).
Risikotid	:	Benyttes synonymt med "personår" og dækker begrebet "person years at risk".
RSW	:	("Rock and slag wool") Sten- og slagge-uld.
Semi- kvantitativ	:	Halv-kvantitativ. Her brugt om eksponeringsmål af typen "varighed af eksponering".
Solide tumorer	:	Almindelige kræftsvulster. Modsat leukæmi og andre kræftlidelser i blod- og lymfedannende væv.
TIB	:	Forbundet Træ-Industri-Byg.