

# Sterftepatronen onder werknemers blootgesteld aan acrylamide

J.J. Collins,<sup>1</sup> G.M.H. Swaen,<sup>2</sup>  
G.M. Marsh,<sup>3</sup> E. Hofsteenge,<sup>4</sup>  
A. von Bedaf<sup>5</sup>

## Summary

A cohort of 8,854 males, 2,293 of whom were exposed to acrylamide, was followed from 1925 to 1983 for mortality. This cohort consisted of four plant populations in two countries, the United States and the Netherlands. No statistically significant excess of all-cause or cause-specific mortality was found among acrylamide workers in comparison to the non-exposed cohort. Analysis by exposure levels showed no trend of increased risk of mortality from several cancer sites. These results do not support the hypothesis that acrylamide is a human carcinogen.

## Inleiding

Acrylamide ( $\text{CH}_2 = \text{CHCONH}_2$ ) is een stof die gebruikt wordt bij het vervaardigen van in wateroplosbare polymeren die toegepast worden bij het zuiveren van afvalwater, het vervaardigen van papier, in de mijnbouw en de suikerindustrie. Daarnaast wordt acrylamide toegepast als reactieve monomeer bij het produceren van organische verbindingen. Van acrylamide is reeds bekend dat het bij hoge concentraties sterk neurotoxische eigenschappen bezit, die perifere neuropathie bij de mens kunnen veroorzaken (1). Bij de mens kan opname van acrylamide plaatsvinden zowel via de mond en de huid als door inhalatie. In veel gevallen van acrylamidevergiftiging wordt gemeld dat deze vergiftiging waarschijnlijk door huidcontact tot stand is gekomen. Om de neurotoxische effecten te voorkomen, is de bloot-

stelling aan acrylamide aan strikte regels gebonden. De huidige MAC-waarde in Nederland is  $0,3 \text{ mg/m}^3$ . De carcinogene eigenschappen van acrylamide zijn onlangs onderzocht in Fischer - 344 ratten in een twee jaar durend onderzoek. Bij deze dieren werd een statistisch significant verhoogde incidentie van tumoren waargenomen in verschillende organen, waaronder het centrale zenuwstelsel van de vrouwelijke ratten en de voortplantingsorganen van beide sexen (2). Aan de proefdieren werd een dosis van 300 mg per kilo lichaamsgewicht toegediend, of oraal of dermaal of intraveneus. De beoordeling van de behandelde dieren werd echter bemoeilijkt doordat het aantal tumoren in de proefdieren uit de controlegroep groter was dan normaal gevonden wordt bij dit soort proefdieren. Bovendien was de maximaal toegestane dosis acrylamide overschreden, hetgeen bleek uit een voortijdige sterfte van de proefdieren die aan de hoge dosis acrylamide waren blootgesteld. De verhoogde tumorincidentie trad pas op na additionele toediening van een sterke promotor. Dit wijst erop, dat acrylamide mogelijk geen volledig carcinogeen is, maar eerder initiërende eigenschappen bezit.

Er is slechts weinig onderzoek verricht naar de mogelijke carcinogene effecten van acrylamide op de mens. Sobel et al (3) rapporteerden in 1986 de resultaten van een onderzoek onder 371 werknemers van Dow Chemical, die in het verleden aan acrylamide blootgesteld waren geweest. De blootstelling aan acrylamide vond plaats vanaf 1955 bij de productie van het monomeer en de polymerisatie. In die eerste jaren kon de blootstelling aan acrylamide oplopen tot  $1 \text{ mg/m}^3$ . Tussen 1957 en 1970 lag de blootstelling tussen  $0,1$  en  $0,6 \text{ mg/m}^3$  en na 1970 daalden de werkplekconcentraties tot waarden lager dan  $0,1 \text{ mg/m}^3$ .

De 371 werknemers werden gevolgd tot 1 januari 1983. 29 Werknemers waren vóór de einddatum van de follow-up overleden, tegen een verwacht aantal van 38 (SMR = 0,76). Er bleken 11 werknemers aan kanker te zijn overleden, tegen een verwacht aantal van 7,9 (SMR = 1,39). Deze verhoogde kankersterfte beperkte zich echter tot werknemers die vroeger met kleurstoffen hadden gewerkt. De onderzoekers concludeerden dat er geen aanwijzingen waren gevonden voor een verband tussen blootstelling aan acrylamide en kankersterfte. Teneinde meer duidelijkheid te verkrijgen ten aanzien van de carcinogene eigenschappen van acrylamide voor de mens, is een onderzoek uitgevoerd naar de sterfte onder de 8854 werknemers van vier fabrieken van American Cyanamid, te weten drie fabrieken in de Verenigde Staten (Fortier, Warners en Kalamazoo) en één in Nederland (Botlek). De resultaten van dit onderzoek worden in dit artikel gepresenteerd.

## Onderzoeksmethode

De onderzoeksoepzet die in dit onderzoek gevolgd is, is die van een retrospectief cohortonderzoek. Van de 8854 werknemers en ex-werknemers is eerst nagegaan wie er in het verleden aan acrylamide blootgesteld is geweest. Vervolgens is van alle personen nagegaan wie er overleden was vóór 1 januari 1983. Van de overledenen zijn de doodsoorzaken achterhaald. De onderzoekspopulatie bestond uit alle mannelijke employeés die ooit in dienst waren geweest van één der vier bovengenoemde fabrieken, tussen 1 januari 1925 en 31 januari 1973. Een werknemer begon manjaren aan het onderzoek bij te dragen na indiensttreding, begin der blootstelling of na het bereiken van een bepaalde cumulatieve blootstelling (dosis) aan acrylamide, afhankelijk van het type analyse. Een werknemer droeg geen manjaren meer bij aan het onderzoek na:

1. het bereiken van de sluitingsdatum van de follow-up (31 december 1983);
2. de laatste werkdag voor personen 'lost to follow-up' of;
3. de datum van overlijden.

Voor de fabriek in Botlek was het mogelijk 346 werknemers in de persoonsdossiers te identificeren die aan de toelatingscriteria voldeden. Door middel van het Pensioenfonds is nagegaan wat de volledigheid van het cohort was. Er bleken 15 werknemers wel pensioenpremie betaald te hebben, maar niet in het cohort opgenomen te zijn. Deze 15 werknemers bleken willekeurig over de tijdspannen verdeeld te zijn en er is geen

1. American Cyanid Company (thans werkzaam bij Monsanto Company).
2. Rijksuniversiteit Limburg.
3. Universiteit van Pittsburgh.
4. Bedrijfsgezondheidsdienst Europort Botlek.
5. Cyanamid BV (thans werkzaam bij European Safety and Health Consultants BV).

reden om te veronderstellen dat deze omissies de resultaten in ernstige mate hebben beïnvloed. De follow-up van het Botlek-cohort vond voornamelijk plaats met medewerking van de gemeentelijke Burgerlijke Stand. Het bevolkingsregister van de gemeente waarin een bepaalde werknemer woonachtig was, werd aangeschreven met de vraag of de persoon nog in leven, verhuisd of overleden was. I.g.v. verhuizing werd de gemeente waar de persoon naar toe verhuisd was benaderd. Dit proces werd herhaald totdat van iedereen bekend was of hij nog in leven, overleden of geëmigreerd was. Van twee werknemers bleek het niet mogelijk de vitale status te achterhalen en 18 werknemers waren geëmigreerd voor de einddatum van de follow-up. Deze werknemers zijn in het cohort gelaten totdat zij emigreerden of 'zoek' raakten. De door hen geaccumuleerde manjaren zijn meegeteld in de statistische analyse als alle andere manjaren. Voor het verkrijgen van de doodsoorzaken van de overledenen werd con-

tact opgenomen met de Inspectie van de Volksgezondheid en het Centraal Bureau voor de Statistiek. Het bleek niet mogelijk via deze weg de doodsoorzaken te achterhalen. Vervolgens zijn de individuele artsen benaderd die de akten van overlijden van overleden werknemers hadden ingevuld, met het verzoek medewerking te verlenen aan het onderzoek. Op deze wijze bleek het mogelijk de noodzakelijke gegevens te verkrijgen. Van de 346 werknemers waren er 315 (91,0%) aan het einde van de follow-up nog in leven, waren er 11 (3,2%) overleden en was van 20 personen (5,8%) de vitale status onbekend. De doodsoorzaak kon voor 9 van de 11 gevallen (81,8%) worden achterhaald.

Het epidemiologisch onderzoek in de Verenigde Staten betrof in het totaal 8508 werknemers, verdeeld over drie vestigingen. Deze groep werknemers is opgevolgd tot 31 december 1983 met behulp van de 'Social Security Administration', het nationale Death Index System, kredietbureaus, de

Amerikaanse Rijksdienst voor het Wegverkeer en administraties van het bedrijf zelf. Aan het einde van de follow-up was van 7995 werknemers (94%) de vitale status bekend. 5847 Werknemers (68,7%) waren nog in leven, 2148 werknemers (25,2%) waren overleden en van 513 (6%) was het niet mogelijk de vitale status te achterhalen. Van 94,8% der overledenen was de akte van overlijden met daarop de doodsoorzaak te achterhalen. Voor de 111 niet-traceerbare doodsoorzaken werd de code 'onbekend' aangehouden. De doodsoorzaken werden door de speciaal opgeleide persoon gecodeerd volgens de achtste revisie van de International Classification of Diseases (4). De omvang van het geëxponeerde cohort was zo groot, dat de power 80% was om een toename van 25% van alle vormen van kanker en een toename van 50% van kanker van de luchtwegen als statistisch significant verhoogd te beschouwen, bij een tweezijdig betrouwbaarheidsinterval van 5%. Een tweezijdige toets kreeg ►

**Tabel 1. De geschatte blootstellingen aan acrylamide per fabriek**

Fabriek	Steekproefomvang		Geschatte blootstelling		Duur van de blootstelling	
	wel blootgesteld	niet blootgesteld	Daggemiddelde mg/m <sup>3</sup>	Dosis mg/m <sup>3</sup> × jaar	Langste blootstelling (jaren)	Gemiddelde blootstelling
Botlek	79	267	0,10	0,53	17,97	5,83
Fortier	661	634	0,02	0,07	18,02	7,19
Kalamazoo	23	37	0,02	0,13	15,13	10,28
Warners	5798	1355	0,69	1,54	30,04	6,28
Totaal	6561	2293	0,40	1,00	30,04	6,53

**Tabel 2. Standardized Mortality Ratios voor de onderzochte werknemers voor enkele doodsoorzaken per bedrijfsvestiging**

Doodsoorzaak (ICDA8)	Fabrieken							
	Botlek <sup>a</sup>		Fortier <sup>b</sup>		Kalamazoo <sup>b</sup>		Warners <sup>b</sup>	
	Aantal	SMR	Aantal	SMR	Aantal	SMR	Aantal	SMR
Totale sterfte	11	,83	136	,71*	14	,74	1998	,91*
Kwaadaardige nieuwvormingen	3	,83	39	1,03	2	,55	448	1,09
Hart- en vaatziekten	4	,87	59	,71*	8	,80	938	,88*
Respiratoire aandoeningen	1	2,26	7	,75	1	,85	96	,75*
Aandoeningen van het maag- en darmkanaal	0	—	4	,34*	1	1,15	94	,84
Onnatuurlijke oorzaken	1	,43	15	,45*	0	—	179	,71*
Niet te achterhalen doodsoorzaken	2		8		0		103	
Aantal werknemers	346		1295		60		7153	
Aantal manjaren	4665,6		28617,6		1449,1		195115,5	

<sup>a</sup>. Het verwachte aantal sterfgevallen is gebaseerd op de algemene sterftestatistieken in Nederland tussen 1950 en 1982, na correctie voor verschillen in leeftijdsverdeling.

<sup>b</sup>. Het verwachte aantal sterfgevallen is gebaseerd op de algemene sterftestatistieken en kalendertijd in de Verenigde Staten tussen 1925 en 1980, na correctie voor verschillen in leeftijdsverdeling, kalendertijd en etnische achtergrond.

\* P < 0,05.

de voorkeur boven een eenzijdige toets, omdat dit in industrieel epidemiologisch onderzoek gebruikelijk is. Deze powerberekening geldt niet voor de trend analyse. Onder power verstaat men de kans dat een echt bestaand risico van bepaalde omvang door het onderzoek opgespoord zal worden.

### De blootstelling

Voor elke functie, voor ieder van de vier fabrieken afzonderlijk, zijn schattingen van de blootstelling gemaakt op grond van uitgebreide

meetgegevens en op de grond van besprekingen met sleutelfiguren over de toestand in het verleden. De meetgegevens bestonden zowel uit persoonlijke als omgevingsmetingen. Deze metingen waren beschikbaar over de periode van 1977 tot 1983. Er waren slechts incidentele blootstellingsgegevens van vóór 1977. Voor de periode van vóór 1977 zijn schattingen gemaakt van de blootstelling door uit te gaan van de latere metingen en door rekening te houden met veranderingen in de procesvoering. Er is een daling van de acrylamide-

blootstelling waar te nemen in verband met een striktere regulering om neurotoxische effecten te voorkomen (5). De gemiddelde blootstelling aan acrylamide varieerde van fabriek tot fabriek (zie tabel 1). In de Warners-fabriek was de concentratie acrylamide in de omgevingslucht 0,69 mg/m<sup>3</sup>. In de Botlek-fabriek was dit 0,1 mg/m<sup>3</sup>, voor de Kalamazoo- en Fortier-fabriek was dit 0,02 mg/m<sup>3</sup>. Door de concentratie te vermenigvuldigen met de duur van de blootstelling is een maat voor de dosis verkregen, uitgedrukt in mg/m<sup>3</sup> × jaar. De kleinste dosis onder de blootgestelde werknemers was 0,001 mg/m<sup>3</sup> × jaar, wat overeenkomt met een dag blootstelling aan de MAC-waarde van acrylamide.

De metingen/schattingen van de blootstelling aan acrylamide werden opgesteld voor iedere functie, per fabriek, per afdeling en per jaar. In de Warners-fabriek waren 70 verschillende functies verdeeld over 9 afdelingen. In de Fortier-fabriek waren er 38 functies verdeeld over 7 afdelingen, in de Botlek-fabriek waren er 31 functies verdeeld over 9 afdelingen en in de Kalamazoo-fabriek 11 functies verdeeld over 5 afdelingen. In het totaal waren 2293 werknemers blootgesteld geweest aan acrylamide, waarvan 1355 in de Warners-fabriek, waar de hoogste blootstellingen voorkwamen. De gemiddelde blootstellingsduur was 6,53 jaar. De blootstellingen aan acrylamide waren in het verleden stukken hoger dan nu. Zo was in de jaren 1965-1969 de gemiddelde blootstelling in de Warners-fabriek 0,94 mg/m<sup>3</sup>, terwijl deze in de jaren 1980-1983 teruggelopen was tot 0,08 mg/m<sup>3</sup>.

### Rookgewoonten

Gegevens over de rookgewoonten waren in de dossiers terug te vinden van 2992 werknemers (34%). Van deze 2992 bleken er 2285 te roken. Iemand werd beschouwd als roker als in het dossier stond dat tenminste drie maanden lang sigaretten, sigaren of pijp gerookt was. Dit criterium is een richtlijn van het bedrijf voor de classificatie van rookgewoonten. Als er in het dossier geen gegevens over de rookgewoonten terug te vinden waren, werd de code 'onbekend' gehanteerd. Gegevens over de rookgewoonten waren beschikbaar voor 246 (71%) werknemers van de Botlek-vestiging en voor 2746 (23,3%) werknemers uit de Amerikaanse vestigingen.

### Statistische analyse

Om te corrigeren voor verschillen in leeftijdsverdeling, duur van de fol-

**Tabel 3. Standardized Mortality Ratios (SMR) indirect gestandaardiseerd voor etnische achtergrond en vestiging voor de referentiegroep en voor de aan acrylamide blootgestelde groep**

Doodsoorzaak (ICDA 8)	Cumulatieve blootstelling (mg/m <sup>3</sup> jaar)			
	< 0,001		> 0,001	
	Aantallen	SMR	Aantallen	SMR
Totale sterfte (1-999)	1860	,91*	299	,81*
Alle kwaadaardige nieuwvormingen (140-209)	420	1,09	72	,98
- Mondholte en larynx (140-149)	13	,99	0	-
- Spijsverteringskanaal en peritoneum (150-159)	118	1,07	22	1,16
• Slokdarm (150)	13	1,13	3	1,48
• Maag (151)	29	1,26	4	1,09
• Dikke darm (153)	34	1,04	4	,66
• Rectum (154)	15	1,26	2	,97
• Lever (155-156)	5	,63	0	-
• Pancreas (157)	19	,91	8	2,03
- Ademhalingsorganen (160-163)	169	1,31*	30	1,14
• Larynx (161)	8	1,32	0	-
• Long (162-163)	161	1,32*	30	1,20
- Bot (170)	2	,95	1	2,70
- Huid (173-173)	3	,47	1	,72
- Prostaat (185)	26	1,05	1	,26
- Testis (186-187)	0	-	0	-
- Blaas (188)	11	1,03	2	1,10
- Nier (188)	10	1,09	2	1,13
- Oog (189)	0	-	0	-
- Hersenen en overig CZS (191-192)	5	,45	1	,42
- Schildklier (193)	2	2,80	0	-
- Lymfopoëtische nieuwvormingen (200-209) <sup>a</sup>	33	,90	6	,85
• Lymphosarcoom en reticulosarcoom (200)	4	,53	2	1,31
• Ziekte van Hodgkin (201)	8	1,59	5	1,29
• Leukemie en aleukemie (204-207)	12	,82	2	,70
• Ander lymfatisch weefsel (202-203)	9	1,01	2	1,12
Benigne neoplasmata (210-239)	6	1,08	1	,31
Doodsoorzaak niet achterhaald	107		6	
Aantal werknemers	8094		2293	
Aantal manjaren	18951,1		41896,7	

<sup>a</sup> In deze categorie is de Botlek-vestiging buiten beschouwing gelaten, omdat er geen vergelijkingsmateriaal beschikbaar is.

\* P < 0,05

low-up en kalendertijd tussen de wel en niet blootgestelde groepen zijn Standardized Mortality Ratios (SMR's) en intern gecorrigeerde relatieve risico's uitgerekend. Standardized Mortality Ratio's (SMR) en een intern gecorrigeerde relatieve risicomaat, zoals voorgesteld door Gilbert en Buchanan (6), zijn gebruikt als schatters van het relatieve risico. Door gebruik te maken van een interne referentiegroep kan men een aantal vormen van bias, bijvoorbeeld het Healthy Worker Effect, vermijden (7). Daarnaast is het op deze wijze mogelijk om te corrigeren voor rookgewoonten, latentietijd en etnische achtergrond. De SMR's zijn berekend met behulp van een computerprogramma ontwikkeld door Marsh en Preininger (8). De intern gecorrigeerde relatieve risico's zijn berekend door middel van een programma ontwikkeld door Marsh (9). Rond de SMR's zijn 95% betrouwbaarheidsintervallen berekend volgens de methode van Bailar en Ederer (10) en is een chi-kwadrat toets gebruikt om de statistische significantie van trends te berekenen (11). De 95% betrouwbaarheidsintervallen rond de relatieve risico's zijn echter gebaseerd op de procedure voorgesteld door Miettinen (12) en de statistische toetsen voor trend tussen de relatieve risico's waren gebaseerd op de procedure ontwikkeld door Mantel (13).

## Resultaten

In tabel 2 staan de waargenomen aantallen sterfgevallen, de SMR's, het aantal werknemers en het aantal

manjaren per vestiging weergegeven. Elke vestiging vertoonde een lagere totale sterfte dan verwacht, waarbij die van Fortier (71) en Warners (91) statistisch significant van 1 verschillen. Deze lagere sterfte is vooral toe te schrijven aan een lagere sterfte in de diagnosecategorie hart- en vaatziekten. De lagere sterfte ten gevolge van aandoeningen van de luchtwegen in de Warners-vestiging (75), ziekten van het spijsverteringskanaal in de Fortier-vestiging (34) en alle niet-natuurlijke sterfgevallen in de Fortier- en Warners-vestigingen verschillen alle statistisch significant van 1.

De indirect voor etnische achtergrond en woonplaats gecorrigeerde SMR's voor specifieke vormen van kanker per blootstellingscategorie zijn weergegeven in tabel 3.

De SMR voor de totale sterfte onder werknemers blootgesteld aan acrylamide ( $n = 2293$ ) is 0,81 ( $p < 0,05$ ). Van de 8094 mannen in de niet-blootgestelde referentiegroep kwamen er na verloop van tijd 1533 toch in aanraking met acrylamide. Uiteraard zijn deze werknemers vanaf dat moment overgeheveld naar de blootgestelde groep. Ook voor de niet-blootgestelde werknemers was de waargenomen totale sterfte statistisch significant lager dan verwacht (1860 sterfgevallen waargenomen tegenover 2043 verwacht). In de Warners-vestiging werd een statistisch significante oversterfte aan kwaadaardige nieuwvormingen van de luchtwegen waargenomen (SMR = 1,31), voornamelijk in de diagnosegroep kwaadaardige nieuwvormingen

van de Long (SMR = 1,32). Een diepgaande analyse toonde aan dat deze oversterfte zich voorgedaan had onder voormalige werknemers van de zoutzuurfabriek ( $n = 11$  sterfgevallen) en onder werknemers die tussen 1940 en 1949 in dienst waren gekomen en korter dan één jaar in dienst bleven, waarbij ook nog gewisseld was van afdeling ( $n = 52$  sterfgevallen). Deze sterfgevallen onder werknemers die slechts kort in dienst waren, lijken niet in verband te staan met blootstelling aan acrylamide. In tabel 4 zijn de sterfterisico's weergegeven, uitgesplitst naar cumulatieve blootstelling. Deze analyse is uitgevoerd voor diagnosecategorieën waarin meer dan 25 sterfgevallen opgetreden zijn of die op andere wijze (bijvoorbeeld proefdieronderzoek) met blootstelling aan acrylamide in verband zijn gebracht. Er zijn vier categorieën voor de cumulatieve blootstelling gebruikt; geen (minder dan 0,001 mg/m<sup>3</sup> jaar), laag (tussen 0,01 en 0,03), midden (tussen 0,03 en 3) en hoog (meer dan 3 mg/m<sup>3</sup> jaar).

## Discussie

In het algemeen gesteld had iedere fabriek sterfjepatronen die overeenkwamen met sterfjepatronen in algemene werkende populaties (14). Er werden geen significante stijgingen voor wat betreft de sterfterisico's waargenomen. In totaal overleden onder de 2293 aan acrylamide blootgestelde personen er 72 aan kanker, tegen 73,4 verwachte aantallen. Ook voor de kankertypen die in proefdieren waargenomen zijn, kon geen verhoogd risico worden waargeno-

**Tabel 4. Waargenomen en verwachte aantallen sterfgevallen voor een aantal doodsoorzaken naar blootstelling aan acrylamide, waarbij gebruik gemaakt is van een interne referentiegroep**

Doodsoorzaak (ICD8)	Cumulatieve blootstelling (mg/m <sup>3</sup> jaar)				P-waarde*	
	Geen (< ,001) Waargenomen/ Verwacht	,001-.03 Waargenomen/ Verwacht	,03-.30 Waargenomen/ Verwacht	,30 Waargenomen/ Verwacht	Tussengroepen	Trend
Totale sterfte (1-999)	1860/1860,1	33/44,3	97/96,9	169/157,9	,844	,423
Kwaadaardige nieuwvormingen (140-209)	420/ 420,4	11/ 9,5	22/22,5	39/ 39,6	,999	,576
- Spijsverteringskanaal en peritoneum (150-159)	118/ 120,3	2/ 2,5	8/ 6,3	12/ 10,9	,918	,486
• Maag (151)	29/ 29,5	0/ ,6	2/ 1,2	2/ 1,8	,961	,457
• Dikke darm (153)	34/ 32,0	0/ ,8	3/ 2,0	1/ 3,2	,679	,503
• Pancreas (157)	19/ 21,0	1/ ,7	2/ 1,8	5/ 3,8	,583	,461
- Ademhalingsorganen (160-163)	169/ 167,7	4/ 4,0	12/ 9,6	14/ 17,7	,914	,734
• Long (162-163)	161/ 160,8	4/ 3,8	12/ 9,3	14/ 17,1	,931	,873
- Prostaat (185)	26/ 24,5	0/ ,2	0/ ,6	1/ 1,6	,744	,384
- Hersenen en overig CZS (191-192)	5/ 4,5	1/ ,3	0/ ,6	0/ ,6	,799	,230
- Lymfopoëtische nieuwvormingen (200-209)	33/ 34,0	2/ 1,0	1, 1,7	3/ 2,3	,894	,957

\* Waarschijnlijkheid van geen verschil na correctie van rookgewoonten, leeftijd, kalendertijd, latentietijd en etnische achtergrond.

men. Bij de trend-analyses is uitgegaan van een lineaire dosis-effect relatie. De trend-analyses op basis van cumulatieve blootstelling en duur van de blootstelling gaven geen aanwijzing voor het bestaan van dosis-effect relaties. In deze analyses waren de invloeden van rookgewoonten en vestigingsplaats zoveel mogelijk onder controle gebracht.

## Referenties

1. Hunter, D.; The diseases of occupations. Hodder and Stroughton, London 1978, pp. 612.
2. Johnson, K.A., S.J. Gorzinski, K.M. Bodner et al.; Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 85 (1986) 154-168.
3. Sobel, W., G.G. Bond, T.W. Parsons et al.; Acrylamide cohort mortality study. *Brit. J. Ind. Med.* 43 (1986) 785-788.
4. International Classification of Diseases, 8th revision; Clinical modification. Ann Arbor, MI, Commission on Professional and Hospital Activities 1968.
5. National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare; Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to acrylamide. Washington, U.S. Government Printing Office 1976 (NIOSH 77-112).
6. Gilbert, E.S., J.A. Buchanan; An alternate approach to analyzing occupational mortality data. *J. Occup. Med.* 26 (1984) 822-828.
7. Gaffey, W.R.; A critique of the standardized mortality ratio. *J. Occup. Med.* 18 (1976) 157-160.
8. Marsh, G.M., M. Preininger; OCMAP: A user-oriented occupational cohort mortality analysis program. *Am. Stat.* 34 (1980) 245.
9. Marsh, G.M., J.J. Ehland, M. Paik, Preininger & R. Caplan; OCMAP/PC: A user oriented cohort mortality analysis program for the IBM/PC. *Am. Stat.* 40 (1986) 308-309.
10. Bailar, J.C., F. Ederer; Significant factors for the ratio of a poisson variable to its expectation. *Biometrics* 20 (1964) 639-648.
11. Breslow, N.E., J.H. Lubin, P. Marek et al.; Multiplicative models and cohort analysis. *J. Am. Stat. Assoc.* 78 (1983) 1-12.
12. Miettinen, O.S.; Estimability and estimation in case-reference studies. *Am. J. Epidemiol.* 103 (1976) 226-235.
13. Mantel, N.; Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel-Haenzel procedure. *J. Am. Stat. Assoc.* 58 (1963) 690-700.
14. McMichael, A.J.; Standardized mortality ratios and the 'healthy worker effect': Scratching beneath the surface. *J. Occup. Med.* 18 (1976) 165-168.