

Ausgabe: Juli 2015

Stand: Mai 2015

Quarz (A-Staub)

kristallines Siliziumdioxid

als α -Quarz (CAS-Nr. 14808-60-7) oder als

Cristobalit (CAS-Nr.: 14464-46-1)

1. Zusammenfassung

Die Bewertung bezieht sich auf kristallines Siliziumdioxid (alveolengängige Fraktion), das in der Modifikation als α -Quarz oder als Cristobalit vorliegt.

Die Grenzwertableitung erfolgte unter Berücksichtigung der nichtkanzerogenen Effekte sowie der pulmonalen Kanzerogenität auf der Grundlage der Humandaten/Epidemiologie.

Nichtkanzerogene Wirkung

Als empfindlichster nicht-kanzerogener Effekt und gleichzeitig sensitivster Hinweis auf eine vorliegende oder abgelaufene pulmonale Entzündung, für den als belastbar angesehene Daten in Bezug auf eine Grenzwertableitung vorliegen, wird die Silikose angesehen. Silikose basiert auf einer spezifischen Entzündungsreaktion, in den für die Wertableitung relevanten Studien erfolgte der Nachweis im Röntgenbild. Basis für die aktuelle Grenzwertdiskussion bilden Humandaten. Aus den Humandaten konnte direkt kein NOAEC für die Silikose abgeleitet werden. Dieser musste daher extrapoliert werden. Als Startpunkt (LOAEC) wurde ein Wert von 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Silikose herangezogen.

Kanzerogene Wirkung (Lungenkrebs)

Für die kanzerogene Wirkung wird ein über Entzündungsprozesse vermitteltes Wirkprinzip als am wahrscheinlichsten erachtet. Es wurde daher von einer schwellenartigen Wirkung ausgegangen. In der epidemiologischen Studie von Sogal et al. (2012) wurde nach voller Adjustierung unterhalb von 10 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahren}$ keine signifikante Erhöhung der Lungenkrebsrisiken festgestellt. Dieser Wert entspricht einer durchschnittlichen Arbeitsplatzbelastung von 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und wurde als Startpunkt („NOAEC“) bezüglich der Bewertung der Kanzerogenität herangezogen.

Der AGS hat auf der Grundlage des im Begründungspapier dargelegten Sachstandes – siehe auch insbes. Nummer 8.4 - den Wert von 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ als Beurteilungsmaßstab beschlossen.

Aufgrund des Wirkprinzips und der hohen pulmonalen Eliminationshalbwertszeit kann der Kurzzeitwert auf einen Überschreitungsfaktor von 8 festgelegt werden.

2. Stoffcharakterisierung

Die Ableitung bezieht sich auf kristallines Siliziumdioxid (kS), das in der Modifikation als α -Quarz oder als Cristobalit vorliegt.

3. Einleitung

Mehrere internationale und nationale wissenschaftliche Gremien haben sich mit der Bewertung der Gefahreneigenschaften von kS und den zugrunde liegenden Mechanismen beschäftigt. Die „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) in Lyon hat 1987 und 1997 Monographien zu diesem Thema veröffentlicht. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 1999 ihre Einschätzung zu Quarz publiziert (Greim, 1999). Weiterhin hat sich der AGS in seinem Beschluss zu Quarzfeinstaub vom 7. Mai 2002 mit dieser Frage beschäftigt.

4. Toxizität nach wiederholter Belastung (nicht krebserzeugende Wirkung)

Tierexperimentelle Daten: In vivo Inhalationsstudien, Entzündung Lunge

Es liegen verschiedene Inhalationsstudien mit subchronischer oder chronischer Exposition gegen kS vor, die nur eine Expositionskonzentration untersucht haben, welche oberhalb der jeweiligen NOAELs lag (Castranova et al., 2002; Reuzel et al., 1991; Johnston et al., 2000; Muhle et al., 1991; Bellmann et al., 1991; Burns et al., 1980). Diese Studien können daher nicht zu einer Grenzwertableitung für den Endpunkt Entzündung herangezogen werden.

Weiter liegt eine 28-Tage-Studie an weiblichen F344 Ratten mit bis zu 24-wöchiger Nachbeobachtung vor, aus der ein NOAEL abgeleitet werden kann (Henderson et al., 1995). Die Exposition erfolgte gegen 0; 0,1; 1 und 10 mg/m³ Quarz (Min-U-Sil) für 6 h/Tag, 5 Tage/Woche (nose-only). Die MMADs lagen bei 1,3 bzw. 2,0 μm (GSD 2,0 bzw. 2,2) bei der mittleren und hohen Dosis, bei der niedrigen Dosis waren sie nicht bestimmt worden. Eine signifikante Induktion von PMN wurde bei 1 mg/m³ in Woche 1 und 24 nach Expositionsende bestimmt (z. B. Woche 1: 43000 vs. 2600 BALF-PMN). Andere Zeitpunkte wurden bei 1 mg/m³ nicht untersucht. Die niedrige Exposition kann als NOAEL angesehen werden. Sie führte in Woche 1 nach Expositionsende zu einer Lungenbeladung von 43 $\mu\text{g/Lunge}$. Der LOAEL lag mit 1 mg/m³ eine Größenordnung höher, die Lungenbeladung in Woche 1 nach Exposition bei 190 $\mu\text{g/Lunge}$. Zum Vergleich kann eine chronische Inhalationsstudie an Ratten dienen (genauere Beschreibung siehe Kapitel tierexperimentelle Kanzerogenität; Muhle et al., 1991; Bellmann et al., 1991). Dort wurde nach Exposition gegen 0,74 mg/m³ alveolengängigem Quarz DQ12 (MMAD 1,4 μm ; GSD 1,8; Dichte 2,6) nach 3 Monaten eine Lungenbeladung mit 170 $\mu\text{g/Lunge}$ festgestellt, nach 15 Monaten lag diese bei 820 $\mu\text{g/Lunge}$. Nach 15 Monaten wurde eine signifikante Induktion von PMN (65% vs. 1,1%) festgestellt, zu früheren Zeitpunkten war nicht gemessen worden. Nach 3 Monaten wurde bei dieser Dosis eine signifikante Erhöhung der Clearance-Rate festgestellt (130 vs 61 Tage).

Humandaten zur Silikose:

Als ein zentraler toxikologischer Endpunkt nichtkanzerogener Effekte steht die Silikoseerkrankung im Vordergrund.

Als Ausgangspunkt der Bewertung für die Silikose wurde auf das etablierte Kategorisierungssystem der International Labour Organization (ILO) zurückgegriffen. Eine Silikose ist als eindeutig anzusehen, wenn die Kategorie ILO 1/1 oder höher im Röntgenthoraxbild nachweisbar wird (Baur et al., 2008). Eine Silikose dieser Ausprägung wird seit 1990 als Versicherungsfall im Sinne der Berufskrankheitenverordnung anerkannt. Allerdings besteht zwischen radiologischem Bild und Beschwerdebild keine strenge Korrelation. Bei allen röntgenologischen Graden der Silikose ist wesentlich häufiger mit Lungenfunktionsstörungen nach Quarzexposition zu rechnen (Baur et al., 2008). Im Mittel weisen Quarzstaubexponierte mit Silikosekategorie 0 bereits eingeschränkte Lungenfunktionswerte auf. Bei Verwendung des ILO-Kriteriums 1/1 lag die Sensitivität befunderabhängig zwischen 0,24 und 0,39, die Spezifität zwischen 0,97 und 0,99 (Baur et al., 2008). Das bedeutet, dass leichtere Silikosefälle infolge einer ILO-Klassifikation <1/1 radiologisch nicht diagnostiziert werden.

In älteren Auswertungen wurden die Daten von Hnizdo und Sluiz-Cremer (1993) und Chen et al. (2001) häufig als Kernstudien berichtet. Bei neueren Untersuchungen werden die Studien von Buchanan et al. (2003), Churchyard et al. (2004), Rego et al. (2008), Park und Chen (2012), Mundt et al. (2012; 2011), Sun et al. (2011) und Rice et al., (2011) als relevant erachtet.

Gesondert zu betrachten sind außerdem Mortalitätsstudien auf Basis von Silikose. Hierzu liegen fünf relevante Untersuchungen vor: eine ältere Studie von Steenland und Brown (1995b; 1989), eine gepoolte Analyse von Manette et al. (2002a; 2002b), eine Untersuchung von Hedlund et al. (2008) und die eingebettete Fall/Kontrollstudie von Vacek et al. (2011).

Es werden zahlreiche weitere Studien zum Thema publiziert, jedoch handelt es sich entweder um Reviews und Diskussionen ohne eigenes Datenmaterial (Finkelstein, 2000; Piolatto und Pira, 2011; Steenland, 2005), oder die Studien wurden in unserer Vorauswahl so eingeordnet, dass sie für die quantitative Auswahl einer möglichen Wirkungsschwelle für Silikose keine Rolle spielen (Erren et al., 2011) oder es wurden Diskussionen um den Mechanismus oder vorliegenden Modellierungen angestellt, die erst bei der Ableitung eines AGW-analogen Werts aufgegriffen werden (Abschnitt 9). Andere Studien, zum Beispiel zur Relevanz eines Polymorphismus für das Auftreten von Silikose, z.B. Wu et al. (2008), werden in diese Dokumentation nicht aufgenommen.

Buchanan et al., (2003)

Buchanan et al. (2003) untersuchten das Risiko für eine Silikose bei Kohlebergleuten in Schottland. 371 Männer (Alter 50-74) wurden in die Studie einbezogen. Es wurde jedoch nur eine Analyse auf deutlicher ausgeprägte Silikose durchgeführt (ILO 2/1), so dass diese Bewertung nicht hinreichend empfindlich ist, um für die Ermittlung einer möglichen Wirkschwelle für Silikose herangezogen werden zu können. In dieser Studie wurde bei dauerhafter Exposition über 15 Jahre bis 0,10 mg/m³ (kumuliert: 1,5 mg/m³ - Jahre; bei einer Beobachtung über 15 Jahre) eine Risikoerhöhung um 1 % 15 Jahre nach Expositionsende festgestellt.

Chen et al. (2001)

In einer chinesischen Kohortenstudie mit 3010 Minenarbeitern wurde die Silikosehäufigkeit mit einer Expositionsabschätzung gegenüber Staub und kristallinem Quarz korreliert. Die Minenarbeiter mussten mindestens 1 Jahr im Zeitraum zwischen 1960 und 1965 beschäftigt gewesen sein. Die Exposition wurde mit einer Job-Expositions-Matrix abgeschätzt. Expositionsdaten vor 1950 sind mit besonderen Unsicherheiten verbunden, da keine Staubmessungen zu diesem Zeitraum vorliegen. Silikose wurde nach dem chinesischen Klassierungssystem (ähnlich ILO 1/1 oder darüber) bewertet. 33,7 % (n=1015) der Minenarbeiter wiesen eine Silikose auf bei einem mittleren Alter von 48,3 Jahren und im Mittel 21,3 Jahre nach Expositionsbeginn. Die Autoren berechnen eine Prävalenz von 55 % nach 45 Expositionsjahren gegenüber 100 µg/m³. In einer Studie von Collins et al. (2005) wurde eine Benchmarkkonzentration entsprechend einem BMR von 1 % ermittelt und auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet. Daraus ergab sich eine Konzentration von 18 µg/m³ für die BMCL01, was nach Rückrechnung auf den Arbeitsplatz einem Wert von ca. 55 µg/m³ entspricht ($18 \times 20/10 \times 7/5 \times 52/48 = 54,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Churchyard et al. (2004)

In der Querschnittsstudie wurde das Risiko für Silikoseerkrankungen bei 520 schwarzen Minenarbeitern in Südafrika abgeschätzt. Die Personen waren im Mittel 47 Jahre alt. 94 – 102 Fälle (18,3-19,9 %) von Silikose (ILO 1/1 oder darüber; Schwankungsbereich durch Unterschiede zwischen Ablesern) wurden beobachtet. Die mittlere Expositionsdauer lag bei 21,8 Jahren (Spanne: 6,3-34,5 Jahre). Die Odds Ratio für die kumulierte Exposition gegenüber Quarz lag bei 3,2 (95 % CI: 1,9; 5,4) pro mg/m³ - Jahre, wobei jedoch keine historischen Expositionsdaten in der Querschnittsstudie verwendet werden konnten. Die Autoren halten die gegenwärtige Expositionshöhe als aussagekräftig auch für die gesamte Berufsdauer inkl. weit zurückliegender Expositionen. Sie schließen aus ihrer Auswertung, dass beim Grenzwert von 100 µg/m³ kein ausreichender Schutz vor Silikose gewährleistet sei. In einer Auswertung der Daten durch Collins et al. (2005) wurde mit einer Benchmarkmodellierung eine BMCL05 berechnet. Diese führte nach Umrechnung auf einen kontinuierlichen Wert auf eine Konzentration von 11,4 µg/m³. Nach Rückrechnung auf den Arbeitsplatz entspricht dies einer Konzentration von ca. 35 µg/m³ ($11,4 \times 20/10 \times 7/5 \times 52/48 = 34,58 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Hnizdo und Sluis-Cremer (1993)

Das Risiko für eine Silikoseerkrankung wurde für eine Kohorte von 2235 weißen südafrikanischen Minenarbeitern abgeschätzt, die im Mittel über 24 Jahre zwischen 1940 und 1970 exponiert waren und deren Gesundheit bis 1991 weiter verfolgt wurde. Die Personen mussten mindestens 10 Jahre als Minenarbeiter tätig gewesen sein. 984 Minenarbeiter starben in dieser Zeit und wurden in einer Autopsie nach Vorliegen und Schweregrad von Silikose untersucht (ILO 1/1 oder mehr). Davon hatten 326 eine leichte oder stärkere Silikose, während 658 Personen keine oder nur eine sehr geringgradige Silikose aufwiesen. Unter den Minenarbeitern, die entweder ohne Autopsie verstarben oder die noch lebten (n=1251) gab es 657 Personen, die eine Berufskrankheitsanerkennung wegen respiratorischen Erkrankungen hatten und 594 Personen, die keine solche Berufskrankheitsanerkennung besaßen. Silikose wurde hier ab einem Grad ILO 1/0 anerkannt.

Von den 326 verstorbenen Personen mit Autopsie und einer mindestens leichten Silikose hatten nur 128 einen Schweregrad von \geq ILO 1/1. 313 Minenarbeiter (14 %) entwickelten bei einem mittleren Alter von 55,9 Jahren Zeichen einer Silikose. Die Latenzzeit war weitgehend unabhängig von der kumulierten Staubexposition. Bei 57 % der Silikotiker zeigten sich die

Zeichen im Schnitt 7,4 Jahre nach Beendigung der Exposition. Die Latenzzeit lag im Mittel bei über 32 Jahren. Das Silikoserisiko stieg exponentiell mit der kumulierten Exposition. Das Expositionsmaß – CDE – entspricht der kumulierten Staubexposition (alveolengängiger Staub) unter Berücksichtigung der Schichtlänge und der Anzahl der Schichten/ Jahr, wobei nach Einschätzung der Autoren ca. 30 % kS enthalten ist. Die Expositionsabschätzung basiert auf zufallsausgewählten Messung in 20 Goldminen Südafrikas in den frühen 60er Jahren. Die individuelle Exposition wurde mit Hilfe einer Job-Expositions-Matrix abgeschätzt. Bei der höchsten Exposition über 15 mg/m³-Jahre, was einer 37 Jahre langen durchschnittlichen Exposition über etwa 400 µg CDE/m³ entspricht, wurde ein Silikoserisiko von 77 % erreicht. Demnach war das Silikoserisiko, abweichend von der Latenzzeit, stark dosisabhängig. Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick zum Silikosegeschehen bei den Minenarbeitern nach Hnizdo und Sluis-Cremer (1993):

Tabelle 1: Expositionshöhe und Silikosefälle nach der Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993)

Mittelwert (Exposition) in (mg/m ³ -Jahren) kS (geschätzt als 0,3 x CDE ^a)	Anzahl der Silikosefälle	Mittlere Anzahl von Jahren im Staub	Mittlere sK-Konzentration (Berechnet über 0,3 * mittlere CDE-Konzentration) [mg/m ³]
0,3	0		
0,9	9	20,5	0,06
1,5	48	23,5	0,08
2,1	85	27,2	0,1
2,7	93	28	0,11
3,3	53	29,4	0,13
3,9	20	31,5	0,14
4,5	5	37,0	0,14

*Dokumentation in Anlehnung an

http://www.oehha.org/air/chronic_rels/pdf/silicacrel_final.pdf und Tabelle IV in Hnizdo und Sluis-Cremer, 1993

a) CDE errechnet als Summe (Anzahl der Schichten unter Staub x mittlere Masse alveolengängiger Staub x durchschnittliche Stundenzahl in den Minen / 270 Schichten/Jahr x 8h/Schicht)

Vor dem Hintergrund der Expositionsjahre, der kumulierten Exposition (mg/m³-Jahre) und der berichteten mittleren Konzentration ist zu beachten, dass eine einfache Umrechnung der kumulierten Exposition in mittlere Konzentrationen einen zu niedrigen Mittelwert erbringen würde (z.B. 2,1 mg/m³-Jahre / 40 = 50 µg/m³; hier jedoch als echte Belastung im Mittel 100 µg/m³ berechnet).

Gibbs und Du Toit (2002) kritisierten die Umrechnung von CDE in kS (Annahme: 30 % Anteil an kristallinem SiO₂ im A-Staub), wobei die von Hnizdo und Sluis-Cremer durchgeführte Berechnung in späteren Analysen bestätigt wurde (OEHHA, 2005).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung nach den Befunden der südafrikanischen Studie ist nicht linear (vgl. Fig. 1 in Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) und Fig. 1 in Hnizdo et al. (1993); vgl. auch Darstellung in BAuA (2002a)).

Nach Interpretation der Aussagen in Hnizdo et al. (1993) läge das Risiko für Silikose bei 30 jähriger Exposition gegenüber $70 \mu\text{g kS/m}^3$ (entsprechend $0,2 \text{ mg CDE/ m}^3$) im Bereich von ca. 5 % und bei $30 \mu\text{g kS/m}^3$ bereits unter 1 %. Die Autoren geben aber auch zu bedenken, dass eine Expositionsunterschätzung in dem Kollektiv vorgelegen haben könnte. Sie verweisen auf andere historische Messungen in südafrikanischen Goldminen, die höhere Expositionen berichtet hätten als in dieser Studie abgeschätzt. Als alternative Erklärung für das relativ hohe Risiko in der vorliegenden Studie (im Vergleich zu einer kanadischen Studie) diskutieren Hnizdo und Sluis-Cremer eine höhere Toxizität der in Südafrika vorgefundenen Quarzpartikel. Ein Einfluss des Rauchens auf das Auftreten der Silikose (bzw. auf die entsprechende Diagnose in der radiologischen Auswertung) wird von den Autoren nicht angesprochen.

Hughes et al. (1998)

Hughes et al. haben eine epidemiologische Studie an 1809 Beschäftigten in der Diatomeenerden-Industrie durchgeführt, bei denen es eine Quarzexposition primär gegenüber der Cristobalit-Form gab. Zur individuellen Expositionsabschätzung gegenüber alveolengängigem Staub wurden ab 1948 vorliegende Luftmesswerte hinzugezogen; Quarzexpositionen wurden anhand dieser Werte, (abhängig von Prozessänderungen) geschätzter frühere Konzentrationen, verschiedener Tätigkeitskategorien und (abhängig vom Diatomtyp) geschätzter Quarzanteile berechnet. Der Silikosestatus wurde anhand der jeweils letzten vorliegenden Röntgenaufnahmen in akzeptabler Qualität von drei Gutachtern ermittelt (nach ILO 1980). Die Aufnahmen stammten im wesentlichen von einem gesundheitlichen Vorsorgeprogramm des Unternehmens (zum Teil auch nach Ende der Beschäftigung). Obwohl die Teilnahme nicht verpflichtend war, lag für 1809 von 2342 Beschäftigten mindestens eine verwertbare Aufnahme (mehr als einen Monat nach Beschäftigungsaufnahme) vor. Die Autoren beschreiben ein kumulatives Risiko für Silikose (ILO $\geq 1/0$ und/oder ‚large opacities‘)– nicht erkennbar höher als in unbelasteten Vergleichspopulationen - von ca. 1% bei einer kumulativen Exposition von $2 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahren}$ und gleichzeitig mittlerer Exposition von $\leq 0,5 \text{ mg/m}^3$. Bei höheren kumulativen Expositionen wird eine deutliche Risikoerhöhung beobachtet, allerdings mit erheblichen Unterschieden in Abhängigkeit von der mittleren Quarzkonzentration (hier unterteilt nur zwischen bis $0,5$ und über $0,5 \text{ mg/m}^3$).

Unter den Beschäftigten mit einer mittleren Exposition bis $0,5 \text{ mg/m}^3$ war die Prävalenz von Silikosezeichen (ILO $\geq 1/0$) mit 1,6% auch nicht erheblich höher als für Populationen ohne spezifische Belastung beschrieben. Während bis zu einer kumulativen Exposition von $3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahren}$ in dieser Gruppe kein erhöhtes Risiko für Silikosezeichen erkennbar war, war in der Untergruppe mit einer kumulativen Exposition von 3 bis $6 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahren}$ mit 10 Fällen das Risiko rund viermal so hoch wie in der Referenzgruppe ($\leq 1 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$). Unter den Beschäftigten mit mittlerer Exposition über $0,5 \text{ mg/m}^3$ waren bei gleicher kumulativer Exposition die relativen Risiken rund fünf- bis zehnmal höher.

Diese Studie weist deutlich daraufhin, dass nicht allein die kumulative Belastung entscheidend, sondern die durchschnittliche Exposition auch von Relevanz ist. Soweit diese unterhalb von $0,5 \text{ mg/m}^3$ liegt, ist bei einer kumulativen Exposition von bis zu $3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahren}$ keine Risikoerhöhung zu erkennen. Die kumulative Exposition von $\geq 3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahren}$, bei der eine Risikoerhöhung festgestellt wurde, entspricht umgerechnet auf 40 Arbeitsjahre einer mittleren Exposition von $\geq 75 \mu\text{g/m}^3$.

Liu et al. (2013)

In einer Kohortenstudie (1960-2003) an 34018 chinesischen Arbeitern aus 7 Metallminen und 4 Keramikfabriken wurde eine Beziehung von beruflicher Quarzexposition und Lungenkrebs untersucht sowie Silikose erfasst (Liu et al. 2013). Silikose wurde nach chinesischen Kriterien mit oder höher Stufe I definiert. Die Autoren gaben an, in Bezug auf die Diagnose eine Übereinstimmung von 89,3% mit den Kriterien der ILO-Bewertung zur Silikose zu haben. Die Expositionserhebung erfolgte durch quantitative Abschätzung des Quarzstaubansteils aus historischen Kontrolldaten zu Gesamtstaub („total dust“). Die quantitative Umwandlung der Gesamtstaubdaten in Quarzstaub wurde durch eine Feldstudie ermöglicht. Aus den Daten zur Arbeitsplatzhistorie wurde eine Job-Exposure-Matrix (JEM) abgeleitet. Diese JEM ist die gleiche wie bei Sun et al. (2011). Es ist allerdings in der Arbeit von Sun et al. (2011) beschrieben, dass die deutsche Messstrategie für A-Staub zu etwa um den Faktor zwei höheren Werten für Quarz-A-Staub führt und entsprechend zu korrigieren sind. Die durchschnittliche berufliche Quarzexposition über die Gesamtkohorte betrug 13,4 Jahre. Insgesamt lagen 546 Todesfällen an Lungenkrebs vor. Bereits im Quartil niedrigster Exposition (0,01 bis <1,12 mg/m³-Jahre) lagen 236 Fälle von Silikose vor. Es ist ein kontinuierlicher Anstieg der Silikosefälle über die Quartile zu erkennen, mit 2832 Fällen an Silikose in der Kategorie höchster Exposition ($\geq 6,22$ mg/m³-Jahre).¹

Mundt et al. (2012; 2011)

In einer Studie von Mundt et al. wurde eine Kohorte von beruflich Exponierten aus mehr als 100 Betrieben der Keramikherstellung untersucht, wobei diese an einem medizinischen Screening Programm im Zeitraum zwischen 1985 und 1987 teilgenommen hatten. Nur Personen mit einer detaillierten Berufshistoriendokumentation wurden berücksichtigt. Es ergab sich eine Kohorte von 18000 Personen. Nach Ausschluss derjenigen Personen mit kurzer Beschäftigungszeit wurden schließlich 17644 Personen mit einer beruflichen Tätigkeit in der Porzellanindustrie von mindestens 6 Monaten betrachtet. Mortalität und Silikoseerkrankungen bis 2005 wurden berücksichtigt. Für 94 % der Kohorte konnte der Vitalstatus festgestellt werden mit 1610 Todesfällen (9 %) bis zum Ende der follow-up Periode. Es erfolgte eine systematische und sorgfältige Bewertung der röntgenologischen Befunde zur Silikose mit einem Abschneidekriterium von ILO 1/1. Soweit ältere Messdaten mit älterer gravimetrischer Methode vorlagen, wurden diese bewertet und über Umrechnungsfaktoren gleichwertig zu neueren gravimetrischen Messungen transformiert. Für die Exposition wurden Job-Expositions-Matrices erstellt und Gruppen mit ähnlichem Expositionsprofil gebildet (SEG). Für die erste Expositionsphase (1954-1960) wurde eine Rückwärtsextrapolation vorgenommen. Es wurde eine durchschnittliche Expositionshöhe, eine kumulierte kS-Exposition und eine kumulierte kS-Exposition mit angenommener 10 Jahres-Latenzzeit abgeschätzt. Zudem wurden u.a. Alter, Geschlecht, Anstellung, frühere Exposition mit möglicher kS-Belastung, und Rauchverhalten erfasst. Expositionsclassen wurden mit mehreren Klassengrenzen gebildet und schließlich in Gruppen ≤ 3 mg/m³-Jahre, >3-4, >4-5, >5-6, >6 mg/m³-Jahre eingeteilt. Insgesamt konnten 1595 Todesfälle berücksichtigt werden, 535 wegen Krebs und 94 Fälle wegen Lungenkrebs. Nur für 2 der Todesfälle wurde Silikose als Ursache bescheinigt. 40 Morbiditätsfälle mit Silikose wurden auf Basis radiologischer Befunde ermittelt. Von diesen starb keiner später an Lungenkrebs. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko war nicht mit der kumulierten Exposition gegenüber kS assoziiert. Bei der Anzahl der Todesfälle geben die Autoren eine power von 80 % an, dass ein relatives Risiko von 1,2 entdeckt worden wäre (vgl. Abschnitt 7). Silikose war sowohl mit der durchschnittlichen als auch mit der kumulierten Expositionshöhe korreliert. Dabei wurde

¹ Zur Studie von Liu liegen im UAIII Kommentare zum Thema Expositionserfassung, Expositionsangaben, Schwellenanalyse und Confounder/Adjustierung vor.

zunächst eine erste Untergliederung mit mehr Gruppen mit Expositionen $< 3 \text{ mg/m}^3\text{-Jahren}$ vorgenommen, die jedoch wegen geringer Besetzungszahlen keine sicheren Schlussfolgerungen zuließ. Bei Abgrenzung mit einer Exposition $\leq 3 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$ als Referenzgruppe, war das Risiko ab $4 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$ konstant in allen Kategorien signifikant erhöht. Die Autoren schlussfolgern, dass ab durchschnittlich $0,15 \text{ mg/m}^3$ oder kumuliert $4 \text{ mg/m}^3\text{-Jahren}$ ein erhöhtes Risiko für Silikose vorläge. Zwar könne mit den vorliegenden Daten noch keine Schwelle abgeleitet werden, jedoch sprächen diese für eine Wirkungsschwelle bei Silikose. Bei Unterstellung einer 10-Jahres-Verzögerung ergibt sich für die genannten Gruppen (Referenz: $\leq 3 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$, $>3\text{-}4$, $>4\text{-}5$, $>5\text{-}6$, $>6 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$) eine Hazard Ratio von (1; 2,8 (0,6;13,3); 6,4 (1,9;22,0); 7,8 (2,5;24,7); 6,9 (27; 17,2)) einschließlich des jeweiligen 95 %-Vertrauensbereichs bei 10,2,4,5 und 19 Silikosefällen in den jeweiligen Gruppen. Es ist auffällig, dass bei der niedrigsten Klasse $> 3 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$ (durchschnittlich also $> 70 \mu\text{g/m}^3$) bereits ein 2,8-fach erhöhtes relatives Risiko (wenn auch nicht signifikant) gesehen wurde. Für die volle Kohorte werden auch die Korrelationen zur durchschnittlichen Konzentration vorgestellt mit einer Referenz $\leq 0,050 \text{ mg/m}^3$, sowie den Gruppen $>0,05\text{-}0,1$; $>0,1\text{-}0,15$; $>0,15\text{-}0,2$; $> 0,2 \text{ mg/m}^3$ ergaben sich folgende hazard ratios: 1; 1,0 (0,2; 5,3); 3,2(0,7; 14,5); 11,5 (3,3; 40,1); 14,6 (4,7; 45,0) und den Fallzahlen von 5, 2, 3, 9, und 21 Silikosefällen. Es ist auffällig, dass bei der Klasse $> 100 \mu\text{g/m}^3$ bereits ein 3,2-fach erhöhtes relatives Risiko (wenn auch nicht signifikant) gesehen wurde.

Morfeld et al. (2013)²

Morfeld et al. (2013) haben eine Analyse der von Mundt et al. (2011) verwendeten Daten durchgeführt, um einen möglichen Schwellenwert der Quarz A-Staubkonzentration im Hinblick auf die Silikoseinzidenz abzuschätzen. Als ein bestes Modell erwies sich das mit einem Schwellenwert von $250 \mu\text{g/m}^3$ und einer unteren Grenze des 95% Konfidenzintervalles von $160 \mu\text{g/m}^3$. Nicht relevant schlechter (nach Akaikes Informationskriterium) war das Modell mit den jeweiligen Werten von 200 beziehungsweise $57 \mu\text{g/m}^3$, deutlich schlechter war allerdings das Modell ohne Schwelle. Ein Schwellenwert für die kumulative Exposition konnte nicht gefunden werden.

An der Modellierung wurde u. a. kritisiert (Möhner, 2014a,b), dass die Fallzahl von 40 Silikosefällen zu gering war, um eine Cox Regressionsanalyse mit fünf Parametern durchführen zu können. Weiter war es so, dass 7 der 40 Silikosefälle einer geringeren Expositionskonzentration ausgesetzt waren als $250 \mu\text{g/m}^3$, dem berechneten Schwellenwert. Auch in der Auswertung von Mundt et al. (2011) ergab sich ein signifikant erhöhtes Silikoserisiko etwa ab einer durchschnittlichen Expositionskonzentration von $150 \mu\text{g/m}^3$ und damit unterhalb der modellierten Schwellen von Morfeld et al. (2013).

Park und Chen (2012)

Park und Chen (2012) fanden ein relevantes Silikoserisiko in einer chinesischen Studie mit 3000 Zinnminenarbeitern, darunter 1015 Personen mit Silikose (Untersuchungsperiode 1961-1994). Die mittlere Expositionshöhe wurde mit $187 \mu\text{g/m}^3$ abgeschätzt. Der stärkste Zusammenhang zwischen Silikose und Exposition wurde nach einer Latenzzeit von 5-10 Jahren gefunden. Bei einer kumulierten Exposition gegenüber $10 \text{ mg/m}^3\text{-Jahren}$ lag das Exzessrisiko für Stadium 1 Silikose (n=866) bei ca. 16 % pro Jahr (excess rate 0,158; 95 % CI: 0,125-0,192).

² Es wird in einem aktuellen Kommentar des BDI an den UAIH auf die Publikation von Morfeld et al. (2013) hingewiesen, bei der es sich um eine weitere und aus Sicht des Kommentars die zentrale Analyse der Daten von Mundt et al. 2011 handelt.

Rego et al. (2008)

In dieser spanischen Studie mit Granitarbeitern wurde die Exposition gegenüber kS Atemwegserkrankungen gegenübergestellt. 440 aktive Arbeiter wurden untersucht. 17,5 % (n=77) hatten Silikose (ILO 1/1; ILO 2000), ein geringerer Prozentsatz wies andere Atemwegserkrankungen auf. Bei 73 Arbeitern (alter: im Mittel 37 Jahre) lag die kumulierte Exposition höher als bei 3,5 mg kS/m³-Jahren. Es erfolgten personenbezogene Staubmessungen mit Infrarotspektrophotometrie für den Quarzgehalt ab 1991 (Quarzanteil im Staub: 20,8 %). Die Exposition zuvor wird für vergleichbar mit 1991 gehalten. In der 3. Quintile der Quarzexposition (4,88 mg/m³ Jahre; n=88) war das Silikoserisiko nach Adjustierung ca. dreifach gegenüber dem ersten und zweiten Quintil (Referenz; n= 177; bereits bei der Referenz eine Exposition gegenüber im Mittel 1,21 mg/m³-Jahren, Spanne: 0,06-3,23 mg/m³-Jahre) erhöht, aber noch nicht signifikant (OR=2,81 (95 % CI: 0,78-10,10)), bei 8,7 mg/m³-Jahren (Spanne: 6,75-11,71 mg/m³-Jahre; n= 93), war der Befund hochsignifikant (OR 10,16 (95 % CI: 3,3-31); p<0,001). Ebenso bei noch höherer Exposition. Die Autoren schließen nicht aus, dass kurze Zeiten mit deutlich höherer als der Durchschnittskonzentration aufgetreten sein können und dass dies das Ergebnis beeinflusst haben kann. Der Charakter dieser Studie als Querschnittsstudie wird von Rego et al. als mögliche Fehlerquelle eingeordnet, wobei der befürchtete „healthy worker effect“ eher eine Risikounterschätzung bewirken könnte. Ferner wird in der Studie festgestellt, dass andere funktionale Lungenveränderungen bei Exponierten auch dann auftreten konnten, wenn keine Silikose beschrieben wurde. Ein Zusammenhang der Silikoseinzidenz mit einer Latenzzeit wurde in der Studie nicht berücksichtigt.

Rice et al. (2011)

Das „North Carolina Dusty Trades Surveillance Program“ wurde bereits 1935 initiiert. Die Untersuchung basiert auf Daten zu 216 Fällen mit Silikose (Diagnose nach ILO 1/1 oder darüber, wie aus früheren Quellen zu ersehen) und 762 Kontrollen. Die Exponierten hatten verschiedene berufliche Belastungen, die mit kS-Exposition verknüpft waren (u.a. in Bergwerksarbeiten, Steinbrucharbeiten, Gießereien). Aus der Analyse der kumulierten Exposition ergab sich ein signifikanter Trend mit einem konzentrationsabhängigen Anstieg von Silikose, wenn als Maß die kumulierte Exposition (hier gemessen in Millionen Partikel Jahren) herangezogen wurde. Es ergab sich auch eine gute Korrelation zu durchschnittlichen Belastungshöhen, wenn die Jahre ausgeklammert wurden, in denen keine Belastung vorlag und wenn die einzelnen Expositionshöhen gewichtet wurden. Die Abschätzung ist jedoch nicht ohne weiteres quantitativ zu verwenden, da statt mg/m³-Jahren Millionen Partikel Jahre (mpy) herangezogen wurden und da nur eine Transformation in Millionen Partikel pro Kubikfuß (cubic foot; mppcf) erfolgt. In der Dokumentation wird nicht zu möglichen Confoundern Stellung genommen (die parallele Betrachtung zum Lungenkrebsrisiko berücksichtigt dagegen zum Beispiel explizit die mögliche Beeinflussung des Ergebnisses durch das Rauchen, und durch Koexposition gegenüber Nickel, Cadmium, PAK).

Sun et al. (2011)

Es wurde eine Kohorte mit 3250 Töpferei-Beschäftigten in China mit einer follow-up Zeit von ca. 37 Jahre (Median) nachverfolgt. Die Silikose wurde über Silikoseregister/Radiographische Diagnose; Röntgenstadium I (ähnlich ILO 1/1) festgestellt und die Exposition gegenüber lungengängigem kristallinen Silicastaub abgeschätzt. Die Expositionsabschätzung erfolgte mit Einordnung der historischen Staubmeßwerten (Deutsche Messmethode) über Poisson Regression. Annahme 1: kumulierte Exposition; Annahme 2: Langzeitmittelwert, oder: Höchste Jahreskonzentration oder: Zeit seit erster Exposition. Eine Adjustierung für Alter und

Rauchverhalten wurde vorgenommen. Es traten $n=504$ (15,5 %) Silikosefälle auf, bei einer Exposition gegenüber im geometrischen Mittel $0,27$ (Standardabweichung, SD: $0,19$) mg/m^3 , Median: $0,74$ (min.,max: $0-1,95$ mg/m^3). Die kumulierte Exposition lag im geometrischen Mittel bei $7,32$ $\text{mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ (SD: $5,22$). Die mittlere Expositionsdauer betrug $27,8$ Jahre (SD: $7,4$ Jahre). Auf dieser Basis wurde ein Langzeitexzessrisiko von $1,5 / 1000$ ($0,9-1,9/1000$) bei Einhaltung eines Staubgrenzwerts von $0,1$ mg/m^3 (deutsche Methode) bzw. $0,05$ (US-Methode) abgeschätzt. Das Risiko wurde stark von der Spitzenkonzentration (kurze hohe Exposition wichtiger als längere Exposition zu niedrigeren Konzentrationen) beeinflusst. Dieses Exzessrisiko wurde durch Vergleich mit einer Referenzgruppe quantifiziert, die niedrigexponiert war und für die ein Risiko von 1 (Referenz) postuliert wurde.

Taeger et al. 2012

In der KAFKA-Studie (Kohortenstudie zur Abgrenzung von Quarzspezies hinsichtlich ihrer fibrogenen und kanzerogenen Wirkung auf die Atemwege des Menschen) wurden 591 männliche Personen mit einer mittleren Beschäftigungsdauer von 9 Jahren auf das Vorkommen von Silikose untersucht. Diese Personen waren gegenüber Neuburger Kieselerde (kryptokristalline und amorphe Kieselsäure, Kaolinit) exponiert. Es zeigten sich 55 Fälle an Silikose ($\text{ILO} \geq 1/1$). Nach Ausschluss von Nicht-Exponierten und Männern mit unklarem Silikosestatus gingen Daten von 508 Männern in die Analyse ein. In einer stetigen Modellierung des Silikoserisikos zeigte sich ab einer kumulativen Exposition von $1,5$ mg/m^3 -Jahre Quarzstaub (vermutlich A-Staub, entspricht 38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ein signifikant erhöhtes Silikoserisiko. Einschränkungen der Untersuchung waren, dass nicht alle Beschäftigten des Betriebes in die Studie miteinbezogen werden konnten, keine vollständigen Arbeitsgeschichten vorhanden waren, nicht alle Silikosen, die aufgetreten waren erfasst werden konnten sowie eine Nachverfolgung der Kohorte nur bis zum Austritt aus dem Betrieb stattfand. Das weist insgesamt eher auf eine Unterschätzung des Silikoserisikos hin.

Kreuzer et al. (2013)

Mit den Daten der Wismut-Kohorte wurde eine Mortalitätsstudie durchgeführt. Es wurden in der follow-up Periode von 1946-2008 insgesamt 58690 Arbeiter eingeschlossen, davon waren 25250 (43%) bis zum Jahresende 2008 verstorben. Es traten 2336 Todesfälle durch nicht-maligne Atemwegserkrankungen auf. Darunter fanden sich 715 Fälle von COPD und 975 Fälle an Silikose oder Pneumokoniose. Das relative Risiko für Silikose war ab einer kumulativen Exposition von $5-10$ mg/m^3 *Jahren (mittlere kumulative Exposition der Expositionskategorie: 7 mg/m^3 *Jahre) signifikant erhöht: $\text{RR}=4,15$; 95% CI: $1,64-6,65$. In der darunter liegenden Expositionskategorie von $2-5$ mg/m^3 *Jahren (im Mittel 3 mg/m^3 *Jahre) war das relative Risiko ebenfalls erhöht, allerdings nicht signifikant ($\text{RR}=2,19$; 95% CI: $0,74-3,63$). 125 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ergeben sich als untere Kategoriegrenze, in der das relative Risiko signifikant erhöht war.

Zusätzlich liegen einige weitere Mortalitätsstudien vor, bei denen Informationen zum Schweregrad der Silikose und zu der Expositionshöhe mit zusätzlichen Unsicherheiten verbunden gewesen sein dürften. Drei Studien werden im Folgenden angesprochen:

Steenland and Brown (1995b)

Die Autoren berichten von einer Kohorte von 3330 ehemaligen Goldminenarbeitern, die im Zeitraum zwischen 1940 und 1965 mindestens 1 Jahr (durchschnittlich 9 Jahre) gegenüber kS exponiert waren. Die mittlere Expositionshöhe wurde auf 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ geschätzt und bei denen, die bereits vor 1930 beschäftigt wurden, auf im Mittel 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Diagnose der Silikose

stammt aus Todeszertifikaten oder übergreifenden radiographischen Untersuchungen. Steenland und Brown finden ein Risiko für Silikosemortalität von weniger als 1 % bei Expositionen unterhalb von 0,5 mg/m³-Jahren und einen Anstieg auf ein Risiko von 68-84 % bei der höchsten Expositions-kategorie von mehr als 4 mg/m³-Jahren. Die kumulierte Exposition korrelierte am besten mit der Silikosehäufigkeit, danach die Expositions-dauer und dann die durchschnittliche Expositionshöhe. Die Exposition gegenüber dem damaligen Grenzwert für kS in Höhe von 90 µg/m³ wird von den Autoren daher als nicht ausreichend sicher bewertet. Bei der Diskussion erwähnen die Autoren, dass die Daten für die Expositionsabschätzung vor 1937 als unsicher einzuordnen sind, wobei 92 % der Exponierten mehr als 50 % ihrer Exposition vor 1937 hatten.

Mannetje et al. (2001)

In dieser „gepoolten“ Analyse wurden die Daten aus sechs Kohortenstudien zur Mortalität durch Silikose zusammengeführt. Es wurden Arbeiter aus Granitsteinbrüchen (USA, Finnland), Beschäftigte aus der Kieselgurindustrie, Industriesandarbeiter und australische Goldminenarbeiter aus Einzelstudien berücksichtigt, zu denen qualifizierte Expositionsdaten vorlagen. Insgesamt wurden 7065 Todesfälle mit 170 Todesfällen wegen diagnostizierter Silikose (ICD9 502, ICD9 505) analysiert. Das Silikoserisiko bei der Kohorte lag bei 28/100000 mit einer monotonen dosisabhängigen Steigung von 4,7 / 100000 (0-0,99 mg/m³-Jahre) auf 233/100000 bei Expositonshöhen über mehr als 28,1 mg/m³-Jahre kumulierter Exposition. Im unteren Bereich verlief die adjustierte Mortalitätsrateratio (RR) wie dargestellt:

Tabelle 2: Silikose - Mortalität und Exposition in der Studie von Mannetje et al. (2001)

Kumulierte Exposition mg/m ³ -Jahre	Adjustierte Mortalitätsrateratio (RR)
0-0,99	1 (Referenz)
0,99-1,97	3,39 (1,42-8,08)
1,97-2,97	6,22 (2,56-15,12)
2,87-4,33	9,4 (3,71-23,80)

Bei einer Exposition gegenüber durchschnittlich 0,1 mg/m³ über 45 Jahre schätzen die Autoren ein Mortalitätsrisiko von 1,3 % durch Silikose, bei 50 µg/m³ noch ein Risiko von ca. 6 Promille. Es wird vermutet, dass das Risiko einer Fehlklassifikation gering war, wobei eher eine Risikounterschätzung als eine Risikoüberschätzung erwartet wird, da in einigen Fällen als offizielle Todesursache Tuberkulose oder COPD genannt worden sein kann, obwohl es sich in Wirklichkeit um Silikose handelte. Es wurde keine Adjustierung für das Rauchen vorgenommen. Quarzcharakteristika wurden nicht unterschieden (etwa Diatomeen vs. Granit). Die Daten wurden auf Heterogenität getestet und wiesen keine gravierende Heterogenität auf (keine genaueren Ausführungen). Ein Vergleichstest mit unterschiedlichen Latenzzeiten wurde vorgenommen, jedoch ergab sich unter Berücksichtigung eines Lag keine Verbesserung. Die Autoren interpretieren, dass bei längerem Abstand zwischen Tod und Exposition ein solcher Lag angemessener berücksichtigt werden müsste, dass jedoch bei dem heterogenen Abstand zwischen Expositions-ende und Tod bei den hier untersuchten gepoolten Kohorten keine Berücksichtigung des lag erforderlich sei. Die Regression erfolgte am besten über die logarithmierte kumulierte Exposition. Die Autoren schätzen diesen Verlauf (flacherer Anstieg bei hohen Expositionen) als plausibel ein. Die Anpassung über die Expositions-dauer zeigte schlechtere Ergebnisse.

Hedlund et al. (2008)

Hedlund et al. (2008) untersuchten in einer Mortalitätsstudie das Sterberisiko bei Eisenerzbergarbeitern in Schweden in Verbindung mit Silikose. Es handelt sich um eine Follow-up Studie, bei der die Minenarbeiter und deren Exposition aus Firmenakten identifiziert wurden. Die (begleitende oder bestimmende) Sterbeursache von 7729 Minenarbeitern wurde über das nationale Sterberegister erfasst und mit der Exposition gegenüber alveolengängigem Quarzstaub verknüpft. Die Arbeiter waren mindestens 1 Jahr in einer (Eisenerz-) Mine beschäftigt im Zeitraum zwischen 1923 und 1996. Sterbedaten lagen in der Zeit von 1952 bis 2001. Expositionen gegenüber Quarz (Quarzgehalt im Staub direkt bestimmt, nicht über Staubwerte abgeschätzt) wurden anhand der Berufsbezeichnung und anhand umfangreicher vorliegender Messdaten (Personal sampling; gravimetrische Methode; Quarzgehalt 2,5 % (Spanne 2,0-3,0 %; n=3122)) aus den Jahren 1965 bis 1999 abgeschätzt. Es wurde unterstellt, dass ähnliche Expositionshöhen vor 1965 vorlagen, allerdings wurde auch eine Berechnung durchgeführt, bei der fünffach erhöhte Expositionen für den Zeitraum vor 1940 unterstellt wurden. Es wurden altersjustierte Mortalitätsraten über eine Poisson-Regressionanpassung verwendet. Die mittlere kumulierte Exposition lag bei 0,9 mg/m³ - Jahren. 58 Todesfälle durch Silikose traten auf. Deren kumulierte Exposition lag bei 4,8 mg/m³-Jahren. Der Abstand zwischen Tod und letzter Exposition wurde mit im Mittel 22 Jahren abgeschätzt. Die Rohmortalitätsrate lag bei 53 Fällen pro 100000 Personenjahren, wobei eine Dosis-Wirkungsbeziehung gezeigt werden konnte. Die Autoren schlussfolgern, dass bei ca. 3 mg x Jahren m⁻³ kumulierter Exposition gegenüber alveolengängigem Quarzstaub ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Silikose bestehe. Das entspräche einer durchschnittlichen Expositionshöhe von 75 µg/m³ bei 40 Berufsjahren. Nach Einschätzung der Autoren wäre somit ein Arbeitsplatzgrenzwert von 50 – 100 µg/m³ zu hoch, um einen Schutz vor schwerer Silikose während eines 45-jährigen Berufslebens zu gewährleisten. Auch wenn eine fünffach höhere Exposition angenommen wurde, konnte im Bereich < 3 mg/m³-Jahre noch immer ein erhöhtes Silikoserisiko festgestellt werden. Es wurde ergänzend untersucht, ob Personen außerhalb der beruflichen Beschäftigung in der Mine noch eine Quarzexposition gehabt hätten. 13 von 58 Todesfällen stammten aus der niedrigsten Expositionskategorie < 3 mg/m³-Jahre. Die Autoren bezweifeln trotz einiger nicht quantitativ verwertbarer Hinweise, dass diese auf einer Fehlklassifizierung stammen. Ein gänzlicher Ausschluss sei jedoch nicht möglich, weil zu wenige Daten für den Niedrigexpositionsbereich vorliegen.

Vacek et al. (2011)

In der eingebetteten Fall-/Kontrollstudie wurde das Mortalitätsrisiko auf Basis von Silikose bei Granit-Steinbrucharbeitern in Kanada untersucht. Die Personen waren zumindest im Zeitintervall zwischen 1947 und 1998 (zeitweise) in der Granitindustrie von Vermont angestellt. Die Exposition gegenüber alveolengängigem kS wurde auf Basis von 5204 Messungen zwischen den Jahren 1924 und 2004 und der daraus entwickelten Job-Expositions-Matrix abgeschätzt. Details sind in Verma et al. (2011) berichtet. 55 Fälle standen 162 Kontrollen gegenüber. Die Studie war nicht in der Lage, auch die nichttödlichen Fälle von Silikose zu erfassen, da keine ausreichenden radiographischen Daten vorlagen. Die Mortalität wurde anhand der Eintragungen in den nationalen Registern, im Wesentlichen auf Basis des ICD9-Eintrags- differenziert erfasst. Alle silikobedingten Todesfälle traten in Männern auf, die vor 1925 geboren wurden, was konsistent ist mit Erfahrungen, nach denen Silikose insbesondere dann relevant war, wenn keine angemessenen Schutzmaßnahmen vor Staubbelastung erfolgen. Diese wurden ca. 1940 eingeführt. Die folgende Tabelle 3 liefert eine Übersicht zur Mortalität in Korrelation zur kumulierten Exposition gegenüber kS:

Tabelle 3: Assoziationen zwischen kumulierter Exposition und Mortalität (Silikose) bei Vermont-Granitarbeitern nach Vacek et al. (2011)

Quintil kumulierte Exposition [mg/m ³ -Jahre]	Fälle	Kontrollen	Odds Ratio	95 % CI	p-Wert
≤1,04	4	40	1	-	-
1,05-3,64	5	38	2,02	0,45-9,09	0,358
3,65-6,71	13	30	8,62	1,86-39,95	0,006
6,72-10,21	17	27	12,36	2,67-57,2	0,001
>10,21	16	27	10,55	2,3-48,4	0,002

Die Autoren diskutieren die Unsicherheit der Studie: Angaben zum Rauchen waren nicht erfasst und scheinen, zumindest auf die beobachtete Lungenkrebhäufigkeit in dem exponierten Kollektiv, einen relevanten Einfluss gehabt zu haben. Es gibt Anzeichen dafür, dass die Rauchgewohnheiten sich in der Kohorte von derjenigen der nichtexponierten Allgemeinbevölkerung unterschieden. Die Expositionsabschätzung in früheren Jahren wird als sehr unsicher bezeichnet. Deshalb wurde auch eine Berechnung durchgeführt, bei der deutlich höhere Expositionshöhen bei den älteren Daten unterstellt wurden. Es ergab sich noch immer ein signifikantes Ergebnis. Nach Meinung der Autoren gibt es trotz aller Unsicherheiten einen zweifelsfreien quantitativen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber alveolengängigem freiem kS und Silikosemortalität.

Humandaten zur COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung):

Neben der Silikose sind andere Effekte auf die Lunge (COPD, chronic obstructive pulmonary disease, Entzündungen, Einschränkungen der Lungenfunktion) mögliche relevante Endpunkte für die Bewertung der nichtkanzerogenen Wirkung. Dazu liegt eine Studie vor, die in Bezug auf die Möglichkeit der quantitativen Ableitung eines AGW-analogen Wertes relevant sein kann (Möhner et al., 2013).

Diese Studie hatte zum Ziel, Langzeit-Effekte einer Quarz-Exposition auf die Lungenfunktion zu untersuchen, mit speziellem Fokus auf die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Es wurden 7122 Datensätze von 1421 ehemaligen Uranminenarbeitern der Wismut-Kohorte ausgewertet. Da ab 1970 die Arbeitsbedingungen verbessert waren (Betriebshygiene, Schutz vor Strahlung), wurden nur Arbeiter eingeschlossen, die zwischen 1954 und 1956 geboren worden waren und somit nicht vor 1971 unter Tage gearbeitet hatten. In der Wismut Kohorte waren alle zwei Jahre mittels Spirometrie das „forced expiratory volume in 1 second“ (FEV1) und die „forced vital capacity“ (FVC) erhoben worden. Die Quarz-Exposition wurde aus Messungen mit den ursprünglich verwendeten Konimetern sowie modernen Staubmessgeräten geschätzt. Aus den Expositionsschätzungen wurde eine Job Exposure Matrix (JEM) erstellt, die die Exposition in Staub-Jahren angibt (1 mg/m³ einatembare bzw. alveolengängiger Quarzstaub über 1 Arbeitsjahr). Aus den Daten der JEM sowie den Berufslaufbahnen wurde die kumulative Exposition für jeden Arbeiter für jedes Kalenderjahr ermittelt.

Mittels gemischter linearer Regressionsmodelle wurde der Einfluss der Quarz-Exposition auf die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter (speziell FEV1/FVC und FEV1) untersucht. Als Confounder wurden Alter, Größe, BMI und Raucherstatus berücksichtigt. Zusätzlich wurden eingebettete Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, wobei diejenigen Arbeiter als COPD-Fälle definiert wurden, die ein FEV1/FVC < 70% hatten (ausgeschlossen bei 1. Spirometrie). Es erfolgte jeweils eine Berechnung für die Fälle, die nach den Kriterien der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) das COPD Stadium I bzw. Stadium II erreichten.

Quarzstaub hatte einen signifikanten Einfluss auf das Verhältnis FEV1/FVC und auf FEV1. Legt man die durchschnittliche jährliche Exposition im Studienkollektiv von 0,072 mg/m³ alveolengängigem Quarzstaub zu Grunde, lag die Abnahme des FEV1/FVC bei 0,2% pro Jahr. Rauchen führte zu einer ähnlichen Abnahme des FEV1/FVC von 0,18% pro Jahr. Für die Variable Alter wurde eine jährliche Abnahme des FEV1/FVC von 0,76% ermittelt (Tab.2).

Zur Veranschaulichung errechneten die Autoren aus dem Regressionsmodell die Veränderung (Abnahme) der Lungenfunktion während eines Arbeitslebens mit 40 Jahren Expositionsdauer (Abb. 1). Z. B. erreicht ein Raucher, der gegenüber 0,1 mg/m³ alveolengängigem Quarz exponiert ist, nach 25 Jahren Exposition im Alter von 45 Jahren das Kriterium von 70% FEV1/FVC für eine COPD.

Die Fall-Kontroll-Studien ergaben für COPD Stadium I pro mg/m³-Jahr alveolengängigem Quarzstaub ein OR von 1,81 (95% CI: 1,27 – 2,56; adjustiert für Rauchen; 233 Fälle, 699 Kontrollen; Tab. 4) und für COPD Stadium II ein OR von 1,42 (95% CI: 0,92 – 2,20; adjustiert für Rauchen; 132 Fälle, 660 Kontrollen; Tab. S1). Bei Betrachtung der Exposition in Kategorien zeigte sich bereits in der niedrigsten Expositionskategorie (0,141-0,295 mg/m³-Jahre) ein OR für COPD Stadium I+ von 1,83 (95% CI: 1,05 – 3,19).

Die Autoren errechneten aus den ORs eine grobe Schätzung für die Risiko-Verdoppelungsdosis von 1,2 mg/m³-Jahre (COPD I) bzw. 2,0 mg/m³-Jahre (COPD II).

Als Schwächen der Studie werden von den Autoren angegeben:

- Die Spirometrie wurde in unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen über 20 Jahre durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob sich die Durchführungsbedingungen für die Spirometrie geändert haben. Die Autoren nehmen allerdings aufgrund der vielen erkannten Fälle an Silikose an, dass der Fokus in der Studienperiode auf respiratorischen Erkrankungen lag und dies darauf hinweist, dass das Personal des Wismut Gesundheitsservices gut geübt in allen entsprechenden diagnostischen Verfahren war.
- Der Tabakkonsum wurde ausschließlich qualitativ erhoben.
- Die Beschäftigungsdauer unterscheidet sich von Zeitraum, der durch Spirometrie abgedeckt ist.

Es wurden Subgruppen nach folgenden Faktoren gebildet, um jeweils Subgruppenanalysen durchzuführen:

- Beschäftigungsstatus 1989 (noch angestellt/frühzeitiger Austritt)
- medianes Alter (< 27,37 Jahre/> 27,37 Jahre)
- Raucherstatus (Nichtraucher/kontinuierliche Raucher/unklar)
- mediane Quarz-Expositionskonzentration (< 0,072 mg/m³Jahre/> 0,072 mg/m³Jahre)

Der Einfluss der Quarzexposition auf die Lungenfunktionsparameter unterschied sich jeweils nicht wesentlich zwischen den Subgruppen, so dass diese untersuchten Faktoren keinen Einfluss auf die Beziehung zwischen kumulativer Exposition gegenüber alveolengängigem Quarzstaub und Abfall der Lungenfunktionsparameter zu haben schienen.

5. Gentoxizität

Bei IARC (2012) als auch in der MAK-Begründung (Greim, 1999) sind zahlreiche Publikationen zur Gentoxizität beschrieben. In diesem Kapitel wird auf ausgewählte Studien und Studienansätze eingegangen, die für eine Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung von besonderer Bedeutung sind. Seit Fertigstellung der MAK-Begründung wurden eine Reihe weiterer Untersuchungen zur Gentoxizität *in vitro* und *in vivo* publiziert (Übersicht in Schins und Knaapen, 2007).

Erfahrungen beim Menschen

In einer Studie wurde eine zytogenetische Untersuchung peripherer Lymphozyten indischer Arbeiter nach Exposition gegenüber Sandstein mit einem Quarzanteil von 50 - 60 % durchgeführt. Berichtet wurde eine signifikant erhöhte Rate von Chromosomenaberrationen und Schwesterchromatidaustauschen (Sobti und Bhardwaj, 1991). Allerdings kann diese Studie aufgrund einiger Mängel (fehlende Angaben zur Expositionshöhe, fragliche Eignung der herangezogenen Kontrollgruppe) nicht zu einer Bewertung herangezogen werden. Im Vergleich mit anderen zytogenetischen Untersuchungen am Menschen („historischen“ Kontrollen) wurden die Ergebnisse als negativ bewertet.

Experimentelle Studien

Im Leitfaden (Kap. 2.2) wird sekundäre Gentoxizität (z. B. über oxidativen Stress, Interferenz mit dem mitotischen Prozess, Inhibition der Topoisomerase, Inhibition der DNA-Reparaturenzyme usw.) von der primären Gentoxizität (direkt bzw. indirekt: DNA-Interaktion, Adduktbildung und Mutationen durch Muttersubstanz bzw. Metaboliten) unterschieden. Der Mechanismus einer durch kS induzierten Gentoxizität ist unwahrscheinlich „primär“ verursacht, d.h. als eine direkte Interaktion von kS mit dem Erbgut. Sie ist vermutlich „sekundär“ als Konsequenz eines oxidativen Stress und/oder einer Entzündungsreaktion, die durch kS-Partikeln bedingt ist. In diesem Fall induzieren die durch die Entzündung generierten Oxidanzien eine gentoxische Wirkung.

Der Befund einer positiven Gentoxizität in experimentellen Inhalationstests ist im Hinblick auf eine Aufklärung der vorherrschenden Wirkprinzips der Gentoxizität wenig hilfreich, da in diesem Versuchsansatz nicht zwischen Gentoxizität, die durch Entzündung vermittelt ist und Gentoxizität, die durch nicht entzündungsbedingten oxidativen Stress vermittelt ist, unterschieden werden kann. So zeigte sich bei der Ratte zum Beispiel nach intratrachealer Verabreichung eine erhöhte Inzidenz von Genmutationen in Zellen des Alveolarepithels, dieser Effekt war an eine Entzündungsreaktion gekoppelt und wurde daher als sekundäre gentoxische Wirkung gewertet (Driscoll et al., 1997). *In vitro* hingegen ist die Erfassung einer nicht durch entzündungsbedingten oxidativen Stress bedingten Gentoxizität möglich, da im Standardansatz keine über Makrophagen bedingte Entzündung vorliegen kann.

An Säugerzellen sind eine Reihe verschiedener Endpunkte der Gentoxizität untersucht worden (siehe Tabelle 4). Ein großer Teil der Studien fand eine gentoxische Wirkung in

Dosisbereichen nur bei relevant erhöhter Zytotoxizität (>~50% Zellvitalität), was die Befunde stark relativiert. Weiter wurden generell nur vergleichsweise schwache Effekte gefunden. Diese Befunde weisen darauf hin, dass die nicht durch entzündungsbedingten oxidativen Stress vermittelte Gentoxizität von Quarz nur schwach ausgeprägt zu sein scheint.

Es wurde gezeigt, dass DQ12-Quarzpartikel *in vitro* in A549-Zellen aufgenommen wurden (Schins et al. 2002). Dort wurde je nach Versuchsansatz in 78,7% bis 94,6% der exponierten Zellen Quarzpartikel gefunden. Im Mittel fanden sich zwischen 5,2 und 7,0 Quarzpartikel je partikelhaltige Zelle. Aufgenommene Quarzpartikel könnten über eine Induktion von oxidativem Stress in Zellen zur Gentoxizität in Abwesenheit von Entzündungsprozessen führen. Dies ist allerdings nicht belegt.

In einem subchronischen Inhalationsversuch mit Cristobalit und amorphem SiO₂ wurde bei gleichem Ausmaß der Entzündung in der Lunge (gleicher Anteil von PMN in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit) am Ende der 13-wöchigen Expositionszeit nur durch Cristobalit, nicht jedoch durch amorphes SiO₂, eine erhöhte Mutationsfrequenz im HPRT-Locus der Lungenepithelzellen hervorgerufen (Johnston et al. 2000). Dieses Experiment deutet darauf hin, dass zusätzlich zu entzündlichen Prozessen die Balance zwischen Nekrose und Apoptose eine kritische Rolle spielen könnte - möglicherweise bei der Fixierung von Mutationen. Bei der Studie von Johnston et al. (2000) sind bei der hohen Konzentration von 50 mg/m³ an amorphem SiO₂ höhere zytotoxische Effekte aufgetreten, die wahrscheinlich zu einem Absterben auch von Zellen mit Mutationen geführt haben. Möglicherweise konnten Zellen mit HPRT Mutationen daher nicht gefunden werden. Diese Daten können daher nicht zweifelsfrei so interpretiert werden, dass kS auch eine nicht über Entzündungsprozesse vermittelte Gentoxizität aufweist.

Neben der beschriebenen Gentoxizität zeigt Quarzstaub *in vitro* bei Säugerzellen eine zelltransformierende Aktivität ab Flächendosen von etwa 4 µg/cm² (Williams et al., 1996; Elias et al., 2000, 2006; Saffiotti und Ahmed, 1995). In zellfreien Systemen wurden bei hohen Konzentrationen DNA-Schäden beobachtet (Daniel et al., 1995).

Insgesamt wird eine primäre Gentoxizität von kS als unwahrscheinlich erachtet. Die nicht durch entzündungsbedingten oxidativen Stress vermittelte Gentoxizität von Quarz scheint allenfalls schwach ausgeprägt zu sein. Eine über Entzündungsprozesse vermittelte Gentoxizität wird damit als im Vordergrund stehend erachtet.

Tabelle 4 Übersicht über in vitro Studien zur Gentoxizität von kS

Endpunkt	Quarzvariante	Zelllinie	Gentoxizität signifikant ab [µg/cm ²]	Zellvitalität	Bemerkungen	Bewertung	Quelle
Chromosomen- aberrationen	Min-U-Sil 5, Min-U-Sil 10	V79, He1 299 Lungenfibroblasten	V79:>80 He1 299: neg.	V79: >40 µg/cm ² : max. 50- 60% cloning efficiency		a	Nagalakshmi et al., 1995
Comet Assay	Min-U-Sil 5	V79, He1 299 Lungenfibroblasten	>17,2	keine Angaben	Angabe "tail length"	c	Zhong et al., 1997
Comet Assay	SRM 1878a	A549 Humane Alveolarepithelzelllinie	>25	keine Zelltoxizität (LDH-Assay)	+/- Fpg max. ~ Faktor 2,5 über Kontrolle	b	Fanizza et al., 2007
Comet Assay	DQ12, Qz2/1-C	A549 Humane Alveolarepithelzelllinie	DQ12: 200 Qz2/1-C: >40	40 µg/cm ² : 80% 200 µg/cm ² : 40%	"tail length" induziert max. um Faktor 1,8	b	Cakmak et al., 2004
Comet Assay	DQ12	Alveolarepithelzelllinien Ratte (RLE 6-TN), Human (A549)	RLE und A549: >40	LDH Freisetzung ↑Faktor 4: >40 µg/cm ² (RLE); 200 µg/cm ² (A549)	"tail moment" RLE: max. Faktor 3, A549: < Faktor 2	a	Schins et al., 2002
Comet Assay	kristallin, ultrafein ³	WIL2-NS Humane B- Lymphoblastoidenlinie	neg. bis 17	17 µg/cm ² : 40-50% niedrige Dosen >70%		a	Wang et al., 2007a,b
HPRT	kristallin, ultrafein ¹	WIL2-NS Humane B- Lymphoblastoidenlinie	17 ⁴	17 µg/cm ² : 40-50%	1,4x10 ⁻⁵ ; pos. Kontrolle Styroloxid 5,5x10 ⁻⁵	a	Wang et al., 2007a,b
HPRT	Min-U-Sil	Alveolarepithelzelllinien Ratte (RLE 6-TN)	neg. bis 100	keine Angaben	pos. bei Zugabe von BAL-Zellen	neg.	Driscoll et al., 1997
Mikrokerne	DQ12	V79 Lungenfibroblasten	>40	keine Angaben	vermtl. hohe Zytotoxizität	c	Liu et al., 1996
Mikrokerne	Min-U-Sil 5, Min-U-Sil 10	V79, He1 299 Lungenfibroblasten	V79: >40 He1 299: >160	je max. 50-60% cloning efficiency bei sign. Effekt		a	Nagalakshmi et al., 1995
Mikrokerne	kristallin, ultrafein ¹	WIL2-NS Humane B- Lymphoblastoidenlinie	>4,2 ²	17 µg/cm ² : 40-50% 4,2; 8,5 µg/cm ² >70%	max. ↑Faktor 2,4	b	Wang et al., 2007a,b

³ mittlere Primärpartikelgröße 12,2 nm, Bezugsquelle Sigma-Aldrich.

⁴ Die Flächendosen wurden berechnet unter der Annahme der Kultivierung in runden Kulturpetrischalen mit 6 cm Durchmesser bei Zugabe von 4 ml Medium.
Spalte Bewertung: a, Gentoxizität nur im zytotoxischen Bereich; b, Gentoxizität schwach ausgeprägt; c, keine Angaben zur Zytotoxizität

6. Kanzerogenität

6.1 In vivo Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition, Kanzerogenität Lunge

In vier Langzeitstudien an Ratten (siehe Tabelle 5) zeigte sich nach inhalativer Exposition gegenüber alveolengängigem Quarzstaub (AQS) bei Konzentrationen von 0,7 - 52 mg AQS/m³ ("nose only" oder Ganzkörper-Exposition) eine signifikante Erhöhung der Zahl der Tiere mit Lungentumoren im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen oder Tieren, die gegenüber Reinluft oder Titandioxid exponiert wurden (Dagle et al., 1986; Holland et al. 1986; Muhle et al. 1989, 1991, 1995; Spiethoff et al., 1992; die Grunddaten dieser Versuche sind in einer Tabelle bei Greim, 1999, detailliert dargestellt).

Tabelle 5: Inhalationsversuche mit Quarz an Ratten. Die Tabelle enthält Daten der Versuche von Muhle et al. (1989, 1991, 1995), Holland et al. (1986), Dagle et al. (1986) und Spiethoff et al. (1992).

Autor	Stamm	Quarzart	MMAD [µm]	Exposition				Exposition [mg/m ³]	% Tumoren Lunge ^b
				d/Wo	h/d	Wochen	Sektion (Monat)		
Muhle	F344	DQ12	1,3-1,4	5	6	104	25,5	0,74 ^a	19
Holland	F344	Min-U-Sil	2,24	4	6	83	24	8,4 ^a	30
Dagle	F344	Min-U-Sil	1,7-2,5	5	6	17-87 ^c	24	51,6 ^a	11
Spiethoff	Wistar	DQ12	1,8	5	6	6 ^e	33 (24)	6,1	45 ^f (10)
	Wistar	DQ12	1,8	5	6	6 ^e	33 (24)	30,6 ^g	52 ^f (16)

^a AQS = Alveolengängiger Quarzstaub

^b Beobachtete Lungentumorhäufigkeit (% Tiere mit Lungentumor); alle Tumorraten signifikant erhöht gegenüber der Kontrolle

^c Je 20 Tiere wurden 4, 8, 12 und 16 Monate exponiert, davon wurden je 10 Tiere sofort nach Expositionsende getötet, die überlebenden Tiere wurden nach 24 Monaten getötet. Eine größere Zahl Tiere (Information widersprüchlich, möglicherweise 44 oder 64) sollte 24 Monate exponiert werden, nach einer Grafik in der Arbeit waren aber vermutlich nach etwa 610 Tagen (87 Wochen) alle diese Tiere tot.

^d 3 Tiere mit Tumor unter den 5 weiblichen Tieren, die nur 4 Monate exponiert waren und daher nach Autorenangaben die größte Überlebenswahrscheinlichkeit hatten.

^e Nach Wesch und Spiethoff (1990) handelt es sich bei den für den Expositionszeitraum bei Spiethoff et al. (1992) angegebenen 29 Tagen um "Expositionstage", d.h. bei Exposition an 5 Tagen pro Woche muss sich der Expositionszeitraum über 6 Wochen erstreckt haben.

^f Tumorhäufigkeit am Ende der Lebenszeitstudie nach etwa 2³/₄ Jahren (in Klammern: Tumorhäufigkeit nach 24 Monaten)

In einer dieser Studien, die sowohl mit weiblichen als auch männlichen F344-Ratten durchgeführt wurde, reagierten weibliche Tiere deutlich empfindlicher als männliche Tiere. Die Überlebenszeiten in dieser Studie waren zum Teil erheblich verkürzt (Dagle et al., 1986).

Bei weiblichen Wistar-Ratten führte bereits die 29-tägige Exposition gegenüber 6,1 und 30,6 mg Quarzstaub/m³ („nose only“) zu Tumorinzidenzen von 45 bzw. 52 %. Die exponierten Tiere zeigten im Vergleich zu den Kontrollen keine Beeinflussung der Lebenszeit (Spiethoff et al., 1992).

Der Versuch mit der niedrigsten Quarzkonzentration und mit Expositionszeiten, die denen am Arbeitsplatz sehr nahe kommen wird in Muhle et al. (1991) beschrieben. Der Versuch wurde unter GLP-Bedingungen durchgeführt und ist gut dokumentiert, die Überlebenszeiten waren nicht reduziert. Die Lungentumorhäufigkeit betrug 19 %, in der Kontrolle 3 %.

In dem Versuch von Holland et al. (1986) mit einer Expositionskonzentration von 8,4 mg AQS/m³ wurde eine Lungentumorhäufigkeit von 30 % gefunden; die Kontrollgruppe (Reinluft- und unbehandelte Kontrolle kombiniert) wies eine Lungentumorrate von ca. 1,4 % auf.

In der Regel fanden sich in der Nähe der Tumoren fibrotische Knötchen. Die Adenokarzinome wiesen häufig eine ausgeprägte Fibrosierung auf.

Bei Mäusen führte die Exposition gegenüber 1,5 - 2 mg Quarzstaub/m³ über einen Zeitraum von bis zu 570 Tagen nicht zu einer erhöhten Inzidenz von Lungentumoren (Wilson et al., 1986).

6.2 Humandaten

Es liegt eine Vielzahl von epidemiologischen Studien zur Erfassung des Lungenkrebsrisikos bei beruflicher Exposition gegenüber kristallinem Siliziumdioxid vor. Im Folgenden musste deshalb eine Auswahl erfolgen. Ältere Studien wurden nur dann dokumentiert, wenn sie eine zentrale Rolle (etwa bei der Bewertung durch den Beraterkreis Toxikologie (BAuA, 2002a) oder in der aktuellen Diskussion um eine Risikoquantifizierung) spielen. Bei aktuelleren Studien wurden nur solche berücksichtigt, bei denen eine Zuordnung der Risikohöhe zu einem quantitativ beschriebenen Expositionsintervall erfolgte. Zum Beispiel wurden Studien ausgeklammert, die Risiken nur semiquantitativen Expositions-kategorien zuordneten („hoch“, „mittel“, „gering“) oder bei denen zwar eine mittlere Expositionshöhe berichtet wird, jedoch bei einer breiten Verteilung keine Untergliederung (etwa in Quintile) erfolgte.

Viele Veröffentlichungen wurden demnach nicht oder nicht detailliert berichtet, da es sich entweder um Übersichtsarbeiten handelte oder um epidemiologische Originalarbeiten, die aber gemäß den Kriterien dieser Studie nicht quantitativ zur Fragestellung der Expositions-Wirkungsbeziehung beitragen kann.

Diese geprüften, jedoch ausgeklammerten Studien werden im Folgenden gelistet und nach Begründung differenziert:

- Übersichtsarbeit

(Cocco et al., 2007; Giovanazzi et al., 2011; Lightfoot et al., 2010; Wild et al., 2009)

- Mischexposition

(Ahn und Kang, 2009; Gudmundsson, 2011; Higuchi et al., 2012; Kishimoto et al., 2010; Morfeld und McCunney, 2010; Olsson et al., 2010; Vermeulen et al., 2011; Villarini et al., 2008)

- keine Risikoquantifizierung für Lungenkrebs

(Chen und Tse, 2012; Halmos und Powell, 2011; Hayumbu et al., 2008; Hutchings und Rushton, 2011; Lee und Kim, 2010; Luce und Stücker, 2011; Mazurek und Wood, 2008; Pelley, 2010; Peters et al., 2012; Peters et al., 2011; Ramanakumar et al., 2008; Swanepoel et al., 2010)

- keine Expositionshöhen gegeben

(Akgun et al., 2008; Bakan et al., 2011; Birk et al., 2009; Checkoway et al., 2011; Corbin et al., 2012; Erren et al., 2011; Kalliny und Bassyouni, 2011; Laney et al., 2010; Laney et al., 2012; Nelson et al., 2010; Ozmen et al., 2010; Pascual et al., 2011; Pelucchi et al., 2006; Pukkala et al., 2009; Richiardi et al., 2004; Rushton et al., 2010; Rushton et al., 2008; Rushton et al., 2012; Tse et al., 2011; Tse et al., 2012; Urban et al., 2008)

- andere Gründe

(Taeger et al., 2008; Tian et al., 2008).

Vor diesem Hintergrund sind im Folgenden 5 gepoolte Analysen und Meta-Analysen, 14 Kohortenstudien und 7 (eingebettete) Fall-Kontrollstudien detaillierter beschrieben, da sie einen wichtigen Beitrag zur Bewertung der Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen kS-Exposition und Lungenkrebs leisten oder vor diesem Hintergrund zu prüfen waren:

Gepoolte Analysen und Meta-Analysen

Breeveld (2011)

Die Meta-Analyse von Breeveld (2011) beschäftigt sich mit der Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung von Lungenkrebs nach beruflicher Exposition gegenüber kS. Für die Analyse wurde eine Datenrecherche für den Zeitraum zwischen 1/1/2008 und 16/8/2011 durchgeführt. Nach Überprüfung der Studienqualität wurden in die Metaanalyse die Ergebnisse aus 9 Originalstudien einbezogen (Übersicht der ausgewählten Studien siehe Anhang). Das Ziel der Arbeit war es, die Form der Expositions-Wirkungskurve zu modellieren. Die Relativen Ratios (RR) aus 2 Kohortenstudien und die Odds Ratios (OR) aus 7 normalen oder eingebetteten Fall-Kontrollstudien bei gegebener kumulierter Exposition ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-J}$) wurden entnommen – insgesamt ergaben sich 27 Beobachtungen im Bereich zwischen 0 und $63,3 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$ (93 % lagen jedoch im Bereich $<20 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$). Die höchste Exposition wurde in der Studie von Cocco et al. (2001) berichtet (Minenarbeiter). Hier lag das beobachtete Risiko jedoch nicht weit über dem der anderen Studien. Insgesamt lagen die ermittelten Risiken der Studien in ähnlichen Bereichen, obwohl unterschiedliche

Tätigkeitsfelder verglichen wurden (Eisen- und Steinminen, Sandindustrie, Gießerei, Keramik, Allgemeinbevölkerung). Es ist anzumerken, dass die ermittelten Risiken in den Originalpublikationen meist einem Expositionsbereich zugeordnet wurden. Für die Verwendung in der Meta-Analyse wurde von Breeveld jeweils der Mittelwert der entsprechenden Expositionskategorie berechnet unter Annahme einer log-normalen Verteilung der kumulierten Exposition. Wurde versucht, eine Regression durchzuführen, so konnte keine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung im linearen Modell festgestellt werden. Eine polynomische Anpassung („natural spline model“) zeigte vergleichsweise eine leicht verbesserte Form (keine lag-time berücksichtigt). Das Modell stützt die Assoziation des erhöhten Lungenkrebsrisikos nach kS Exposition. Der Anstieg des Risikos ist dabei im unteren Konzentrationsbereich ($<10 \text{ mg/m}^3\text{-J}$) signifikant, also bei Umrechnung in eine durchschnittliche Exposition über ein Arbeitsleben von 40 Jahren im Bereich unter $250 \mu\text{g/m}^3$. Bei höheren Expositionen lässt sich kein weiterer Anstieg feststellen. Laut Studienautor stellt dieser Befund vermutlich einen Bias dar, da ausreichende Daten für höhere Expositionsbereiche fehlen. Der Autor sagt weiter, dass seine Arbeit die IARC Einstufung stützt, fordert jedoch weitere verlässliche Studien zum Thema der Exposition-Wirkungsbeziehung von kS. Eine Quantifizierung des Anstiegs unter $10 \text{ mg/m}^3\text{-J}$ erfolgt nicht explizit. Eine differenzierte Diskussion über Linearität oder Nichtlinearität im Niedrigexpositionsbereich wird nicht vorgestellt. Die folgende Abbildung 1 wurde der Arbeit von Breeveld entnommen.

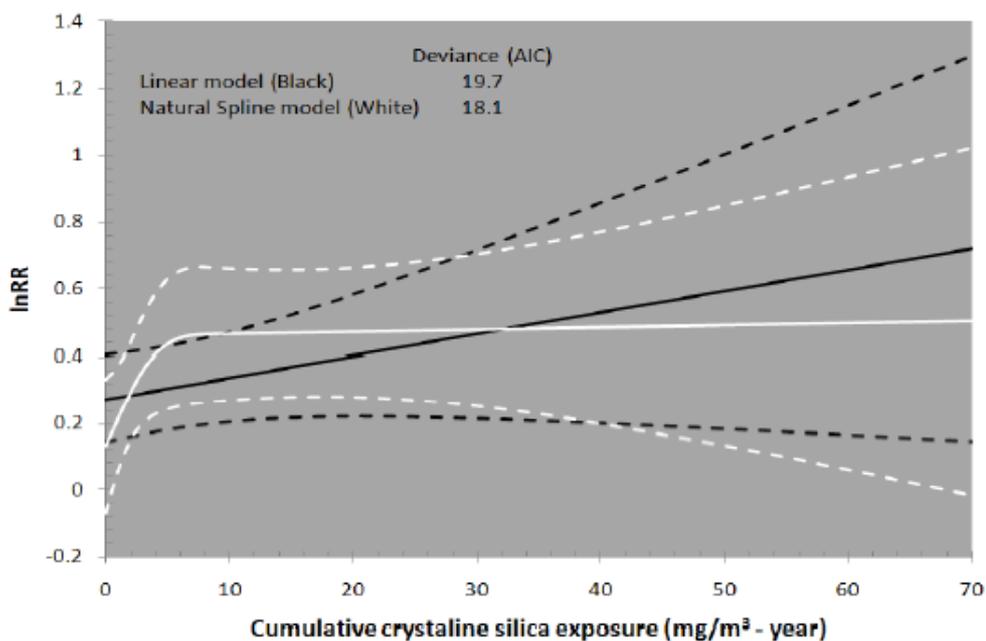


Figure 2. Plots of the linear (black line) and natural spline (white line) regression model using the 9 selected studies. The dashed lines represent the 95% confidence intervals.

Abbildung 1: Darstellung des Dosis-Wirkungsverlaufs aus neun Einzelstudien in einer Metaanalyse von Breeveld (2011). (Publikationsrechte nicht beantragt)

Die Effekte der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse sind gering (Klappmesser-Test). Zwei Studien (Cocco et al., 2001; Vacek et al., 2011) haben im Vergleich zur Meta-Analyse einen etwas steileren Kurvenverlauf mit steigender kS-Exposition, wohingegen die Studie von Brüske-Hohlfeld und Kollegen (2000) einen stärkeren

Abfall im höheren kS-Expositionsbereich verzeichnet. Die Meta-Analyse von Breeveld (2011) ist in der Berichterstattung nicht differenziert und macht keine direkten Aussagen über die Qualität der Expositionsabschätzung der verwendeten Originalstudien und über die Betrachtung möglicher Confounder. Bei den allgemein berichteten Kriterien ist aber davon auszugehen, dass nur qualitativ hochwertige Studien in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Brüske-Hohlfeld (2000)

Die Daten zweier Fall-Kontrollstudien aus Deutschland (1988, 1996) wurden gepoolt und gemeinsam ausgewertet. Insgesamt konnten 819 Fälle und 551 Kontrollen ermittelt werden, die für mindestens 6 Monate in einem Beruf mit potentieller kS Exposition tätig waren. Die Studie zeigt ein erhöhtes Risiko nach beruflicher Exposition gegenüber kS (OR 1,41 im Vergleich zu Nicht-Exponierten, 95 % CI:1,22-1,62; adjustiert für Rauchen und beruflicher Asbestexposition). Bis hin zu 30 Jahren nimmt das Risiko mit der Beschäftigungsdauer zu, bei längerer Beschäftigung sinkt das Risiko (bleibt jedoch immer erhöht). Das Absinken bei längerer Beschäftigung wird von den Autoren durch ein mögliches Confounding erklärt (konkurrierende Todesursachen mit steigendem Lebensalter). Die Exposition gegenüber kS, wurde dabei mittels Job-Expositions-Matrix (JEM) abgeschätzt. Anhand der JEM konnte in 513 Fällen und 321 Kontrollen die kumulierte Exposition ermittelt werden. Es wurde ein signifikanter Trend ($p < 0.03$) zwischen Exposition gegenüber kS und der Entstehung von Lungenkrebs beobachtet. Die Odds Ratios (OR) sind in folgender Tabelle berichtet und Expositionsbereichen zugeordnet:

Tabelle 6: Exposition und Risiko für Lungenkrebsmortalität nach einer Studie von Brüske-Hohlfeld (2000)

Kumulierte Exposition (mg/m ³ -J)	OR (95 % CI) ¹ ohne lag-time
Nicht-Exponierte	1 (Referenz)
> 0 – 1	1,21 (0,92-1,6)
> 1 – 5	1,39 (1,05-1,84)
> 5	1,91 (1,39-2,63)

1: Adjustiert für Rauchen und Asbestexposition

Die Autoren beschreiben zudem Berufsfelder mit erhöhtem Risiko für Lungenkrebs. Im Bereich Stein, Glas und Keramikindustrie wird kS als einziges bekanntes Kanzerogen betrachtet und das erhöhte Risiko diesem Industriezweig (OR 1,55, adjustiert für Rauchen) dementsprechend ganz der Exposition gegenüber kS zugeschrieben. Laut den Autoren birgt die Expositionsabschätzung über die JEM mit dem Risiko der Fehlklassifikation der Probanden die Möglichkeit der Unterschätzung des Lungenkrebsrisikos. Die Möglichkeit des Confoundings durch Umwelteinflüsse der heterogenen, untersuchten Bevölkerung (ländlicher Wohnsitz versus industrieller Wohnsitz) wurde durch Matching nach Wohnsitz minimiert. Confounding durch Rauchen und Asbest wurden berücksichtigt. Die Autoren verweisen weiterhin darauf, dass ein Confounding bezüglich des sozio-ökonomischen Status zu einer möglichen Überadjustierung führt und deswegen in dieser Studie nicht berücksichtigt wird. Die Gründe für die geringe Beteiligung in der Kontrollgruppe bei einer der zwei Studien wurden analysiert.

Finkelstein (2000)

Finkelstein (2000) führte eine Literatursuche in der Medline-Datenbank durch. Relevante Literatur, in der die Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen der Exposition gegenüber kS und der Entstehung von Lungenkrebs und Silikose beschrieben wird, wurde gesichtet. Zusätzlich wurden die Referenzen relevanter Literatur auf noch fehlende Datensätze überprüft. Wie die Auswahl der verwendeten Studien zustande kam, wird nicht berichtet. Insgesamt wurden drei Originalstudien für die Bewertung des Lungenkrebsrisikos verwendet (Checkoway et al., 1997; Hnizdo et al., 1997; Hnizdo und Sluis-Cremer, 1991; siehe auch Tabelle im Anhang). Dabei handelt sich um zwei Kohortenstudien (Checkoway et al., 1997 (n=2342, Diatomeenerde-Industrie, CA, USA); Hnizdo and Sluis-Cremer, 1991 (n=2209, Sudafrikanische Goldminen)) und eine eingebettete Fall-Kontrollstudie (Hnizdo et al, 1997, gleiche Kohorte wie in Hnizdo and Sluis-Cremer, 1991) Der Autor weist bei lebenslanger Exposition gegenüber 0,1 mg kS/m³ (8 h zeitlich gewichtete durchschnittliche Exposition) ein um mindestens 30 % erhöhtes Lungenkrebsrisiko aus (für Silikose (gemäß ILO 1/1) Risiko um 5-10 % erhöht; siehe auch Abschnitt 5). Für die Modellierung wurde gemäß gängiger Konvention zum Zeitpunkt der Studie ein linearer Verlauf angenommen und mit einer lag-time von 15-20 Jahren gerechnet. Finkelstein schlussfolgerte, dass bei Zunahme der kumulierten Exposition gegenüber alveolengängigem kS-Staub um 1 mg/m³-J das Lungenkrebsrisiko um ca. 16 % steigt (Annahme RR bei 1 mg/m³-J = 1, siehe Tabelle).

Tabelle 7: kS-Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Finkelstein (2000)

Kumulierte kS-Staubexposition (mg/m ³ -J) mit 15 Jahren lag-time	RR (95 % CI)
1	1
2	1,15 (1,09-1,2)
3	1,32 (1,26-1,38)
4	1,51 (1,44-1,59)
5	1,74 (1,65-1,82)

Der Studienautor verweist darauf, dass eine Schwäche der Hnizdo-Studien die fehlende Adjustierung für Radonexposition in den Goldminen Südafrikas sei. Eine Stärke ist die durchgeführte Adjustierung für Rauchen. Die Checkoway-Studie ist aus dem Bereich der Diatomeenerde-Industrie. Die Schwächen dieser Studie liegen im Bereich der Abschätzung der kS Exposition, sowie einer möglichen Fehleinschätzung der Asbest Exposition. Letzteres wurde durch spätere Untersuchungen entkräftet und zeigt, dass Asbest vermutlich keinen relevanten Confounder in der Diatomeenerde-Industrie darstellt (Checkoway et al., 1996; Checkoway et al., 1998). Der Autor sagt weiter über die Studie aus der Diatomeenerde-Industrie, dass deren Ergebnisse schwierig zu interpretieren sind. Unterhalb einer kumulierten Exposition (lag-time 15 Jahre) von < 5 mg/m³-J wäre keine Expositions-Wirkungsbeziehung erkennbar. Im Bereich > 5 mg/m³-J war das Lungenkrebsrisiko im Vergleich zu Niedrigexponierten (< 0,5 mg/m³-J) signifikant erhöht. Vom Autor wurde keine vergleichende Analyse bezüglich der überprüften Expositionsbereiche in den Originalstudien gemacht. Es ist anzunehmen, dass die Exposition in ihrer Höhe in den Goldminen vergleichbar mit der Exposition in der Diatomeenerde-Industrie ist. Allerdings sind Unterschiede bezüglich Confoundern in den Branchen zu erwarten.

Lacasse et al. (2009)

Für die Meta-Analyse von Lacasse et al. (2009) wurden Studien aus dem Zeitraum zwischen 1966 bis Dezember 2007 ausgewertet. Es wurden schließlich 9 Studien ausgewählt, um den Verlauf der Expositions-Wirkungsbeziehung zu modellieren (4 Kohortenstudien mit ca. 1,6 Millionen Beschäftigten und ca. 400000 Lungenkrebsfällen, wobei die Studie von Pukkala et al., (2005) durch ihre Größe besonders ins Gewicht fällt; 3 Fall-Kontrollstudien und 2 eingebettete Fall-Kontrollstudien mit insgesamt 1215 Lungenkrebsfällen und 2867 Kontrollen; Übersicht der ausgewählten Studien siehe Anhang). Die Studien waren aus unterschiedlichen Bereichen (Mienen, Sand- und Diatomeenerde-Industrie, Gießereien, Keramikverarbeitung) und Ländern (USA, China, Großbritannien, Finnland, Deutschland und Schweden). Die Art der Expositionsabschätzung der einzelnen Studien wird beschrieben und die jeweiligen Ableitungen der kumulierten kS-Exposition als grobe Schätzung bezeichnet. Die Modellierung zeigt ein zunehmendes Risiko mit steigender kS Exposition. Für zwei Expositionshöhen (kumulierte Exposition) wurden beispielhaft die RR ausgewiesen. Bei 1 mg/m³-J lag danach das RR bei 1,22 (95 % CI:1,01-1,47) und steigt bei 6 mg/m³-J auf 1,84 an (95 % CI:1,48-2,28). Die Autoren beschreiben ein signifikant erhöhtes Risiko (RR) von Exponierten versus Nicht-Exponierten, ab einer kumulierten Expositionshöhe von 1,84 mg/m³-J. Der Kurvenverlauf der Expositions-Wirkungsbeziehung flacht bei höheren Expositionen ab und erreicht bei ca. 6 mg/m³-J ihr Plateau (Anmerkung: alle Angaben beziehen sich auf eine Modellierung, in der keine lag-time betrachtet wurde, Modellierungen mit 6 Studien die 10-20 Jahren lag-time betrachten, liefern laut den Autoren jedoch vergleichbare Ergebnisse). Aus den Ergebnissen der Analyse folgern die Autoren, dass kS ein lungenkanzerogener Stoff sei und dass dies bei Expositionen gegenüber kS besonders deutlich werde, die höher als die empfohlenen Grenzwerte (0,05mg/m³) für kS sind.

Die von den Autoren durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigt deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Studien (log likelihood Test: $\chi^2 = 20,19$ mit einem Freiheitsgrad, $p < 0,001$). Es wird vermerkt, dass Kohortenstudien nur verwendet wurden, wenn diese für das Rauchen adjustierte Risikoeffizienten berichten, für Fall-Kontrollstudien spielt das Adjustieren für Rauchen eine dazu untergeordnete Rolle. Studien, in denen eine Exposition gegenüber anderen beruflichen Kanzerogenen (z.B. Asbest) vorlag, wurden nur dann in die Betrachtung einbezogen, wenn eine Adjustierung für die Confounder in der Originalstudie durchgeführt worden war. Um den Selektions-Bias zu minimieren, wurden keine Autopsie-Studien bewertet. Die Studienauswahl erfolgte unter Unkenntlichmachung vom Journal, dem Autor und Jahr der Veröffentlichung, unabhängig durch drei Bewerter. Ähnlich wie in der Breeveld-Analyse bewerteten auch Lacasse und Kollegen den Einfluss einzelner Studien auf die Befunde der Meta-Analyse durch die „leave-on-out“ Methodik. Dabei wurde gefunden, dass zwei Studien vom Kurvenverlauf der Expositions-Risikobewertung der restlichen Studien abweichen (höhere Risiken in diesen beiden Studien). Dies war Pukkala et al. (2005) und McDonald et al. (2005). Wurde die Homogenität der verbleibenden 7 Studien geprüft, wurde eine deutliche Verbesserung festgestellt, wobei immer noch deutliche Unterschiede verblieben (log likelihood Test: $\chi^2 = 4,45$ mit einem Freiheitsgrad, $p = 0,035$). Laut den Autoren lieferte die Analyse dieser 7 Studien aber vergleichbare Risiken zur Hauptanalyse mit 9 Studien (Werte nicht gezeigt).

An der Modellierung wurde kritisiert (Morfeld, 2009), dass das Niveau des RR im Kurvenverlauf bei Exposition von 0 mg/m³-J bei <1 liegt, aber nicht bei 0. Auf Basis dieses Umstandes wären die Aussagen zur Expositions-Wirkungsbeziehung in ihrer Höhe nicht zu halten. Die Studienautoren (Lakhal und Lacasse, 2009) machen für diesen Umstand die

Tatsache verantwortlich, dass in den verwendeten Originalpublikationen teilweise Referenzgruppen gewählt wurden, deren Exposition nicht bei 0 mg/m³-J lag. In einer Neumodellierung („spline fitting with no intercept“) wurde bei einer Exposition von 0 mg/m³-J das RR auf das Niveau 1 angepasst. Hier wurde ebenfalls ein zunehmendes Risiko mit steigender kS Exposition ermittelt (keine weiteren DW- Angaben).

Steenland et al. (2001)

Die häufig zitierte Steenland Studie (2001) stellt eine zentrale Studie vieler Abschätzungen zur Bewertung der Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen kS und Lungenkrebs dar (BAuA, 2002a; IARC, 2012). Die gepoolte Analyse umfasst Daten aus 10 Kohortenstudien (verschiedene Minen und Keramik aus den USA, China, Australien und Finnland; 65980 Beschäftigte, davon 1072 Lungenkrebstodesfälle; Übersicht der ausgewählten Studien siehe Anhang). Die mediane durchschnittliche Exposition lag bei 0,04-0,59 mg/m³ bzw. 0,13-11,37 mg/m³ Jahren. Die log kumulierte Exposition mit 15 Jahren lag-time wird als starker Prädiktor in dieser Meta-Analyse für die Assoziation zwischen kS-Exposition und Lungenkrebs gesehen (vgl. Brown (2009); p=0,0001). Diese Wirkungsvariable ist zudem konsistent zwischen den untersuchten Studien (Test für Heterogenität liefert p = 0,34, d.h. nicht signifikante Unterschiede). Die ermittelten ORs (ohne lag-time oder mit 15 Jahren lag-time) zeigen einen monotonen Anstieg mit steigender Expositionshöhe.

Tabelle 8: Kumulierte Exposition und Odds Ratio (mit und ohne Latenzzeitannahme) in der Studie von Steenland et al., 2001

Kumulierte Exposition (mg/m ³ -d) ¹	Kategoriale OR (95 % CI), Modell ohne lag-time	Kategoriale OR (95 % CI), Modell mit 15 Jahren lag-time
< 0,4	1 (Referenz)	1 (Referenz)
0,4-2	1,0 (0,85-1,3)	1,0 (0,83-1,3)
2-5,4	1,3 (1,1-1,7)	1,3 (1,0-1,6)
5,4-12,8	1,5 (1,2-1,9)	1,5 (1,2-1,8)
> 12,8	1,6 (1,3-2,1)	1,5 (1,2-1,9)

1: Kumulierte Exposition wird ausgedrückt in mg/m³-Tagesschicht; Annahme von Arbeit an 365 Tagen im Jahr

Die zentrale Aussage der Studie ist die Abschätzung eines „Exzess-Lebenszeitrisikos“ bei einem erreichten Lebensalter von 75 Jahren und einer Exposition gegenüber kS in Höhe von 0,1 mg/m³ zwischen dem 20. und dem 65. Lebensjahr (45 Jahre, 10 Jahre lag-time, kumulierte Exposition: 4,5 mg/m³-J) von 1,1-1,7 % gegenüber einem Hintergrundrisiko von Lungenkrebs zwischen 3-6 %.

Die Aussage zur Heterogenität der einbezogenen Kollektive ist jedoch kritisch zu sehen. Eine graphische Darstellung (Abbildung 2) verdeutlicht die sehr verschiedenartigen Verläufe bei verschiedenen einbezogenen Kohorten:

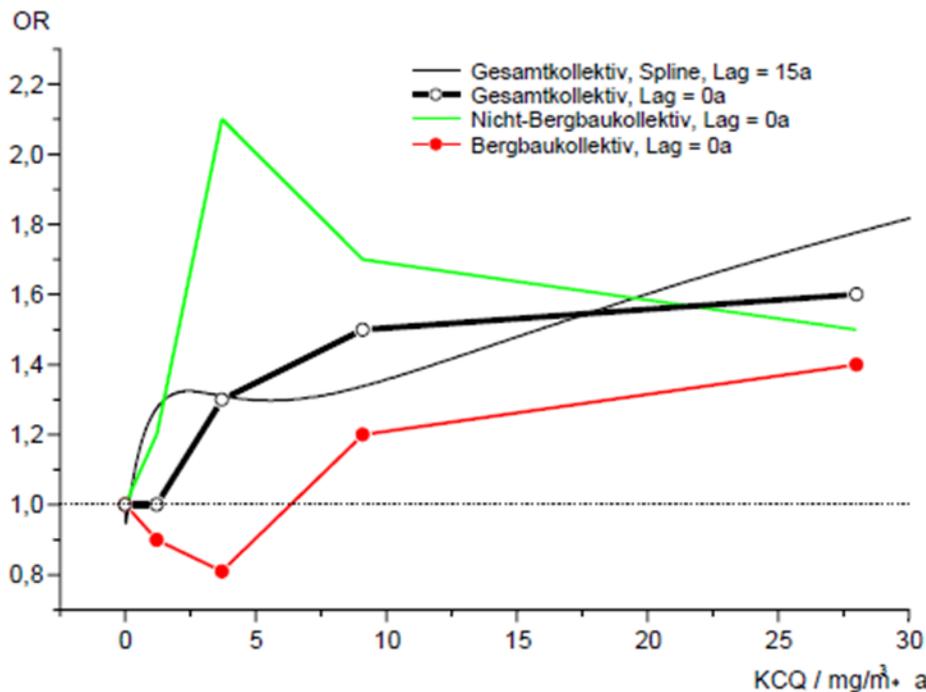


Abbildung 2: Odds Ratio (OR) für die Lungenkrebsmortalität und Spline-Modell über die alveolengängige kS-Staubexposition nach Steenland et al, 2001 (entnommen aus BAuA, 2002a)

Die Studienautoren weisen auf verschiedene kritische Punkte in ihrer Studie hin:

- Auf Basis der fehlenden Daten, konnte keine Aussage bezüglich des Silikosestatus der untersuchten Probanden gemacht werden.
- Die durchgeführte log-Transformation minimiert den Einfluss der Hochexponierten Individuen jeder Kohorte auf den Kurvenverlauf.
- Das RR hat mit steigender kumulierter Exposition die Tendenz, bei hoher Exposition wieder abzuflachen oder gar abzusinken (siehe auch Breeveld, 2011; Brüske-Hohlfeld et al., 2000). Dies könnte laut Studienautoren möglicherweise auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden: a) biologische Sättigung des Systems, b) geringe Qualität der Expositionsabschätzung bei hohen Expositionen, c) „Healthy worker“ Effekt und d) konkurrierende Todesursachen, die die Aussagekraft des RR bei hohen Hintergrundraten anderer Krankheiten, reduzieren.
- Da Daten bezüglich des Raucherstatus der untersuchten Probanden nicht zur Verfügung standen, konnte keine Anpassung erfolgen. Dies hat eventuell Auswirkungen auf Studien, in denen die exponierten Arbeiter der nicht-exponierten Allgemeinbevölkerung gegenüber gestellt wird, deren Rauchverhalten sich deutlich von dem der Arbeiter unterscheiden kann. In Studien am Arbeitsplatz wird oft davon ausgegangen, dass die untersuchten Arbeiter ein ähnliches Verhalten bezüglich des Rauchens zeigen und so wird von den Autoren davon ausgegangen, dass Rauchen in diesem Fall keine große Rolle spielt. Letztlich ist jedoch nicht geklärt, ob höher Exponierte nicht auch mehr Rauchen.
- Das Confounding durch andere krebserzeugende Stoffe wurde durch den Vergleich zwischen Untergrundminenarbeitern (mögliche Radonexposition) und Nicht-Minenarbeitern eingeordnet. Der Trend der Expositions-Wirkungsbeziehung war vergleichbar, die Gefahr durch mögliches Confounding durch Radoneinfluss kann laut den Autoren demnach als vernachlässigbar angesehen werden.

Die Analyse wurde häufig verwendet, aber auch kritisiert (BAuA, 2002a; Cox, 2011; Ulm, 2002). Es wurde beispielsweise darauf hingewiesen, dass die in der Meta-Analyse eingeschlossenen Bergbau-Studien (Chen et al., 1992; Hnizdo et al., 1997) von IARC und anderen als nicht adäquat angesehen wurden, da unkontrolliertes Confounding durch andere Kanzerogene (z.B. Arsen, Radon, PAKs) zu einer möglichen positiven Verzerrung der Risikoabschätzung führen können (BAuA, 2002a; Chen et al., 2007).

Die Abschätzung der Expositionszeit mit 365 Schichten pro Jahr ist kritisch und nicht auf alle Studien übertragbar (grobe Vereinfachung). Morfeld führt weiter aus, dass die Heterogenität der Daten offensichtlich ist und eine Abschätzung des Risikos im Bereich von $<6 \text{ mg/m}^3$ -Jahre nicht zulässig sei. Außerdem weist die Aussage der Studienautoren, dass die Homogenität der Daten mit dem Logarithmieren zunimmt, darauf hin, dass eine Expositions-Wirkungsbeziehung nur mit großen Unsicherheiten aus dem Datenmaterial gewonnen werden kann. Insgesamt wurde durch Einzelanalyse der in Steenland et al. (2001) verwendeten Einzelstudien eine nach oben mögliche Verzerrung der Risikoeffizienten festgestellt. Gründe hierfür können a) unkontrolliertes Confounding, b) Verwendung von Cristobalite-Studien mit potentiell erhöhter Toxizität und c) die geringe Präzision einiger verwendeter Studien sein (BAuA, 2002a).

Aufgrund der Heterogenität zwischen „miners“ und „non-miners“ (siehe obige Abb. zu den ORs nach Steenland et al. 2001) sind erhöhte Krebsrisiken erst unter kumulierten Expositionen $\geq 6 \text{ mg/m}^3$ -Jahre zu erkennen. Bei Annahme eines Arbeitslebens von 40 Jahren bedeutet dies eine Mindestkonzentration von 0.15 mg/m^3 . Pukkala et al. (2005) argumentieren aufgrund der Steenland-Daten und eigener Auswertungen für einen Wert von mindestens 0.2 mg/m^3 . Entsprechend zeigt die Lungenkrebs-SMR nur einen geringen Exzess von 20 % (SMR=1.2, 0,95 %CI: 1.1-1.3) in Steenland et al. (2001) – wobei hier zu erwartende positive Verzerrungen durch das Rauchen nicht berücksichtigt sind (siehe z.B. Steenland und Greenland, 2004)).

In einer Analyse der Daten durch Ulm (2002) wurde der relevante Einfluss alternativer Modelle und Annahmen zu einem Schwellenwert diskutiert und auf widersprüchliche Befunde zu anderen Risikoquantifizierungen verwiesen. Diese Faktoren ergeben eine relevante Unsicherheit in der quantitativen Interpretation der Daten von Steenland et al. (2001).

Kohortenstudien

AGiB (2006)

4579 Steinkohlebergleute des Saarlandes wurden in Mortalität und Krebsmorbidity verfolgt (1980 – 2002). Die Bergleute arbeiteten im Durchschnitt 30,4 Jahre unter Tage (210 Schichten pro Jahr) bei einer mittleren kumulierten Exposition zwischen 1400 und 1900 $\text{mg/m}^3 \times \text{Schichten}$ alveolengängigem kS-Staub. Dies entspricht einer mittleren Expositionshöhe um $160\text{-}220 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ bei angenommener Expositionsdauer über 40 Berufsjahre. Eine differenzierte Schichtung und Prüfung einer möglichen Abhängigkeit der Lungenkrebsmortalität mit der jeweiligen Expositionshöhe wurde nicht berichtet. 1181 Todesfälle (SMR 0,87) traten auf, darunter 399 Krebstodesfälle (SMR 0,88) und 143 Lungenkrebstodesfälle (SMR 0,89). Als Vergleichskollektiv wurde die männliche Gesamtbevölkerung des Saarlandes herangezogen. Sterbe- und Erkrankungsrisiken variierten mit dem Vorliegen einer Silikose mindestens des Grades 1/1, ILO 1980. Cox-Modellierungen und G-Analysen konnten in internen Auswertungen keinen Zusammenhang zwischen der Staubexposition und dem Lungenkrebssterbe- oder Erkrankungsrisiko herstellen. Nach

Aussage der Autoren ist die Aussagekraft der Studie durch die geringe Fallzahl limitiert. Die Lungenkrebsmortalität (n=56) war jedoch bei solchen Bergleuten erhöht, die eine Silikose \geq 1/1 aufwiesen (n=786). Hier lag die SMR bei 1,74 (95% CI: 1,31-2,26). Die Autoren finden jedoch keinen Zusammenhang zwischen Pneumokoniose (Silikose) und Staubexposition.

Attfield und Costello (2004)

Bei der Kohorte handelt es sich um Arbeiter aus der Granitindustrie in Vermont mit ursprünglich 5414 Personen. Expositionsdaten wurden von 1924 bis 1977 erfasst (mittlere kumulierte alveoläre kS-Exposition 2,1 mg/m³-J; Median 0,72 mg/m³-J). Es wurde unter anderem die Lungenkrebsmortalität erfasst und sowohl mit lag-time wie ohne lag-time eine Poissonmodellierung vorgenommen (log transformiert und ohne Transformation). Im Ergebnis wurde eine Exposition von 50 µg/m³ noch mit einem Exzessrisiko für Lungenkrebs von 2,7 % bei weißen männlichen Beschäftigten assoziiert. Angesichts des Expositionsprofils wurden keine relevanten Störeinflüsse erwartet. Der Einfluss des Rauchens wurde qualitativ diskutiert. Die Umrechnung von Partikeln in Massenkonzentrationen kS erfolgten nach der Formel $10 \text{ mppcf} = 0,075 \text{ mg/m}^3$. Die folgende Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die expositionsabhängige Verteilung der beobachteten und erwarteten Lungenkrebstodesfälle:

Tabelle 9: Exposition und Risiko für Lungenkrebsmortalität (SRR) in der Studie von Attfield und Costello (2004)

Durchschnittl. Konzentration [mg/m ³]	kS	Observed	Expected	SRR
0-0,25		29	37,8	1
>0,25-0,5		15	16,8	0,91
>0,5-1		28	20,8	1,28
>1-1,5		22	17,3	1,32
>1,5-2		22	16,5	1,32
>2-3		26	17,6	1,38 (p<0,05)
>3-6		29	17,1	1,76 (p<0,05)
>6		30	25,8	0,86
Annahme: Zeit nach erster Exposition: 15 Jahre oder darüber				

Die Arbeitsgruppe von IARC merkt zu der Studie an, dass die beobachtete Signifikanz dann nicht mehr vorliegt, wenn diese finale Expositionsgruppe eingeschlossen wurde. Graham (2004) kommt beim gleichen Datensatz zur Schlussfolgerung, dass kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko zu beobachten sei.

Bergdahl et al. (2010)

In der Studie von Bergdahl et al. (2010) wurden 8321 männliche Arbeiter aus zwei nordschwedischen Eisenerzminen (Abbau an der Oberfläche und Untertage) untersucht (Kiruna (geringe Radonexposition), Malmberget (vergleichsweise höhere Radonkonzentration, Untertageabbau seit den 1920er Jahren); > 1 Jahr beschäftigt zwischen 1923-1998, Follow-up für Lungenkrebs 1958-2000; Kohorte auch von Hedlund et al, 2008 beschrieben, siehe Abschnitt 5). Krebsmorbidity und -mortalität wurden über das nationale Krebsregister (1958-2000) bzw. nationale Todesursachenregister (1952-2000) festgestellt. Das mittlere Geburtsjahr der untersuchten Kohorte war 1937, im Mittel war das Jahr der Erstanstellung 1961 und die mittlere Beschäftigungsdauer 18 Jahre. In Kiruna wurden 112 Lungenkrebsfälle ermittelt und in Malmberget waren es 122 Fälle.

Die Malmberget Kohorte wird ausführlich in der Veröffentlichung von Jonsson et al. (2010) beschrieben (n=5486 Männer, Radon Messungen wurden ab 1970 durchgeführt). Die Messung des A-Staubes und die gravimetrische Quarzbestimmung begannen ab 1965. Die Probenahme erfolgte meist über vier Stunden während einer Schicht und wurde personenbezogen durchgeführt (Messgerät Zyklon mit 5 µm cut-off). Der Quarzgehalt (SiO₂) wurde über Röntgendiffraktion ermittelt. 3239 Messungen standen zur Verfügung, damit wurde ein mittlerer Quarzgehalt von 2,5 % (Bereich 2-3 %) im A-Staub bestimmt. Anhand dieser Messungen wurde eine Job-Expositions-Matrix entwickelt. Für die Zeit vor 1963 wurde dabei der zeitlich gewichtete Mittelwert der Periode 1965-1973 angenommen.

Kritisch betrachtet muss in der Malberget Mine die starke Korrelation zwischen der Radon und der Quarz Exposition, die eine separate Auswertung der beiden Kanzerogene deutlich erschweren. Zudem ergibt sich durch die hohe Radonexposition ein hohes Risiko, das eventuell die Risiken, die von schwächeren Kanzerogenen ausgehen, überdeckt. Diese

Probleme wurden von den Autoren durch die simultane Analyse der Minen mit unterschiedlichen Expositionsprofilen gelöst, die es ermöglicht, für Radon bzw. Quarz zu adjustieren. Die statistische Risikoanalyse bezog eine lag-time von 5 Jahren ein. In beiden Minen stieg das relative Risiko (Vergleich innerhalb der Kohorte) und auch die Standard Inzidenz Rate (Vergleich mit der Bevölkerung in Nordschweden) mit steigender kumulierter Quarzexposition an (adjustiert für erreichtes Lebensalter und Kalenderzeitraum, keine Adjustierung für Radon und Dieselabgase, siehe Tabelle 10). In der höchsten Dosisgruppe mit vergleichbarer mittlerer, kumulierter Exposition (6,67 bzw. 6,73 mg/m³-J) war die SIR und das RR in Malmberget im Vergleich zu Kiruna dreifach erhöht. Um den Anteil der Radonexposition zu ermitteln, wurde zusätzlich eine Radonadjustierung durchgeführt. Während sich in Kiruna (niedrige Radonkonzentration) das RR nur gering verändert, ist der Einfluss von Radon in Malmberget deutlich zu erkennen. Insgesamt steigt das relative Risiko für Lungenkrebs mit steigender kS-Exposition an, auch mit Adjustierung für Radonexposition.

Tabelle 10: Kumulierte Exposition und Standardinzidenzrate (Lungenkrebs) nach Bergdahl et al. (2010)

Kumulierte kS-Exposition [mg/m ³ -J]	Mittlere Exposition der Gruppe	RR (95 % CI)	SIR (95 % CI)
Kiruna	Adjustiert für erreichtes Lebensalter und Kalenderzeitraum		
0	0	1	0,96 (0,53-1,62)
0-2	0,49	1,62 (0,9-2,92)	1,45 (1,1-1,87)
2-5	3,21	2,09 (1,08-4,06)	1,99 (1,31-2,9)
>5	6,67	1,74 (0,79-3,85)	1,77 (0,92-3,1)
Kiruna	Adjustiert für erreichtes Lebensalter, Kalenderzeitraum und <u>Radon</u>		
0		1	
0-2		1,46 (0,76-2,79)	
2-5		2,03 (0,95-4,33)	
>5		1,74 (0,72-4,23)	
Malmberget	Adjustiert für erreichtes Lebensalter und Kalenderzeitraum		
0	0	1	1,04 (0,63-1,6)
0-2	0,68	1,46 (0,84-2,53)	1,42 (0,99-1,98)
2-5	3,25	2,87 (1,62-5,07)	2,61 (1,8-3,67)
>5	6,73	6,05 (3,37-10,87)	5,49 (3,8-7,67)
Malmberget	Adjustiert für erreichtes Lebensalter, Kalenderzeitraum und <u>Radon</u>		
0		1	
0-2		1,04 (0,36-2,96)	
2-5		1,14 (0,37-3,54)	
>5		1,94 (0,6-6,27)	

Auf Basis der vorgestellten Daten schlussfolgern die Autoren, dass die Minenarbeiter in Kiruna ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben und dass dieses Risiko von der Exposition gegenüber kS ausgeht. In der Mine in Malmberget hängt das erhöhte Lungenkrebsrisiko von der kS und auch von der Exposition gegenüber Radon ab. Die Risikoassoziation mit einer bestimmten Expositionshöhe wäre laut Autoren eine grobe Schätzung und ließe sich insgesamt mit einem RR von 1,8 bei einer kumulierten

kS-Exposition von 7 mg/m³-J beschreiben (Mittelwert der Hochexpositionsgruppen beider Minen).

Es waren keine Rauchdaten vorhanden. Das Effektmaß SIR ist nicht gut geeignet, da die Arbeiter mit der Allgemeinbevölkerung verglichen werden und keine Rauchdaten ausgewertet wurden. Das Rauchverhalten zwischen Minenarbeitern und der Allgemeinbevölkerung kann sich drastisch unterscheiden und der Einfluss des Tabakrauchens auf die hier berechnete Lungenkrebsinzidenz nicht genügend sicher abgeschätzt werden. Die Autoren vermuten jedoch, dass das Rauchverhalten in der Allgemeinbevölkerung und der untersuchten Kohorte vergleichbar sind, da die SIR bei 0-Exposition in beiden Minen nahe 1 ist. Allgemein bietet das RR eine bessere Vergleichbarkeit, da innerhalb der Kohorte verglichen wird und man davon ausgeht, dass das Rauchverhalten aller Minenarbeiter ähnlich ist. Die Autoren weisen zudem auf Unsicherheiten in der Expositionsermittlung hin. Obwohl bereits Messdaten ab 1965 erhältlich waren, ist nicht klar, wie repräsentativ diese Daten sind, da wenig über die Messstrategie bekannt ist. Obwohl also die Expositionshöhe eventuell nicht eindeutig bestimmt wurde, wird jedoch davon ausgegangen, dass die gesehenen Zusammenhänge bestehen bleiben. Die Studienautoren schließen zudem Fehlklassifizierungen der Lungenkrebsfälle zu einer Expositionsgruppe, auf Basis der unterschiedlichen Messmethoden über die Zeit, nicht aus. Die Risikoassoziation mit einer bestimmten Expositionshöhe wäre laut Autoren ein grobes Maß. Ein Confounding durch Arsen wird von den Studienautoren in der untersuchten Kohorte als nicht wahrscheinlich betrachtet.

Brown und Rushton (2005b)

Die Autoren untersuchten eine Kohorte von Arbeitern aus sieben Quarzsandgruben im Vereinigten Königreich (UK). Insgesamt konnten 2703 Individuen (2365 Männer, 338 Frauen; Follow-up bis 2001; insgesamt 81 Lungenkrebstote) die Voraussetzungen für das Kollektiv erfüllen (mindestens ein Jahr beschäftigt im Zeitraum zwischen 1950 und 1986). Die Gruppengröße zwischen den Gruben variierte und entsprach der jeweiligen Grubengröße (z.B. kleineren Gruben 2 und 5 mit 87 bzw. 124 Kohortenmitgliedern und größere Gruben, wie Grube 4 und 7 mit 642 bzw. 712 Kohortenmitgliedern). Die kumulierte Exposition gegenüber alveolengängigem kS wurde anhand einer Job-Expositions-Matrix bestimmt. Diese wurde detailliert in einer früheren Arbeit beschrieben (Brown und Rushton, 2005a). Zwischen 1978 und 2000 wurden 2429 personenbezogene und 583 statische Messungen mit Hilfe von Zyklonmessgeräten durchgeführt (Ermittlung alveolengängige kS-Staubkonzentration). Mit Hilfe dieser Messungen wurde bestimmten Tätigkeiten in einem bestimmten Zeitraum eine definierte kS-Exposition zugeordnet wurde (Job-Expositions-Matrix; mit Kategorien für die Grube (5) und die Zeit (3)). Da für den Zeitraum zwischen 1950 und 1978 keine Messungen zur Verfügung standen, wurde ausgehend von den gemessenen Daten eine lineare Extrapolation durchgeführt. Die Exposition der Kohortenmitglieder schwankte zwischen 0,01 und 23,21 mg/m³-J. Im geometrischen Mittel wurde eine Konzentration von 0,31 mg/m³-Jahren gemessen (geometrische Standardabweichung: 5). Zur Bewertung des Risikos von kS wurde die Standardmortalitätsrate (Allgemeinbevölkerung auf Basis der Zentralregister für England, Wales und Schottland) und das relative Risiko innerhalb der Kohorte (siehe unten) ausgewiesen.

Brown und Rushton fanden in ihrer Kohortenstudie mit Sandarbeitern keine signifikante Erhöhung des Lungenkrebsrisikos.

Tabelle 11 zeigt einen Überblick zum beobachteten Zusammenhang zwischen kumulierter Exposition und relativem Risiko (RR) unter Berücksichtigung von Alter, Zeitdauer seit der ersten Beschäftigung, Status der Beschäftigung, Jahr der ersten Beschäftigung und Zuordnung zum Steinbruch.

Tabelle 11: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko (RR) aus der Studie von Brown und Rushton (2005)

Kumulierte Exposition gegenüber A-Quarz [mg/m ³ -Jahre]	Anzahl der Fälle	RR unter Berücksichtigung der genannten Faktoren	95 % CI	Personenjahre „at risk“
<0,13	20	1		16975,6
0,13-<0,4	21	1,14	0,6-2,18	15907,1
0,4-<1	22	1,12	0,58-2,18	13909,6
≥1,00	19	0,92	0,44-1,92	17114,6

Wurde eine lag-time von 10 bzw. 15 Jahren berücksichtigt, so zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Die Autoren weisen darauf hin, dass kein Confounding durch andere berufliche Lungenkanzerogene im Bereich der Sandgrubenarbeiten zu berücksichtigen sei. Ein Nachteil der Studie ist, dass für die Kohorte keine Daten zum Raucherstatus vorlagen. IARC (2012) macht auf die sehr unterschiedlichen SMR zwischen den einzelnen Gruben aufmerksam (Beispiel SMR Lungenkrebs (95 % CI): Grube 5 = 26,8 (10,8-55,3); Grube 7 = 160,8 (113,8-220,7)) und nennt einen Hinweis auf die sehr niedrige Expositionshöhe als mögliche Begründung für die fehlende Signifikanz (mangelnde power). In der Originalstudie wird berichtet, dass in Grube 7 solche Arbeiter, die im Zeitraum zwischen 1950 und 1959 die Arbeit in der Grube aufnahmen und weniger als 5 Jahre beschäftigt waren, einem erhöhten Risiko ausgesetzt waren. Die Studienautoren selbst geben als mögliche Ursachen für die unterschiedlichen SMRs zwischen den unterschiedlichen Gruben z.B. geologische Unterschiede, unterschiedliche Methoden in der Extraktion und in der Weiterverarbeitung, sowie ob eine Exposition gegenüber frischem oder bereits älterem Quarzsand stattgefunden hat.

Checkoway et al. (1997)

In der Studie wird dieselbe Kohorte aus der Diatomeenerde-Industrie wie in Rice et al. (2001) untersucht (66060 Personenjahre; detaillierte Beschreibung der Kohorte siehe unten). Die mittlere kumulierte kS-Exposition betrug 2,2 mg/m³-Jahre (Standardabweichung: 3,5; Maximum: 62,25 mg/m³-J; 90 Perzentil: 5,14 mg/m³-J). Vergleicht man die untersuchten Arbeiter mit männlichen Weißen aus der Allgemeinbevölkerung, wird eine leicht erhöhte Standardmortalitätsrate für maligne Neubildungen im Bereich der Trachea, Lunge und der Bronchien beobachtet (SMR: 1,29; 95 % CI: 1,01-1,61). Werden stattdessen lokale Vergleichspersonen herangezogen (Landkreis) so findet man eine SMR von 1,44 (95 % CI: 1,14-1,8). Im Model mit 15 Jahren „Exposure lag“ ein erhöhtes Risiko ab einer kumulierten Exposition im Bereich zwischen 2,1-<5 mg kS/m³-J (RR 1,26; 95 % CI: 0,62-2,57) vor. Das Risiko erreichte Signifikanzniveau in der höchsten Expositionsgruppe (>5 mg kS/m³-J; RR 2,15 (95 % CI: 1,08-4,28). Da es in frühen Jahren bei bestimmten Tätigkeiten eventuell zu einer Koexposition gegenüber Asbest gekommen sein könnte, wurde eine Adjustierung für

Asbest durchgeführt. Die Kontrolle für Asbest führte zu keiner Veränderung in der Steigung der Expositions-Wirkungskurven und scheint daher keine Einflussgröße auf die kS induzierten Lungenkrebsfälle zu sein. Anhand einer weiteren stratifizierten Analyse wurde bestätigt, dass Asbest kein Confounder innerhalb der untersuchten Kohorte ist (siehe auch Checkoway et al., 1996). Nur zu 50 % der Kohorte lagen Daten zum Raucherstatus vor (Raucher versus Nie-geraucht). Wurde anhand dieser Daten eine Adjustierung für das Rauchen durchgeführt (Annahme: 20fach erhöhtes Risiko für Lungenkrebs von Rauchern gegenüber Nicht-Rauchern), ergab sich für kS im Modell mit 15 Jahren lag-time ein RR von 1,67 für Lungenkrebs in der höchsten Expositionsgruppe. Die Studienautoren beschrieben folgende Mängel in ihrer Studie: die Risikohöhe kann leicht unterschätzt sein, da die Nachverfolgung (Vitalstatus) in Kohortenmitgliedern, die nach 1960 angestellt wurden, wesentlich erfolgreicher war als für die früheren Jahre (98 bzw 87 %), aufgrund weniger Staubexpositionsmessungen vor 1960 und der daraus resultierenden notwendigen Extrapolation birgt die Expositionsabschätzung dieser Jahre erhebliche Unsicherheiten, zudem kann die Umrechnung älterer Messeinheiten in heute gängige Maße mit Fehlern behaftet sein und die Adjustierung für Asbest ist eventuell unvollständig, da vielleicht auch Arbeiter aus anderen Tätigkeitsfeldern als diejenigen, für die hier adjustiert wurde oder kurzzeitig versetzte Arbeiter, mit Asbest in Kontakt kamen. Die Autoren betonen jedoch auch, dass alles getan wurde, um mögliche Fehler zu minimieren. Wissenschaftliche Kritik an der Arbeit wurde bezüglich der Fehlklassifikation für Asbestexposition sowie bezüglich der Fehleinschätzung der Expositionsabschätzung geübt (Gibbs, 1998; Mirliss, 1998). In letztgenannter Mitteilung wird davon ausgegangen, dass es zu einer Überschätzung der Exposition von Arbeitern, die vor 1944 angestellt wurden, kommt. Checkoway und Kollegen (Checkoway et al., 1998) antworten darauf, dass auf Basis der vorhandenen Daten die bestmögliche Abschätzung durchgeführt wurde und dass man auf Grund eben dieser wenigen Daten keine Schlüsse über eine Unter- oder Überschätzung ziehen kann. Bezüglich der Fehleinschätzung der Asbestexposition wird von den Originalstudienautoren eine Analyse ohne die fraglichen Arbeiter (n=66 mit Anstellung vor 1930) durchgeführt. Das berechnete RR in der höchsten kS-Expositionsgruppe war 1,74. Wurde adjustiert für Asbest, änderte sich der Wert kaum (RR = 1,73). Auch dies deutet darauf hin, dass Asbest keinen Einfluss auf das Lungenkrebsrisiko im untersuchten Kollektiv hat.

Chen et al. (2012)

Die Auswertung von Chen et al. (2012) bezieht sich auf eine der weltweit größten Kohorten, in der der Einfluss von Quarz auf Lungenerkrankungen (Silikose und andere chronisch obstruktive Erkrankungen, Lungenkrebs) untersucht wird. Insgesamt standen 74040 chinesische Arbeiter aus 20 Metallminen und 9 Keramikfabriken (85,8 % Männer, Zentral- und Südchina), die im Zeitraum zwischen 1.1.1960 und 31.12.1974 für mindestens ein Jahr beschäftigt waren, für die Auswertung zur Verfügung. Die Nachverfolgung lief bis zum 31.12.2003 (Median 33,1 Jahre, entspricht 2306428 Personenjahren). Die Expositionsermittlung erfolgte als Quarzstaub (Gesamtstaubmessungen ab den frühen 1950er Jahren). Die monatliche Gesamtstaubmessung beinhaltete die Staubkonzentration der potentiell staubexponierten Arbeitsplätze (gravimetrisch), sowie die Bestimmung der Partikelgröße (mikroskopisch) und des kS-Gehalts (Röntgendiffraktion). Die Umrechnung von gemessenem Gesamtstaub auf alveolengängiges kristallines Silica erfolgte auf Basis der Veröffentlichung von Zhuang et al. (2001). Die kumulierte kS-Exposition wurde durch Verbindung der individuellen Tätigkeitsprofile mit einer Job-Expositions-Matrix (auf Basis von 4200000 Messungen aufgebaut) abgeschätzt. Es wurden insgesamt drei Expositionsgruppen gebildet (gering-mittel-hoch). Zusätzlich gab es eine Gruppe, die nicht exponiert war. Die durchschnittliche Expositionszeit der gesamten Kohorte betrug 18,7 Jahre.

Die Expositionszeit steigt mit höherer kumulierter Exposition an (in Jahren: gering 14,6; mittel 18,1; hoch 23,4). Die Erkrankungen, die letztlich Todesursache waren, wurden gemäß dem Vertrauen in die Diagnose gewichtet (3 Niveaus: medizinisches Fachpersonal – Unterlagen des Arbeitgebers – Berichte von Verwandten). Für die Berechnung des Lungenkrebsrisikos ausgehend von den kS-Expositionsgruppen wurden folgende Hazard ratios (HR) ermittelt. Es wurde keine Latenzzeit berücksichtigt (nicht diskutiert).

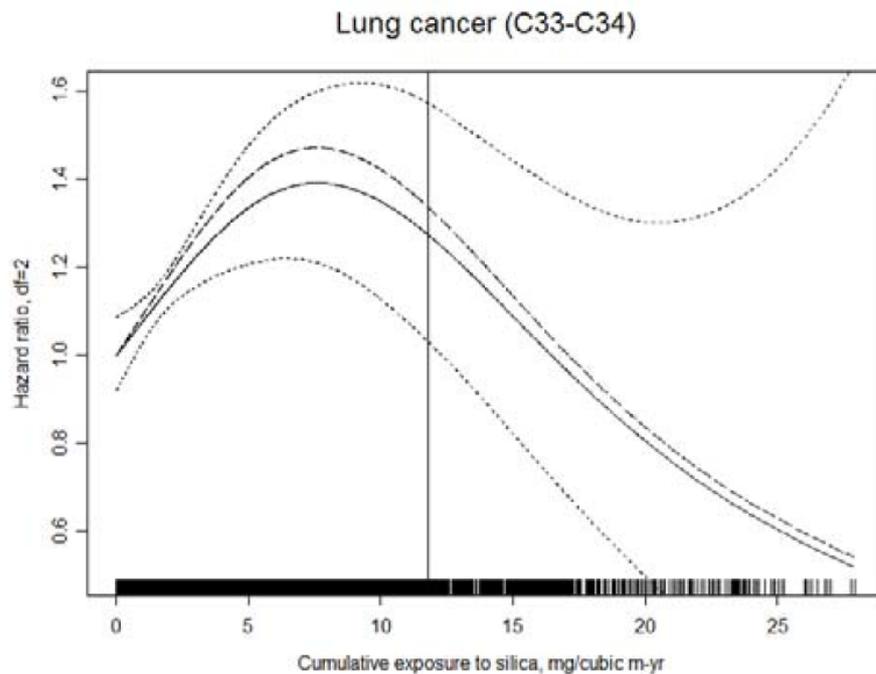
Tabelle 12: Kumulierte Exposition und Hazard Ratio (HR) für Lungenkrebs in der Studie von Chen et al. (2012)

kumulierte kS-Exposition (Bereich) in mg/m ³ -J	HR (95 % CI, lineares Modell ohne lag-time)
0,6 (0,01-1,23, gering)	1,45 (1,19-1,75)
2,5 (1,24-4,46, mittel)	1,53 (1,27-1,84)
8,5 (> 4,46, hoch)	1,46 (1,19-1,78)

Als Referenzkategorie wurden die nicht exponierten Kohortenmitglieder gewählt. Für die Berechnung der HR wurde eine Adjustierung auf Geschlecht, Jahr der Einstellung (5 Kategorien), Alter bei Einstellung (kontinuierlich) und Mine bzw. Fabrik (4 Kategorien: Wolfram, Eisen/Kupfer, Zinn, Keramik) durchgeführt.

Insgesamt wurde im linearen Modell zwar ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs nach kS-Exposition gefunden, aber bei kategorialer Expositionsannahme (0,6 – 2,5 – 8,5 mg/m³-J) wurde keine Zunahme des Effekts mit den kumulierten mg/m³-Jahren beobachtet. Wurde die kumulierte Exposition dagegen als kontinuierliche Variable in einer „Spline“-Funktion eingesetzt und die HR gegenüber der kumulierten Exposition aufgetragen, so steigt die HR bis zu circa 7,5 mg/m³-J monoton an und wird dann im Fall von Lungenkrebs wieder rückläufig. Die Studienautoren nennen als mögliche Gründe dieses Phänomens (1) einen Rückgang der empfindlichen Personen in der höchsten Expositionsgruppe oder (2) einen Selektions-Bias der Studie durch den „Healthy worker“-Effekt. Wurde für Rauchen adjustiert, flacht der Kurvenverlauf geringfügig über den gesamten Expositionsbereich ab (siehe Abbildung unten), d.h. Rauchen wird von den Autoren als potentieller Confounder bestätigt.

Die folgende Abbildung 3 illustriert den modellierten Verlauf einer Expositions-Risiko-Beziehung entsprechend den Befunden dieser Kohortenstudie.



“Estimated HRs for total and cause-specific mortality associated with a continuous CDE variable in nested case-control samples from workers with detailed data on historical silica exposure and smoking, 1960–2003. HRs and 95 % CIs were derived from penalized spline regression models to examine the nonlinear relation of CDE to mortality. The vertical solid line in each panel represents the 95th percentile of CDE. Dashed lines represent the point estimate of the HR adjusted for duration of follow-up (time-dependent, continuous) and calendar time (time-dependent, continuous); solid lines represent HR further adjusted for smoking (never smoked/ever smoked), with dotted lines indicating the 95 % CI; the rug plots along the horizontal axes give the distribution of CDE values. For simplicity of presentation, the reference value of CDE was set to 0 mg/m³-y.”

Abbildung 3: Darstellung der Hazard ratios für Lungenkrebs in Abhängigkeit von der kumulierten Exposition gegenüber kS aus der Studie von Chen et al. (2012) (keine Veröffentlichungsrechte beantragt)

Die Abbildung assoziiert eine Risikoerhöhung ab dem Ursprung (Nullexposition). Bei dieser Studie ist auf den großen Umfang, die lange Nachverfolgung und der geringe Verlust während der Nachbeobachtungszeit zu verweisen. Zudem wurden die Todesursachen detailliert erfasst und auch gewichtet betrachtet. Mögliche Confounder wie Rauchen, Lebensalter etc. wurden beachtet. Die Expositionsabschätzung beruht auf einer Vielzahl von Messungen, und die Betrachtung unterschiedlicher Industriezweige bietet Einblick über einen großen Expositionsbereich. Obwohl jedoch die Expositionsabschätzung sorgfältig durchgeführt wurde, lässt sich nicht ausschließen, dass Fehleinschätzungen getroffen wurden. Beispielsweise kann es bei Arbeitern, die vor 1950 beschäftigt waren, zu einer Unterschätzung der realen Exposition gegenüber kS gekommen sein, da Messwerte erst ab 1950 zur Verfügung standen und die Werte vor 1950 anhand von Messwerten in 1950 abgeschätzt wurden.

Cherry et al. (2013)

In der Arbeit von Cherry et al. (2013) wurde die Lungenkrebsmortalität von britischen Keramikarbeitern bewertet (Stoke-on-Trent; n=5115 Männer, die in den Jahren 1931-1992 der Sanitätskommission für Silikose gemeldet wurden, weil Sie in der Keramik – oder Sandsteinindustrie beschäftigt waren; geboren zwischen 1916 und 1945; Tätigkeitsfelder und Rauchgewohnheiten via Fragebögen; Probanden, die zuvor mehr als ein Jahr in Minen oder anderen Industriezweigen mit relevanter Staubexposition beschäftigt waren, wurden ausgeschlossen, ebenso wie Arbeiter die zuvor mit Asbest exponiert waren oder in Gießereien beschäftigt wurden; Nachbeobachtung bis 2008). Die Exposition gegenüber Quarz wurde von 1950 bis Mitte der 60er Jahre über statische Partikelmessgeräte gemessen. Ab Mitte der 60er Jahre wurden personenbezogene Messungen mit Hilfe von Zyklon-Messgeräten durchgeführt, die alveolengängige kS-Konzentration wurde anschließend gravimetrisch bestimmt. Über 1000 personenbezogene und 350 statische Messungen standen zur Verfügung, über deren Hilfe bestimmten Tätigkeiten in einem bestimmten Zeitraum eine definierte kS-Exposition zugeordnet wurde (Job-Expositions-Matrix). Die Expositionshöhe konnte allerdings nur für insgesamt 1943 Kohortenmitglieder bestimmt werden. Die SMR bei Lungenkrebs war für alle stratifizierten Zeiträume (1985-1992, 1993-2008 bzw. 1985-2008) erhöht, jedoch nur signifikant wenn die frühen Zeiträume (i.e. 1985) eingeschlossen wurden. Wurde die HR für Lungenkrebs bei verschiedenen durchschnittlichen Expositionshöhen bestimmt, so war diese nur im Zeitraum 1985 - 06-1992 und bei der höchsten Gruppe ($\geq 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$) signifikant erhöht (HR 2,8; 95 % CI:1,21-6,5; Referenzgruppe war die Expositionsgruppe $< 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$; Adjustierung für Rauchen (Raucher, ehemaliger Raucher, Nichtraucher, Status unbekannt), Nichtraucher wurden wegen geringer Fallzahlen aus der Analyse ausgeschlossen). Wurden die Zeiträume 07-1992 – 2008 bzw. 1985-2008 betrachtet, so zeigte sich keine Erhöhung des Lungenkrebsrisikos in dieser Expositionsgruppe. Es bestand insgesamt keine Expositions-Wirkungsbeziehung. Wurde die maximal gemessene Expositionshöhe als Maßstab herangezogen, ergab sich ebenfalls für den Zeitraum 1985 - 06-1992 eine erhöhte HR (bei $\geq 400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ HR von 2,42; 95 % CI:1,12-5,23). Dies war nicht der Fall, wurden die späteren Daten miteinbezogen. Betrachteten die Autoren die kumulierte Exposition, so ergab sich keine positive Assoziation zwischen der kS-Exposition und Lungenkrebs.

Laut der Studienautoren ist die Expositionsabschätzung die Schwachstelle der Studie. Expositionsangaben waren nur für ungefähr 40 % der Kohorte verfügbar und auch diese vorhandene Abschätzung war ungenau. Die Expositionsermittlung via JEM beinhaltet unweigerlich Fehleinschätzungen und trägt grundsätzlich dazu bei, dass die Effektabschätzung gegen 0 tendiert. Laut der Autoren ergeben sich zudem Unsicherheiten durch die unzureichenden Raucherdaten (Einordnung als „Raucher“ anstelle von Packungsjahren; Zuordnung derjenigen ohne Daten zu den Rauchern trug zur Ungenauigkeiten bei, da bestimmt einige Nichtraucher dabei waren). Durch die Zerstörung früherer medizinischer Unterlagen (Aufbewahrung nur bis 10 Jahre nach Beschäftigungsende, bzw. 2 Jahre nach dem Tod) kam es wahrscheinlich zu einem Bias in Richtung der niedrigen Expositionsgruppen, wodurch womöglich das wirklich Risiko unterschätzt wurde.

Mundt et al. (2011)

Die Kohortenstudie von Mundt et al. (2011) wurde bereits in Abschnitt 5 vorgestellt. Neben der dort beschriebenen Auswertung bezüglich Silikose wird in der ca. 18000 Menschen

umfassenden Kohorte aus der Porzellanindustrie, ebenfalls die Hazard Ratio für Lungenkrebsmortalität getrennt für Frauen und Männer ausgewiesen (20 weibliche und 74 männliche Lungenkrebstote). Die folgende Tabelle dokumentiert die Ergebnisse:

Tabelle 13: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsmortalitätsrisiko nach der Studie von Mundt et al. (2011)

Kumulierte kS-Exposition (mg/m ³ -J) ⁵	Männer HR (95 % CI)	Frauen HR (95 % CI)
≤ 0,5	1 (Referenz)	1 (Referenz)
> 0,5 – 1,0	0,3 (0,1-1,09)	7,8 (1,0-63,2)
>1,0 – 1,5	0,4 (0,1-1,1)	4,2 (0,4-40,4)
>1,5 – 3,0	0,6 (0,3-1,2)	2,2 (0,2-21,8)
> 3,0	0,5 (0,3-1,0)	3,2 (0,4-27,6)
≤ 3	1 (Referenz)	1 (Referenz)
> 3 – 4	1,0 (0,4-2,4)	1,9 (0,5-6,6)
> 4 – 5	0,7 (0,2-2,3)	0,7 (0,1-5,4)
> 5 – 6	1,1 (0,5-2,9)	0,8 (0,1-6,1)
> 6	0,8 (0,5-1,5)	0,4 (0,1-3,4)
Durchschnittliche kS-Exposition (mg/m ³) ⁶		
≤ 0,05	1 (Referenz)	1 (Referenz)
> 0,05 - 0,1	2,1 (1,1-4,0)	0,5 (0,1-1,9)
> 0,1 – 0,15	1,3 (0,5-3,3)	1,8 (0,5-6,3)
> 0,15 - 0,2	2,4 (1,1-5,2)	1,1 (0,2-6,0)
> 0,2	1,5 (0,7-3,3)	-

Obwohl vereinzelt zwar statistisch signifikante HR bestimmt wurden (durchschnittliche Exposition Gruppe > 0,05 - 0,1 und > 0,15 - 0,2), war kein Trend zwischen kS-Exposition und Lungenkrebs zu erkennen. Auf Basis dieser Daten wird von den Studienautoren insgesamt kein Bezug zwischen Lungenkrebs und der Exposition gegenüber alveolengängigem kS gesehen.

In den einzelnen Expositionsgruppen gab es sehr geringe Fallzahl (z.B. ≤ 3 mg/m³-J 45 krebstote Männer und 14 Frauen; >3 mg/m³-J 29 krebstote Männer und 6 Frauen). Dies führt zu einer großen Unsicherheit (deutlich sichtbar an den breiten Konfidenzintervallen). Da nur für 70 % der Kohortenmitglieder eine Information zu deren Rauchverhalten vorlag, resultiert eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich einer angemessenen Berücksichtigung des Confounding für das Rauchen. Da aber ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Rauchen und Lungenkrebs gefunden wurde (Daten nicht gezeigt), lässt sich die fehlende Korrelation zwischen kS-Exposition und Lungenkrebs nicht dadurch erklären. Durch das Fehlen von Information zu den ausgeübten Berufen vor der Beschäftigung in der Porzellanindustrie kann es zu Fehleinordnungen in den Expositionsgruppen gekommen sein.

⁵Adjustiert für Alter und Rauchen (Nicht-Raucher (nie), Raucher, Unbekannt)

⁶Adjustiert für Alter, Rauchen (Nicht-Raucher (nie), Raucher, Unbekannt) und Beschäftigungsdauer

Olsen et al. (2012)

Eine Mortalitätsstudie wurde anhand der Daten von 2650 Arbeitern aus dem Bereich von Minen (Abbau) und Weiterverarbeitung zu Granula für die Dachabdeckung (Todesursache via Totenschein; 93,4 % ♂, mindestens ein Jahr beschäftigt, 73257 Personenjahre, insgesamt 4 Anlagen, USA), durchgeführt. Die Beobachtung startete 1945 (Mine Wausau (W); 1947 in Little Rock (LR), 1948 in Corona (C), 1961 in Belle Mead (BM)) und wurde bis zum 31-12-2004 fortgeführt. Die durchschnittliche Beschäftigungsdauer, gemittelt über alle Anlagen, betrug 6,3 Jahre. Die durchgeführten Arbeiten beinhaltet den Abbau durch Sprengen („open pit“), den Transport des Bruchs und Zerkleinern in mehreren Schritten, sowie das anschließende Färben der Granula und Erhitzen, damit die Farbgebung beständig ist. Der Quarzgehalt des Gesteins ist an den 4 Orten unterschiedlich (27,6 % C; 21,1 % W, 2,5 % BM, 1,2 % LR). In allen Anlagen wurden allgemeine Arbeitsplatzmessungen durchgeführt, diese beinhalteten die Erfassung von kS (alveolengängige Fraktion). Das 90. Perzentil der kumulierten Exposition ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-J}$) in den unterschiedlichen Anlagen spiegelt den unterschiedlichen Quarzgehalt wieder (1,42 C; 2,24 W; 0,45 BM; 0,75 LR). Gemittelt über alle Anlagen beträgt das 90. Perzentil der kumulierten Exposition für die gesamte Kohorte $1,1 \text{ mg kS}/\text{m}^3\text{-J}$ (Bereich $0,003\text{-}5,31 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$; Arithmetisches Mittel $0,43 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$; Geometrisches Mittel $0,17 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$). Für die Expositionsabschätzung wurde auf Basis von 1871 Messungen und gemäß Expertenurteil (Abschätzung der mittleren Exposition für eine Tätigkeit in einer bestimmten Anlage) eine Job-Expositions-Matrix erstellt (detaillierte Beschreibung der Expositionsabschätzung siehe Hewett et al., 2012). Die SMR wurde für die gesamte Kohorte und die einzelnen Anlagen berechnet, dazu wurden entweder die nationalen oder die regionalen Mortalitätsraten verglichen. Weiterhin wurden das relative Risiko und der 95 % CI für Kategorien der Expositionsdauer, der durchschnittlichen Exposition und der kumulierten Exposition mittels Poisson-Regression berechnet. Die Modelle waren dabei entweder ohne lag-time oder mit 15 Jahren lag-time und adjustiert für Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Anlage und Zeitraum der Erstanstellung. Die SMR für Lungenkrebs der gesamten Kohorte lag im Modell ohne lag-time bei 1,1 (95 % CI:0,88-1,39) und im Modell mit 15 Jahren lag-time bei 1,08 (95 % CI:0,84-1,38). Für die Expositions-Wirkungsbeziehung ergaben sich folgende Ergebnisse⁷:

⁷ Berechnung nur auf Basis der Daten der männlichen Mitarbeiter

Tabelle 14: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Olsen et al. (2012)

Kumulierte kS-Exposition (mg/m ³ -J) ⁸	RR (95 % CI) Modell ohne lag	RR (95 % CI) Modell mit 15 Jahren lag
0 - < 0,1	1 (Referenz)	1 (Referenz)
0,1 - < 0,5	1,89 (1,05-3,42)	1,83 (1,02-3,27)
0,5- < 1,0	1,45 (0,66-3,16)	1,83 (0,78-4,31)
≥ 1,0	1,05 (0,42-2,66)	1,05 (0,34-3,29)
Durchschnittliche kS-Exposition (mg/m ³) ⁹		
0 - < 0,015	1 (Referenz)	1 (Referenz)
0,015 - < 0,033	2,43 (0,94-6,29)	2,99 (1,07-8,35)
0,033 - < 0,061	1,68 (0,59-4,77)	2,68 (0,92-7,81)
≥ 0,061	2,64 (0,95-7,36)	3,1 (1,06-9,12)

Im Test für linearen Trend wurde für die Modelle bei kumulierter Exposition ein p-Wert von 0,9 (0 J lag und 15 J lag, d.h. nicht signifikant). Im gleichen Test wurde für die durchschnittliche Exposition p-Werte von 0,8 (0 J lag) bzw. 0,6 (15 J lag) gefunden. Wurde die höchste Expositions-kategorie der kumulierte Exposition auf $\geq 1,5$ mg/m³-J ausgeweitet ergaben sich keine wesentlichen Änderung (0 J lag: RR 0,83, 95 % CI: 0,23-2,96; 15 J lag: 0,49, 95 % CI: 0,06-3,84). Bei $\geq 2,0$ mg/m³-J fanden sich keine Lungenkrebstoten (nur 4 % der gesamten Kohorte in dieser Expositionsgruppe).

Laut den Autoren war keine positive Assoziation zwischen der Exposition gegenüber $< 1,8$ mg/m³-J alveolengängigem kS und der Lungenkrebsmortalität zu finden (statistisch nie signifikant).

Die Studie wies nur einen geringen Follow-up Verlust (0,9 %; n=25) aus, es gab einen hohen Anteil an Todesfällen, bei denen die Todesursache bestimmt werden konnte (93 %). Die JEM konnte pro Anlage differenziert aufgestellt werden und so die jeweiligen Gesteinsverhältnisse und Arbeitsvorgänge ausreichend repräsentieren. Zudem wurden die standortspezifischen SMRs mit regionalen Daten verglichen. Die amerikanische Teststrategie ist jedoch auf flächendeckende Messungen ausgelegt, das hat zur Folge, dass die Exposition tendenziell unterschätzt und somit ein abgeleitetes Risiko eher überschätzt wird. Die vergleichsweise wenigen Messungen über eine große Bandbreite an Berufen und auch das teilweise Fehlen von Angaben machte verschiedene Annahmen notwendig, was die Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung verstärkt. Zusätzlich wird von den Studienautoren angemerkt, dass Expositions-messdaten aus den frühen Jahren der Industrieanlagen fehlen. Eine Extrapolation von den späteren Jahren auf die frühen Jahre war dadurch unvermeidbar und schwächt die Verlässlichkeit in die Expositionsabschätzung. In der Begleitstudie von Hewett et al., (2012) werden weitere Grundsätze und Limitierungen der Expositionsabschätzung der durchgeführten Kohortenstudie aufgeführt, z.B. unterschiedliche Messstrategien, die geringe Anzahl der Messungen und die sich mit der Zeit verändernden Methoden zur Bestimmung des kS Gehalts, Die Präzision dieser Messungen und die personenbezogene versus die statische (Umwelt-) Messung. Die so ermittelte Expositionsschätzung besitzt eine geringe Power (nur 4 % der Kohorte hatten eine kumulierte Exposition auf ≥ 2 mg/m³-J), sodass eine Expositions-Risikobewertung schwierig erscheint (siehe auch Lacasse et al., 2009 und Steenland et al.,

⁸ Kategoriebildung auf Basis von Literaturvorschlägen

⁹ Kategoriebildung auf Basis vergleichbarer Personenjahre in den Kategorien

2001). Raucherdaten waren für die Kohorte nicht verfügbar (Effekt durch Vergleich innerhalb der Kohorte bei Berechnung des RR etwas abgeschwächt, bei der SMR Berechnung wiegt das Fehlen der Raucherdaten schwerer). Von Autoren der Originalstudie wird geschätzt, dass dadurch ein Bias von bis zu einem Faktor zwischen 1,1 und 1,2 in die Studie gebracht wird.

Preller et al. (2010)

Preller et al., (2010) berichten von einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie (Männer im Alter von 55-69 Jahre, n=58279; Follow-up 11,3 Jahre). Die Anzahl der neu an Lungenkrebs Erkrankten lag bei 1667 Männern, bei denen zudem Information bezüglich des Expositionsstatus gegenüber kS (alveolengängige Fraktion, aerodynamischer Durchmesser < 5 µm; amorphe Formen wurden nicht berücksichtigt) vorlagen. Von den 1667 Neuerkrankten waren 210 bekanntermaßen zuvor kS exponiert, und diese waren hauptsächlich im Baugewerbe beschäftigt. Für die Erfassung der kS-Exposition wurden von den Studienteilnehmern detaillierte Fragebögen ausgefüllt (Tätigkeit, Name und Industriezweig der Firma, hergestellte Produkte, Beschäftigungszeitraum). Da für die Niederlande keine JEM zur Verfügung stand, wurde von den Studienautoren auf die finnische JEM (FINJEM, siehe auch Pukkala et al., 2005) zurückgegriffen. Die kumulierte Exposition wurde dabei in zwei Gruppen unterteilt und die mittlere Exposition in drei. Für die kumulierte Exposition ergab sich ein RR (95 % CI) für Lungenkrebs von 0,95 (0,73-1,25 für die Niedrigexpositionsgruppe im Vergleich zu den Nicht-Exponierten und von 1,47 (0,93-2,33) für die Hochexponierten im Vergleich zu Niedrigexpositionsgruppe. Man sieht mit steigender kumulierter kS - Exposition einen positiven Trend für die Entstehung von Lungenkrebs (nicht signifikant). Diese Assoziationen waren mit mittlerer Exposition schwächer.

Tabelle 15: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko (RR) aus der Studie von Preller et al. (2010)

Kumulierte Exposition (mg/m ³ -J)	RR (95 % CI)	Mittlere Exposition (mg/m ³)	RR (95 % CI)
>0 - < 3	0,95 (0,73-1,25)	>0 – < 0,075	0,97 (0,7-1,33)
≥ 3	1,47 (0,93-2,33)	0,075 – 0,2	1,21 (0,82-1,78)
		0,2 - 0,6	1,14 (0,63-2,05)
pro (1 mg/m ³ -J)	1,04 (0,98-1,11)	pro (1 mg/m ³ -J)	1,06 (0,93-1,21)

Das RR ist signifikant erhöht, wird die Expositionsdauer betrachtet (RR 1,65 (95 % CI:1,14-2,41) nach 26-51 Jahren Exposition versus keine Exposition). Folgende Confounder wurden berücksichtigt: Rauchen (ja/nein), Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag, Dauer des Rauchens (Jahre), familiäre Prädisposition für Lungenkrebs (ja/nein), Alter, Verzehr von Obst und Gemüse (g/d) und Alkoholkonsum (0-30 vs. ≥30 g/d). Eine Adjustierung für Asbest beeinflusst das RR nur geringfügig.

Für die Verwendung der FINJEM spricht, dass Messungen im Baugewerbe (hier war der Hauptteil der exponierten Neuerkrankten tätig) vergleichbare Werte für kS liefern, wie sie bei Messungen in Finnland zu finden waren. Durch das prospektive Studiendesign konnte zudem der Recall-Bias (Interview) vermieden werden. Im Vergleich zu arbeitsplatzbezogenen Studien, war es möglich auf Basis vollständiger Rauchdaten für das Rauchen zu adjustieren. Insgesamt war die Möglichkeit der Abfrage für weitere Risikofaktoren gut und deren Einfluss

konnte ausgeschlossen werden. Alkoholkonsum und Verzehrsgewohnheiten wurden aber nicht als Confounder ausfindig gemacht. Nach Meinung der Autoren ist es bei einem schwachen Kanzerogen wie dem kS notwendig, solche zusätzlichen Risikofaktoren - wenn möglich- auszuschließen. Zur Bewertung vgl. auch Giovanazzi et al. (2011).

Es fehlen jedoch Messdaten zur kS-Exposition. Der Versuch, die Expositionshöhen über die Fragebögen und die JEM abzuleiten, kann zu Bias durch Unterschätzung oder auch Überschätzung der Exposition durch die Unsicherheiten in der Erfassung und Zuordnung führen. Von den Studienautoren wird darauf hingewiesen, dass es in dieser Studie auf Basis von Fehleinordnungen aber wahrscheinlich eher zur Unterschätzung des Risikos kommt. Durch die Verwendung der FINJEM kann es fälschlicherweise zum Ausschluss von hochexponierten Berufszweigen gekommen sein, die gängig in den Niederlanden, jedoch untypisch für Finnland sind. Weil es nur wenig exponierte Fälle gab, wurde wahrscheinlich auch keine Signifikanz erreicht. Der Silikosestatus der Studienteilnehmer war unbekannt.

Pukkala et al. (2005)

Die Studienpopulation der Kohortenstudie von Pukkala et al., (2005) bestand aus allen Finnen, die zwischen 1906 und 1945 geboren waren und die an der Volkszählung am 31.12.2007 teilgenommen hatten. Die 1970 zum Zeitpunkt der Volkszählung längste ausgeführte berufliche Tätigkeit wurde ebenfalls erfasst. Die ständige Aktualisierung dieses Datenbestandes bezüglich Tod und Emigration erlauben die exakte Berechnung der Personenjahre. Als Fälle wurden Lungenkrebsdiagnosen zwischen den Jahren 1971 und 1995 aufgenommen. Insgesamt waren es 30137 männliche Erkrankte und 3527 weibliche Erkrankte. Die Expositionsabschätzung beruhte auf der FINJEM (Kauppinen et al., 1998). Die berufliche Tätigkeit wurde mit der Exposition gegenüber kS und dem jeweiligen Zeitraum in Bezug gesetzt. Jede Ebene erhielt einen Schätzer für die Wahrscheinlichkeit der Exposition und für die durchschnittliche Exposition. Diese Schätzungen beruhen auf über 5000 Messungen von alveolengängigem kS oder kS-haltigem Staub und dem Urteil von 20 Experten des finnischen Instituts zum Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz. Für die Abschätzung möglicher Effekte durch Confounder wurden folgende Daten erfasst: Rauchen (Anteil der täglichen Raucher), Verzehr von Fett (regelmäßige Verbraucher), Übergewicht (BMI) und Alkoholkonsum (durchschnittlicher Verbrauch in g/Woche). Die Kohorte wurde in Gruppen unterteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Alter, wobei immer 5 Geburtsjahrgänge zusammengefasst wurden. Da bis auf die Stichprobe zum Datum der Volkszählung keine individuellen Informationen über die beruflichen Tätigkeiten vorlagen, wurde davon ausgegangen, dass die Exposition begann wenn das mittlere Alter einer Gruppe 20 Jahre war und endete entweder das mittlere Alter der Gruppe 65 Jahre war oder Mitte des Jahres 1995 (Ende des Beobachtungszeitraumes, je nachdem, welcher Fall zuerst eintrat). Für kS wurden drei Expositionsclassen für die kumulierte Exposition ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-J}$) ermittelt: $< 0,9$ (gering); 1,0-9,9 (mittel) und ≥ 10 (hoch). Die Analyse des Lungenkrebsrisikos ausgehend von kS-Exposition wurde auf Männer beschränkt, da es laut den Autoren zu wenige diagnostizierte Lungenkrebsfälle unter Frauen gab. Das bevorzugte Modell der Autoren war ein Modell, das 20 Jahre Latenzzeit beinhaltet und für Alter, Dauer, sozialer Status, Rauchen und Asbest adjustiert war. Für die Hochexpositionsgruppe (kumulierte Exposition: $\geq 10 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$) ergab sich ein RR von 1,42 (95 % CI:1,2-1,7) im Vergleich zu den nicht exponierten Fällen (gering: 1,05 (1-1,1), mittel: 0,97 (0,91-1,03)). Es ist ein positiver Trend in der Expositions-Wirkungsbeziehung zu erkennen.

Die Expositionsabschätzung erfolgt auf Basis einer umfassenden JEM (FINJEM, die ebenfalls von Preller et al., 2010 genutzt wurde) und beinhaltet eine sorgfältige Diskussion der

Störgrößen (z.B. Adjustierung um Asbestexposition) mit der Ausnahme des Rauchens. Die Adjustierung für den sozialen Status wird von den Autoren als ausreichend angesehen, um Lifestyle Effekte abzubilden. Die individuelle Beschäftigung (ggf. vorherige Expositionen) konnte nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Rice et al. (2001)

Die Studie von Rice et al. (2001) war maßgeblich für die Bewertung der Expositions-Wirkungsbeziehung für Lungenkrebs nach kS-Exposition im Beraterkreises Toxikologie (BAuA, 2002a; b) und berichtet über die häufig verwendete Kohorte aus der Diatomeenerde-Industrie (Kalifornien, USA; n=2342, davon 77 Lungenkrebstodesfälle; Nachbeobachtung 1942-1994; siehe auch Checkoway et al., 1993; Checkoway et al., 1997). kS liegt in diesem Industriezweig hauptsächlich als Cristobalit vor. Die Expositionsabschätzung basiert auf 6000 Staubmesswerte für die Zeit von 1948-1988. Es erfolgte eine Abschätzung der kS-Exposition durch Abgleich historischer Messdaten und Beschäftigungsunterlagen (JEM). Die kS-Exposition lag gemittelt über die Beschäftigungsdauer der gesamten Kohorte bei 0,29 mg/m³ und die mittlere kumulierte kS-Exposition betrug 2,2 mg/m³-Jahre (Maximum: 62,25 mg/m³-J). Es lagen keine Angaben zum Rauchen für 50 der 77 Lungenkrebstodesfälle vor. Eine Adjustierung für Asbestexposition wurde in einer Untergruppe durchgeführt. Mit anderen üblichen Confoundern wie Radon, Arsen und Deselemissionen ist in diesem Industriezweig nicht zu rechnen. Es ergab sich nach beruflicher Exposition gegenüber einer Konzentration von 0,05 mg kS/m³ in 45 Arbeitsjahren ein berechnetes zusätzliches Lungenkrebsrisiko von 1,9 % (19/1000) für männliche, weiße Arbeiter (Modell mit 10 Jahren lag-time). Die Daten aus Rice et al., (2001) sind zudem in der gepoolten Analyse von Steenland et al. (2001) enthalten und treibt hier den steilen Anstieg unter den „non-miners“. Niedrige mediane Expositionsdauer von ca. 5 Jahren lässt auf eine relativ hohe Intensität (kurze Expositionsdauer bei höherer Durchschnittsexpositionshöhe mit identischer kumulierter Gesamtexposition (mg/m³-Jahre) wie bei sonst niedrigerer Exposition über längere Zeit) schließen, dies macht die Extrapolation auf 45 Jahre u.U. problematisch. Diese Meinung wird ebenfalls von Morfeld vertreten (BAuA, 2002a).

Sogl et al. (2012)

In Sogl et al. (2012) erfolgt eine neue Auswertung der deutschen Wismut Kohorte. Diese Kohorte umfasst 58677 männliche Uranminenarbeiter, die im Zeitraum zwischen 1946 und 1989 mindestens 180 Tage in der Mine beschäftigt waren und für die eine Bewertung der Exposition gegenüber kristallinem Silicastaub möglich war (insgesamt ausgewertet 1984687 Personenjahre, durchschnittliches Follow-up 34 Jahre, durchschnittliche Beschäftigungsdauer 14 Jahre; berücksichtigte lag-time 5 Jahre (bevorzugt; 0, 10 und 15 Jahre lag-time ebenfalls betrachtet)). Die Stichprobenauswahl erfolgte zufällig mit Stratifizierung gemäß Datum der Erstanstellung, dem Aufgabengebiet und dem Ort der Beschäftigung innerhalb der Minengesellschaft. „Time at risk“ pro Arbeiter beginnt mit dem Datum der Anstellung plus 180 Tage und endet frühestens bei Eintritt eines der folgenden Ereignisse: Todeszeitpunkt, Datum des Follow-up Verlustes bzw. Ende der Follow-up Periode (31.12.2003). Die Exposition wurde anhand einer detaillierten Job-Expositions-Matrix (JEM) abgeschätzt. Alle Kohortenmitglieder waren gegenüber Silicastaub exponiert. Durchschnittlich betrug die gemessene Silicaexposition 5,9 mg/m³-Jahre (Median: 1,8; Maximum: 56). Die Exposition früher Jahre (von >2 mg/m³-Jahre zwischen 1946-1954) ist dabei wesentlich höher und konnte ab 1955 durch verbesserte Arbeitsbedingungen um bis zu >97 % gesenkt werden. Wurde das relative Risiko (RR) für Lungenkrebs in Bezug zur

kumulierten kS-Exposition gesetzt, so zeigte sich ein positiver Trend. Die Beziehung war statistisch signifikant im höheren Dosisbereich (bei >20 mg/m³-J; RR (20-30 mg/m³-J) = 1,51 (mit 95 % CI: 1,08-1,94), adjustiert für Radon, Arsen und weitere Effektmodifikatoren wie „age at median exposure, time since median exposure and radon exposure rate“). Wurden nur Personen analysiert, in deren Autopsiebericht eine Silikose belegt war, zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko bereits ab >10 mg/m³-Jahre (maximale Adjustierung siehe oben).

Die Ermittlung des „Excess relative risk“ (ERR) zog eine Stratifizierung bezüglich Alter (Gruppe umfasst jeweils 5 Jahrgänge) und Kalenderjahr mit ein. Durch die erste Analyse wurde deutlich, dass die Expositions-Wirkungsbeziehung nicht-linear ist. Wurden Modelle mit einem Knick bei 7, 8, 9, oder 10 mg/m³-J, verwendet so lieferten sie statistisch bessere Anpassungen als das lineare Modell. Die beste Anpassungsgüte erfolgte, wenn ein Knick bei 10 mg/m³-Jahre gesetzt wurde (Adjustierung siehe oben; das erreichte Lebensalter wurde als weiterer Effektmodifikator einbezogen). Die Modellierung zeigt dabei einen ca. horizontalen Kurvenverlauf im Bereich vor dem Knotenpunkt bei 10 mg/m³ (Steigung (β_1) = 0) und steigt erst danach an ($\beta_2 = 0,061$ (95 % CI: 0,039-0,083), 5 Jahre lag). Es ergibt sich ein RR von 1,31 für 15 mg/m³-J (95 % CI: 1,2-1,42; mit β_1 fixiert bei 0). Wurden die eindeutig an Silikose erkrankten Personen aus der Kohorte ausgeschlossen, ergab sich im selben Modell für β_2 ein Wert von 0,034 (95 % CI: 0,013-0,055; Güte des Modells dadurch verringert, da die Hochexponierten meist ebenfalls Silikotiker waren). Wird β_1 nicht fixiert, ergibt sich nach Adjustierung für Radon und Arsenbelastung ein leichtes Abfallen des Steigungsmaßes mit $\beta_1 = 0,006$, jedoch einem 95 % CI von (-0,0028; 0,015), also auch einer möglichen leichten Steigung. Die folgende Graphik (Abbildung 4) verdeutlicht den Verlauf.

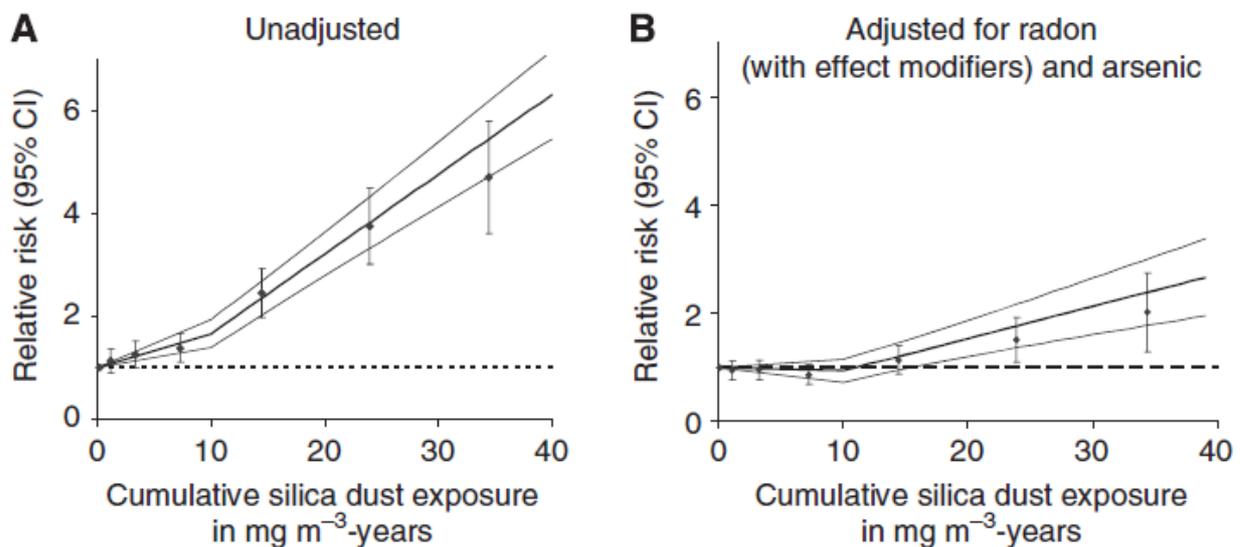


Abbildung 4: Expositions-Risiko-Beziehung (nicht adjustiert, adjustiert) aus Sogl et al. (2012) (noch keine Veröffentlichungsrechte beantragt)

Westberg et al. (2012)

In der Studie von Westberg et al. (2012) wird eine Kohorte von 3045 männlichen Arbeitern aus 10 schwedischen Eisengießereien beobachtet (Lungenkrebsmorbidity; > 1 Jahr beschäftigt, Beschäftigungsdauer Median 9 Jahre, 70388 Personenjahre, Follow-up 1958-2004). Für die Kohorte standen keine Daten bezüglich des Raucherstatus zur Verfügung. Über

eine Fragebogenaktion in der Allgemeinbevölkerung (500 zufällig ausgewählte Personen, die vor 1980 geboren sind) wurde versucht, das Rauchverhalten der schwedischen Bevölkerung generell einzuschätzen (Raucher versus Nicht-Raucher (beinhaltet Personen, die niemals geraucht haben und Ex-Raucher)). Die Exposition wurde als einatembarer Staub und Quarz gemessen. Aus insgesamt 1667 historischen und aktuellen Messungen wurde ein JEM erstellt (aufgeteilt nach Tätigkeitsbezeichnung, Expositionszeitraum, Firma). Es wurden drei Kategorien für die individuelle Quarzexposition ermittelt. Für die Bestimmung der Standardinzidenzrate (SIR) wurde als Basis die Inzidenz im schwedischen Krebsregister herangezogen. Insgesamt wurde für Lungenkrebs eine SIR von 1,61 (95 % CI:1,2-2,12) ermittelt. Weiterhin wurde die Expositions-Wirkungsbeziehung anhand der SIR (Modell mit 20 Jahren lag-time, externe Vergleichsgruppe), sowie innerhalb der Kohorte anhand der HR betrachtet.

Tabelle 16: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko (SIR) in der Studie von Westberg et al. (2012)

Mittlere Quarzexposition (Bereich) in mg/m ³ -J	Kumulierte	SIR mit 20 Jahren lag (95 % CI; Anzahl der beobachteten Fälle) ¹⁰	HR (95 % CI)
0,42 (0,5-<1; gering)		2,05 (1,32-3,02; 25)	1 (Referenz)
1,5 (1-1,9; mittel)		1,72 (1-2,75; 17)	1,01 (0,55-1,84)
2,7 (≥2; hoch)		1,26 (0,26-3,69; 3)	0,78 (0,24-2,57)

Für die Beschäftigten konnte anhand der SIR zwar ein erhöhtes (bei höherer Exposition nicht signifikantes) Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, gegenüber der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden, eine klare Expositions-Wirkungsbeziehung fehlt jedoch. Wurde innerhalb der Kohorte verglichen (Geringexponierte als Referenzgruppe), so konnte keine signifikante Risikoerhöhung mit steigender kS-Exposition festgestellt werden. Die Autoren bestätigen, dass ein signifikant erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken, innerhalb der untersuchten Kohorte gefunden wurde, es besteht jedoch keine plausible Expositions-Wirkungsbeziehung, wenn die kumulierte kS-Exposition als ursächlich herangezogen wurde (interne und externe Vergleichsgruppen). Die Autoren schließen mit der Aussage, dass kein Exzess-Lebensrisiko von einer lebenslänglichen kS-Exposition unter 0,05 mg/m³ausgehe. Bezüglich Confounding wird von den Autoren nur die Exposition gegenüber Asbest und PAKs genannt. PAKs wurden als relativ unwahrscheinliche Confounder in der Eisengießereikohorte betrachtet, da die Expositionshöhen gegenüber diesen Lungenkanzerogenen gering sind. Asbest lag wahrscheinlich ebenfalls in sehr geringen Konzentrationen vor, ein Einfluss konnte jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Auch ein Confounding bzgl. Rauchen wurde nicht berücksichtigt. Insgesamt geringe Fallzahl (45 und v.a. in der Hochexpositionsgruppe nur 3) könnte die fallende Tendenz bei ansteigender Exposition erklären.

Fall-Kontrollstudien und eingebettete Fall-Kontrollstudien

Andersson et al. (2012)

Die eingebettete Fall-Kontrollstudie von Andersson et al. (2012) wurde auf Basis derselben Kohorte, wie sie von Westberg et al. (2012) beschrieben wird, durchgeführt. Innerhalb 10

¹⁰alle SIR adjustiert für das Alter der Diagnosestellung in 5-Jahres Gruppen (von < 20 Jahre bis > 55 Jahre

schwedischer Eisengießereien wurden 52 Neuerkrankungen an Lungenkrebs im Zeitraum zwischen 1958 und 2004 verzeichnet (Kohorte mit n=3045 Quarz exponierte männliche Arbeiter; in nur einem der Fälle war ebenfalls Silikose diagnostiziert). Die Exposition wurde als einatembarer Staub und Quarz gemessen. Aus insgesamt 1667 historischen und aktuellen Messungen wurde eine JEM erstellt (aufgeteilt nach Tätigkeitsbezeichnung, Expositionszeitraum, Firma). Der zeitlich gewichtete Mittelwert (TWA) für einen Referenzbereich von 8 h betrug dabei 0,083 mg/m³ (0,0018-4,9 mg/m³). Es wurden drei Kategorien für die individuelle Quarzexposition ermittelt. Im Vergleich mit der Referenzgruppe (kumulierte Exposition <0,5 mg/m³-J) war die OR in den beiden niedrigen Expositionsgruppen erhöht (nicht signifikant), aber nicht bei der höchsten Exposition. Es war keine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennbar. In der Fall-Kontrollstudie konnte demnach die gefundene Erhöhung des Gesamt-Lungenkrebsrisikos aus der Kohortenstudie (siehe Westberg et al., 2012) nicht nachgewiesen werden. Letztlich wird, wie auch in Westberg et al., von den Autoren die folgende Schlussfolgerung gezogen: es gehe kein „Exzess-Lebenszeitrisiko“ von einer lebenslänglichen Exposition in Höhe von 0,05 mg Quarz/m³ aus.

Tabelle 17: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Andersson et al. (2012)

Mittlere Quarzexposition mg/m ³ -J	Kumulierte (Bereich) in	OR (95 % CI)
< 0,5 (Referenz)		1 (Referenz)
0,42 (0,5-< 1; gering)		1,02 (0,46-2,29)
1,5 (1-1,9; mittel)		1,17 (0,53-2,55)
2,7 (≥ 2; hoch)		0,79 (0,2-3,02)

Die Studienautoren verweisen auf die gegebenen Unsicherheiten durch die Abschätzung der Exposition auf Basis der JEM. Das Tätigkeitsfeld mit der höchsten Exposition gegenüber Quarz im Bereich der Eisengießereien war die Reparatur der Brennöfen und Schmelzen. Die errechnete Exposition bei dieser Tätigkeit ist ca. viermal so hoch wie die der Referenzgruppe (0,42 vs. 0,088 mg/m³), kann aber laut den Studienautoren immer noch eine Unterschätzung der Exposition darstellen und würde insgesamt zu einer Überschätzung anhand der Risikozahlen führen. Die Studie findet keinen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Quarzexposition im Bereich < 2mg/m³-J im Kollektiv ohne vorherige Silikoseerkrankung (Untersuchung 51 Nicht-Silikotiker, 1 Silikotiker vs. 260 Kontrollen). Ein mögliches Confounding durch PAK- oder Asbest Exposition wurde rechnerisch nicht berücksichtigt, aber von den Autoren adressiert. Die PAK wurden dabei als relativ unwahrscheinliche Einflussgröße auf die Untersuchung des Lungenkrebsrisikos in schwedischen Gießereien eingeordnet. Obwohl die angenommenen Asbestkonzentrationen sehr gering scheinen, sollte die Exposition gegenüber Asbest als Confounder wahrgenommen werden und zukünftig, falls möglich, untersucht werden. Die Autoren weisen weiterhin darauf hin, dass Rauchen sowie der sozio-ökonomische Hintergrund nicht untersucht wurden und ggf. die ORs beeinflussen.

Cassidy et al. (2007)

Die Studie von Cassidy et al. (2007) ist eine Multicenter-Fall-Kontroll-Studie (7 Länder) mit 2852 Lungenkrebsfällen und 3104 Kontrollen (Morbidity, Zeitraum 1998-2002, Alter 20-74). Den histologisch oder zytologisch diagnostizierten Lungenkrebsfällen wurden Krankenhaus-

bzw. Bevölkerungs-basierte Kontrollen gegenübergestellt (letzteres in 2 Ländern, Großbritannien und Polen). Die Expositionsabschätzung erfolgte anhand eines Fragebogen-Interviews mit anschließendem Experten-Ranking (Wahrscheinlichkeit der Exposition, Expositionshäufigkeit und -intensität). Bezüglich kS-Exposition wurden Tätigkeiten bewertet, bei denen Feinstaub entstehen kann (Bearbeitung/Verwendung von Gestein und Sand) oder bei denen kS-haltiges Material erhitzt wird (z.B. Kalzinieren von Diatomeenerde). Bei der Abschätzung wurden 3 kS-Staub-Expositionsgruppen unterschieden (gering: <0,05 mg/m³, mittel: 0,05-0,2 mg/m³ und hoch: >0,2 mg/m³). Bei der statistischen Auswertung wurden die Expositions-kategorien ebenfalls in Tertile oder aber Quartile aufgeteilt (0-17, 17-100, >100 mh/m³-h bzw. 0-9, >9-35, >35-200, >200 mg/m³-h). Als Referenz dienten jeweils Nicht-Exponierte. Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Expositionsabschätzungen aus den verschiedenen Ländern beobachtet. Insgesamt war die OR für Lungenkrebs erhöht (1,37, 95 % CI: 1,14-1,65), aber nur bei Personen, die zum Interviewzeitpunkt 55-64 Jahre alt waren (Adjustierung für Alter, Geschlecht, Studienort, Rauchen, Bildung, Holzstaub und Staub aus Arbeiten mit Dämmstoffen (Asbest)). Es war kein signifikant erhöhtes Risiko bis zu einer kumulierten Exposition von 35 mg/m³-h auszumachen. Mit steigender kumulierter Exposition stieg ebenfalls die OR an. Die Risikoerhöhung war eindeutig in der höchsten Expositions-kategorie. Die Autoren verweisen auf erhebliche Unsicherheiten bei der Expositionserfassung.

Tabelle 18: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Cassidy et al. (2007)

Kumulierte Exposition (mg/m ³ -h)	1-Jahresmittelwert (µg/m ³) ¹	OR (95 % CI) 20 Jahre lag
0-9	0-4,5	1,07 (0,77-1,5)
9-35	4,5-17,5	1,06 (0,75-1,49)
35- 200	17,5-100	1,47 (1,04-2,06)
> 200	> 100	2,08 (1,49-2,9)

1: Umrechnung von der kumulierten Exposition auf Basis der gegebenen Arbeitszeit von 2000 Arbeitsstunden pro Jahr

Die Autoren weisen ein populations-attribulierbares Risiko von 4,1 % für Lungenkrebs ausgelöst durch kS-Exposition aus. Sie diskutieren, dass es schwierig war, an Daten für die berufliche Exposition gegenüber Kanzerogenen aus den zentral- und osteuropäischen Ländern zu gelangen und räumen ein, dass die unzureichende Validierung der Expositionsabschätzung (v.a. auch in der Abwesenheit eines Standards) eine offensichtliche Schwäche dieser Studie sei. Obwohl größtmögliche Sorgfalt bei der Standardisierung des Interviews zur Befragung nach möglicher Exposition und auch beim Experten-Ranking angebracht wurde, war die Bewerterübereinstimmung bei direkter kS-Expositions-zuweisung gering. Deswegen wurde die kS-Exposition meist über Algorithmen und dem Einbezug der Wahrscheinlichkeit der Exposition, der Expositionshäufigkeit und -intensität berechnet. Hier war die Übereinstimmung gut. Es wird aber davon ausgegangen, dass eine mögliche Expositionsfehleinstufung der Beurteiler nicht den beobachteten positiven Trend auslösen kann, da die Beurteiler ihre Abschätzung ohne das Wissen, ob es sich um einen Fall oder eine Kontrolle handelte, abgaben.

Chen et al. (2007)

Die Arbeit von Chen et al. (2007) ist eine eingebettete Fall-Kontrollstudie in die weltweit größte Kohorte, die den Einfluss von Quarz auf Lungenerkrankungen (Silikose und andere chronisch obstruktive Erkrankungen, Lungenkrebs) untersucht (n=74040 chinesische Arbeiter aus 20 Metallminen und 9 Keramikfabriken, weitere Details siehe Beschreibung der Kohortenstudie von Chen et al., 2012). Für die Beurteilung wurden die zusätzlichen Daten aus der erweiterten Nachbeobachtung eingeschlossen (erweitertes Follow-up bis 1994). Insgesamt wurden 511 Lungenkrebsfälle mit 1876 Kontrollen (Matching für Geburtsjahrzehnt, Mine/Fabrik) durchgeführt. Üblicherweise ist das Ziel einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie das Erkennen der Effekte möglicher Confounder und nicht die Quantifizierung des Lungenkrebsrisikos nach Substanz-Exposition per se, dementsprechend ist die Berichterstattung ausgelegt. Die Expositionsermittlung erfolgte als Quarzstaub und wurde dann auf alveolengängiges kS umgerechnet (Messung Staub gesamt, Partikelgröße, % freies SiO₂, weitere Details siehe Chen et al., 2012). Via JEM wurde die kumulierte kS-Exposition bestimmt. Die Expositionshöhe wurde anschließend mit dem relativen Risiko verknüpft.

Tabelle 19: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Chen et al. (2007)

Kumulierte Exposition (mg/m ³ -J)	OR (95 % CI) Modell mit 15 Jahren lag ¹
Nicht exponiert	1
0,1-1,1	1,22 (0,57-2,59)
1,1-2,6	1,05 (0,49-2,27)
2,6-5,4	0,81 (0,36-1,79)
5,4-10-1	0,73 (0,32-1,68)
10,1-72-4	0,86 (0,35-2,09)

1: „Improved Data“: Ohne Daten der Eisen und Kupferminen, da hier nur ein Follow-up bis 1989 durchgeführt wurde. OR adjustiert für Rauchen, Arsen, kanzerogene PAKs und Radon.

An den Ergebnissen zeigt sich, dass nach Adjustierung für mögliche Confounder die kS-Exposition nicht mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert ist (entspricht der Schlussfolgerung einer älteren Studie innerhalb der gleichen Kohorte Cocco et al, 2001).

Hughes et al. (2001)

Hughes und Mitarbeiter führten eine eingebettete Fall-Kontrollstudie in einer Kohorte mit 2670 nordamerikanischen Beschäftigten in der Sandindustrie durch. Es handelt es sich um die gleiche Kohorte wie bei McDonald et al. (2005). Es wurden 90 Todesfälle durch Lungenkrebs beobachtet. Den Fällen wurden 160 Kontrollen aus der Kohorte gegenübergestellt. Die Exposition wurde mit Job-Expositions-Matrices abgeschätzt und eine logistische Regression durchgeführt, wobei um das Rauchverhalten adjustiert wurde. Berechnungen wurde mit und ohne Latenzzeit durchgeführt. Es ergab sich die in folgender Tabelle dargestellte Zuordnung von Fällen zu Expositionsgruppen, wenn eine Latenz von 15 Jahren unterstellt wurde:

Tabelle 20: Expositionshöhe und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Hughes et al. (2001)

Expositionskonzentration (µg/m ³)		Fälle	OR
Kategorie	Median		
≤ 70	25	23	1
>70, ≤160	107	21	1,1
>169, ≤240	200	23	2,03

>240	457	23	1,87
Summe		90	

Vertrauensbereiche für die Odds Ratio werden nicht genannt, jedoch „p-Werte von 0,07 bzw. 0,05, wenn der Median herangezogen wurde bzw. der log des Median, nach Adjustierung um das Rauchen.“ Pallapies (persönliche Mitteilung, 2012) kritisiert, dass von 81 Fällen (abweichend von Übersichtstabelle, in der 90 Fälle genannt werden) 74 Raucher waren und bewertet die Expositionsabschätzung als schwach. Die Studie von Hughes et al. ist eine der Studien, die in der Auswertung von Steenland et al. (2001) berücksichtigt wurden.

Liu et al. (2013)

In einer Kohortenstudie (1960-2003) an 34018 chinesischen Arbeitern aus 7 Metallminen und 4 Keramikfabriken wurde eine Beziehung von beruflicher Quarzexposition und Lungenkrebs untersucht sowie Silikose erfasst (Liu et al. 2013). Begonnen wurde die Studie mit einer Kohorte von 74040 Personen. Es wurden nur diejenigen in die weitere Auswertung eingeschlossen, für die eine detailliertere Information zur Arbeitshistorie und zum Rauchverhalten vorgelegen hat.

Teilnehmer aus Kupferminen und Zinnminen wurden wegen möglicher Koexpositionen gegenüber Karzinogenen (Radon und polyaromatischen Kohlenwasserstoffen bzw. Arsen) ausgeschlossen. Informationen zur Todesursache wurden aus Krankenakten, Beschäftigungsregister, Unfallberichten, Todesbescheinigungen und bei 4% mündlichen Berichten von Verwandten entnommen. Die Expositionserhebung erfolgte durch quantitative Abschätzung des Quarzstaubeanteils aus historischen Kontrolldaten zu Gesamtstaub („total dust“). Die quantitative Umwandlung der Gesamtstaubdaten in Quarzstaub wurde durch eine Feldstudie ermöglicht. Aus den Daten zur Arbeitsplatzhistorie wurde eine Job-Exposure-Matrix (JEM) abgeleitet. Diese JEM ist die gleiche wie bei Sun et al. (2011). Es ist allerdings in der Arbeit von Sun et al. (2011) beschrieben, dass die deutsche Messstrategie für A-Staub zu etwa um den Faktor zwei höheren Werten für Quarz-A-Staub führt und entsprechend zu korrigieren sind. 1986, 1995 und 2004 wurden detaillierte Erhebungen zum Rauchverhalten vorgenommen. Dabei wurde die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag sowie die entsprechende Dauer des Zigarettenrauchens erfasst. Die durchschnittliche berufliche Quarzexposition über die Gesamtkohorte betrug 13,4 Jahre. Insgesamt lagen 546 Todesfälle an Lungenkrebs vor. Die Analyse der Beziehung zwischen Quarzexposition und Lungenkrebsmortalität erfolgte mit Cox proportional hazard Modellen, adjustiert für Betrieb, Geschlecht, Geburtsjahr und Rauchen. Unter anderem wurde eine kategoriale Analyse durchgeführt, mit Quartilen der Quarzexposition. Das hazard ratio für Lungenkrebs zwischen den jeweiligen Expositionsquartilen und den Nicht-Exponierten war >1, stieg mit steigendem Quartil an (1,26; 1,54; 1,68; 1,70) und war in den drei höheren Expositions-kategorien signifikant. Auch unter Ausschluss der Silikosefälle war das Risiko für Lungenkrebs in den drei höheren Expositions-kategorien signifikant erhöht. Der stärkste Risikogradient ergab sich bei 25-jährigem Expositions„lag“. Das Rauchverhalten schien kein Confounder zu sein, da das hazard ratio für die Gesamtkohorte mit oder ohne Adjustierung für Rauchen fast identisch war. Die Kombinationswirkung von Rauchen und Quarz schien eher multiplikativ als additiv zu sein.

McDonald et al. (2005)

McDonald et al. führten eine eingebettete Fall-Kontrollstudie mit 105 Lungenkrebsfällen und 188 Kontrollen aus 8 ausgewählten Betrieben der Sandindustrie der USA durch (follow-up bis

2000; 188 Kontrollen aus dem Kollektiv; insgesamt 1221 Todesfälle). Die Personen waren mindestens 3 Jahre in diesen Betrieben beschäftigt, darunter mindestens einen Monat im Zeitraum zwischen 1940 und 1979. Die Exposition wurde aus Firmenunterlagen ermittelt mit qualifizierten Daten ab 1975. Seit 1978 wurden persönliche Schutzmaßnahmen verwendet, die in der Kalkulation mit einer 80 %-Reduktion verknüpft wurden. Vorher wurden die Expositionsdaten ohne Adjustierung übernommen. Ältere Quantifizierungen basieren auf gravimetrischen Messungen und Partikelzählungen. Es wird beschrieben, dass in frühen Jahren eine sehr hohe Belastung $> 400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vorgelegen habe. Das Rauchverhalten wurde ebenfalls aus Beschäftigungsunterlagen ermittelt und (relativ grob) durch die qualitative Einteilung: „ever smoker“, „never smoker“, „unknown“ erfasst.

Im Ergebnis ergab sich der in der folgenden Tabelle dargestellte Verlauf der Odds Ratios:

Tabelle 21: Mittlere Konzentration und Lungenkrebsrisiko in der Studie von McDonald et al., 2005

Konzentration (Median) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Kontrollen	Fälle	OR	95 % CI
38,3	58	28	1	-
104,4	60	30	1,01	0,48-2,12
200	37	23	1,62	0,75-3,53
455,7	33	24	2,36	1,00-5,59
	188	105		

Bei dieser Auswertung wurde keine Adjustierung um die Latenzzeit vorgenommen, in anderen Auswertungen erfolgte eine solche Korrektur, die jeweils zu reduzierten OR führte. Es bestand keine Korrelation des Risikos zur Dauer der Beschäftigung. Die Autoren diskutieren, dass die Adjustierung um das Rauchen „less than perfect“ eingeschätzt würde.

Rice et al. (2011)

In Rice et al. (2011) wird, wiederum bezogen auf Daten der chinesischen Kohorte (Minen und Keramik; siehe auch Chen et al., 2007, 2012) eine Auswertung des Lungenkrebsrisikos nach kS-Exposition vorgestellt. Für die eingebettete Fall-Kontrollstudie wurden 316 Fälle und 1352 Kontrollen identifiziert (Follow-up bis 31-12-1989, Rauchdaten via Fragebogen). Die Exposition wurde anhand einer JEM abgeschätzt. Der Expositionszeitpunkt wurde jeweils über die Berücksichtigung der Latenzzeit gewichtet einbezogen und so eine differenzierte Analyse der kumulierten Exposition durchgeführt (kumulierten Exposition in $\text{mg}/\text{m}^3\text{-Jahre}$). Dies hat eine stärkere Gewichtung der früheren Expositionen (da längere lag Zeit bis zur Erkrankung) zu Folge. Die Expositionsgruppen wurden in Quartile eingeteilt, auf Basis gleicher Anzahl exponierter Arbeiter pro Gruppe. Die ausgewiesene kumulierte Exposition scheint in dieser Publikation nicht korrekt genannt oder ist in einer anderen Einheit dokumentiert, die nicht interpretiert werden kann. Die Autoren wurde angefragt, haben jedoch hierzu ihre Position nicht erläutert.

Tabelle 22: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Rice et al., 2011

Kumulierte Exposition ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-J}$)	OR (95 % CI) ¹ ; Keramikarbeiter
Nicht Exponierte (167 Fälle, 374 Kontrollen)	1 (Referenz)

Gruppe 1: >0-39,2	1,58 (0,57-4,33)
Gruppe 2: >39, 2-137,2	1,61 (0,67-3,88)
Gruppe 3: >137,2-417,5	4,13 (1,53-11,17)
Gruppe 4: > 417,5	2,56 (0,38-17,38)

1: Adjustiert (u.a. bezüglich Alter)

In der Tabelle sind die OR für Keramikerarbeiter ausgewiesen. Bereits ab der ersten Expositionsgruppe ist eine Risikoerhöhung zuerkennen. Das Signifikanzniveau wird aber erst in der zweithöchsten Expositionsgruppe (Gruppe 3) erreicht. In der Hochexpositionsgruppe sinkt das Risiko im Vergleich zur Gruppe 3. Wurden die Minenarbeiter betrachtet (Wolfram, Eisen/Kupfer, Zinn), so konnten auch hier Risikoerhöhungen verzeichnet werden, die jedoch nie das Signifikanzniveau erreichten (maximale Risikoerhöhung (OR): Wolfram: 1,1 in Gruppe 2; Eisen/Kupfer: 2,21 in Gruppe 3; Zinn: 2,15 in Gruppe 4). Insgesamt konnte keine deutliche Expositions-Wirkungsbeziehung beobachtet werden. Wurde ebenfalls für Cadmium, Nickel oder PAKs adjustiert, ergab sich in einigen Gruppen der Eisen/Kupfer Minen und der Zinnminen statistisch signifikante ORs, allerdings war auch hier keine monotone Expositions-Wirkungsbeziehung zu erkennen. Das Fazit der Autoren lautet, dass die Auswertung anhand der gewählten Expositionseinheit keine klaren Hinweise auf eine Expositions-Wirkungsbeziehung liefert und somit ähnlich dem Ergebnis der Originalstudie (Cocco et al., 2001) ist.

Vacek et al. (2011)

Die Mortalitätsstudie von Vacek et al. (2011) untersucht das Lungenkrebsrisiko bei Arbeitern aus Granitminen (Vermont, USA, beschäftigt zwischen 1947 und 1998, follow-up bis 2004, Todesursache gemäß dem nationalen Register). Die Exposition gegenüber alveolengängigem kS wurde auf Basis von 5204 Messungen zwischen den Jahren 1924 und 2004 und der daraus entwickelten Job-Expositions-Matrices abgeschätzt (Details siehe Verma et al., 2011; die Impingerzählung (mppcf) wurde zu alveolengängigem kS (mg/m³) gemäß der NIOSH Empfehlung (10 mppcf = 0,1 mg/m³) und älteren Arbeiten umgerechnet). Die ermittelte Standard-Mortalitäts-Rate (SMR) für Lungenkrebs in der Kohorte betrug 1,37 (95 % CI:1,23-1,52; SMR Silikose siehe Abschnitt 5). Innerhalb einer einbetteten Fall-Kontrollstudie (356 Lungenkrebsfälle, 941 Kontrollen) wurde die Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen kS und Lungenkrebs betrachtet. Es wurden dabei folgende 5 kumulierte Expositions-kategorien in Beziehung zum OR gesetzt.

Tabelle 23: Kumulierte Exposition und Lungenkrebsrisiko in der Studie von Vacek et al. (2011)

Kumulierte Exposition (mg/m ³ -J)	OR (95 % CI)
≤0,26	1 (Referenz)
0,26-0,82	0,87 (0,56-1,29)
0,82-2,09	1,28 (0,9-1,83)
2,09-4,10	1,29 (0,87-1,89)
>4,10	0,96 (0,6-1,54)
Pro Erhöhung um 1 mg/m ³ -J	0,99 (0,94-1,03)

Obwohl also die SMR für Lungenkrebs nach der Studie signifikant erhöht war, wurde keine eindeutige Assoziation zwischen kS-Exposition und dem Tod durch Lungenkrebs festgestellt. Die Studienautoren führen die erhöhte SMR zumindest zum Teil auf die fehlende Adjustierung für das Rauchen zurück und die sehr wahrscheinlich vorhandenen Unterschiede zwischen der Arbeitern und den Nicht-exponierten Referenzpopulation (Allgemeinbevölkerung). Laut der Autoren weist diese Studie gegenüber den früheren Auswertungen zu Arbeitern aus den genannten Granitminen folgende Vorteile auf: 1700 mehr untersuchte Arbeiter, 10 Jahre längere Nachbeobachtungszeit und eine bessere Erfassung der Mortalität. Zudem wird erwähnt, dass durch Neuauswertung der JEM und Zuhilfenahme weiterer Informationen eine verbesserte Datengrundlage für die Expositionsabschätzung geschaffen wurde. Allerdings fehlen angemessene Daten zum Rauchverhalten, was keine Adjustierung für das Rauchen zulässt. Dies fällt jedoch bei der SMR schwerer ins Gewicht als bei der OR, da angenommen wird, dass alle Arbeiter ein ähnliches Rauchverhalten besäßen. Wie in jeder Studie, deren Expositionsabschätzung auf einer JEM beruht, können auch in dieser Studie fehlerhafte Expositionsabschätzungen gemacht worden sein. Die Studienautoren weisen darauf hin, dass insbesondere die Abschätzung der Minenarbeiten vor Einführung der personenbezogenen Staubkontrollmessungen schwierig war, da eine große Expositionsbreite zwischen dem Ort der Staubentstehung und der allgemeinen Minenluft bestand. Zudem wären gemessene Kurzzeitexpositionen nicht repräsentativ für einen zeitlich gewichteten Tagesmittelwert. Sie sagen weiter, dass der freie kS-Gehalt im Gesamtstaub schwer abschätzbar war. Um den Einfluss dieser Faktoren auf die OR für Lungenkrebs abzuprüfen, wurde innerhalb der Studie eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Diese zeigte, dass die Veränderung der genannten Faktoren keinen wesentlichen Einfluss auf die berechneten OR hat (OR pro Erhöhung um 1 mg/m³-J zwischen 0,98 und 1,01). Die Studienautoren weisen darauf hin, dass trotz der Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung, eindeutig eine Expositions-Wirkungsbeziehung für Silikose nach kS-Exposition gefunden wurde. Dies würde die Validität der Expositionsabschätzung stützen und zudem zeigen, dass die fehlende Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen kS-Exposition und Lungenkrebsmortalität nicht nur auf einer Fehleinschätzung der kS-Exposition beruht.

7. Vorherrschendes Wirkprinzip

Wie aus den experimentellen Studien ersichtlich ist, lassen sich die toxikologischen Ergebnisse nicht erklären, wenn man von einer gleichartigen Wirkungsstärke verschiedener

Variabilitäten von α -Quarz ausgeht. Vielmehr gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren, deren toxikologische Bedeutung im Einzelnen nicht hinreichend klar ist (Fubini et al. 2004).

Frisch gebrochene Oberflächen von kS scheinen eine stärkere toxische Wirkung aufzuweisen als gealterte Oberflächen (Vallyathan et al. 1995). Es liegen Hinweise vor, dass sich diese stärkere Toxizität im Dosisbezug unterschiedlich äußern könnte (Porter et al., 2002). Eine signifikant höhere Generierung reaktiver Sauerstoffspezies durch alveoläre Makrophagen wurde für einen frisch gebrochenen Quarz nur bei der höheren von zwei Prüfdosen gefunden. Offensichtlich ist für die Beurteilung einer kS-Varietät nicht nur die chemische Stoffbeschreibung wichtig, sondern auch die Art der Behandlung. Dieser komplexe Zusammenhang ist ungewöhnlich für die Beschreibung eines Gefahrstoffes und erschwert eine gezielte Regulation.

Der Wirkungsmechanismus der Toxizität von kS und in seinen Modifikationen beruht wesentlich auf einer direkten Wechselwirkung der Quarzoberfläche mit Zellmembranen oder Zellflüssigkeiten. Behandlungen wie Erhitzen, Ätzen mit Chemikalien oder Mahlen von Quarz kann die Oberflächeneigenschaften und somit die Toxizität von Quarzpartikeln verändern (Fubini, 1998; Fubini et al., 1995). Durch Bindung dreiwertiger Ionen wie Al^{3+} oder Fe^{3+} kann die Wirkung von Quarz auf Zellmembranen vermindert werden (Nolan et al. 1981) beziehungsweise deren Zytotoxizität und Gentoxizität vermindert werden (Schins et al., 2002).

Als beteiligte Oberflächenkomponenten werden funktionelle Gruppen diskutiert, die zu hydrophilem oder hydrophobem Charakter, zu Ladungen oder reaktiven Radikalen an den Partikeloberflächen führen und die die Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, beeinflussen (Fubini 1998). Die Frage der toxischen Wirkung verschiedener Quarzvarietäten wird verstärkt seit der Einstufung von Quarz durch die IARC diskutiert (Borm und Tran, 2002; Clouter et al., 2001; Seiler et al., 2001a; 2001b, Borm et al. 2011).

Es liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, die über verschiedene experimentelle Ansätze sowohl in vivo als auch in vitro vergleichend verschiedene Quarzvarietäten untersucht haben (z.B. Bruch et al., 2004; Creutzenberg et al., 2008; Clouter et al., 2001; Seiler et al., 2004). War DQ12 in diesen Studien miteinbezogen worden, zeigte sich für diese Quarzvarietät die höchste Toxizität. Andere Quarzvarietäten oder arbeitsplatztypische Quarzproben zeigten in diesen Testsystemen generell geringere Aktivitäten. Es scheint allerdings nicht möglich, diese Unterschiede quantitativ belastbar zu beschreiben. In einem Übersichtsartikel wurde aus Daten zu Quarz und Cristobalit gefolgert, dass ähnliche Wirkstärken abzuleiten seien (Mossman und Glenn, 2013).

Es wurden verschiedene Wirkprinzipien für die krebserzeugende Wirkung von kS vorgeschlagen. Dieses Material beeinträchtigt die durch alveoläre Makrophagen vermittelte Clearance von Partikeln aus der Lunge, so dass es zu einer höheren Retentionsrate im Vergleich zu Partikeln mit einer geringen intrinsischen Toxizität (GBS) kommt. KS führt dann zu einer Aktivierung von Makrophagen und zu einer andauernden Freisetzung von Chemokinen und Cytokinen. Bei Ratten führt das zu einer persistierenden Entzündung und zu einer Proliferation von epithelialen Lungenzellen, was zur Ausbildung von Lungentumoren führen kann. Weiterhin führt eine extrazelluläre Erzeugung von freien Radikalen durch kS zu einem Verlust von Antioxidantien in der Flüssigkeit, die die Epithelzellen der Lunge bedeckt und zu einer erhöhten Proliferation von Epithelzellen (Driscoll et al., 1997, IARC 2011).

Ratten, die gegenüber kS exponiert wurden, zeigten eine andauernde entzündliche Reaktion, die durch eine Erhöhung von Neutrophilen, eine Proliferation von Epithelzellen und einer

Entwicklung von Lungentumoren charakterisiert wurde (Muhle et al. 1991, Driscoll et al. 1997). Diese persistierende Entzündung und die damit verbundene Proliferation von Epithelzellen sind bei Mäusen und Hamstern weniger stark ausgeprägt als bei Ratten (zusammengefasst bei IARC 2012).

Alveoläre Makrophagen und neutrophile Granulozyten spielen für die Induktion von Erkrankungen durch Quarz in der Lunge eine entscheidende Rolle (Hamilton et al. 2008). Ein entzündungsbasierter Mechanismus wurde von Driscoll et al. (1997) als mögliches Wirkungsprinzip für kS vorgeschlagen. Es ist davon auszugehen, dass eine chronisch-entzündliche Reaktion wesentlich zur Entwicklung einer Fibrose als auch zur Entwicklung von Lungentumoren beiträgt. Allerdings könnten auch reaktive Sauerstoffspezies direkt durch kS erzeugt werden, die dann auf epitheliale Zellen einwirken können. Aus diesen Gründen kann eine direkte nicht über Entzündungsprozesse vermittelte Wirkung auf epitheliale Lungenzellen nicht eindeutig ausgeschlossen werden (Schins, 2002; Fubini und Hubbard, 2003). Sie scheint jedoch insgesamt nicht im Vordergrund zu stehen. Diese Annahme wird gestützt durch die Befunde zur Gentoxizität. So zeigte sich bei der Ratte zum Beispiel nach intratrachealer Verabreichung eine erhöhte Inzidenz von Genmutationen in Zellen des Alveolarepithels (Driscoll et al., 1997). Dieser Effekt war an eine Entzündungsreaktion gekoppelt und wurde daher als sekundäre gentoxische Wirkung angesehen. Die Befunde in vitro weisen darauf hin, dass die nicht durch entzündungsbedingten oxidativen Stress vermittelte Gentoxizität von Quarz ebenfalls nur schwach ausgeprägt zu sein scheint (siehe Kapitel 5.).

In einem subchronischen Inhalationsversuch mit Cristobalit und amorphem SiO₂ wurde bei gleichem Ausmaß der Entzündung in der Lunge (gleicher Anteil von PMN in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit) am Ende der 13-wöchigen Expositionszeit nur durch Cristobalit, nicht jedoch durch amorphes SiO₂, eine erhöhte Mutationsfrequenz im HPRT-Locus der Lungenepithelzellen hervorgerufen (Johnston et al. 2000). Dieses Experiment deutet darauf hin, dass zusätzlich zu entzündlichen Prozessen die Balance zwischen Nekrose und Apoptose eine kritische Rolle spielen könnte - möglicherweise bei der Fixierung von Mutationen. Diese Vermutung wird gestützt durch die Studie von Kolling et al. (2011). Die Autoren verglichen die Toxizität und Karzinogenität von intratracheal instillierten feinen und ultrafeinen granulären Partikeln (kS, amorphes SiO₂, Carbon Black). Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen der Tumorfrequenz und einem qualitativen Scoring-System für nicht-karzinogene Endpunkte wie Entzündung, Fibrose, epitheliale Hyperplasie und Plattenepithelmetaplasien. Bei der Studie von Johnston et al. (2000) sind wahrscheinlich bei der hohen Konzentration von 50 mg/m³ an amorphem SiO₂ höhere zytotoxische Effekte aufgetreten, die zu einem Absterben auch von Zellen mit Mutationen geführt hat. Möglicherweise konnten Zellen mit HPRT Mutationen daher nicht gefunden werden. Diese Daten können daher nicht zweifelsfrei so interpretiert werden, dass kS auch eine nicht über Entzündungsprozesse vermittelte Gentoxizität aufweist.

In einer Publikation von Borm et al. (2011) wurde geschlossen, dass eine durch kS vermittelte Gentoxizität mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Entzündungsprozesse, z.B. durch Phagozytose-induzierte Oxidanzien, bedingt ist. Diese Schlussfolgerung basierte zum einen auf der Beobachtung, dass eine Induktion von Interleukin-8 als proinflammatorischem Effekt in der Lungenzelllinie A549 bereits bei 8 µg/cm² auftritt, die niedrigste Dosis, die in diesen Zellen in vitro einen signifikanten Effekt auf eine DNA-Schädigung gezeigt hat, jedoch 40 µg/cm² betrug. Aus einer Inhalationsstudie an Ratten (Castranova et al. 2002) schätzten Borm et al. (2011) ab, dass ein Entzündungseffekt (Induktion von PMN) in vivo bei einer Flächendosis zwischen 0,33 und 0,67 µg/cm² auftritt. Borm et al. (2011) schlossen daraus,

dass eine 60- bis 120-fach höhere Flächendosis nötig sei (nämlich 0,33-0,67 in vivo vs. 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ aus dem in vitro Versuch), um eine direkte Gentoxizität in vivo zu induzieren. Diese Schlussfolgerung ist nicht haltbar. Zum einen zeigen die Daten in vitro, dass erst bei einer Flächendosis von 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ in den A549-Zellen eine Induktion des proinflammatorischen IL-8 vorlag. In vivo wurde hingegen eine PMN-Induktion – wenn man die Daten von Borm et al. (2011) verwendet – schon bei einer 10- bis 20-fach niedrigeren Flächendosis als in vitro gefunden, und das für einen weniger empfindlichen Indikator auf Entzündung (PMN-Induktion). Aus diesem Vergleich wird hingegen ersichtlich, dass eine Entzündung nach Inhalation bei der Ratte bei wesentlich niedrigeren Konzentrationen als im in vitro Ansatz auftritt, das heißt, das in vitro System unempfindlich reagierte. Daher ist ein quantitativer Vergleich wie von Borm et al. (2011) angestellt, nicht zulässig. Aus den oben genannten in vitro Einzelbefunden an A549-Zellen kann daher nicht geschlossen werden, dass auch in vivo Entzündungseffekte vom angestellten Dosisvergleich her allein ursächlich für Gentoxizität und Kanzerogenität sind.

IARC (2012) liefert in einer Übersichtsgraphik aus deren Sicht die relevanten mechanistischen Schritte bei der Kanzerogenese:

Proposed mechanisms for the carcinogenicity of crystalline silica in rats

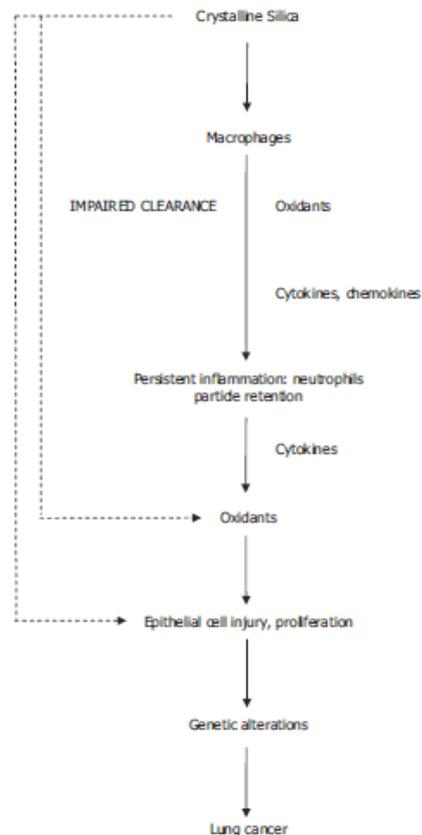


Abbildung 5: Wirkprinzipien bei der Kanzerogenese von Quarz nach Einordnung von IARC (2012). Entnommen aus IARC (2012) (keine Veröffentlichungsrechte beantragt)

Derzeit ist der Mechanismus für die Entstehung einer Silikose nach inhalativer Exposition gegenüber Quarz bei Menschen und Tieren nicht eindeutig geklärt. Diskutiert wird eine direkte Wechselwirkung der Oberfläche von Quarz und anderen kristallinen SiO₂-Modifikationen mit Zellmembranen oder anderen Zellkomponenten, wobei die toxischen Eigenschaften von Quarzpartikeln durch Veränderung der Oberflächeneigenschaften modifiziert werden können. Nach inhalativer Aufnahme werden alveoläre Makrophagen und Epithelzellen aktiviert (d.h. Freisetzung von Zytokinen, bioaktiven Lipiden, Wachstumsfaktoren, Proteasen und reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffoxid-Spezies), was zu einer chronisch-entzündlichen Reaktion führen kann.

Es gibt keine Hinweise, dass Fibrose eine Vorbedingung zur Entstehung von Tumoren ist. Für die Fibrose sind andere Zellen (Fibroblasten) relevant als für Lungentumoren (Epithelzellen). Auch die vorliegenden epidemiologischen Daten gestatten nicht die Beantwortung dieser Fragestellung. Es ist aber davon auszugehen, dass eine chronisch-entzündliche Reaktion wesentlich zur Entwicklung einer Fibrose als auch zur Entwicklung von Lungentumoren beiträgt. Zudem ergeben die Auswertungen zur Silikose keine eindeutige Wirkungsschwelle, so dass auch für erste Entzündungen und damit Verstärkungen einer sekundären Genotoxizität kein Schwellenwert genannt werden kann.

Zusammenfassend ist es wahrscheinlich, dass die Wirkungen von kS primär über entzündliche Reaktionen vermittelt werden. Damit kann ein schwellenartiges Wirkprinzip vorausgesetzt werden. Allerdings ist eine solche Schwelle für kS nicht zu quantifizieren und kann sehr niedrig liegen. Auch könnte es zu chronisch fokaler Entzündung nach Quarzexposition kommen, was ebenfalls die Festlegung einer Schwelle erschwert.

8. Werteableitung

8.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

Tierexperimentelle Daten:

Aus der tierexperimentellen 28-Tage-Studie (Henderson et al., 1995) kann ein AGW-analoger Wert wie folgt abgeleitet werden: NOAEL 0,1 mg/m³, Faktor Zeitextrapolation 6, reduzierter Variabilitätsfaktor 3 (Ratte empfindlicher als Hamster und Maus), experimentelle Exposition 6 h vs. 8 h Arbeitstag, Ratte in Ruhe vs. Mensch unter leichter körperlicher Aktivität (6,7 vs 10 m³ Atemvolumen): $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 6 / 3 \times 6 / 8 \times 6,7 / 10 = 5,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Die Ableitung eines AGW-analogen Wertes nach dem HEC-Verfahren führt zu einem nochmals niedrigeren Ergebnis und wird hier nicht ausgeführt.

Ingesamt werden die tierexperimentellen Daten nicht zu einer quantitativen Ableitung herangezogen, da verwendbare Humandaten vorliegen. Weiter ist zu berücksichtigen, dass in diesem Tierversuch Quarz DQ12 eingesetzt wurde. Es ist bekannt, dass es sich bei dieser Variante von kS um eine mit besonders hoher Wirkstärke handelt, wodurch die höhere Wirkstärke von Quarz im Tierexperiment im Vergleich zu den Humandaten erklärt werden könnte.

Humandaten zur Silikose:

Aus epidemiologischen Untersuchungen stehen vor allem das Risiko einer Silikoseerkrankung und das Risiko einer chronischen entzündlichen Atemwegserkrankung (COPD) im Vordergrund für eine Abschätzung der nichtkanzerogenen Wirkstärke bei Exposition gegenüber kristallinem Silica (kS).

Als Ausgangspunkt der Bewertung für die Silikose wurde auf das etablierte Kategorisierungssystem der International Labour Organization (ILO) zurückgegriffen. Eine Silikose ist als eindeutig anzusehen, wenn die Kategorie ILO 1/1 oder höher im Röntgenthoraxbild nachweisbar wird (Baur et al., 2008). Eine Silikose dieser Ausprägung wird seit 1990 als Versicherungsfall im Sinne der Berufskrankheitenverordnung anerkannt. Allerdings besteht zwischen radiologischem Bild und Beschwerdebild keine strenge Korrelation. Bei allen röntgenologischen Graden der Silikose ist wesentlich häufiger mit Lungenfunktionsstörungen nach Quarzexposition zu rechnen (Baur et al., 2008). Im Mittel weisen Quarzstaubexponierte mit Silikosekategorie 0 bereits eingeschränkte Lungenfunktionswerte auf. Bei Verwendung des ILO-Kriteriums 1/1 lag die Sensitivität befunderabhängig zwischen 0,24 und 0,39, die Spezifität zwischen 0,97 und 0,99 (Baur et al., 2008). Das bedeutet, dass leichtere Silikosefälle infolge einer ILO-Klassifikation <1/1 radiologisch nicht diagnostiziert werden.

Einen Überblick über die wesentlichen Studien, die eine quantitative Bewertung des Silikoserisikos beinhalten, enthält Tabelle

Tabelle 24: Übersicht zu maßgeblichen Studien bei der Quantifizierung des Silikoserisikos

Studien zur quantitativen Bewertung des Silikoserisikos		
Referenz	Assoziiertes Exzessrisiko (als Durchschnittswert bei 40 Jahren Exposition)	Zusammenfassende Bewertung der Studie
Silikoseerkrankungen		
Hnizdo und Sluis-Cremer (1993)	30 µg/m ³ 1 % benchmark risk (BMR) (BMCL ₀₁)	Unsicherheiten in Expositionsabschätzung historische Exposition; keine Adjustierung des Rauchverhaltens; Expositionsermittlung jedoch als relativ schlüssig eingeordnet (BIA, 2003); Quantifizierung nach Collins et al. (2005)
Chen et al. (2001)	55 µg/m ³ 1 % BMR (BMCL ₀₁)	Personenjahre vermutlich nicht korrekt quantifiziert; daher wenig belastbar; keine Adjustierung des Rauchverhaltens; Quantifizierung nach Collins et al. (2005)
Buchanan et al. (2003)	100 µg/m ³ 1 %	Hinweise auf Unterschätzung der Exposition; jedoch Basis ILO 2/1+ (anderer Schweregrad, daher auch Unterschätzung des Risikos); ; keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Churchyard et al. (2004)	35 µg/m ³ 5 % BMR (BMCL ₀₅)	Unterstellung konstanter Exposition auch historisch (nicht angemessen); Quantifizierung nach Collins et al. (2005); keine Adjustierung um das Rauchverhalten
Hughes et al. (1998)	LOAEL ≥ 75 µg/m ³	Auswertung des niedriger exponierten Teilkollektivs, das aktueller Expositionssituation näher kommt
Rego et al. (2008)	Bei ca. 200 µg/m ³ hochsignifikant erhöht OR = 10,16 (95 % CI: 3,3-31)	Keine Berücksichtigung einer Latenzzeit; mögliche Risikounterschätzung bei zurückliegender Exposition; Querschnittsstudie; keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Park und Chen (2012)	Bei ca. 250 µg/m ³ hochsignifikant erhöht (16 % Exzessrisk/Jahr-kumulierte Exposition)	Hinweise darauf, dass Personenjahre nicht korrekt ermittelt wurden; keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Liu et al. (2013)	Unter 56 µg/m ³ erhöht	Qualifizierte Expositionserfassung; Rauchverhalten berücksichtigt; große Kohortenstudie; insgesamt 5297 Fälle an Silikose, keine Fälle an Silikose in der Kontrolle
Mundt et al. (2011)	Bei 150 µg/m ³ erhöht, keine Quantifizierung	Qualifizierte Expositionserfassung und Zuordnung zu Expositionsgruppen, jedoch

		bei kleiner Fallzahl im Bereich $< 3 \text{ mg/m}^3$ -Jahre dort keine qualifizierte Risikoordnung möglich; Rauchverhalten diskutiert, jedoch nicht quantitativ adjustiert
Sun et al. (2011)	bei $100 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ca. 1,5 Promille im Vergleich zu Referenzgruppe	Qualifizierte Expositionserfassung; Rauchverhalten berücksichtigt; Relevanz von Konzentrationshöhe gegenüber kumulierter Exposition gezeigt; Unklare Bewertung der Häufigkeit der Silikose bei Referenzgruppe
Rice et al. (2011)	Quantifizierung nicht vergleichbar (OR für Partikelkonzentration gegeben)	Exposition differenziert nach bewerteten Durchschnitt und kumuliert; Bestätigung des signifikanten Risiko, jedoch keine quantitative Zuordnung möglich
Taeger et al. 2012	ab $38 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ signifikant erhöht	Qualifizierte Expositionserfassung; 55 Fälle an Silikose, mögliche Unterschätzung des Risikos
Mortalitätsstudien Silikose		
Steenland und Brown (1995)	Bei $15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ weniger als 1 % Exzess-Mortalitätsrisiko	Erhebliche Unsicherheit der Expositionsabschätzung; keine radiologische Dokumentation des Schweregrades; Keine Kontrolle zum Rauchen
Mannetje et al. (2001)	$50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 6 Promille Exzessmortalitätsrisiko	Heterogene Verbindungen (auch Kieselgur); Keine Kontrolle zum Rauchen; keine radiologische Dokumentation des Schweregrades
Hedlund et al., (2008)	$75 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ Mortalitätsrisiko erhöht (wegen Expositionsunsicherheit nicht abschließend quantifiziert)	Differenzierte Expositionserfassung mit Sensitivitätsanalyse bei unsicherer historischer Exposition; keine Adjustierung mit Rauchverhalten
Vacek et al., (2011)	Bei $100 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ Mortalitätsrisiko erhöht	Sehr unsichere Expositionserfassung; ebenfalls alternative Abschätzungen; Hinweise auf Einfluss des Rauchverhaltens

Ältere vorliegende Bewertungen heben insbesondere die Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) als geeignetste Basis für eine Quantifizierung einer möglichen Schwellendosis für nichtkanzerogene Wirkungen von kS hervor. Diese Studie steht auch im Mittelpunkt der Bewertung von Greim (1999) und BAuA (2002a; b). Aber auch spätere Bewertungen (Collins et al., 2005; OEHHA, 2005; SCOEL, 2003; TCEQ, 2009) stellen diese Studie in den Mittelpunkt. Weitere Sekundärbewertungen (Finkelstein, 2000; Steenland, 2005) unterstützen die quantitativen Ergebnisse der Kohortenstudie. Die Expositionsabschätzung der Studie wird in Sekundärbewertungen (HVBG, 2003) als adäquat eingeordnet.

Aus der Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) lässt sich mittels Benchmarkmodellierung eine BMCL01 von $9,8 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ bei kontinuierlicher Exposition der Allgemeinbevölkerung berechnen (Collins et al., 2005). Nach Rückrechnung auf den Arbeitsplatz ergäbe sich auf dieser Basis ein AGW-analoger Wert für Silikose von $30 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ($9,8 \text{ } \mu\text{g/m}^3 \times 20/10 \times 7/5 \times 52/48 = 29,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) auf Basis der BMCL01 und von ca. $50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$

auf Basis der BMCL05. Weitere Studien unterstützen diese Wirkstärkenabschätzung (Chen et al., 2001; Churchyard et al., 2004; Steenland und Brown, 1995b).

Dennoch ist die Studie mit relevanten Unsicherheiten verbunden, die teilweise von den Autoren selbst benannt werden. Insbesondere die historische Expositionsabschätzung wird als sehr ungenau eingeordnet. Ferner wird zwar generell die Relevanz des Rauchens als Störfaktor bei der Silikose nicht in den Mittelpunkt gestellt, neuere Studien (wie die Arbeit von Sogl et al.) legen jedoch nahe, dass ein gewisser Einfluss zu berücksichtigen wäre. Auch in der Studie von Vacek et al. (2011) wird darauf hingewiesen, dass in Exponiertenkollektiven z.T. mehr Raucher sind als in der Kontrolle, was zu einer Risikoerhöhung führen kann.

In einer aktualisierten Auswertung des Epidemiologischen Panels der DGUV (2012) zu Quarz (nichtpublizierte Stellungnahme) wird die Expositionserfassung bei Hnizdo et al. (1993) insgesamt als ungenügend eingeordnet. Die Anzahl von Expositionsdaten sei gering. Die übliche Staubexpositionsmessung und die daraus abgeleiteten ausgewiesenen Expositionsangaben (massenbasierte Staubexposition) können unter den Angaben der Literaturverweise aus der Originalstudie nicht nachvollzogen werden und auch nicht von der Autorin in einer persönlichen Kommunikation verifiziert werden. Es bestünden große Unterschiede in der Expositionsannahme aus Studien, die zur selben Zeit im Bergbau gemacht wurden. Ferner wurde die Umrechnung von Staub in Quarz in Frage gestellt. Die entsprechende Diskussion in OEHHA (2005), die die Umrechnung in Quarz bei Hnizdo et al. (1993) bestätigte und sich mit ähnlichen kritischen Überlegungen in der zurückliegenden Literatur auseinandersetzte (Gibbs und Du Toit, 2002), wird dabei jedoch nicht aufgegriffen.

In einer früheren Veröffentlichung der Arbeitsgruppe (HVBG, 2003) wurde die Abschätzung der Quarzexposition in Arbeiten der Hnizdo-Arbeitsgruppe am ähnlichen Kollektiv (Hnizdo et al., 1997; Hnizdo und Sluis-Cremer, 1991) als adäquat bezeichnet (Birk et al., 2003; Bewertung der Qualität der Expositionsabschätzung bezog sich auf die jeweils höchste Expositionsgruppe). Die Studie von Hnizdo et al. (1997) wird von den Bewertern als eine der relevantesten Studien zur quantitativen Bewertung des Lungenkrebsrisikos nach Quarzstaubexposition benannt (vgl. Tabelle 10 in Birk et al., 2003).

Die stützenden Studien (wie die von Chen et al., 2001, Churchyard et al., 2004, Buchanan et al., 2003) weisen ebenfalls Schwächen auf und sind, obwohl quantitativ in ähnlicher Größenordnung, für sich keine hinreichende Basis für die Ableitung eines AGW-analogen Werts für Silikose.

Es liegen jedoch neuere Erhebungen vor, die eine qualifizierte Expositionserfassung beinhalten:

Die Studie von Mundt et al. (2011) kommt zur Schlussfolgerung, dass Silikose bei Konzentrationen von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ befürchtet werden müsste, wobei keine Schwelle identifiziert wird. Die wenigen Daten im Expositionsbereich unter $3 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ (kumulierte Exposition) lassen keine eindeutige Ausweisung einer unbedenklichen Konzentration zu. Je nach Modellierung könnten durchaus auch Konzentrationen unterhalb durchschnittlich $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ein Effektniveau für Silikose (\geq ILO 1/1) darstellen. In einer unveröffentlichten Bewertung (Epi-Panel, 2012) wird die Studie von Mundt als adäquat bezeichnet und als geeignete Basis für die Ableitung von ERB und/oder AGW.

Ähnliche Unsicherheiten sind auch mit der Untersuchung von Sun et al. (2011) verbunden. Hier wird zusätzlich eine relevante Häufigkeit von Silikosen in der Referenzgruppe mit einer Häufigkeit von 13,6 Fällen/1000 ohne Exposition als Vergleichswert angenommen, so dass das Exzessrisiko von 0,9 bis 1,9/1000 gering ausfällt. Sun et al. kommen zu einer sehr

niedrigen Zusatzbelastung bei ca. 100 $\mu\text{g kS}/\text{m}^3$ im Mittelwert, die jedoch etwas höher ausfallen kann, wenn eine tatsächlich unbelastete Referenzgruppe herangezogen werden könnte. Der Sprung im Zusatzrisiko von 0,9/1000 auf 138/1000 (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Durchschnittsbelastung und phasenweise höhere Belastungen von < 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ auf 100-500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) fällt extrem deutlich aus (Faktor > 100). Schließlich sind auch hier wiederum leichtere und in der röntgenologischen Erfassung nicht aufgedeckte Fälle zu bedenken. In einer unveröffentlichten Bewertung (Epi-Panel, 2012) wird die Studie von Sun et al. (2011) als adäquat bezeichnet und als geeignete Basis für die Ableitung von ERB und/oder AGW.

Auch die Daten aus den Mortalitätsstudien beinhalten zwar eigene Unsicherheiten (möglicherweise falsche Einstufungen nach ICD 9, keine Zuordnung von Schweregraden nach ILO, unsichere Rückrechnung auf die berufliche Expositionshöhe, Expositionen nach Beendigung der beruflichen Quarzbelastung, ein bedeutender Einfluss der Latenzzeit bei der Risikoquantifizierung), stellen jedoch ein relevantes mögliches Risiko dar, das nicht unberücksichtigt bleiben kann. Insbesondere die Studie von Hedlund et al. (2008) wird als bedingt aussagekräftig eingeordnet, bei der im Bereich bei 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über berufslebenslange Exposition noch ein relevantes Mortalitätsrisiko abgeschätzt wird. Die Studie wird vom Epi-Panel in einer nicht veröffentlichten Stellungnahme (2012) als ungeeignet für eine AGW/ERB-Ableitung bezeichnet, da es sich um eine Mortalitätsstudie handelt und da nur eine Dosis-Wirkungsbeziehung ohne eine weitergehende Auswertung zum Lebenszeitrisiko dargestellt wurde.

Als Schlussfolgerung ergibt sich für die Ableitung eines AGW-analogen Werts:

- Es ist nicht angemessen, eine solche Ableitung über eine einzelne Studie vorzunehmen, da aufgrund verschiedener Quarzeigenschaften in den verschiedenen Branchen eine Heterogenität der Wirkstärke anzunehmen ist.
- Ferner leiden alle vorliegenden Studien darunter, dass die röntgenologische Diagnostik nach ILO 1/1 unzureichend ist, um Silikose ausreichend sicher zu erfassen. Andere Studien liegen nicht im notwendigen Umfang vor.
- Für die Ausweisung einer adversen Effektschwelle wäre zudem auch Vorstufen der Silikose Rechnung zu tragen. Für solche entzündlichen Prozesse liegen keine ausreichenden adäquaten Daten vor, um eine repräsentative Effektschwelle zu begründen.
- Ältere Studien mit Hinweisen auf Silikose bei weniger als 2 mg/m^3 -Jahren weisen zwar durchweg Schwächen aus, können jedoch in einer Gesamtbewertung der Datenlage nicht vollständig ignoriert und durchgängig als Risikoüberschätzung eingeordnet werden.
- Mortalitätsstudien mit signifikanten Risiken im Prozentbereich bei 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ oder darunter dokumentieren einen besonders schwerwiegenden Effekt und sind bei der Gesamtbewertung trotz der gezeigten Unsicherheiten einzubeziehen.

Vor diesem Hintergrund wird vorgeschlagen, die bei Mundt et al. ausgewiesene Effektkonzentration von

150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ als LOAEL zu interpretieren und einen Extrapolationsfaktor von 3 zu wählen, um einen AGW-analogen Wert abzuleiten. Es ergibt sich ein Wert von 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Dieser Wert ist nicht als Effektschwelle für Entzündungen (und möglicherweise auch nicht für Silikose) zu interpretieren, jedoch als ein Wert, bei dem nur ein geringes Risiko für diesen Effekt befürchtet werden muss. Üblicherweise liegt bei einem NOAEL oder bei einer

Benchmarkmodellierung beim Menschen durchaus noch ein Risiko im Prozentbereich für mögliche Effekte vor, so dass es nicht erforderlich scheint, eine „Null-Inzidenz-Schwelle“ zu ermitteln. Hier bestehen keine großen Unterschiede zu anderen Substanzen, für die ein AGW oder AGW-analoger Wert abgeleitet wird.

Im vorliegenden Fall kann kein einzelner, hinreichend repräsentativer Datensatz gefunden werden, der geeignet wäre, eine Benchmarkmodellierung durchzuführen, die zugleich die relevanten Parameter (wie verschiedene Quarzqualitäten, Einfluss unterschiedlicher Latenzzeiten, Einfluss des Rauchverhaltens, Einfluss der absoluten Konzentration und der kumulierten Exposition etc.) umfänglich erfasst. Es gibt ferner keinen hinreichend repräsentativen und abgesicherten NOAEL für diesen Endpunkt. Insofern sind die drei Eckpunkte:

- LOAEL in der Studie von Mundt et al. (2011), gestützt durch LOAEL in ähnlicher Größenordnung von Sun et al. (2011) bei ca. 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,
- BMCL₀₁ in der Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) bei ca. 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,
- relevante Hinweise auf erhöhte Mortalität auf Grund von Silikose aus den Studien von Vacek et al. (2011), Mannetje et al. (2001) und Hedlund et al. (2008) bei oder unter 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,

ausreichend, um ohne Einzeldaten zu einer Dosis-Wirkungsbeziehung einen Extrapolationsfaktor von 3 zu begründen.

Ein mit einem Extrapolationsfaktor 3 abgeleiteter AGW-analoger Wert beinhaltet zwei konservative Elemente:

- da die Dosis-Wirkungs-Beziehung sublinear verläuft, deckt der Faktor 3 eine weitere Spanne im Wirkungsbereich ab als dies bei linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung der Fall wäre. Diese Sublinearität ist ausreichend belegt (vgl. u.a. Hnizdo und Sluis-Cremer (1993)),
- die Umrechnung einer kumulierten Exposition ($\text{mg}/\text{m}^3\text{-Jahre}$) in eine Durchschnittskonzentration (mg/m^3) bei Unterstellung einer Exposition über die gesamte Lebensarbeitszeit stellt nach den meisten vorliegenden Daten eine Risikoüberschätzung dar. So weisen insbesondere Sun et al. (2011) darauf hin, dass zwischenzeitliche hohe Expositionen maßgeblicher als die Durchschnittskonzentration die Wirkstärke beeinflussen. Auch Hnizdo et al. (1993) zeigen schon deutlich, dass höhere Expositionsintensität über kurze Zeit zu stärkeren Effekten führen als längere Expositionsdauer mit niedrigerer Durchschnittskonzentration. Andererseits basieren einige vorliegende Risikoschätzungen auch auf langer Expositionsdauer, so dass diese übliche Umrechnung von kumulierter Exposition in eine Durchschnittskonzentration nicht willkürlich erscheint.

Die Ableitung ist zugleich wenig konservativ, als leichte Effekte (unterhalb ILO 1/1) nicht direkt adressiert sind, als möglicherweise aktivere Quarzspezies existieren als jene, die in der Keramikherstellung vorliegen (andererseits sind aber die Daten auch nicht ausreichend für eine Differenzierung – verschiedene AGW-analoge Werte für verschiedene Quarzspezies), und als – bei insgesamt schlecht belastbarer Datenbasis - auch Ableitungen vorliegen, die für deutlich niedrigere tolerierbare Konzentrationen gegenüber nichtkanzerogenen Effekten sprechen. Im Vergleich international etablierter Arbeitsplatzgrenzwerte für Silikose liegen die Werte im Mittelfeld (vgl. Abschnitt 8.3).

Nach AGW-Methodik ist eine Extrapolation (mit einem Faktor 3 oder in anderer Höhe auf Basis des LOAEL) üblicherweise nicht vorgesehen. Der Faktor 3 wurde in der Vergangenheit bei einigen AGW-Ableitungen für die Extrapolation LOAEL auf NOAEL verwendet. Die Guidance der ECHA empfiehlt einen Faktor von mindestens 3: „When the starting point for the DNEL calculation is a LOAEL, it is suggested to use an assessment factor between 3 (as minimum/majority of the cases) and 10 (as maximum/exceptional cases) (ECHA; R.8; 2013). Für die Abschätzung der Silikose-NAEC kann demnach ein Faktor 3 verwendet werden, wenn nicht eine gute Datenlage dagegen spricht. Stoffspezifisches Wissen könnte theoretisch auch für eine Reduzierung des Extrapolationsfaktors von der LOAEC auf die NOAEC sprechen.

Als Argumente zur Verringerung des Defaultfaktors könnten angeführt werden:

- o Es gibt einzelne Studien und Modellierungen, die für einen höheren LOAEC als $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sprechen. Daraus ergäbe sich mit einem Faktor 3 eine höhere NOAEC bei anderer Basis. Dies würde beim gewählten LOAEC von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ einem Faktor < 3 gleichkommen. Dieser Startpunkt widerspräche jedoch dem Ergebnis der obigen Auswertung der relevanten Studien nach „weight of evidence“.

- o Ein Extrapolationsfaktor von LOAEC auf NAEC < 3 könnte durch Beleg einer sehr steilen Dosis-/Wirkungsbeziehung erfolgen. Dies ist aber nicht belegbar.

Als Argumente zur Beibehaltung oder Vergrößerung des Defaultfaktors könnte angeführt werden:

- o Es gibt einige Hinweise, die auf einen LOAEC von $\ll 150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Silikose sprechen. Darunter liegen Mortalitätsdaten durch Silikose bei oder unter Belastungen gegenüber der LOAEC vor, die zwar kontrovers diskutiert werden, die es jedoch nicht ausgeschlossen sein lassen, dass die Effekte bei $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ weit gravierender sind als das Effektniveau eines LOAEC.

- o Bei der röntgenologischen Feststellung von Silikose können Fälle nach eindeutiger Erkenntnis von fachlicher Seite unerkannt bleiben, so dass auch bei negativem Befund im Röntgen noch Silikose vorliegen beziehungsweise auftreten kann. Der LOAEC von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ basiert auf röntgenologischen Daten.

Die stoffspezifischen Erkenntnisse erlauben demnach bei Quarz keine Reduzierung des Extrapolationsfaktors LOAEC/NAEC von 3, da die Argumente weder überwiegend noch gravierend noch einheitlich zugunsten eines steilen Gangs LOAEC zu NOAEC sprechen. Nur wenn die Hinweise, die für eine Reduzierung des Faktors (von 3 auf 2 oder 1) sprechen, deutlich mehr Gewicht hätten als die Fakten zur Aufrechterhaltung des Defaultfaktors, könnte hier eine Reduktion diskutiert werden.

Humandaten zu COPD:

Bei der Fall-Kontroll-Studie von Möhner et al. (2013) ergab sich bereits in der niedrigsten Expositionskategorie (0,141-0,295 mg/m³-Jahre) ein OR für COPD Stadium I+ von 1,83 (95% CI: 1,05 – 3,19), adjustiert für Rauchen. Ein aus der unteren Kategoriegrenze abgeleiteter NOAEL könnte damit bei 0,141 mg/m³*Jahre/40 \geq 3,5 μ g/m³ festgelegt werden. Da diese Daten in Bezug auf die mit Quarz Hintergrund belastete Kontrollgruppe bezogen sind, würde daraus –addiert man die Hintergrundbelastung- insgesamt ein AGW-analoger Wert von etwa 10 μ g/m³ abgeleitet werden. In Bezug auf die Verwendung dieser Studie zur Ableitung eines AGW-analogen Wertes konnte kein Konsens erzielt werden. Die Studie wurde zwar hochwertig in Bezug auf die Auswertung erachtet. Auch in Bezug auf eine qualitative Bewertung hinsichtlich einer durch kS verursachten COPD wurde die Arbeit als nutzbar erachtet. Es wurde geäußert, dass die Ergebnisse in quantitativer Hinsicht durch weitere Studien bestätigt werden müssten. Weiter wurde das Ausmaß des Quarz-Effekts auf die Lungenfunktion nicht als plausibel angesehen, da bei Extrapolation der Daten der jungen Studienpopulation auf höheres Alter und höhere kumulative Exposition hohe Lungenfunktionseinschränkungen zu erwarten wären.

8.2 Ableitung bei krebserzeugender Wirkung***Tierexperimentelle Daten:***

Die tierexperimentellen Daten wurden zur Ableitung der kanzerogenen Wirkstärke gemäß Leitfaden ausgewertet (Tabelle 25). Experimente, bei denen die Expositionszeit weniger als die Hälfte der Standard-Lebensspanne dauern, sind laut Leitfaden 4.4, Absatz (4) für eine Risikoquantifizierung nicht geeignet. Daher können die Daten von Spiethoff et al. nicht zur Ableitung der kanzerogenen Wirkstärke herangezogen werden. Die Gesamtexpositionszeit betrug lediglich 6 Wochen. Dies betrifft auch einige Expositionsgruppen bei Dagle, die nur 4 beziehungsweise 8 Monate exponiert waren. Weiter können aus dieser Arbeit die Tumorbefunde nicht den Expositionszeiten zugeordnet werden. Damit ist eine Ableitung der Wirkstärke aus dieser Studie nicht möglich.

Die Studie von Muhle et al. (1991) kommt vom Expositionsmuster dem am Arbeitsplatz nahe. Der Versuch wurde unter GLP-Bedingungen durchgeführt und ist gut dokumentiert, die Überlebenszeiten waren nicht reduziert. Daher wird diesen Daten bei der Ableitung der Wirkstärke der Vorzug vor den Daten von Holland et al. (1986) gegeben. Aus diesen Daten ergibt sich eine auf die Lebensarbeitszeit korrigierte hT10 von 0,47 mg/m³. Bei Holland et al. (1986) läge die hT10 etwa um den Faktor 5 höher. Es wurde versucht, die Daten von Muhle und von Holland wurden –obwohl nur zwei Dosisgruppen neben den Kontrollen vorhanden waren- kombiniert in der BMDS-Software (Version 2.1) zu modellieren, was jedoch zu keinem brauchbaren Ergebnis führte.

Tabelle 25 Ableitung einer hT10 aus den Studien in Tabelle 5

Autor	Exposition			Quarz-Konzentration			hT10 [mg/m ³]	
	d/Wo	h/d	Wochen	Sektio (Monat)	Exposition [mg/m ³]	Faktoren Umrechnung auf Exposition Lebensarbeitszeit		Exposition / normiert auf Lebensarbeitszeit [mg/m ³]
Muhle	5	6	104	25,5	0,74 ^a	30/40*52/48*75/40*6,7/10	0,76	0,47
Holland	4	6	83	24	8,4 ^a	24/40*52/48*60/40*6,7/10	7,84	2,35
Dagle	5	6	17-87 ^c	24	51,6 ^a	30/40*52/48*25/40*6,7/10	17,56	9,3
Spiethoff	5	6	6 ^e	33 (24)	6,1 ^g	30/40*52/48*6.25/40*6,7/10	0,52	0,53
	5	6	6 ^e	33 (24)	30,6 ^g		2,6	1,64

Bei linearer Extrapolation würden sich aus der hT10 von 0,47 mg/m³ folgende Toleranz- und Akzeptanzrisiken ergeben:

(Angaben in µg/m ³)	Linearer Verlauf
Toleranzrisiko 4x10⁻³	19
Akzeptanzrisiko 4x10⁻⁴	1,9
Akzeptanzrisiko 4x10⁻⁵	0,2

Die Ableitung von Krebsrisiken nach dem HEC-Verfahren würde zu nochmals niedrigeren Werten und wird hier nicht ausgeführt.

Bei Ableitung nach schwellenartiger Wirkung ergibt sich aus dem für die Entzündung abgeleiteten AGW-analogen Wert von 5,6 µg/m³ (siehe Kapitel 8.1) und einem zusätzlichen Extrapolationsfaktor für die Kanzerogenität von 2-10 ein Wertebereich von 0,56-2,8 µg/m³.

Ingesamt werden die tierexperimentellen Daten nicht zu einer quantitativen Ableitung herangezogen, da verwendbare Humandaten vorliegen. Weiter ist zu berücksichtigen, dass bei Muhle et al. (1991) Quarz DQ12 eingesetzt wurde. Es ist bekannt, dass es sich bei dieser Variante von kS um eine mit besonders hoher Wirkstärke handelt, wodurch die höhere Wirkstärke von Quarz im Tierexperiment im Vergleich zu den Humandaten erklärt werden könnte.

Humandaten:

Die Ausweisung einer konsistenten und widerspruchsfreien ERB für das kanzerogene Risiko von kristallinem Quarz auf Basis der Humandaten ist nicht möglich. Dies liegt im Wesentlichen an der unterschiedlichen Zusammensetzung des kS-Staubs, wobei zu erwarten ist, dass die ggfs. biologisch aktive Menge zwischen den Stäuben sehr unterschiedlich ist. Allerdings sind die Unsicherheiten bei der Ermittlung der Expositionshöhen ebenfalls erheblich und wurden unterschiedlich gehandhabt, so dass sich kein einheitliches Bild ergibt.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Einzelstudie eine hinreichende Repräsentativität besitzt, um eine angemessene Basis für eine ERB zu bieten.

METAANALYSEN:

Die vorliegenden Metaanalysen bestätigen grundsätzlich ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegenüber kS-Staub, besitzen jedoch jeweils relevante Schwächen oder sind nicht hinreichend breit angelegt. Tabelle 26 zeigt und charakterisiert die ausgewerteten Metaanalysen und gepoolten Studien.

Tabelle 26: Übersicht über relevante Metaanalysen und gepoolte Analysen zur Bewertung der Kanzerogenität von Quarz

Referenz	Studienart	Risikoquantifizierung	Anmerkungen (DW-Beziehung, Trend)
(Breeveld, 2011)	Meta-Analyse; 9 Studien	Anstieg des Lungenkrebsrisikos bei kumulierter Exposition < 10 mg/m ³ -Jahren, dann Plateau oder Abfall	Keine quantitativen Daten, keine Diskussion um Berücksichtigung von Confoundern, keine Latenzzeit beachtet, ungenaue Berichterstattung
(Brüske-Hohlfeld et al., 2000)	Gepoolte Fall-Kontrollstudie; 2 Studien	OR 1,91 (95 % CI:1,39-2,63), > 5 mg/m ³ -Jahre; 6,1 % absolutes Exzessrisiko bei Exposition gegenüber durchschnittlich > 125 µg/m ³	Populationsbasierte Studie, deren Aussagen erheblich von der Korrektheit von Expertenwissen abhängt; zeigt Dosis-Wirkungsbeziehung
(Finkelstein, 2000)	Meta-Analyse; 3 Studien	OR 1,51 (95 % CI:1,44-1,59) bei 5 mg/m ³ -J; 3,4 % absolutes Exzessrisiko bei Expositionen gegenüber durchschnittlich 0,1 mg/m ³	Problematische Auswahl von Studien mit relevanten Schwächen, z.B. Radon-confounding, Unterstellung einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung
(Lacasse et al., 2009)	Meta-Analyse; 9 Studien	Erhöhtes Risiko bei Expositionen unter 6 mg/m ³ -Jahren (0,150 mg/m ³ Durchschnitt)	Nicht quantitativ interpretierbar, da inkorrekt in Veröffentlichung; Korrekturen nicht quantitativ; Starker Einfluss einer Einzelstudie mit abweichender Dosis-Wirkungs-Beziehung
(Steenland et al., 2001)	Gepoolte Analyse; 10 Kohorten	excess lifetime risk um 1,1-1,7 % erhöht bei durchschnittlich 150 µg/m ³ : 0,67-1,9 % absolutes Exzessrisiko	Bewertung der Heterogenität strittig; Modellierung und Confounding ebenfalls kritisch bewertet

Pelucchi et al. (2006) haben in ihrer Metaanalyse bedauerlicherweise keine Zuordnung zu einer definierten Expositionshöhe vorgenommen, jedoch ergibt sich aus den Daten zu einer Anzahl enthaltener Studien, dass der Bereich unter 250 µg/m³ auch hier eine relevante Bedeutung hatte. Die folgende Abbildung 6 verdeutlicht die Auswertung von Pelucchi et al. (2006).

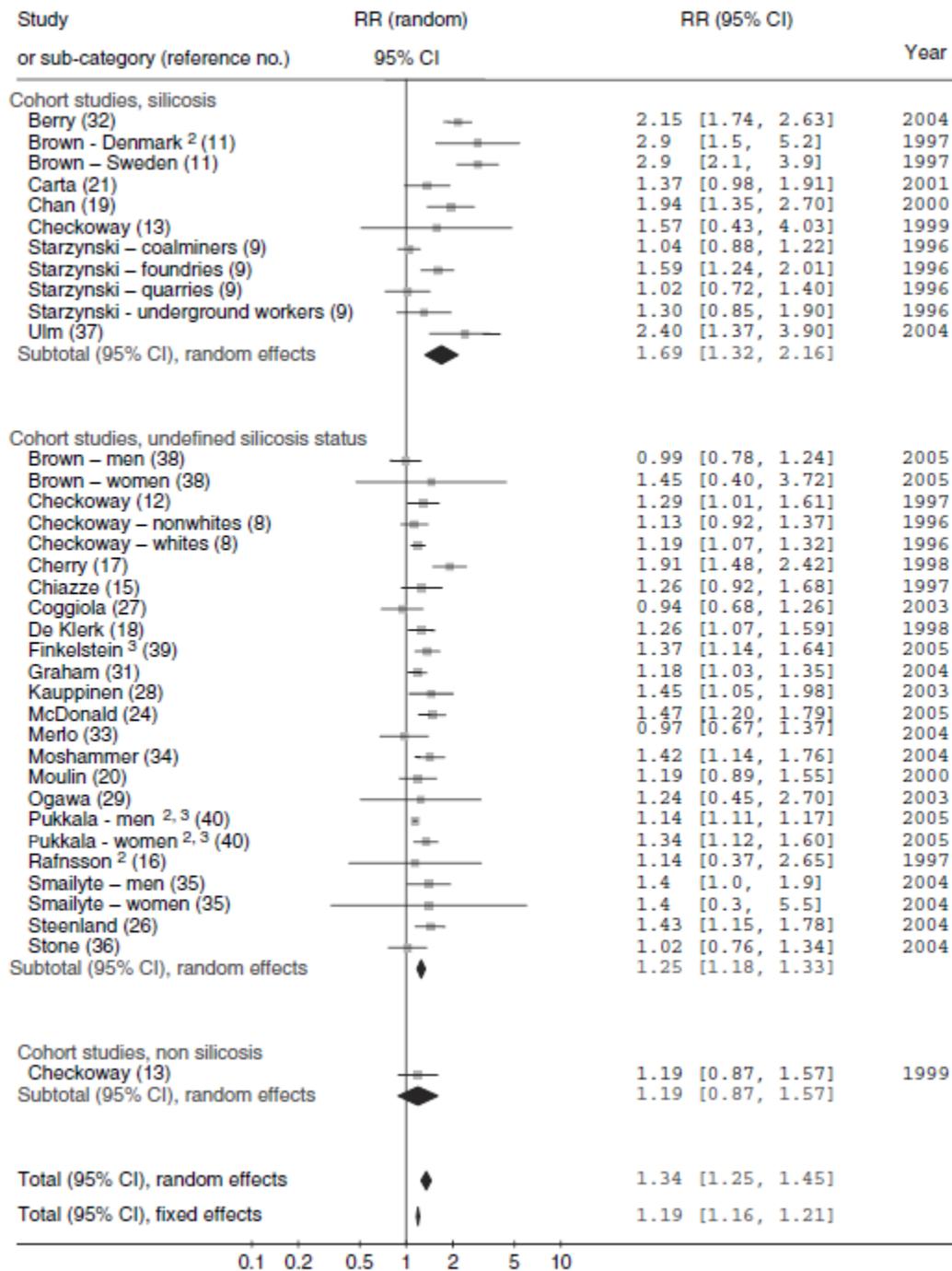


Abbildung 6: Darstellung der Risikohöhen der Einzelstudien und in Zusammenschau aus einer Metaanalyse von Pelucchi et al., 2006 (Graphik übernommen, es liegt kein Antrag auf copyright vor).

Auch Lacasse et al. (2009) dokumentieren für die von ihnen in die Metaanalyse einbezogenen Studien überwiegend ein erhöhtes Risiko, wie in folgender Abbildung 7 aus dieser Studie gezeigt.

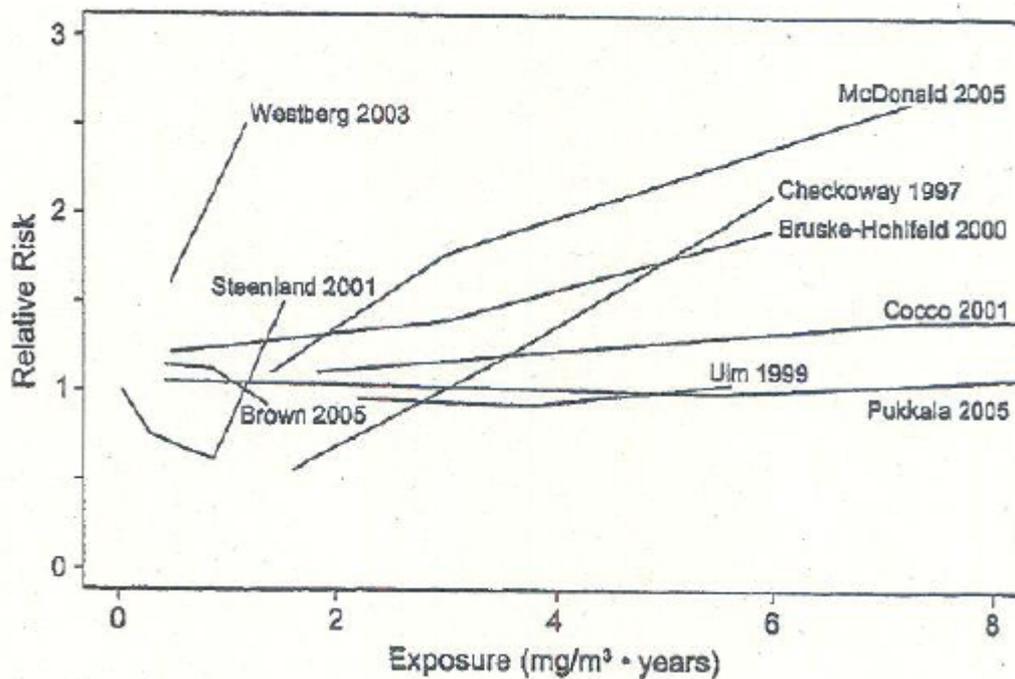


Abbildung 7: Abbildung 1 aus Lacasse et al. (2009) mit relativen Risiken aus den 9 Studien, die für eine Metaanalyse herangezogen wurden (keine Veröffentlichungsrechte beantragt)

Die meisten der hier dargestellten Studien und die ermittelten Lungenkrebsrisiken wurden von uns auch für die Einzelstudie berichtet. Es ist zu beachten, dass diese Darstellung keine Latenzzeit berücksichtigt und noch nicht die Transformation der oben berichteten Metaanalyse für die 9 Studien beinhaltet, die inhaltlich kritisiert wurde. Sun und Bochmann (2004) verweisen darauf, dass die Nichtberücksichtigung der Latenzzeit zu erheblichen Abweichungen in der Risikoabschätzung führen kann. Dennoch ergibt sich auch aus den hier dokumentierten Einzelstudien ein Hinweis auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Expositionen unterhalb von 10 mg/m³-Jahren.

Eine weitere Metaanalyse (Erren et al., 2011) mit insgesamt 49 Studien mit und ohne Silikotikern ohne differenzierte Diskussion der Expositionshöhe zeigt für Silikotiker ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko (Random effect summary für 38 Studien mit Silikotikern: 2,1 (1,9-2,3)), wobei davon auszugehen ist, dass auch bei dieser Metaanalyse viele Daten aus Studien einfließen, wo die Exposition unter 10 mg/m³-Jahren lag. Wegen der hohen Heterogenität der Befunde ist die Aussagekraft der Metaanalyse begrenzt.

KOHORTENSTUDIEN:

Abweichend von den Metaanalysen ist die grundsätzliche Bestätigung des Krebsrisikos durch Exposition gegenüber kS in Kohortenstudien bei jeweils isolierter Betrachtung nicht so deutlich ausgeprägt und teilweise widersprüchlich. Aus den Studienbeschreibungen in Abschnitt 7.2 und der entsprechenden Tabelle (siehe Anhang) ergibt sich:

- AGiB (2006) zeigt keine Erhöhung der Lungenkrebsmortalität bei Steinkohlenbergleuten bei einer anzunehmenden durchschnittlichen Expositionshöhe von 160 – 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ alveolengängigem kS, wobei keine differenzierte Zuordnung der Exponierten zu einzelnen Expositionshöhen berichtet wird. Personen mit Silikose (> ILO 1/1) hatten ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Die Autoren fanden jedoch keinen Zusammenhang der Staubexpositionshöhe mit dem Silikosegeschehen.
- Attfield und Costello (2004) berichten zwar ein signifikantes erhöhtes Risiko bei umgerechnet 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und 40 Jahren Expositionsdauer in Höhe von 2,7 %. IARC (2012) stellt jedoch einen Widerspruch zu einer zweiten Auswertung der gleichen Daten fest und weist auf eine fragliche Ausklammerung einer Expositionsgruppe hin, die das Ergebnis insignifikant machen würde.
- Die Studie von Bergdahl et al (2010), die ein erhöhtes relatives Risiko bei einer kumulierten Konzentration von 7 mg/m^3 -Jahren zeigt (Mittel bei 40 Jahren Exposition: 175 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) berichtet nichtsignifikante Erhöhungen und kein monoton ansteigendes Risiko mit ansteigender kumulierter Exposition. Das Rauchen wurde nicht berücksichtigt.
- Brown und Rushton (2005) fanden kein signifikant erhöhtes Risiko bei mehr als 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (umgerechnet auf 40 Jahre Expositionsdauer).
- In Checkoway et al. (1997) zeigte sich eine signifikante Risikoerhöhung (absolutes Exzessrisiko von 6.7 % bei mittlerer kS-Exposition gegenüber > 125 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und wurde durch eine Adjustierung für das Rauchen gesenkt (absolutes Exzessrisiko = 4,5 %). Die Adjustierung für das Rauchen war allerdings mangelhaft, da nur Rauchdaten zu 50 % der Kohorte verfügbar waren. Die Expositions-Wirkungsbeziehung zeigt einen positiven Trend.
- Chen et al. (2012) berichten zwar ein signifikant erhöhtes Risiko (bei umgerechnet ca. 190 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Exposition über 40 Jahre), jedoch keine Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Abbildung des Dosis-Wirkungsverlaufs signalisiert bis zu ca. 7,5 mg/m^3 -Jahre einen Risikoanstieg ab dem Ursprung (Nullexposition). Die Autoren diskutieren jedoch zugleich die Anwendung eines Schwellenwertmodells mit einer Schwelle bei 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und finden, dass ein solches Modell eine bessere Anpassung ergibt als eine Modellierung ohne Schwelle. Würde man aus der Graphik ablesen, ergäbe sich ein HR von 1,4 bei ca. 7,5 mg/m^3 -J.
- Cherry et al. (2013) berichten, dass keine Dosis-Wirkungsbeziehung bei umgerechnet über 125 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Exposition über 40 Jahre gefunden werden konnte, jedoch lag eine Risikoerhöhung bei umgerechnet > 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vor, wenn nur der Zeitraum 1985-1992 betrachtet wurde.
- Die Arbeit von Liu et al. (2013) zeigt auf, dass im Bereich von 56-145 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken vorliegen. Die Arbeit weist damit auf vergleichsweise hohe Lungenkrebsrisiken durch Quarz hin.
- Mundt et al. (2011) berichten kein signifikant erhöhtes Risiko bei umgerechnet weniger als 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Exposition über 40 Jahre.
- Olsen et al. (2012) berichten kein signifikant erhöhtes Risiko bei umgerechnet weniger als 45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Exposition über 40 Jahre mit positivem Trend. Es liegen Hinweise dafür vor, dass die Exposition eher unterschätzt wurde.
- Preller et al. (2010) fanden ein nichtsignifikant erhöhtes Risiko bei umgerechnet weniger als 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Exposition über 40 Jahre.

- Pukkala et al. (2005) zeigt ein nicht signifikant erhöhtes Risiko bei umgerechnet mehr als 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Exposition über 40 Jahre.
- Rice et al. (2001) zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko von 1,2 % bei Exposition gegenüber umgerechnet 40 Jahren gegenüber 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Insgesamt sind die Daten zur Expositionsabschätzung jedoch sehr unsicher. Das Rauchverhalten ist nicht berücksichtigt. Die Studie treibt in der gepoolten Analyse von Steenland et al. (2001) den steilen Anstieg unter den „non-miners“. Niedrige mediane Expositionsdauer von ca. 5 Jahren lässt auf eine relativ hohe Intensität schließen, dies macht die Extrapolation auf 45 Jahre u.U. problematisch (Morfeld in BAuA, 2002).
- Sogl et al. (2012) dokumentieren ein 2 % Exzessrisiko bei Konzentrationen umgerechnet über 375 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, und berichten bei unter ca. 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entweder nur ein leicht oder nicht erhöhtes Risiko. Da die Exposition von Radon und Staub über die Zeit gut miteinander korrelieren und Radon zudem ein stärkeres Kanzerogen als kS ist, kann es durch die Adjustierung für Radon und die drei zusätzlichen Effektmodifikatoren („age at median exposure, time since median exposure and radon exposure rate“) zu einer Überadjustierung kommen. Dies würde dazu führen, dass ein geringer Anstieg des Risikos ($\beta_1 \neq 0$) im Bereich unterhalb von 10 mg/m^3 nicht auszuschließen wäre. Insgesamt gibt es kleinere Unsicherheiten in der Abschätzung der Expositionshöhe auf Basis der Verwendung einer JEM. Die Expositionshöhen der Jahre 1946-1960 wurde auf Basis detaillierter Modellierungen nur abgeschätzt, da keine Messungen in diesem Zeitraum erfolgten. Hier kann es zu Fehleinschätzung der kS-Exposition kommen. Das Rauchen als möglicher Confounder wurde nicht berücksichtigt, da individuelle Informationen für die meisten Kohortenmitglieder fehlten. In einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie, die sich mit dem Lungenkrebsrisiko durch Radon beschäftigte, wurde eine Adjustierung für das Rauchen durchgeführt. Für 421 Fälle und für 620 Kontrollen konnte der Raucherstatus geklärt werden (Raucher: Raucher oder Ex-Raucher, die innerhalb von 20 Jahren vor dem Tod noch rauchten; Nicht-Raucher: Personen, die nie geraucht haben oder mindestens 20 Jahre vor dem Tod aufhörten). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss des Rauchens auf das Radon-induzierte Lungenkrebsrisiko gefunden werden (Schnelzer et al., 2010). Der Einfluss der Silikose auf das Lungenkrebsrisiko ist zu diskutieren. Für 3645 Kohortenmitglieder wurde auf Basis des Autopsieberichtes eine Silikose nachgewiesen, der Silikosestatus der restlichen 55032 Personen ist unklar. Wurden diese Personen analysiert, so zeigten sich ein erhöhtes relatives Risiko bereits ab >10 mg/m^3 -Jahre (maximale Adjustierung siehe oben).
- Westberg et al. (2012) zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko, jedoch ohne Dosis-Wirkungsbeziehung.

FALL-/KONTROLLSTUDIEN:

Auch aus den Fall-/Kontrollstudien (siehe Tabelle c im Anhang) ergibt sich keine qualifizierte Einzelstudie, die repräsentativ wäre und als kritische Studie zur Festlegung eines POD herangezogen werden könnte:

- Andersson et al. (2012) zeigen bei einer kumulierten Exposition gegenüber 7 mg/m^3 -Jahren bzw. bei einer durchschnittlichen Konzentration über 40 Jahre von weniger als 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ kein signifikant erhöhtes Risiko und keine Dosis-Wirkungsbeziehung. Für Confounding (Asbest, Rauchen) wurde unzureichend kontrolliert.
- Cassidy et al (2007) berichten zwar in einer größeren Multicenterstudie (2852 Fälle, 3104 Kontrollen) eine signifikant erhöhte Odds Ratio (OR 2,08 (CI 1,49-2,9) für einen

Jahresmittelwert von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Es wurde jedoch kritisiert, dass die Expositionshöhen deutlich von anderen Arbeiten mit ähnlichen Tätigkeitsfeldern abweichen („dusty trades“) (Erren et al., 2007)

- Chen et al. (2007) finden kein signifikant erhöhtes Risiko und keine Dosis-Wirkungsbeziehung bei einer ebenfalls größeren (eingebetteten) Fall-Kontrollstudie mit Metallminen- und Keramikarbeitern in China.
- Rice et al. (2011) berichten zur gleichen Kohorte wie Chen et al. mit anderer Fall-/Kontrollstudie ebenfalls davon, dass keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung für Lungenkrebs gefunden wurde.
- Vacek et al. (2011) fanden für kanadische Granitarbeiter bei einer anzunehmenden durchschnittlichen Konzentration über 40 Jahre von $> 0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$, dass keine Dosis-Wirkungsbeziehung zum Lungenkrebs gefunden wurde.
- McDonald et al. (2005) berichten in einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie von einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Sandarbeitern der USA, konzentrationsabhängig und signifikant bei einer Konzentration von $455 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median) mit einer OR von 2,36 (95 % CI: 1,5,59). Es lag keine Korrelation zur Dauer der Beschäftigung vor und die Adjustierung um das Rauchverhalten war unvollständig.
- Hughes et al. (2001) zeigten jedoch in einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie in einer Kohorte mit 2670 nordamerikanischen Beschäftigten in der Sandindustrie (90 Lungenkrebstodesfälle) bei Konzentrationen oberhalb von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ einen konzentrationsabhängigen Anstieg des Lungenkrebsrisikos bis zu einer Exposition von $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Median; mit leichtem Abfalls der OR bei höheren Konzentrationen), wobei die Studie um den Einfluss des Rauchverhaltens adjustiert und eine Latenzzeit von 15 Jahren einbezogen war. Das Exzessrisiko bei $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ergibt sich in dieser Studie mit etwa 6,9 % bei im Mittel $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (OR = 2,03) im Vergleich zu einem angenommenen Hintergrundrisiko bei $< 70 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In der Studie sind die Vertrauensintervalle nicht referiert. Es ist zu bedenken, dass von den 81 Fällen (abweichend: 90 Fälle in Übersichtstabelle) 74 Raucher waren. Es bestehen Unsicherheiten in der Expositionsabschätzung.

Die Datenlage, wie sie in Kohorten- und Fallkontrollstudien berichtet wird, muss demnach als widersprüchlich beschrieben werden. Es gibt keine Einzelstudie, die genügend repräsentativ erscheint, um sie als Basis für einen POD heranzuziehen.

„Weight-of-Evidence“ - Betrachtung:

Die oben berichteten und kritisch bewerteten epidemiologischen Studien (Metaanalysen, gepoolte Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien) führen in der Zusammenschau zu einem heterogenen Bild in Bezug auf eine Risikoquantifizierung für das Exzessrisiko bei Lungenkrebs.

Die Studie von Sogl et al. (2012) wird als die qualifizierteste Studie zum Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegenüber alveolengängigem kS eingeschätzt. Allerdings verhindern es drei entscheidende Faktoren, die dort gewonnenen Erkenntnisse direkt und ohne Modifikation für eine POD-Abschätzung und Extrapolation von Gefahren- und Toleranzrisiken heranzuziehen:

- Wegen des gleichartigen Risikoprofils durch Radon- und kS-Exposition und eines ähnlichen Expositionsverlaufs bei beiden Faktoren über die Expositionsdauer im betrachteten Kollektiv enthält die statistische Korrektur um den Radoneinfluss relevante Unsicherheiten und kann eine Überkorrektur darstellen, so dass dies zu einer

Unterschätzung des Risikos bei dem POD auf Basis der adjustierten Daten bei der Studie von Sogl et al. führen kann.

- Auf eine solche Risikounterschätzung weisen die Daten aus anderen Expositionsbereichen hin, die – wenn auch oft deutlich schlechter qualifiziert – insgesamt eine ernsthafte Besorgnis auf erhöhte Krebsrisiken bei weniger als 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (40 Jahre Durchschnittsexposition) begründen. Dies kann an der andersartigen Zusammensetzung des anderenorts verarbeiteten Quarzes liegen, kann aber auch mit der genannten Überkorrektur gegenüber Radon begründet sein. Eine Auswertung von Pelucchi et al. (2006) zeigt zugleich, dass Minenarbeiter ein vergleichsweise etwas niedrigeres Risiko für Lungenkrebs zu haben scheinen als Sandarbeiter oder Arbeiter im Bereich von Keramik, Diatomeenerde und Steinbearbeitungsbeschäftigte (RR 1,17 aus Kohortenstudien im Vergleich zu 1,29 (Sand) und 1,4 (Keramik, Steinbearbeitung)).
- Rein formal kann die Studie von Sogl et al. mit den dort ausgewiesenen adjustierten Werten nicht als POD herangezogen werden, weil sie – nach Berücksichtigung der oben genannten Adjustierung – kein erhöhtes Risiko im Bereich bei oder unter 250 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ausweist, obwohl zugleich konzidiert wird, dass es sich bei dieser Konzentration nicht um eine sichere Schwelle (kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko) handelt. Um ein erhöhtes Risiko zu benennen, müssten jedoch die Adjustierungen reduziert werden, wofür die Autoren jedoch keinen geeigneten Maßstab nennen.

Vor diesem Hintergrund wird im Folgenden vorgesehen, die Studie von Sogl et al. zwar als eine wichtige Orientierung bei der Risikoquantifizierung heranzuziehen, jedoch um eine „weight of evidence“- Analyse zu erweitern, bei der die schlechter qualifizierten früheren Studien zusammen mit den Erkenntnissen zum Mechanismus und den Beobachtungen zum Entzündungsgeschehen ebenfalls eine quantitative Rolle bei der Ableitung des Krebsrisikos spielen müssen.

Abschätzung des Krebsrisikos:

Viele epidemiologische Studien erreichen mit dem angenommen Beobachtungsbereich Expositionshöhen um 100 – 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Es wäre deshalb grundsätzlich hilfreich, die Spanne der vorliegenden Risikohöhen bei einem solchen POD zu erfassen und zum Ausgangspunkt der Extrapolation zu niedrigeren Risiken zu machen. Die Schwierigkeit liegt jedoch darin, dass die jeweiligen Risiken eigentlich zunächst gleichmäßig um die Störeinflüsse bereinigt werden müssten, um eine aussagekräftige Spanne der Exzessrisiken verfügbar zu haben oder um weitergehend eine Metaanalyse mit ausreichender Qualität durchführen zu können. Die Daten für eine adäquate Korrektur der Expositions- und Risikoabschätzungen in den Einzelstudien liegen nicht vor.

Wir haben uns daher entschlossen, zunächst die ausgewiesenen Risiken für Lungenkrebskrankungen bei den zahlreichen Einzelstudien, gepoolten Analysen und Metaanalysen zusammenzustellen, in Exzessrisiken zu transformieren und ohne scheinexakte Gewichtung zu dokumentieren, um dann einen Abschlag wegen plausibler Risikoüberschätzung heranzuziehen, der wiederum an der Studie von Sogl et al. (2012) orientiert ist.

Auf dieser Weise wird ein POD in Ermangelung geeigneter Einzelstudien oder Metaanalysen ermittelt.

Tabelle 27: Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei diversen Studien zu Quarz, möglicherweise ohne (ausreichende) Kontrolle um Störfaktoren

Studie	Exposition nach Umrechnung auf 40 Jahre (Durchschnitt)	Kalkuliertes Exzessrisiko (Annahme: 6,7% Risiko bei Bezugspopulation)	Kommentar (ohne Korrektur um Störgrößen; jedoch teilweise unvollständige Korrektur vorgenommen)
Brüske-Hohlfeld et al., 2000	>125 µg/m ³	6,1%	Gepoolte Fall-Kontroll-Studie; Unsicher wegen Expert judgement-Einfluss
Finkelstein et al., 2000	100 µg/m ³	3,4%	Metaanalyse; Problematische Auswahl von Studien mit relevanten Schwächen; z.B. Radon-confounding; Unterstellung von linearer-Dosis-Wirkungsbeziehung
Steenland et al., 2001	150 µg/m ³	0,67- 1,9%	Gepoolte Analyse; Bewertung von Heterogenität strittig; Modellierung und Confounding ebenfalls als kritisch bewertet; Unsicherheiten in Expositionsabschätzung
Checkoway et al., 1997	125 µg/m ³	4,5%	Kohortenstudie; Mangelhafte Adjustierung um Rauchverhalten
Hughes et al. (2001)	200 µg/m ³	6,9%	Unsicherheiten in Expositionsabschätzung
Sogl et al. (2012)	125 µg/m ³	2,3%	Kohortenstudie; Qualifizierte Expositionsabschätzung; Unsicherheiten bei Berücksichtigung des Rauchens
Ergebnis	125 µg/m³	2,3%	Orientiert an den Daten von Sogl et al. <u>ohne</u> Adjustierung

Wir gehen entsprechend im Folgenden von einem Exzessrisiko von 2,3% bei 125 µg/m³ (durchschnittlicher Arbeitslebenszeitexposition) aus, wobei dieser Wert zunächst ohne Adjustierung um Störgrößen herangezogen wurde.

Die folgende Tabelle 28 zeigt für die Arbeit von Sogl et al. einige Auswahlwerte, die dort angegebenen relativen Risiken und die errechneten Exzessrisiken (ohne und mit Adjustierung):

Tabelle 28: Einfluss der Adjustierung auf die Höhe des Risikos in der Studie von Sogl et al. (2012)

kS-Konzentration in mg/m ³ -Jahren als Mittelwert	Entspricht bei 40 Jahren Exposition (durchschnittlich)	RR 95% CI (ohne Adjustierung)	RR 95% CI (mit Adjustierung für Radon, Arsen und Effektmodifikationen)	Exzessrisiko bei 6,7% Hintergrundrisiko bei Bezugs Kollektiv	Anmerkungen
14	350 µg/m ³	2,45 (1,98-2,92)	1,14 (0,87-1,4)	9,7% (ohne Adjustierung); 0,94% mit Adjustierung; → Faktor ca. 10	Aus Tabelle 2 in Sogl et al.,
5	125 µg/m ³	1,34 (1,20-1,47)	1,04 (0,8-1,29)	2,3% (ohne Adjustierung); 0,27% mit Adjustierung → Faktor ca. 10	Aus Tabelle 3 in Sogl et al.; willkürlich bei 50 Jahren erreichtem Lebensalter ausgewählt

Würden die nicht adjustierten Werte herangezogen, würde sich demnach auf Basis der Daten von Sogl et al. z.B. eine Konzentration von 125 µg/m³ (Durchschnitt aus 5 mg/m³-Jahren) als POD anbieten mit einem zugeordneten Risiko von 2,3% Exzessrisiko bei Annahme eines Bezugsrisikos von 6,7% als Lungenkrebsrisiko bei der nichtexponierten Bevölkerung (siehe oben). Es ist schwer, eine geeignete Risikohöhe zuzuordnen, nachdem eine Korrektur um die Störgrößen vorgenommen wurde, da dann – je nach Modellierung – nichtsignifikante Risikoerhöhungen oder sogar Risikoreduzierungen gegenüber der Referenzgruppe auftraten. Wir haben daher zur ungefähren Beschreibung des Ausmaßes der vollen Adjustierung überprüft, ob ein Faktor 10 diese Reduzierung etwa angemessen widerspiegelt. Dies scheint der Fall, wobei die Reduzierung bis zu einem Faktor ∞ ansteigt, wenn tatsächlich bei einer Exposition um 125 µg/m³ bereits eine Schwelle für Lungenkrebs unterschritten wäre. Verwendet man einen höheren POD bei durchschnittlich 350 µg/m³ (Durchschnitt aus 14 mg/m³-Jahren; vgl. Tabelle 28), dann würde sich ein Faktor 10 (von 9,7 % Exzessrisiko auf 0,94% Exzessrisiko) durch die Adjustierung rechtfertigen lassen. Wir würden uns dann jedoch bereits bei recht hohen Konzentrationen befinden, die möglicherweise für einen POD weniger aussagekräftig sind. Die Reduktion um den Faktor ca. 10 im Exzessrisiko lässt sich auch aus Abbildung 4A im Vergleich zu Abbildung 4B erkennen. Es ist jedoch zu beachten, dass hier zunächst unterstellt wurde, dass keinerlei Überadjustierung durch die Berücksichtigung der Radonexposition erfolgte. Geht man davon aus, dass hier möglicherweise eine geringere Adjustierung erforderlich wäre (stärkerer Einfluss der kS-

Exposition auf das Lungenkrebsgeschehen mit geringerem Einfluss von Radon), dann ließe sich auch ein Korrekturfaktor < 10 über die Adjustierung rechtfertigen. Als geringere Korrektur (und somit vorsichtigerer Ansatz) wird deshalb im Folgenden auch eine Adjustierung um nur einen Faktor 5 vorgesehen (eine wissenschaftlich besser fundierte Eingrenzung für diesen Korrekturfaktor ist nicht möglich).

Schlussfolgerung zum Krebsrisiko:

Auf Basis der bei der Studie von Sogl et al. (2012) zu berücksichtigenden Störgrößen ist eine Adjustierung des resultierenden Exzessrisikos um den Faktor 5 – 10 zu begründen. Unterstellt man ein Exzessrisiko für Lungenkrebs bei beruflicher Exposition über die Arbeitslebenszeit gegenüber alveolengängigem kS von 2,3% bei $125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ohne Adjustierung (orientiert an der Studie von Sogl et al. (2012), und in grober Übereinstimmung zu einer Vielzahl vorliegender weiterer Untersuchungen), ergibt sich nach entsprechender Adjustierung um den Faktor 5-10 ein POD von

$125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit assoziiertem Risiko von 0,23 bis 0,46%.

Ableitung bei Annahme einer schwellenartigen Wirkung der pulmonalen Kanzerogenität

Für die kanzerogene Wirkung wird ein über Entzündungsprozesse vermitteltes Wirkprinzip insgesamt als am wahrscheinlichsten erachtet. Es wurde von einer schwellenartigen Wirkung der pulmonalen Kanzerogenität ausgegangen.

In der Studie von Sogl et al. (2012) wurde nach voller Adjustierung unterhalb von $10 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahren}$ keine signifikante Erhöhung der Lungenkrebsinzidenzen festgestellt. Dieser Wert entspricht einer durchschnittlichen Arbeitsplatzbelastung von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Die chronifizierte Entzündung im Atemtrakt steht bei der Werteableitung ursächlich im Vordergrund. Lungenkrebs, Silikose und COPD sind als Folgeerkrankungen zu berücksichtigen. In der Studie von Sogl et al. (2012) befindet sich eine Knickstelle bei ca. $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (durchschnittliche Arbeitslebenszeitexposition). Dieser Wert kann nicht als Grenze NOAEL-LOAEL für Entzündung angesehen werden. Zum einen liegt der LOAEL für die Silikose bei $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und damit unter diesem Wert. Auch für die über Entzündungsprozesse vermittelte COPD ergäben sich niedrigere Werte. Mit hoch wirkstarkem Quarz DQ12 ergab sich aus dem Tierversuch ein sehr niedriger AGW-analoger Wert für Entzündung von $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Entzündungseffekte in der Lunge sind damit unterhalb $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu erwarten, und damit auch ein Krebsrisiko. Es ist zu vermuten, dass schwächere Entzündungen bereits zu adversen Effekten führen, dass jedoch zusätzliche Proliferation und/oder irreversible Chronifizierung der Entzündungen erforderlich sind, um zu Lungenkrebs zu führen.

Derzeit ist der Mechanismus für die Entstehung einer Silikose nach inhalativer Exposition gegenüber Quarz bei Menschen und Tieren nicht eindeutig geklärt. Es ist nicht bekannt, ob Fibrose eine Vorbedingung zur Entstehung von Tumoren ist, da für die Fibrose andere Zellen (Fibroblasten) relevant sind als für Lungentumoren (Epithelzellen). Auch die vorliegenden epidemiologischen Daten gestatten nicht die abschließende Beantwortung dieser Fragestellung. Es ist aber davon auszugehen, dass eine chronisch-entzündliche Reaktion wesentlich zur Entwicklung einer Fibrose als auch zur Entwicklung von Lungentumoren

beiträgt. In der Studie von Sogl et al. ergab sich für Nichtsilikotiker ein nur leicht erhöhtes Lungenkrebsrisiko, aber immer noch eine Risikoerhöhung. Es wird angenommen, dass das Auftreten einer Silikose als Indikator einer relevanten Entzündung einen wirkungsverstärkenden Effekt auf das Lungenkrebsgeschehen hat.

Entsprechend TRGS 910 ist für die Grenzwertableitung bei krebserzeugenden Stoffen als Startpunkt der Vorläufereffekt heranzuziehen – im Fall von Quarz liegt nahe, dass dies eine chronifizierte Entzündung ist, die schließlich zum Lungenkrebs führen kann. Es besteht allerdings derzeit keine eindeutige wissenschaftliche Erkenntnis über die genaue Höhe und Charakterisierung der quarzpartikelbedingten Schwelle für eine für die Grenzwertfestsetzung als relevant anzusehende quarzpartikelbedingte chronifizierte Entzündung.

Grundlegende Überlegungen zur Ermittlung einer Wirkschwelle sind im Leitfaden dokumentiert (TRGS 910, Anlage 3, Leitfaden Abschnitt 1.1). Ein wesentlicher Aspekt für die Bewertung ist das angenommene Wirkprinzip. Dies gilt für Bewertungen auf der Basis von Tierversuchen ebenso wie bei einer Datenbasis aus epidemiologischen Studien. Der Leitfaden sieht in Abschnitt 5.3 („Extrapolation bei angenommenen Schwellenphänomene“ lt. Absatz (1) „auf Basis ...experimenteller Daten“; kein spezifischer Verweis auf Epidemiologie) vor, dass eine Wirkschwelle bei Kanzerogenen durch eine besonders vorsichtige Ermittlung unter Berücksichtigung von Vorläufereffekten erfolgen soll. Die Wirkschwelle liegt bei einer solchen Vorgehensweise nicht direkt beim NOAEC bezüglich Kanzerogenität (Epidemiologie; 250 µg/m³) oder beim niedrigeren Silikose-NOAEC. Aus diesem Sachverhalt ergab sich vielmehr, dass die Schwelle unterhalb der Schwelle für Silikose angenommen wurde.

Liegen keine differenzierten Studienbefunde zu frühen Schädigungen vor (vgl. Leitfaden Abschnitt 5.3.(3)) wird in der Regel als Sicherheitsfaktor bei Annahme einer schwellenartigen Kanzerogenität im Leitfaden ein zusätzlicher Faktor 10 auf den NOAEC genannt. Es wird allerdings im Leitfaden darauf hingewiesen, dass in einzelnen Fällen und mit entsprechender Begründung dieser Faktor 10 nicht oder nicht in vollem Umfang erforderlich ist. Eine abschließende Festlegung der Höhe solch eines Faktors überschreitet die derzeitigen wissenschaftlichen Möglichkeiten.

Bei Quarz würde bei voller Ausschöpfung des Faktors 10 auf der Grundlage eines extrapolierten NAEC für die Silikose von 50 µg/m³ der AGW* bei 5 µg/m³ liegen. Auf der Grundlage aller verfügbaren Informationen wurde ein Bereich zwischen 10 und 25 µg/m³ als Schwellenwert für die pulmonale Kanzerogenität von alveolengängigem Quarz als möglich erachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass die Schwelle für die pulmonale Kanzerogenität nicht unter 10 µg/m³ liegt. Eine Kalkulation und Zuordnung von konkreten Krebsrisikozahlen ist aufgrund des oben erläuterten Sachverhaltes im Bereich unterhalb des AGW-analogen Wertes derzeit nicht möglich.

Unsicherheiten bei der Ableitung einer schwellenartigen Wirkung der pulmonalen Kanzerogenität

Die epidemiologische Studie von Sogl et al. (2012) ermittelt (nach Adjustierung) eine mögliche NOAEC für Kanzerogenität bei 250 µg/m³ (unterstellt und konsentiert, dass das kumulative Risiko linear auf ein durchschnittliches Risiko über 40 Jahre umgerechnet werden darf).

Allerdings gibt es anerkannte Einschränkungen in der Aussagekraft der Studie. Unter anderem werden 4 Punkte von den Autoren genannt und sind somit ohne differenzierte Entkräftung als wissenschaftlich qualifizierte Bewertung zu übernehmen:

- a) „no increase in risk in the range $< 10 \text{ mg/m}^3\text{-years}$ was found, but a small increase cannot be ruled out (Dies entspricht einem positiven Risiko bei Berücksichtigung des oberen Vertrauensbereichs statt Zentralschätzung).
- b) „It is unclear whether these results can be allied to other industrial settings than uranium mining (Die Oberflächenreaktivität von Quarzpartikeln kann sich bei anderen Arbeitsplätzen in beide Richtungen ändern).“
- c) „Owing to...the fact that radon is a stronger risk factor than silica, it cannot be ruled out that adjustment for radon including the three effect modifiers may have led to some over adjustment“ (wobei eine geringere Adjustierung ein erhöhtes Risiko bei $250 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ ergeben hätte).
- d) Hinsichtlich der Meta-Analyse von Lacasse et al. (2009), die deutlich höhere Risiken/niedrigere Expositionshöhen mit erhöhtem Risiko zeigt, wird bei Sogl et al. nur ausgesagt, dass deren Aussagekraft begrenzt sei: „Differences in quality of silica exposure assessment of the original studies and significant heterogeneity across the studies limit its interpretation“. Diese Bewertung bleibt eindeutig hinter einer Beurteilung: „in keiner Weise aussagekräftig“ zurück und stellt somit keine hinreichende (vollständige) Entkräftung dieser Risikoquantifizierung dar, sondern beinhaltet einen Verdacht, der es verbietet, die angegebene NOAEC als sicheren Schwellenwert zu interpretieren.

8.3 Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

a) Silikose

ACGIH

ACGIH (2010) begründet 2010 den Arbeitsplatzgrenzwert für kS („Silica, crystalline- α -Quartz and cristobalite“), wobei der Wert schon 2004 fixiert wurde. Dieser liegt bei $25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ und basiert auf Bewertungen zur Silikose nach ILO-Klassifizierung (1/0 oder 1/1), Veränderungen in der Lungenfunktion und Einschränkungen in der Lebensdauer und erwähnt ausdrücklich den vorlaufenden inflammatorischen Prozess, der bei der Empfehlung berücksichtigt sei. Wegen der Unsicherheiten wird grundsätzlich eine Minimierung, auch unterhalb dieses TLV-TWA empfohlen. Unter anderem wird auf eine quantitative Abschätzung von Park et al. (2002) verwiesen mit einem Risiko für Silikose von 7,5 % bei einer Arbeitsplatzkonzentration von $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$. Es handelte sich dabei um ein Kollektiv von 70 Fällen mit Silikose ($\text{ILO} \geq 1/0$) mit Cristobalitexposition (Kieselgur-Industrie). Der TLV-TWA ist somit nicht exakt abgeleitet, sondern auf der Erkenntnis, dass der alte Wert (vor 2004) von $50 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ keinen hinreichenden Schutz vor Silikose (und Lungenkrebs) bietet.

Frankreich

Von INRS (2008) wurde eine Differenzierung im Grenzwert vorgenommen mit $100 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ für Quartz und mit $50 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ für Cristobalit und für Tridymit (van Kesteren et al., 2012).

Niederlande

Nach einer neuerlichen Dokumentation des Reichsinstituts RIVM wurde 1998 der letzte Arbeitsplatzgrenzwert der Niederlande zu alveolengängigem kS aufgestellt, der auf Basis eines NOAEL für Silikose und Tuberkulose ermittelt wurde und bei $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt. Zur Kanzerogenität wird ein Schwellenwert vermutet bei einem „nichtstochastischen genotoxischen Mechanismus“ (van Kesteren et al., 2012). Der Hintergrund der Bewertung wurde angesichts des Alters dieser Ableitung nicht analysiert.

IOM

In einer neueren (Sekundär-)Bewertung durch IOM wurde auf Basis einer sozioökonomischen Analyse und der Annahme von 4061-5479 vermiedenen Lungenkrebstodesfällen eine Spanne von $50\text{-}200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Arbeitsplatzgrenzwert diskutiert (van Kesteren et al., 2012). Im uns vorliegenden Summary Report P937/99 (2011) ist nicht angegeben, welche Epidemiologie als kritische Studie interpretiert wurde.

HSE

HSE (2003) führte eine Krebsrisikobewertung für berufliche Exposition gegenüber kS durch („respirable crystalline silica“). Die Autoren werten kS als Humankanzerogen, jedoch mit relativ schwacher Wirkstärke und vermuten einen Schwellenwert für die kreberzeugende Wirkung. Die Bewertung basiert auf einem „weight of evidence“-Ansatz der besten vorliegenden epidemiologischen Studien. Dabei wird den Untersuchungen an Vermont Granitarbeitern (Costello und Graham, 1988) besondere Bedeutung zugeordnet. Auch einer Untersuchung von Koskela und Mitarbeitern (1994) wird ein erhöhtes Gewicht gegeben (Finnische Granitarbeiter). Eine Arbeit von Steenland und Sanderson (2001) wird für nur beschränkt aussagekräftig eingeordnet. Die von Mannelje et al. (2002b) erweiterte Auswertung der Bewertung von Steenland et al. (2001) wird als wichtige Basis der Bewertung eingeordnet. Für die Kohortenstudien mit interner Vergleichsgruppe (Checkoway et al., 1997; Hughes et al., 2001; Steenland und Sanderson, 2001) wird betont, dass ein Confounding unwahrscheinlich sei und dass diese Studien einen klaren Trend für ein expositionsbedingtes erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei kumulierter kS-Exposition zeigten. Zu einem Zusammenhang zwischen einer kumulierten Exposition $>1,23$ oder $>5 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ (i.e., $30\text{-}125 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Durchschnitt bei 40 Jahren Exposition) wird ausgesagt: „Little confidence can be placed on these values in view of uncertainties in the underlying exposure assessments“.

Zu einer abschließenden Aussage hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Silikose und Lungenkrebs sehen sich die Autoren nicht in der Lage. Eine hohe Variabilität in der kanzerogenen Wirkstärke beim Vergleich zwischen Cristobalit und Quarz kann aus der Sichtweise von HSE nicht bestätigt werden.

Eine abschließende quantitative Bewertung wird nicht vorgenommen. Es wird auf den alten MEL-Wert („maximum exposure limit“) von $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ verwiesen (TWA), der auf Silikose basierte.

SCOEL

SCOEL (2003) berichteten einige Krebsrisikoschätzungen für kS („Silica, crystalline, respirable dust“), die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwerts (OEL) erfolgt jedoch schließlich über eine Begrenzung des Silikoserisikos. Das Krebsrisiko wird als erhöht bezeichnet, wenn zugleich Silikose vorliegt. Allerdings wird auch deutlich gemacht, dass eine Fibrose möglicherweise kein Vorläufereffekt von Krebs sein müsse („It is not clear whether fibrosis is

a precondition for the development of tumours. Fibrosis develops in different target cells ... than do the lung tumours...It seems likely, that the chronic inflammatory process play an important role in the development of both fibrosis and lung tumours.“). SCOEL bezieht sich auf die Kohortenstudie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993), auf die Studie von Steenland und Brown (1995b), auf die Studie von Muir et al. (1989) und auf Cherry et al. (1998), die sie als sehr aussagekräftig einordnen. Sie verweisen auf die Abgrenzung über ILO $\geq 1/1$ und schlussfolgern schließlich, dass somit der OEL $< 0,05 \text{ mg/m}^3$ betragen solle. Damit würde das Krebsrisiko begrenzt und auch das Silikoserisiko werde eingeschränkt („is expected to reduce the prevalence of silicosis“). Es wird eine Abschätzung auf ein Exzessrisiko von 5 % bei $0,05 \text{ mg/m}^3$ angegeben, während das Risiko bei $20 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ nochmals deutlich niedriger eingeordnet wird ($\leq 2,5$ Promille). SCOEL weist jedoch darauf hin, dass eine Schwelle für diesen Endpunkt der Silikose nicht angegeben werden könne. Die Quantifizierung des Risikos bezieht sich dabei auf den Schweregrad der ILO 1/1-Einstufung oder darüber. Insgesamt wird geschlussfolgert: „any reduction of exposure will reduce the risk of silicosis“

Es ist zu beachten, dass somit keine Quantifizierung der Risiken durch die auch von SCOEL als Vorläufer einer Silikose erkannten Entzündungsprozesse erfolgt.

USA, Texas

Die „Texas Commission on environmental quality“ (TCEQ, 2009) führte eine Bewertung von kS („silica, crystalline forms“) durch und kommt zu einem chronischen Referenzwert von $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ auf Basis der Silikose bei beruflich Exponierten (Minenarbeitern). Es wird die Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) als Schlüsselstudie verwendet. Die BMCL01 wurde angesichts einer anderen Einschätzung des Quarzgehalts gegenüber der ursprünglichen Bewertung abgeändert in eine Konzentration von $1,143 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$. Das entspräche einer durchschnittlichen Konzentration von knapp $30 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Diese Abschätzung wurde in eine Konzentration bei kontinuierlicher Exposition von $6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ umgewandelt. Ein Gesamtextrapolationsfaktor von 3 wurde herangezogen, so dass der oben genannte Wert von $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ resultierte.

CAL-EPA

Collins et al. (2005) entwickelten einen Luftreferenzwert für die Allgemeinbevölkerung zum Schutz vor alveolengängigem kS („crystalline silica“). Dabei wurden verschiedene Studien dokumentiert, die auf Basis von Arbeitsplatzdaten eine Quantifizierung des Silikoserisikos durchgeführt hatten. Als Schlüsselstudie wurde die Arbeit von Hnizdo und Sluis-Cremer (1993) verwendet, während die Studien von Steenland und Brown (1995b) und Chen et al. (2001) sowie Churchyard et al. (2004) und Hughes et al. (1998) als stützend eingeordnet wurden. Soweit möglich wurde eine BMCL01 (Chen et al., 2001; Hnizdo und Sluis-Cremer, 1993; Steenland und Brown, 1995b) oder eine BMCL05 (Churchyard et al., 2004) abgeleitet und dann ein Intraspeziesfaktor von 3 zur Berücksichtigung empfindlicher Personengruppen herangezogen (Zielgruppe: Allgemeinbevölkerung). Es ergab sich ein chronischer Referenzwert von $3\text{-}6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Die Autoren verweisen darauf, dass kS-Konzentrationen, die keine im Röntgenbild erfassbare Silikose verursachen würden, bereits chronische Einschränkungen der Lungenfunktion, erhöhten Schleimfluss, chronische Bronchitis, Bronchiolitis und Emphyse bewirken könnten. Dem wird jedoch nur durch den genannten Extrapolationsfaktor (Intraspezies) Rechnung getragen.

Unter Vernachlässigung des Intraspeziesfaktors und nach Umrechnung auf eine intermittierende Exposition ergäbe sich danach ein etwas höherer Arbeitsplatzgrenzwert, wobei

jedoch dann der Schweregrad der ILO-Definition 1/1 für Silikose zugrunde gelegt würde. 40 Jahre Exposition werden in der Studie von Hnizdo und Sluis-Cremer mit einem zusätzlichen Silikose-Risiko von 5 % verknüpft (ACGIH, 2010). Die herangezogenen Studien wurden teilweise in späteren Bewertungen als nur fraglich oder nicht geeignet bezeichnet; teilweise wurde eine Unterschätzung der tatsächlichen Exposition vermutet.

US OSHA

Im Jahr 2013 legte die US OSHA einen Vorschlag zur Anpassung des derzeit gültigen Luftgrenzwertes (PEL, permissible exposure limit als time-weighted average) von 100 µg/m³ auf 50 µg/m³ vor (US OSHA 2013). Dieser Vorschlag befindet sich bis 27. Januar 2014 in der Phase der öffentlichen Konsultation. Neben Silikose wurden eine Reihe weiterer Endpunkte betrachtet. OSHA hat die Risiken für die Silikosemorbidity abgeschätzt auf 5-40 Fälle auf 1000 Arbeitnehmer bei einem „proposed action level“ von 25 µg/m³ und 45-jähriger Exposition.

b) Kanzerogenität

ACGIH

ACGIH (2010) diskutiert das Lungenkrebsrisiko durch Arbeitsplatzexposition gegenüber kS („Silica, crystalline- α-Quartz and cristobalite“), wobei der Wert schon 2004 fixiert wurde. Dieser liegt bei 25 µg/m³ und ist im Wesentlichen über Daten zur Silikose begründet. Allerdings solle er auch vor Krebs schützen („protect against the development of cancer“). Ein signifikantes Lungenkrebsmortalitätsrisiko wird auf Basis einer Studie von Steenland und Sanderson (2001) bei Expositionen über mehr als 65 µg/m³ abgeschätzt (OR 2,26; 95 % CI: 1,17-4,38), mit signifikantem Trend (p=0,003) gegenüber niedrigeren Expositionen.

CANADA

Das Occupational Cancer Research in Ontario workplaces¹¹ empfiehlt die Einhaltung des ACGIH-Werts von 25 µg/m³.

DFG

Die deutsche Senatskommission (Greim, 1999) lieferte zuletzt im Jahr 1999 eine Begründung bei ausgesetztem MAK-Wert und Einstufung von kS („Siliziumdioxid, kristallin, Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub, alveolengängiger Anteil“) als Kanzerogen der Stufe 1. Zur Bewertung wurden 9 Kohortenstudien aus verschiedenen Industriezweigen (3 Studien aus der Granitindustrie, 4 Studien aus der Keramikindustrie, je 1 Studie aus der Gewinnung von Diatomeenerde und aus dem Goldbergbau) als besonders bewertungsrelevant betrachtet. Bei Zusammenfassung dieser Studien ergab sich eine SMR von 1,18 (95 % C.I. 1,09-1,28). Dieser SMR wird jedoch keine Expositionshöhe zugeordnet. Bei einigen Teilkollektiven wurden wesentlich höhere Werte erreicht. Die Autoren sehen die Diagnose einer Silikose als Hinweis auf eine hohe Exposition. Dabei wurde ein höheres relatives Lungenkrebsrisiko gefunden. Es konnte keine Entscheidung getroffen werden, ob Quarz sowohl Silikose als auch Lungenkarzinome direkt verursache oder ob Quarz nur die Silikose, nicht aber direkt den Lungenkrebs verursache. Hinter der letztgenannten Alternative steht die Überlegung, dass

¹¹http://occupationalcancer.ca/wp-content/uploads/2012/04/OEL-Report_FINAL-FOR-OCRC-WEBSITE.pdf

durch die Beeinträchtigung der Lungenclearance andere Schadstoffe leichter zu Lungenkrebs führen könnten. Es wird überlegt, ob die biologische Aktivität von kS von den Modifikationen (z.B. DQ-12 Quarz vs. Min-U-Sil-Quarz) abhängen könnte. Mechanistisch wird bereits darauf verwiesen, dass reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies zur indirekten gentoxischen Wirkung führen könnten oder diese durch die Aktivierung der aleolären Makrophagen induziert werden könne. Nach Dokumentation der DFG-Bewertung in einer internationalen Version aus dem Jahr 2000 wird von der MAK-Kommission ein NOAEL von $< 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für kS abgeschätzt (SCOEL, 2003).

USA, Texas

Die „Texas Commission on environmental quality“ (TCEQ, 2009) führte eine Bewertung von kS („silica, crystalline forms“) durch und kommt zu einem chronischen Referenzwert von $0,27 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf Basis der Lungenkrebsgenität bei beruflich Exponierten.

US OSHA

Im Jahr 2013 legte die US OSHA einen Vorschlag zur Anpassung des derzeit gültigen Luftgrenzwertes (PEL, permissible exposure limit als time-weighted average) von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vor (US OSHA 2013). Dieser Vorschlag befindet sich bis 27. Januar 2014 in der Phase der öffentlichen Konsultation. Neben Lungenkrebs wurden eine Reihe weiterer Endpunkte betrachtet. OSHA hat die Risiken für die Silikosemorbidity abgeschätzt auf 5-40 Fälle auf 1000 Arbeitnehmer bei einem „proposed action level“ von $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und 45-jähriger Exposition. Die Risikoabschätzung wurde vorgenommen auf der Basis von Steenland et al. (2001), Rice et al. (2001), Attfield und Costello (2004), Hughes et al. (2001) und Miller und MacCalman (2009). Das abgeschätzte Lungenkrebsrisiko liegt im Bereich von 6 bis 26 Todesfällen auf 1000 Personen bei dem vorgeschlagenen PEL von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

8.4 Schlussfolgerung

Silikose

Als Startpunkt (LOAEC) wurde auf der Basis der Studie von Mundt et al. (2011) ein Wert von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Silikose herangezogen¹². Dies war Konsens¹³. Aus Verwendung eines Extrapolationsfaktors von 3 resultiert ein AGW-analoger Wert von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (s.u.).

Zur Adversität des Befundes Silikose ILO 1/1

Bei der Bewertung für die Silikose wurde auf das etablierte Kategorisierungssystem der International Labour Organization (ILO) zurückgegriffen. Eine Silikose ist als eindeutig anzusehen, wenn die Kategorie ILO 1/1 oder höher im Röntgenthoraxbild nachweisbar wird. Eine Silikose dieser Ausprägung kann als Versicherungsfall im Sinne der Berufskrankheitenverordnung anerkannt werden. Allerdings besteht zwischen radiologischem Bild und Beschwerdebild keine strenge Korrelation. Bei allen röntgenologischen Graden der Silikose ist wesentlich häufiger mit Lungenfunktionsstörungen nach Quarzexposition zu

¹² Es wird in einem Schreiben an den AGS auf die Publikation von Morfeld et al. (2013) hingewiesen, bei der es sich um eine weitere und aus Sicht des Kommentars die zentrale Analyse der Daten von Mundt et al. 2011 handelt.

¹³ Unsicherheiten bezüglich des LOAECs ergeben sich aus der Studie von Liu et al. (2013).

rechnen (Baur et al., 2008). Es wird auf die Publikation von Hnizdo et al. von 1993 hingewiesen, nach der bei Verwendung des ILO-Kriteriums 1/1 die Sensitivität befunderabhängig zwischen 0,24 und 0,39, die Spezifität zwischen 0,97 und 0,99 lag (Baur et al., 2008).

Zur Verwendung des Faktors 3 zur Extrapolation einer LOAEC auf die NOAEC

Nach AGW-Methodik ist eine Extrapolation (mit einem Faktor 3 oder in anderer Höhe) auf Basis des LOAEL üblicherweise nicht vorgesehen. Der Faktor 3 wurde in der Vergangenheit jedoch bei einigen AGW-Ableitungen für die Extrapolation LOAEL auf NOAEL bereits verwendet. Für die Abschätzung der Silikose-NAEC aus dem angenommenen LOAEC bei $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kann demnach ein Faktor 3 verwendet werden, wenn nicht eine gute Datenlage dagegen spricht. Stoffspezifisches Wissen könnte, sofern vorhanden, auch für eine Veränderung des Extrapolationsfaktors von der LOAEC auf die NOAEC sprechen.

Als Argumente zur Verringerung des Faktors von 3 könnten angeführt werden:

- Es gibt einzelne Studien und Modellierungen, die für einen höheren LOAEC als $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sprechen. Daraus ergäbe sich mit einem Faktor 3 eine höhere NOAEC bei anderer Basis. Dies würde beim gewählten LOAEC von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ einem Faktor < 3 gleichkommen.

- Ein Extrapolationsfaktor von LOAEC auf NAEC < 3 könnte durch Beleg einer sehr steilen Dosis-/Wirkungsbeziehung erfolgen. Dies ist aber derzeit nicht belegt.

Als Argumente zur Beibehaltung/Vergrößerung des Faktors von 3 könnte angeführt werden:

- Es gibt einige Hinweise, die auf einen niedrigeren LOAEC von $< 150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Silikose hindeuten. Es liegen z.B. Hinweise auf erhöhte Mortalitätsraten durch Silikose bei dieser oder leicht geringerer Exposition vor.

- Bei der röntgenologischen Feststellung von Silikose können Fälle unerkant bleiben (s.o.), so dass auch bei negativem Röntgenbefund noch Silikose vorliegen beziehungsweise auftreten kann. Der LOAEC von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ basiert auf röntgenologischen Daten.

Die stoffspezifischen Erkenntnisse erlauben aus mehrheitlicher Sicht bei Quarz keine Reduzierung des Extrapolationsfaktors LOAEC/NAEC von 3, da die Argumente weder überwiegend noch gravierend noch einheitlich zugunsten einer steilen Beziehung von LOAEC zu NOAEC sprechen. Nur wenn die Hinweise, die für eine Reduzierung des Faktors (von 3 auf 2 oder 1) sprechen, deutlich mehr Gewicht hätten als die Fakten zur Aufrechterhaltung dieses Faktors, könnte hier eine Reduktion begründet werden.

Alternative Sichtweise 1

Der Wert von $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt vermutlich nahe beim LOAEC. Daher wird ein AGW-analoger Wert von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als angemessen angesehen.

Alternative Sichtweise 2

Der Wert von 150 µg/m³ liegt vermutlich nahe beim LOAEC. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Drittel dieses Wertes (50 µg/m³) auch sicher vor der Silikose zugrunde liegenden Entzündung schützt.

Lungenkrebs

Für die kanzerogene Wirkung wird ein über Entzündungsprozesse vermitteltes Wirkprinzip insgesamt als am wahrscheinlichsten erachtet. Es wurde von einer schwellenartigen Wirkung der pulmonalen Kanzerogenität ausgegangen.

Die chronifizierte Entzündung im Atemtrakt steht bei der Werteableitung ursächlich im Vordergrund. Lungenkrebs, Silikose und COPD sind als Folgeerkrankungen einer chronifizierten Entzündung zu berücksichtigen. In der Studie von Sogl et al. (2012) befindet sich eine Knickstelle bei ca. 250 µg/m³ (durchschnittliche Arbeitslebenszeitexposition¹⁴; keine signifikante Erhöhung der Lungenkrebsrisiken). Dieser Wert kann jedoch nicht als „Schwelle“ (Grenze NOAEC-LOAEC) für Entzündung als zu betrachtendem relevanten Vorläufereffekt für Lungenkrebs angesehen werden. So liegt zum Beispiel der LOAEC für die Silikose bei 150 µg/m³ und damit unter diesem Wert. Entzündungseffekte in der Lunge sind damit unterhalb 250 µg/m³ zu erwarten, und aufgrund des angenommenen Wirkprinzips ist damit auch ein Krebsrisiko unterhalb 250 µg/m³ wahrscheinlich. Es ist zu vermuten, dass schwächere Entzündungen zwar bereits zu adversen Effekten (auf die Lungengesundheit) führen, dass jedoch zusätzliche Proliferation und/oder irreversible Chronifizierung der Entzündungen erforderlich sind, um zu Lungenkrebs zu führen. Bei der Bewertung der Krebsrisiken ist zu berücksichtigen, dass die Hintergrundraten an Lungenkrebs in der Bevölkerung bei etwa 5-7 % liegen. Quarzbedingte zusätzliche Tumoren lassen sich daher erst bei häufigerem Auftreten statistisch sicher nachweisen.

Derzeit ist der Mechanismus für die Entstehung einer Silikose und von quarzbedingten Tumoren nach inhalativer Exposition gegenüber Quarz bei Menschen und Tieren nicht eindeutig geklärt. Es gibt keine Hinweise, dass Fibrose eine Vorbedingung zur Entstehung von Tumoren ist. Für die Fibrose sind andere Zellen (Fibroblasten) relevant sind als für Lungentumoren (Epithelzellen). Auch die vorliegenden epidemiologischen Daten gestatten nicht die abschließende Beantwortung dieser Fragestellung. Es ist aber davon auszugehen, dass eine chronisch-entzündliche Reaktion wesentlich zur Entwicklung einer Fibrose (Silikose) als auch zur Entwicklung von Lungentumoren beiträgt. Es wird angenommen, dass das Auftreten einer Silikose mit dem Vorhandensein einer relevanten chronischen Entzündung einhergeht und dass diese Entzündung einen ursächlichen und wirkungsverstärkenden Effekt für das Lungenkrebsgeschehen darstellt.

Entsprechend TRGS 910 ist für die Grenzwertableitung bei krebserzeugenden Stoffen als Startpunkt der relevante Vorläufereffekt heranzuziehen – im Fall von Quarz liegt nahe, dass dies eine chronifizierte Entzündung ist, die schließlich zum Lungenkrebs führen kann. Es besteht allerdings derzeit keine eindeutige wissenschaftliche Erkenntnis über die genaue Höhe

¹⁴ In einem Schreiben an den AGS wird eine indirekte Schwellenwertschätzung durch Auswertung der kumulierten Exposition als Grund für eine tendenzielle Unterschätzung der Konzentrationsschwelle interpretiert und auf die Auswertung der Daten von Morfeld et al. 2013 hingewiesen.

und Charakterisierung der Schwelle für eine für die Grenzwertfestsetzung als relevant anzusehende quarzpartikelbedingte chronifizierte Entzündung (s.o.).

Grundlegende Überlegungen zur Ermittlung einer Wirkschwelle für eine krebserzeugende Wirkung sind im Leitfaden dokumentiert (TRGS 910, Anlage 3, Leitfaden Abschnitt 1.1). Ein wesentlicher Aspekt für die Bewertung ist das angenommene Wirkprinzip. Dies gilt für Bewertungen auf der Basis von Tierversuchen ebenso wie bei einer Datenbasis aus epidemiologischen Studien. Der Leitfaden sieht in Abschnitt 5.3 („Extrapolation bei angenommenen Schwellenphänomen“ lt. Absatz (1) „auf Basis ...experimenteller Daten“; kein spezifischer Verweis auf Epidemiologie) vor, dass eine Wirkschwelle bei Kanzerogenen durch eine besonders vorsichtige Ermittlung unter Berücksichtigung von Vorläufereffekten erfolgen soll. Die Wirkschwelle liegt bei einer solchen Vorgehensweise nicht direkt auf der Grenze NOAEC/LOAEC bezüglich Kanzerogenität (NOAEC Epidemiologie; 250 µg/m³) oder beim niedrigeren Silikose-NOAEC. Aus diesem Sachverhalt ergab sich vielmehr, dass die Schwelle unterhalb der Schwelle für Silikose angenommen werden muss (Mehrheitsmeinung).

Liegen keine differenzierten Studienbefunde zu frühen Schädigungen vor (vgl. Leitfaden Abschnitt 5.3.(3)) wird in der Regel als Sicherheitsfaktor bei Annahme einer schwellenartigen Kanzerogenität im Leitfaden ein zusätzlicher Faktor 10 auf den NOAEC genannt. Als Ausgangspunkt wird dazu der Vorläufereffekt, der den Krebs verursacht, herangezogen. Dies hat das Ziel, sicherzustellen, dass diese schwerwiegende Erkrankung sicher verhindert wird. Vorläufereffekt ist hier eine chronifizierte Entzündung. Es wird allerdings im Leitfaden darauf hingewiesen, dass in einzelnen Fällen und mit entsprechender Begründung dieser Faktor 10 nicht oder nicht in vollem Umfang erforderlich ist. Eine abschließende Festlegung der Höhe solch eines Faktors überschreitet die derzeitigen wissenschaftlichen Möglichkeiten.

Mögliche Umsetzung

Es liegen keine Daten vor, aus denen ein NOAEC für eine chronifizierte Entzündung von Quarz abgeleitet werden kann. Daher wurde der NOAEC für Silikose (ILO 1/1) als Surrogat für Entzündung herangezogen. Bei Quarz würde bei voller Ausschöpfung des Faktors ¹⁵ 10 auf der Grundlage eines extrapolierten NAEC für die Silikose von 50 µg/m³ der AGW* bei 5 µg/m³ liegen. Auf der Grundlage aller verfügbaren Informationen und Unsicherheiten wird **ein Bereich zwischen 10 und 25 µg/m³ als Schwellenwert für die pulmonale Kanzerogenität** von alveolengängigem Quarz jedoch mehrheitlich als möglich erachtet).

Es wird davon ausgegangen, dass die Schwelle für die pulmonale Kanzerogenität nicht unter 10 µg/m³ liegt. Der Bereich von 10-50 µg/m³ kann daher in Analogie zum Ampelmodell des Risikokonzeptes als Bereich mittleren Risikos (TRGS 910, „Gelbbereich“) angesehen werden. Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ist der Bereich unterhalb von 10 µg/m³ in Analogie zum Ampelmodell des Risikokonzeptes als Bereich niedrigen Risikos gemäß TRGS 910 zu verstehen („Grünbereich“). Eine Kalkulation und Zuordnung von konkreten Krebsrisikozahlen ist aufgrund des oben erläuterten Sachverhaltes im Bereich unterhalb des AGW-analogen Wertes nicht möglich, da gemäß Leitfaden keine Krebsrisiken bei Schwellenkanzerogenen in der Nähe der Schwelle (d.h. bei geringfügig höheren Konzentrationen) abgeschätzt werden können.

¹⁵ Als alternative Sichtweise wird die Anwendung der Faktoren auf epidemiologische Daten abgelehnt, da im Leitfaden der TRGS 910 der entsprechende Absatz die Anwendung von Faktoren im Fall von „experimentellen Daten“ beschreibe, Es wird die Ansicht vertreten, dass Beobachtungsdaten aus epidemiologischen Studien keiner solchen Korrektur bedürfen. Vgl. auch die folgende Alternative Sichtweise 1.

Alternative Sichtweise 1

Der Wert aus der epidemiologischen Studie von Sogl et al. 2012 von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wird als Wirkschwelle interpretiert. Es wird in ausgesagt¹⁶, dass die Leitstudien zu den Endpunkten „Silikose“ und „Lungenkrebs“ (Morfeld et al. 2013, Sogl et al. 2012) unter Berücksichtigung der (direkten) Schwellenschätzungen zum Endpunkt „Silikose“ von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und einer unteren Grenze des 95%-Konfidenzintervalls von $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach Morfeld et al. 2013 sowie einer (indirekten) Schätzung für den Schwellenwert von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Lungenkrebsmortalität nach Sogl et al. 2012 die Festlegung eines AGW-analogen Wertes und des AGW* für Quarz-A-Staub von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ begründet.

Alternative Sichtweise 2

Folgende Option wird vorgeschlagen: 1.) Die Übernahme eines NOAEC für Silikose inklusive zugrundeliegender Entzündung von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als NOAEC für die kanzerogene Wirkung oder 2.) die Anwendung eines von 10 auf 5 reduzierten Faktors (aufgrund der umfangreichen Daten von über 50.000 Personen (Sogl. et al. 2012)) auf den Startpunkt von $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bezogen auf Krebs (nicht bezogen auf Vorläufereffekt Entzündung) (AGW* für Quarz-A-Staub von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

Alternative Sichtweise 3

Falls der Vorschlag zur Umsetzung nicht als möglich angesehen wird, verbleibt nur die Möglichkeit, in der TRGS 900 einen AGW* für Quarz-A-Staub auszustellen. Dieser kann dann nur darauf abgestellt sein, auch vor Lungenkrebs durch Quarz-A-Staub zu schützen. Dieser Wert muss damit im Bereich von $10\text{-}25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegen.

Unsicherheiten bei der Ableitung einer schwellenartigen Wirkung der pulmonalen Kanzerogenität

Die epidemiologische Studie von Sogl et al. (2012) ermittelt (nach Adjustierung) eine mögliche NOAEC für Kanzerogenität bei $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (unterstellt und konsentiert, dass das kumulative Risiko linear auf ein durchschnittliches Risiko über 40 Jahre umgerechnet werden darf).

Allerdings gibt es Einschränkungen in der Aussagekraft der Studie. Unter anderem werden 4 Punkte von den Autoren genannt:

- a) „no significant increase in risk in the range $< 10 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-years}$ was found, but a small increase cannot be ruled out.
- b) „It is unclear whether these results can be allied to other industrial settings than uranium mining (Die Oberflächenreaktivität von Quarzpartikeln kann sich bei anderen Arbeitsplätzen in beide Richtungen ändern).“
- c) „Owing to...the fact that radon is a stronger risk factor than silica, it cannot be ruled out that adjustment for radon including the three effect modifiers may have led to some over adjustment“.

¹⁶ Schreiben an den AGS

d) Hinsichtlich der Meta-Analyse von Lacasse et al. (2009), die deutlich höhere Risiken/niedrigere Expositionshöhen mit erhöhtem Risiko zeigt, wird bei Sogl et al. nur ausgesagt, dass deren Aussagekraft begrenzt sei: „Differences in quality of silica exposure assessment of the original studies and significant heterogeneity across the studies limit its interpretation“. Diese Daten beinhalten einen Verdacht, die angegebene NOAEC nicht als sicheren Schwellenwert zu interpretieren.

Alternative Sichtweise 1

Eine Anwendung des Risikokonzepts ist nicht möglich.

Alternative Sichtweise 2

Es wird davon ausgegangen, dass ein Drittel des LOAEC-Wertes für Silikose (ein AGW-analoger Wert von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) auch sicher vor der Silikose zu Grunde liegenden Entzündungen schützt. Aufgrund des o.a. Wirkmechanismus ist klar, dass bei einem Schutz vor Entzündung auch keine kanzerogenen Effekte zu befürchten sind. Ein AGW* von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ schützt vor der entzündlichen und damit auch vor der kanzerogenen Wirkung von Quarz.

Der AGS hat auf der Grundlage des im Begründungspapier des UAIII dargelegten Sachstandes den Wert von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Beurteilungsmaßstab beschlossen.

Anhang

Durchführung der Literaturrecherche

Als Ausgangsbasis zur umfassenden Dokumentation galt der Bericht des Workshops des Beraterkreises Toxikologie (BAuA, 2002a), sowie die Veröffentlichung von IARC (2012; Stand der Literatur 2009) zu Quarz. Um auch die neuesten Erkenntnisse in die Bewertung mit einzubeziehen wurde eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum 2008 bis 2012 in der PubMed Datenbank (NLM, 2012) durchgeführt.

Die folgende Recherche wurde durchgeführt:

- #1: (silica OR silicon dioxide OR quartz OR quarz OR 7631-86-9 OR 14808-60-7 OR cristobalite OR 14464-46-1 OR tridymite OR 15468-32-3 OR 86ripoli OR 1317-95-9) AND epidemiology
- #2: #1 AND cancer AND lung
- #3: #1 AND silicosis
- #4: (#1 AND silicosis) OR (#1 AND lung AND cancer)

Die Suche nach epidemiologischen Daten zu Quarz (und all seinen Spezifikationen) lieferte für den genannten Zeitraum 614 Treffer. Diese Trefferliste wurde weiter eingeschränkt durch die Verknüpfung zu den für die Ableitung relevanten Endpunkten Silikose und Lungenkrebs. Bezog man sich auf Lungenkrebs so ergaben sich noch 218 Treffer und für die Silikose insgesamt 58 Treffer. Die Kombination beider Endpunkte lieferte 258 Treffer, sodass davon ausgegangen wurde, dass in 18 neueren Arbeiten beide Endpunkte besprochen wurden. Die genannten 258 Suchergebnisse wurden auf Ebene der jeweiligen Kurzfassung auf Relevanz geprüft. Konnte ein Zusammenhang zwischen kS-Exposition und dem Effektmaß (OR, RR, HR, SIR, SMR, etc.) hergestellt werden oder dieser nicht mit genügender Sicherheit ausgeschlossen werden, so wurde die Originalarbeit angefordert. Arbeiten wurden als nicht relevant erachtet

- wenn Mischexpositionen vorlagen,
- wenn keine Risikoquantifizierung durchgeführt wurde
- wenn Expositionshöhen nicht gegeben waren.

Insgesamt wurden circa 105 Originalstudien, sowie gepoolte Analysen bzw. Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten ausgewertet. Die Rechercheergebnisse wurden dabei durch ältere und ggf. relevante Studien, die häufig zitiert oder als Grundlage für arbeitsrechtlich relevante Bewertungen herangezogen wurden, komplementiert.

Übersichtstabellen der kritischen Studien**a) Gepoolte Analysen und Metaanalysen (Kanzerogenität)**

Referenz	Studienart	Risikoquantifizierung	Anmerkungen (DW-Beziehung, Trend)
(Breeveld, 2011)	Meta-Analyse ; 9 Studien	Anstieg des Lungenkrebsrisikos bei kumulierter Exposition < 10 mg/m ³ -Jahren, dann Plateau oder Abfall	Keine quantitativen Daten, keine Diskussion um Berücksichtigung von Confoundern, keine Latenzzeit beachtet, ungenaue Berichterstattung
(Brüske-Hohlfeld et al., 2000)	Gepoolte Fall-Kontrollstudie; 2 Studien	OR 1,91 (95 % CI:1,39-2,63), > 5 mg/m ³ -Jahre; 6,1 % absolutes Exzessrisk bei Exposition gegenüber durchschnittlich > 125 µg/m ³	Populationsbasierte Studie, deren Aussagen erheblich von der Korrektheit von Expertenwissen abhängt; zeigt Dosis-Wirkungsbeziehung
(Finkelstein, 2000)	Meta-Analyse; 3 Studien	OR 1,51 (95 % CI:1,44-1,59) bei 5 mg/m ³ -J; 3,4 % absolutes Exzessrisk bei Expositionen gegenüber durchschnittlich 0,1 mg/m ³	Problematische Auswahl von Studien mit relevanten Schwächen, z.B. Radon-confounding, Unterstellung einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung
(Lacasse et al., 2009)	Meta-Analyse; 9 Studien	Erhöhtes Risiko bei Expositionen unter 6 mg/m ³ -Jahren (0,150 mg/m ³ Durchschnitt)	Nicht quantitativ interpretierbar, da inkorrekt in Veröffentlichung; Korrekturen nicht quantitativ; Starker Einfluss einer Einzelstudie mit abweichender Dosis-Wirkungs-Beziehung
Steenland et al., 2001)	Gepoolte Analyse; 10 Kohorten	excess lifetime risk um 1,1- 1,7 % erhöht bei durchschnittlich 150 µg/m ³ ; 0,67-1,9 % absolutes Exzessrisk	Bewertung der Heterogenität strittig; Modellierung und Confounding ebenfalls kritisch bewertet

b) Kohortenstudien (Kanzerogenität)

Referenz	Expositionsbe- reich	Risikoquantifizierung				Anmerkungen (DW-Beziehung, Trend)
		Relatives Risiko	Kumulierte Exposition bei relativem Risiko	Ø Konz. (bei 40 Jahren Exposition) [mg/m ³]	Absolutes Exzessrisiko bei Ø Konz. [%] ¹⁷	
Attfield und Costello (2004)	Vermont, USA, Granitminen			0,05	2,7 %	DW Tendenz wegen möglichem Selektionsbias von IARC (2012) kritisiert
(Bergdahl et al., 2010)	Schweden, Eisenerz- minen	RR 1,8 (95 % CI: nicht gegeben)	7 mg/m ³ - Jahre	0,175	5,36	DW Tendenz steigend
(Chen et al., 2012)	China, Metallminen und Keramik	HR 1,4 (95 % CI: nicht gegeben) %	7,5 mg/m ³ - Jahre	0,1875	2,68	HR aus Modellierung der Knickfunktion abgelesen (steigend bis ca. 7,5 mg/m ³ -J, danach abfallend); im linearen Modell HR signifikant erhöht, aber keine DW
(Cherry et al., 2013)	Stoke-on- Trent, UK, Keramik	ns ¹⁸ %		≥ 0,125		Keine DW
AGiB (2006)	Steinkohle- bergbau; Deutschland	Nur bei Silikotikern (>1/1) Lungenkrebsrisiko erhöht (hochgerechnete durchschnittliche Konzentration 160-220 µg/m ³), jedoch keine Expositionsabhängigkeit bei Silikose				Differenzierte kritische Bewertung der AGiB-Studie bei (Roller, 2008)
(Mundt et al., 2011) Zusatz: (Mundt et al., 2012)	Deutschland, Porzellan	ns		< 0,1		Keine DW
(Olsen et al., 2012)	USA, Minenarbeiten & Weiter- verarbeitung in Fabrik zur Herstellung von gefärbten Steingranula	ns		≥ 0,045		Keine DW
(Preller et al., 2010)	Niederlande, Allgemeinbev ölkerung (Exponierte	ns		0,075	3,15	Inzidenz, Positiver Trend der DW

¹⁷Absolutes zusätzliches Lebenszeitrisiko berechnet auf Basis des angenommenen Hintergrundrisikos für Lungenkrebs (ICD-10 C33,C34) von 6,7% (Basis Deutschland, 2006; siehe RKI/GEKID, 2010)

¹⁸Ns: nicht signifikant

Referenz	Expositionsbe- reich	Risikoquantifizierung				Anmerkungen (DW-Beziehung, Trend)
		Relatives Risiko	Kumulierte Exposition bei relativem Risiko	Ø Konz. (bei 40 Jahren Exposition) [mg/m ³]	Absolutes Exzessrisiko bei Ø Konz. [%] ¹⁷	
	Fälle v.a. Baugewerbe)					
Checkoway et al., 1997	CA, USA, Diatomeenerd e	RR 2,15 (95 % CI: 1,08-4,28)	> 5 mg/m ³ -J	> 0,125	7,7 ¹⁹	Positiver Trend der DW
Brown und Rushton (2005)	UK, Sandgruben	ns		≥ 0,025		Keine DW
Liu et al. (2013)	China, Metallminen und Keramik	HR 1,41 (95% CI 1,03-1,93)	1,12-≤2,91 mg/m ³ -J	≥56 µg/m ³		positive DW
(Pukkala et al., 2005)	Finnland, Allgemeinbev ölkerung	RR 1,47 (95 % CI: 0,93-2,33)		≥ 0,25	2,81	positive DW
(Rice et al., 2001)	CA, USA, Diatomeenerd e	RR 1,42 (95 % CI: 1,2- 1,7)			1,9 bei 50 µg/m ³	10 Jahre Latenzzeit eingerechnet; Exzessrisiko- angabe durch Autoren
(Sogl et al., 2012)	Deutschland, Uranminen	-		0,375	2	Zugrunde gelegte Werte aus Modell mit Knick bei 10 mg/m ³
(Westberg et al., 2012)	Schweden, Eisengießerei	RR 1,31 (95 % CI: 1,2-1,42)		< 0,05	Kein Exzess- Risiko zu erwarten	Keine DW

¹⁹ Nach Adjustierung für das Rauchen wurde in derselben Expositionsgruppe nur ein RR von 1,67 bestimmt (95% CI nicht genannt) und es ergibt sich daraus ein absolutes Exzessrisiko von 4,5%

c) Fall-Kontrollstudien und eingebettete Fall-Kontrollstudien (Kanzerogenität)

Referenz	Expositionsbereich	Risikoquantifizierung				Anmerkungen (DW-Beziehung, Trend)
		Relatives Risiko	Kumulierte Exposition bei relativem Risiko	Ø Konz. (bei 40 Jahren Exposition) [mg/m ³]	Absolutes Exzessrisiko bei Ø Konz. [%] ²⁰	
(Andersson et al., 2012)	Schweden, Eisengießerei; eingebettete Fall-Kontrollstudie: 52 Fälle, 260 Kontrollen	-	7 mg/m ³ -Jahre	< 0,05	Kein Exzess-Risiko zu erwarten	Keine DW
(Cassidy et al., 2007)	Europa (hauptsächlich Zentral- und Ost-Europa und Großbritannien, Multizentrumsstudie), Allgemeinbevölkerung, 2852 Fälle, 3104 Kontrollen	OR 2,08 (95 % CI: 1,49-2,9)		0,1 (1-Jahres-mittelwert)	7,24	DW- steigend Abweichende Expositionshöhen im Vergleich zu anderen Arbeiten mit ähnlichen Tätigkeitsfeldern („dusty trades“)
(Chen et al., 2007)	China, Metallminen und Keramik; eingebettete Fall-Kontrollstudie 511 Fälle, 1876 Kontrollen	OR nicht signifikant		< 1,8	Kein Exzess-Risiko zu erwarten	Keine DW
(Rice et al., 2011)	Studie I: China, Metallminen und Keramik; eingebettete Fall-Kontrollstudie: 316 Fälle, 1352 Kontrollen			Expositionsbereich: Darstellung in nicht verwertbarer Einheit		keine klaren Hinweise auf eine DW
(Vacek et al., 2011)	Vermont, USA, Granitminen; 356 Lungenkrebsfälle, 941 Kontrollen			> 0,1		keine DW
McDonald et al., (2005)	USA, Sand-industrie; 105 Lungenkrebsfälle, 188 Kontrollen	OR 2,36 (95 % CI: 1,0-5,59)		0,4557 (Median) ²	9,1 %	DW- steigend
Hughes et al., (2001)	USA, Sand-industrie; 90 Lungenkrebsfälle, 160 Kontrollen	OR 2,03 (95 % CI: nicht gegeben)		0,2 (Median)	6,9 %	

1: Annahme aus Meta-Analyse von 45 Jahren Exposition

2: In Originalpublikation gegeben, bei mittlerer Beschäftigungsdauer von 20,4 Jahren

²⁰Absolutes zusätzliches Lebenszeitrisko berechnet auf Basis des angenommenen Hintergrundrisikos für Lungenkrebs (ICD-10 C33,C34) von 6,7% (Basis Deutschland, 2006; siehe RKI/GEKID, 2010)

d) Studien zur Silikose

Studien zur quantitativen Bewertung des Silikoserisikos		
Studie	Assoziiertes Exzessrisiko (als Durchschnittswert bei 40 Jahren Exposition)	Zusammenfassende Bewertung der Studie
Silikoseerkrankungen		
Hnizdo und Sluis-Cremer (1993)	30 µg/m ³ 1 % BMR (BMCL ₀₁)	Unsicherheiten in Expositionsabschätzung historische Exposition; keine Adjustierung des Rauchverhaltens; Expositionsermittlung jedoch als relativ schlüssig eingeordnet (BIA, 2003); Quantifizierung nach Collins et al. (2005)
Chen et al. (2001)	55 µg/m ³ 1 % BMR (BMCL ₀₁)	Personenjahre vermutlich nicht korrekt quantifiziert; daher wenig belastbar; keine Adjustierung des Rauchverhaltens; Quantifizierung nach Collins et al. (2005)
Buchanan et al. (2003)	100 µg/m ³ 1 %	Hinweise auf Unterschätzung der Exposition; jedoch Basis ILO 2/1+ (anderer Schweregrad, daher auch Unterschätzung des Risikos); ; keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Churchyard et al. (2004)	35 µg/m ³ 5 % BMR (BMCL ₀₅)	Unterstellung konstanter Exposition auch historisch (nicht angemessen); Quantifizierung nach Collins et al. (2005); keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Hughes et al. (1998)	LOAEL ≥ 75 µg/m ³	Auswertung des niedriger exponierten Teilkollektivs, das aktueller Expositionssituation näher kommt
Liu et al. (2013)	Unter 56 µg/m ³ erhöht	Qualifizierte Expositionserfassung; Rauchverhalten berücksichtigt; große Kohortenstudie; insgesamt 5297 Fälle an Silikose, keine Fälle an Silikose in der Kontrolle
Rego et al. (2008)	Bei ca. 200 µg/m ³ hochsignifikant erhöht OR = 10,16 (95 % CI: 3,3-31)	Keine Berücksichtigung einer Latenzzeit; mögliche Risikounterschätzung bei zurückliegender Exposition; Querschnittsstudie; keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Park und Chen (2012)	Bei ca. 250 µg/m ³ hochsignifikant erhöht (16 % Exzessrisk/Jahr-kumulierte Exposition)	Hinweise darauf, dass Personenjahre nicht korrekt ermittelt wurden; keine Adjustierung des Rauchverhaltens
Mundt et al. (2011)	Bei 150 µg/m ³ erhöht, keine Quantifizierung	Qualifizierte Expositionserfassung und Zuordnung zu Expositionsgruppen, jedoch bei kleiner Fallzahl im Bereich < 3 mg/m ³ -Jahre dort keine qualifizierte Risikozuordnung möglich; Rauchverhalten diskutiert, jedoch nicht quantitativ adjustiert
Morfeld et al., (2013)	Modellierung nicht belastbar	Fallzahlen (n=40 Silikotiker) zu gering (geringe power), healthy worker effect: frühere und

		aktuelle Fälle bei Beginn follow-up ausgeschlossen, daher Schwelle zu hoch geschätzt, Auftreten von Fällen unterhalb abgeleiteter Schwelle (Möhner et al., 2014 a,b)
Sun et al. (2011)	bei 100 µg/m ³ ca. 1,5 Promille im Vergleich zu Referenzgruppe	Qualifizierte Expositionserfassung; Rauchverhalten berücksichtigt; Relevanz von Konzentrationshöhe gegenüber kumulierter Exposition gezeigt; Unklare Bewertung der Häufigkeit der Silikose bei Referenzgruppe
Taeger et al. 2012	ab 38 µg/m ³ signifikant erhöht	Qualifizierte Expositionserfassung; 55 Fälle an Silikose, mögliche Unterschätzung des Risikos
Rice et al. (2011)	Quantifizierung nicht vergleichbar (OR für Partikelkonzentration gegeben)	Exposition differenziert nach bewerteten Durchschnitt und kumuliert; Bestätigung des signifikanten Risiko, jedoch keine quantitative Zuordnung möglich
Mortalitätsstudien Silikose		
Steenland und Brown (1995)	Bei 15 µg/m ³ weniger als 1 % Exzess-Mortalitätsrisiko	Erhebliche Unsicherheit der Expositionsabschätzung; keine radiologische Dokumentation des Schweregrades; Keine Kontrolle zum Rauchen
Mannetje et al. (2001)	50 µg/m ³ 6 Promille Exzessmortalitätsrisiko	Heterogene Verbindungen (auch Kieselgur); Keine Kontrolle zum Rauchen; keine radiologische Dokumentation des Schweregrades
Morfeld , 2005	SMR 1,28 (95 % CI: 1,15-1,43) bei Ø 230 µg/m ³	Keine Zuordnung der SMR zu eingengten Expositionsintervallen
Hedlund et al., (2008)	75 µg/m ³ Mortalitätsrisiko erhöht (wegen Expositionsunsicherheit nicht abschließend quantifiziert)	Differenzierte Expositionserfassung mit Sensitivitätsanalyse bei unsicherer historischer Exposition; keine Adjustierung mit Rauchverhalten
Vacek et al., (2011)	Bei 100 µg/m ³ Mortalitätsrisiko erhöht	Sehr unsichere Expositionserfassung; ebenfalls alternative Abschätzungen; Hinweise auf Einfluss des Rauchverhaltens

Tabellarische Übersicht der verwendeten Originalstudien aus den gepoolten Analysen und Meta-Analysen

Gepoolte Analyse/ Meta-Analyse	(Breeveld, 2011)	(Brüske- Hohlfeld et al., 2000)	(Erren et al., 2009)	(Finkelstein, 2000)	(Lacasse et al., 2009)	(Steenland et al., 2001)
Verwendete Studien						
(Amandus und Costello, 1991)			x (KS) ¹			
(Amandus et al., 1991)			x (KS)			
(Armstrong et al., 1979)			x (KS) ¹			
(Bergdahl et al., 2010)	x					
(Berry et al., 2004)			x (KS)			
(Brown und Rushton, 2005b)	x				x	
(Brüske-Hohlfeld et al., 2000)	x				x	
(Carta et al., 2001)			x (KS)			
(Cassidy et al., 2007)	x					
(Chan et al., 2000)			x (KS)			
(Checkoway et al., 1997)				x	x	x (US diatomaceous, nonmine)
(Checkoway et al., 1999)			x (KS) ¹			
(Chen et al., 1992)			x (KS)			x (China: Keramik nonmine; tin mine; tungsten mine)
(Chia et al., 1991)			x (SIR)			
(Cocco et al., 1990)			x (FKS)			
(Cocco et al., 2001)	x		x (FKS)		x	
(Costello und Graham, 1988)						x (US granite, nonmine)
(de Klerk und Musk, 1998)			x (KS)			x (AUstralia, goldmine)
(Dong et al., 1995)			x (KS) ²			
(Finkelstein et al., 1987)			x (KS)			
(Finkelstein, 1998)			x (FKS) ¹			
(Forastiere et al., 1989)			x (MOR)			
(Goldsmith et al., 1995)			x (KS)			
(Hnizdo und Sluis-Cremer, 1991)				x		
(Hnizdo et al., 1997)			x (FKS)	x		x (SA, goldmine)
(Infante-Rivard et al., 1989)			x (KS)			
(Jöckel et al., 1995)		x				

(Jöckel et al., 1998)		x				
(Koskela et al., 1994)						x (FL granite, nonmine)
(Lagorio et al., 1990)			x (FKS) ²			
(Mastrangelo et al., 1988)			x (FKS) ²			
(McDonald et al., 2005)	x				x	
(Mehnert et al., 1990)			x (KS) ¹			
(Meijers et al., 1996)			x (KS) ¹			
(Neuberger et al., 1986)			x (KS)			
(Ng et al., 1990)			x (KS)			
(Oksa et al., 1997)			x (SIR)			
(Partanen et al., 1994)			x (SIR)			
(Pukkala et al., 2005)					x	
(Puntoni et al., 1988)			x (KS) ¹			
(Schüler und Rüttner, 1986)			x (MOR)			
(Sherson et al., 1991)			x (SIR) ¹			
(Starzynski et al., 1996)			x (KS)			
(Steenland und Beaumont, 1986)			x (FKS)			
(Steenland und Brown, 1995a)						x (US goldmine)
(Steenland und Sanderson, 2001)					x	x (US industrial sand, nonmine)
(Torning et al., 1990)			x (KS)			
(Tsuda et al., 2002)			x (FKS)			
(Ulm et al., 1999)	x				x	
(Ulm et al., 2004)			x (KS)			
(Vacek et al., 2011)	x					
(Wang et al., 1996)			x (KS)			
(Westberg und Bellander, 2003)	x				x	
(Westerholm et al., 1986)			x (KS)			
(Wichmann et al., 1998)		x				
(Zambon et al., 1987)			x (KS)			

KS: Kohortenstudie; FKS: (eingebettete) Fall-Kontrollstudie; SIR: „standardized incidence ratios“; MOR: „mortality odds ratio“

1: 8 Studien (ohne Adjustierung für das Rauchen) die für die Auswertung der Nicht-Silikotiker in der Meta-Analyse von Erren verwendet wurden

2: 3 Studien (mit Adjustierung für das Rauchen) die für die Auswertung der Nicht-Silikotiker in der Meta-Analyse von Erren verwendet wurden

Abkürzungsverzeichnis

CI	Konfidenzintervall (vom englischen confidence interval)
HR	Hazard Ratio
JEM	Job-Expositions-Matrix
kS	Kristallines Siliziumdioxid (als alveolengängiger Staub)
mg/m ³ -J	Einheit der kumulierten Exposition (Milligramm pro Kubikmeter-Jahre)
RR	Relatives Risiko
SMR	Standardized mortality ratio
SIR	Standardized incidence ratio

10. Literatur

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2010) Silica, Crystalline □ □-Quartz and Cristobalite. In: ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed., 2011, Cincinnati, OH, 18p

AGiB (2006) Krebsmorbidity und Krebsmortality saarländischer Steinkohlenbergleute: In Abhängigkeit von Staubexplosion und Pneumokonioseentwicklung (Phase IV) - Abschlussbericht, September 2005 Alma Mater

Ahn, Y.-S.; Kang, S.-K. (2009) Asbestos-related occupational cancers compensated under the Industrial Accident Compensation Insurance in Korea *Industrial Health*, 47, 113-122

Akgun, M.; Araz, O.; Akkurt, I.; Eroglu, A.; Alper, F.; Saglam, L.; Mirici, A.; Gorguner, M.; Nemery, B. (2008) An epidemic of silicosis among former denim sandblasters *European Respiratory Journal*, 32, 1295-1303

Amandus, H.; Costello, J. (1991) Silicosis and lung cancer in U.S. metal miners *Archives of Environmental Health*, 46, 82-89

Amandus, H.E.; Shy, C.; Wing, S.; Blair, A.; Heineman, E.F. (1991) Silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers *American Journal of Industrial Medicine*, 20, 57-70

Andersson, L. (2012) Quartz in Swedish iron foundries: exposure and cancer risk Örebro Studies in Environmental Science, 16 Örebro universitet, Akademin för naturvetenskap och teknik
<http://oru.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:468922>

Andersson, L.; Bryngelsson, I.-L.; Ngo, Y.; Ohlson, C.-G.; Westberg, H. (2012) Exposure assessment and modeling of quartz in Swedish iron foundries for a nested case-control study on lung cancer *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 9, 110-119

Armstrong, B.K.; McNulty, J.C.; Levitt, L.J.; Williams, K.A.; Hobbs, M.S. (1979) Mortality in gold and coal miners in Western Australia with special reference to lung cancer *British Journal of Industrial Medicine*, 36, 199-205

Attfield, M.D.; Costello, J. (2004) Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers *American Journal of Industrial Medicine*, 45, 129-138

Bakan, N.D.; Özkan, G.; Camsari, G.; Gür, A.; Bayram, M.; Acikmese, B.; Cetinkaya, E. (2011) Silicosis in denim sandblasters *Chest*, 140, 1300-1304

BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2002a) Quarz - Einstufung, Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Workshop vom 7./8. März 2002 in Berlin. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Tagungsbericht, Tb 131 1. Auflage. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft GmbH
<http://www.baua.de/de/Publikationen/Tagungsberichte/2000-/Tb131.html>

BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (2002b) Quarz. Einstufung, Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Workshop vom 07./08. März 2002 in Berlin. - Tagung Dortmund/Berlin/Dresden

Baur X, Heger M, Köhler D, Kranig A, Letzel S, Schultze-Werninghaus G, Tannapfel A, Teschler H, Voshaar T, Bohle MR, Erlinghagen N, Hering KG, Hofmann-Preiss K, Kraus T, Merget R, Michaely G, Neumann V, Nowak D, Ozbek I, Piasecki HJ, Staubach-Wicke N; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. [Diagnostik und Begutachtung der Berufskrankheit Nr. 4101 Quarzstaublungerkrankung (Silikose). S2-Leitlinie nach AWMF-Schema der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin. *Pneumologie*. 2008, 62(11):659-684.

Bellmann B, Muhle H, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Kilpper R, MacKenzie JC, Morrow P, Mermelstein R. Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;17(2):300-13.

Bergdahl, I.A.; Jonsson, H.; Eriksson, K.; Damber, L.; Järholm, B. (2010) Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 513-518

Berry, G.; Rogers, A.; Yeung, P. (2004) Silicosis and lung cancer: a mortality study of compensated men with silicosis in New South Wales, Australia *Occupational Medicine*, 54, 387-394

Birk, T.; Burch, M.T.; Mundt, K.A. (2003) Quality Based Critical Review (QBCR) of the Epidemiological Literature on Silica, Silicosis, Tobacco Smoking and Lung Cancer HVBG Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften Sankt Augustin

Birk, T.; Mundt, K.A.; Guldner, K.; Parsons, W.; Luippold, R.S. (2009) Mortality in the German porcelain industry 1985-2005: first results of an epidemiological cohort study *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51, 373-385

Borm PJA, Tran L (2002) From quartz hazard to quartz risk: the coal mines revisited. *Ann Occup Hyg* 46 No.1: 25-32

Borm, P.J.; Tran, L.; Donaldson, K. (2011) The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism *Critical Reviews in Toxicology*, 41, 756-770

Breeveld, A.R. (2011) Shape of the exposure response relation for crystalline silica and risk of lung cancer Brown, T. (2009) Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer - complex interactions *Occupational Medicine*, 59, 89-95

Brown, T.P.; Rushton, L. (2005a) Mortality in the UK industrial silica sand industry. 1. Assessment of exposure to respirable crystalline silica *Occupational and Environmental Medicine*, 62, 442-445

Brown, T.P.; Rushton, L. (2005b) Mortality in the UK industrial silica sand industry. 2. A retrospective cohort study *Occupational and Environmental Medicine*, 62, 446-452

Bruch J, Rehn S, Rehn B, Borm PJ, Fubini B. Variation of biological responses to different respirable

Brüske-Hohlfeld, I.; Mohner, M.; Pohlabein, H.; Ahrens, W.; Bolm-Audorff, U.; Kreienbrock, L.; Kreuzer, M.; Jahn, I.; Wichmann, H.E.; Jöckel, K.H. (2000) Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study *American Journal of Epidemiology*, 151, 384-395

Buchanan, D.; Miller, B.G.; Soutar, C.A. (2003) Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis *Occupational and Environmental Medicine*, 60, 159-164

Burns CA, Zarkower A, Ferguson FG. Murine immunological and histological changes in response to chronic silica exposure. *Environ Res.* 1980;21(2):298-307.

Carta, P.; Aru, G.; Manca, P. (2001) Mortality from lung cancer among silicotic patients in Sardinia: an update study with 10 more years of follow up *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 786-793

Cassidy, A.; t Mannelje, A.; van Tongeren, M.; Field, J.K.; Zaridze, D.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Rudnai, P.; Lissowska, J.; Fabianova, E.; Mates, D.; Bencko, V.; Foretova, L.; Janout, V.; Fevotte, J.; Fletcher, T.; Brennan, P.; Boffetta, P. (2007) Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe *Epidemiology*, 18, 36-43

Castranova V, Porter D, Millecchia L, Ma JY, Hubbs AF, Teass A. Effect of inhaled crystalline silica in a rat model: time course of pulmonary reactions. *Mol Cell Biochem.* 2002;234-235(1-2):177-84.

Chan, C.K.; Leung, C.C.; Tam, C.M.; Yu, T.S.; Wong, T.W. (2000) Lung cancer mortality among a cohort of men in a silicotic register *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42, 69-75

Checkoway, H.; Heyer, N.J.; Demers, P.A.; Breslow, N.E. (1993) Mortality among workers in the diatomaceous earth industry *British Journal of Industrial Medicine*, 50, 586-597

Checkoway, H.; Heyer, N.J.; Demers, P.A.; Gibbs, G.W. (1996) Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure *Occupational and Environmental Medicine*, 53, 645-647

Checkoway, H.; Heyer, N.J.; Seixas, N.S.; Demers, P.A. (1998) Re: "Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry" *American Journal of Epidemiology*, 148, 308-309

Checkoway, H.; Heyer, N.J.; Seixas, N.S.; Welp, E.A.E.; Demers, P.A.; Hughes, J.M.; Weill, H. (1997) Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry *American Journal of Epidemiology*, 145, 680-688

Checkoway, H.; Hughes, J.M.W.H.; Seixas, N.S.; Demers, P.A. (1999) Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers *Thorax*, 54, 56-59

Checkoway, H.; Ray, R.M.; Lundin, J.I.; Astrakianakis, G.; Seixas, N.S.; Camp, J.E.; Wernli, K.J.; Fitzgibbons, E.D.; Li, W.; Feng, Z.; Gao, D.L.; Thomas, D.B. (2011) Lung cancer and occupational exposures other than cotton dust and endotoxin among women textile workers in Shanghai, China *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 425-429

Chen, J.; McLaughlin, J.K.; Zhang, J.; Stone, B.J.; Luo, J.; Chen, R.; Dosemeci, M.; Rexing, S.H.; Wu, Z.; Hearl, F.J.; McCawley, M.A.; Blot, W.J. (1992) Mortality among dust-exposed Chinese mine and pottery workers *Journal of Occupational Medicine*, 34, 311-316

Chen, M.; Tse, L.A. (2012) Laryngeal cancer and silica dust exposure: a systematic review and meta-analysis *American Journal of Industrial Medicine*, 55, 669-676

Chen, W.; Bochmann, F.; Sun, Y. (2007) Effects of work related confounders on the association between silica exposure and lung cancer: a nested case-control study among Chinese miners and pottery workers *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80, 320-326

- Chen, W.; Liu, Y.; Wang, H.; Hnizdo, E.; Sun, Y.; Su, L.; Zhang, X.; Weng, S.; Bochmann, F.; Hearl, F.J.; Chen, J.; Wu, T. (2012) Long-term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: a cohort study *PLoS Med*, 9, e1001206
- Chen, W.; Zhuang, Z.; Attfield, M.D.; Chen, B.T.; Gao, P.; Harrison, J.C.; Fu, C.; Chen, J.Q.; Wallace, W.E. (2001) Exposure to silica and silicosis among tin miners in China: exposure-response analyses and risk assessment *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 31-37
- Cherry, N.; Harris, J.; McDonald, C.; Turner, S.; Newman Taylor, T.; Cullinan, P. (2013) Mortality in a cohort of Staffordshire pottery workers: follow-up to December 2008 *Occupational and Environmental Medicine*;70(3):149-155,
- Cherry, N.M.; Burgess, G.L.; Turner, S.; McDonald, J.C. (1998) Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries *Occupational and Environmental Medicine*, 55, 779-785
- Chia, S.E.; Chia, K.S.; Phoon, W.H.; Lee, H.P. (1991) Silicosis and lung cancer among Chinese granite workers *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 17, 170-174
- Churchyard, G.J.; Ehrlich, R.; teWaterNaude, J.M.; Pemba, L.; Dekker, K.; Vermeijs, M.; White, N.; Myers, J. (2004) Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 811-816
- Clouter A, Brown D, Höhr D, Borm P, Donaldson K (2001) Inflammatory effects of respirable quartz collected in workplaces versus standard DQ12 quartz: Particle surface correlates. *Toxicological Sciences* 63 : 90-98
- Cocco, P.; Dosemeci, M.; Rice, C. (2007) Lung cancer among silica-exposed workers: the quest for truth between chance and necessity *Medicina del Lavoro*, 98, 3-17
- Cocco, P.; Rice, C.H.; Chen, J.Q.; McCawley, M.A.; McLaughlin, J.K.; Dosemeci, M. (2001) Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens *American Journal of Industrial Medicine*, 40, 674-682
- Cocco, P.L.; Carta, P.; Bario, P.; Manca, P.; Casula, D. (1990) Case-control study on silicosis and lung cancer In: Sakurai, H.; Okazaki, I.; Omae, K., *Occupational Medicine: Proceedings of the 7th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health*, Excerpta Medica, Amsterdam, 79-82
- Collins, J.F.; Salmon, A.G.; Brown, J.P.; Marty, M.A.; Alexeeff, G.V. (2005) Development of a chronic inhalation reference level for respirable crystalline silica *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 43, 292-300
- Corbin, M.; Richiardi, L.; Vermeulen, R.; Kromhout, H.; Merletti, F.; Peters, S.; Simonato, L.; Steenland, K.; Pearce, N.; Maule, M. (2012) Hierarchical regression for multiple comparisons in a case-control study of occupational risks for lung cancer *PLoS One*, 7, e38944
- Costello, J.; Graham, G.B. (1988) Vermont granite workers' mortality study *American Journal of Industrial Medicine*, 13, 483-497
- Cox, L.A. (2011) An exposure-response threshold for lung diseases and lung cancer caused by crystalline silica *Risk Analysis*, 31, 1543-1560
- Creutzenberg O, Hansen T, Ernst H, Muhle H, Oberdörster G, Hamilton R. Toxicity of a quartz with occluded surfaces in a 90-day intratracheal instillation study in rats. *Inhal Toxicol*. 2008; 20(11):995-1008.

Daniel LN, Mao Y, Wang TC, Markey CJ, Markey SP, Shi X, Saffiotti U. (1995) DNA strand breakage, thymine glycol production, and hydroxyl radical generation induced by different samples of crystalline silica in vitro. *Environ Res.* 71(1):60-73.

Dagle GE, Wehner AP, Clark ML, Buschbom RL (1986) Chronic inhalation exposure of rats to quartz. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg) *Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine. Cancer Research Monographs, Vol 2, Praeger, New York, 255-266*

de Klerk, N.H.; Musk, A.W. (1998) Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian gold miners *Occupational and Environmental Medicine*, 55, 243-248

Dong, D.; Xu, G.; Sun, Y.; Hu, P. (1995) Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 21 Suppl 2, 69-72

Driscoll KE, Deyo LC, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG & Bertram TA (1997) Effects of particle exposure and particle-elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis* 18:423 - 430

Elias Z, Poirot O, Danière MC, Terzetti F, Marande AM, Dzwigaj S, Pezerat H, Fenoglio I, Fubini B. Cytotoxic and transforming effects of silica particles with different surface properties in Syrian hamster embryo (SHE) cells. *Toxicol In Vitro.* 2000;14(5):409-22.

Elias Z, Poirot O, Fenoglio I, Ghiazza M, Danière MC, Terzetti F, Darne C, Coulais C, Matekovits I, Fubini B. Surface reactivity, cytotoxic, and morphological transforming effects of diatomaceous Earth products in Syrian hamster embryo cells. *Toxicol Sci.* 2006;91(2):510-20. 2006.

Erren, T.; Glende, C.; Morfeld, P.; Piekarski, C. (2009) Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82, 997-1004

Erren, T.C.; Morfeld, P.; Glende, C.B.; Piekarski, C. (2007) Silica and lung cancer *Epidemiology*, 18, 521; author reply 521-522

Erren, T.C.; Morfeld, P.; Glende, C.B.; Piekarski, C.; Cocco, P. (2011) Meta-analyses of published epidemiological studies, 1979-2006, point to open causal questions in silica-silicosis-lung cancer research *Medicina del Lavoro*, 102, 321-335

Fanizza C, Ursini CL, Paba E, Ciervo A, Di Francesco A, Maiello R, De Simone P, Cavallo D. Cytotoxicity and DNA-damage in human lung epithelial cells exposed to respirable alpha-quartz. *Toxicol In Vitro.* 2007;21(4):586-94.

Finkelstein, M.; Liss, G.M.; Krammer, F.; Kusiak, R.A. (1987) Mortality among workers receiving compensation awards for silicosis in Ontario 1940-85 *British Journal of Industrial Medicine*, 44, 588-594

Finkelstein, M.M. (1998) Radiographic silicosis and lung cancer risk among workers in Ontario *American Journal of Industrial Medicine*, 34, 244-251

Finkelstein, M.M. (2000) Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment *American Journal of Industrial Medicine*, 38, 8-18

Forastiere, F.; Lagorio, S.; Michelozzi, P.; Perucci, C.A.; Axelson, O. (1989) Mortality pattern of silicotic subjects in the Latium region, Italy *British Journal of Industrial Medicine*, 46, 877-880

Fubini B (1998) Health effects of silica. Legrand AP (Hrsg) The surface properties of silicas. John Wiley, New York: 415-464

Fubini B, Bolis V, Cavenago A, Ugliengo P (1995) Physico-chemical properties of crystalline silica dusts and their possible implication in various biological responses. *Scand J Work Environ Health* 21: 9-21

Fubini B, Fenoglio I, Ceschino R, Ghiazza M, Martra G, Tomatis M, Borm P, Schins R, Bruch J. Relationship between the state of the surface of four commercial quartz flours and their biological activity in vitro and in vivo. *Int J Hyg Environ Health*. 2004; 207(2):89-104.

Fubini B, Hubbard A (2003) Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic Biol Med* 34: 1507-1516

Gibbs, G.W. (1998) Re: "Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry" *American Journal of Epidemiology*, 148, 307

Gibbs, G.W.; Du Toit, R.S. (2002) Estimating the quartz exposure of South African gold miners *Annals of Occupational Hygiene*, 46, 597-607

Giovanazzi, A.; Chellini, E.; Fubini, B.; Capacci, F.; Ferris, F.; Di Rico, R.; Peluso, M.; Tomatis, M.; Munia, A.; Carnevale, F.; Loi, A.M.; Arcari, C.; Sciarra, G. (2011) Prevention of silica health effects in Italy: current challenges for the Occupational Health and Safety Unit of the Italian National Health Service *Medicina del Lavoro*, 102, 350-361

Goldsmith, D.F.; Beaumont, J.J.; Morrin, L.A.; Schenker, M.B. (1995) Respiratory cancer and other chronic disease mortality among silicotics in California *American Journal of Industrial Medicine*, 28, 459-467

Graham, W.G. (2004) Re: Attfield M, Costello, J. Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers. *Am J Ind Med* 45:129-138, 2004 *American Journal of Industrial Medicine*, 46, 89-90

Green FH, Vallyathan V, Hahn FF (2007) Comparative pathology of environmental lung disease: an overview. *Toxicol Pathol* 35: 136-147

Greim, H. (1999) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 29. Lfg DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Gudmundsson, G. (2011) Respiratory health effects of volcanic ash with special reference to Iceland. A review *Clinical Respiratory Journal*, 5, 2-9

Halmos, B.; Powell, C.A. (2011) Update in lung cancer and oncological disorders 2010 *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184, 297-302

Hamilton RF, Jr, Thakur SA, Holian A (2008) Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med* 44: 1246-1258

Hayumbu, P.; Robins, T.G.; Key-Schwartz, R. (2008) Cross-sectional silica exposure measurements at two Zambian copper mines of Nkana and Mufulira *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 5, 86-90

Hedlund, U.; Jonsson, H.; Eriksson, K.; Järholm, B. (2008) Exposure-response of silicosis mortality in Swedish iron ore miners *Annals of Occupational Hygiene*, 52, 3-7

Henderson RF, Driscoll KE, Harkema JR, Lindenschmidt RC, Chang IY, Maples KR, Barr EB. A comparison of the inflammatory response of the lung to inhaled versus instilled particles in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;24(2):183-97.

Hewett, P.; Morey, S.Z.; Holen, B.M.; Logan, P.W.; Olsen, G.W. (2012) Cohort mortality study of roofing granule mine and mill workers. Part I: Estimation of historical crystalline silica exposures *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 9, 199-210

Higuchi, K.; Koriyama, C.; Akiba, S. (2012) Increased mortality of respiratory diseases, including lung cancer, in the area with large amount of ashfall from Mount Sakurajima volcano *J Environ Public Health*, 2012, 257831

Hnizdo, E.; Murray, J.; Klempman, S. (1997) Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners *Thorax*, 52, 271-275

Hnizdo, E.; Murray, J.; Sluis-Cremer, G.K.; Thomas, R.G. (1993) Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study *American Journal of Industrial Medicine*, 24, 427-445

Hnizdo, E.; Sluis-Cremer, G.K. (1991) Silica exposures, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners *British Journal of Industrial Medicine*, 48, 53-60

Hnizdo, E.; Sluis-Cremer, G.K. (1993) Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners *American Journal of Industrial Medicine*, 24, 447-457

Holland LM, Wilson JS, Tillery MI, Smith DM (1986) Lung cancer in rats exposed to fibrogenic dusts. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM (Hrsg) *Silica, silicosis and cancer. Controversy in occupational medicine. Cancer Research Monographs, Vol 2, Praeger, New York, 267-279*

HSE, Health & Safety Executive (2003) *Respirable crystalline silica - Phase 2: Carcinogenicity* HSE Books Sudbury Suffolk UK

Hughes, J.M.; Weill, H.; Checkoway, H.; Jones, R.N.; Henry, M.M.; Heyer, N.J.; Seixas, N.S.; Demers, P.A. (1998) Radiographic evidence of silicosis risk in the diatomaceous earth industry *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 807-814

Hughes, J.M.; Weill, H.; Rando, R.J.; Shi, R.; McDonald, A.D.; McDonald, J.C. (2001) Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-referent analysis of lung cancer and silicosis deaths *Annals of Occupational Hygiene*, 45, 201-207

Hutchings, S.; Rushton, L. (2011) Toward risk reduction: predicting the future burden of occupational cancer *American Journal of Epidemiology*, 173, 1069-1077

HVBG, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (2003) *Quality based critical review (QBCR) of the epidemiological literature on silica, silicosis, tobacco smoking and lung cancer.* BIA-Report Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz

http://www.dguv.de/ifa/en/pub/rep/pdf/rep04/quartz/quarz_e.pdf

IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987) *Silica and some silicates.* IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, volume 42

IARC (International Agency for Research on Cancer) (1997) Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 68

IARC, International Agency for Research on Cancer (2012) Silica dust, crystalline, in the form of quartz or cristobalite In: IARC, International Agency for Research on Cancer, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C. A Review of Human Carcinogens. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, WHO, World Health Organization, Lyon, France, 355-405

ILSI (International Life Sciences Institute) (2000) The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment. *Inhal Toxicol* 12: 1-148

International Labour Office. International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis, rev ed. Occupational Safety and Health Series No. 22, Rev 2000. Geneva: ILO; 2002

Infante-Rivard, C.; Armstrong, B.; Petitclerc, M.; Cloutier, L.G.; Theriault, G. (1989) Lung cancer mortality and silicosis in Quebec, 1938-85 *Lancet*, 2, 1504-1507

Jöckel, K.H.; Ahrens, W.; Jahn, I.; Pohlabeln, H.; Bolm-Audorff, U. (1995) Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin. Fb 01 HK 546 Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven

Jöckel, K.H.; Ahrens, W.; Jahn, I.; Pohlabeln, H.; Bolm-Audorff, U. (1998) Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West Germany *International Journal of Epidemiology*, 27, 549-560

Johnston CJ, Driscoll KE, Finkelstein JN, Baggs R, O'Reilly MA, Carter J, Gelein R, Oberdörster G (2000) Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica. *Toxicol Sci* 56: 405-413

Jonsson, H.; Bergdahl, I.A.; Akerblom, G.; Eriksson, K.; Andersson, K.; Kagstrom, L.; Jarvholm, B.; Damber, L. (2010) Lung cancer risk and radon exposure in a cohort of iron ore miners in Malmberget, Sweden *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 519-525

Kalliny, M.S.; Bassyouni, M.I. (2011) Immune response due to silica exposure in Egyptian phosphate mines *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 22, Suppl. 4, 91-109

Kauppinen, T.; Toikkanen, J.; Pukkala, E. (1998) From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix *American Journal of Industrial Medicine*, 33, 409-417

Kishimoto, T.; Gemba, K.; Fujimoto, N.; Onishi, K.; Usami, I.; Mizuhashi, K.; Kimura, K. (2010) Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history *Cancer Science*, 101, 1194-1198

Kolling A, Ernst H, Rittinghausen S, Heinrich U. (2011) Relationship of pulmonary toxicity and carcinogenicity of fine and ultrafine granular dusts in a rat bioassay. *Inhal Toxicol*. 23(9):544-54.

Koskela, R.S.; Klockars, M.; Laurent, H.; Holopainen, M. (1994) Silica dust exposure and lung cancer *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 20, 407-416

Kreuzer M, Sogl M, Brüske I, Möhner M, Nowak D, Schnelzer M, Walsh L. Silica dust, radon and death from non-malignant respiratory diseases in German uranium miners. *Occup Environ Med*. 2013; 70(12):869-75.

Lacasse, Y.; Martin, S.; Gagné, D.; Lakhal, L. (2009) Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer *Cancer Causes and Control*, 20, 925-933

Lagorio, S.; Forastiere, F.; Michelozzi, P.; Cavariani, F.; Perucci, C.A.; Axelson, O. (1990) A case-referent study on lung cancer mortality among ceramis workers In: Simonato, L.; Fletcher, A.C.; Saracci, R.; Thomas, T.L., IARC Scientific Publication No. 97. Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk, IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 21-28

Lakhal, L.; Lacasse, Y. (2009) Reply to: Dr. Peter Morfeld's Letter to the Editor (Manuscript Number: CACO2009): "Comment on Lacasse Y, Martin S, Gagne D, Lakhal L (2009) Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes and Control* ; [e-pub ahead of print] doi: 10.1007/s10552-009-9296-0" *Cancer Causes and Control*, 20, 1537-1538

Laney, A.S.; Petsonk, E.L.; Attfield, M.D. (2010) Pneumoconiosis among underground bituminous coal miners in the United States: is silicosis becoming more frequent? *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 652-656

Laney, A.S.; Wolfe, A.L.; Petsonk, E.L. (2012) Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners - 16 states, 2010-2011 *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61, 431-434

Lee, H.-E.; Kim, H.R. (2010) Occupational respiratory cancer in Korea *Journal of Korean Medical Science*, 25, S94-98

Lightfoot, N.E.; Pacey, M.A.; Darling, S. (2010) Gold, nickel and copper mining and processing *Chronic Diseases in Canada*, 29, Suppl. 2, 101-124

Liu X, Keane MJ, Zhong BZ, Ong TM, Wallace WE. Micronucleus formation in V79 cells treated with respirable silica dispersed in medium and in simulated pulmonary surfactant. *Mutat Res*. 1996;361(2-3):89-94.

Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, Shi T, Sun Y, Wu T, Chen W. Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: a 44-year cohort study of 34,018 workers. *Am J Epidemiol* 2013, 178(9):1424-1433.

Luce, D.; Stücker, I. (2011) Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France *BMC Public Health*, 11, 928

Mannetje, A.; Steenland, K.; Attfield, M.; Boffetta, P.; Checkoway, H.; DeKlerk, N.; Koskela, R.S. (2002a) Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 723-728

Mannetje, A.; Steenland, K.; Checkoway, H.; Koskela, R.S.; Koponen, M.; Attfield, M.; Chen, J.; Hnizdo, E.; DeKlerk, N.; Dosemeci, M. (2002b) Development of quantitative exposure data for a pooled exposure-response analysis of 10 silica cohorts *American Journal of Industrial Medicine*, 42, 73-86

Mastrangelo, G.; Zambon, P.; Simonato, L.; Rizzi, P. (1988) A case-referent study investigating the relationship between exposure to silica dust and lung cancer *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 60, 299-302

Mazurek, J.M.; Wood, J.M. (2008) Silicosis-related years of potential life lost before age 65 years - United States, 1968-2005 *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 57, 771-775

- McDonald, J.C.; McDonald, A.D.; Hughes, J.M.; Rando, R.J.; Weill, H. (2005) Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update *Annals of Occupational Hygiene*, 49, 367-373
- Mehnert, W.H.; Staneczek, W.; Mohner, M. (1990) A mortality study of a cohort of slate quarry workers in the German Democratic Republic In: Simonato, L.; Fletcher, A.C.; Saracci, R.; Thomas, T.L., IARC Scientific Publication No. 97. Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk, IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 55-64
- Meijers, J.M.; Swaen, G.M.; Slangen, J.J. (1996) Mortality and lung cancer in ceramic workers in The Netherlands: preliminary results *American Journal of Industrial Medicine*, 30, 26-30
- Miller BG and MacCalman L. (2009). Cause-Specific Mortality in British coal workers and exposure to respirable dust and quartz. *Occup and Environ Medicine*. Published online, doi: 10.1136/oem.2009.046151, October 9, 2009. OSHA-2010-0034-1306
- Mirliss, M.J. (1998) Re: "Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry" *American Journal of Epidemiology*, 148, 307
- Möhner, M.; Kersten, N.; Gellissen, J. (2013) Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal changes in pulmonary function due to occupational exposure to respirable quartz *Occupational and Environmental Medicine*, 70, 9-14
- Möhner, M. (2014a) Is the reported estimate for the concentration threshold value for respirable quartz really plausible? *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(2):122-123.
- Möhner, M. (2014b) Healthy-worker effect led to an overestimation of the concentration threshold value for respirable quartz. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, in press.
- Morfeld, P. (2009) Comment on: Lacasse Y, Martin S, Gagne D, Lakhal L (2009) Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control* (e-published ahead of print) doi:10.1007/s10552-009-9296-0 *Cancer Causes and Control*, 20, 1535-1536
- Morfeld, P.; McCunney, R.J. (2010) Bayesian bias adjustments of the lung cancer SMR in a cohort of German carbon black production workers *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 5, 23
- Morfeld, P.; Mundt, K.A.; Taeger, D.; Guldner, K.; Steinig, O.; Miller, B.G. (2013) Threshold value estimation for respirable quartz dust exposure and silicosis incidence among workers in the German porcelain industry. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, zur Publikation angenommen am 15.5.2013
- Mossman BT, Glenn RE. Bioreactivity of the crystalline silica polymorphs, quartz and cristobalite, and implications for occupational exposure limits (OELs). *Crit Rev Toxicol*. 2013; 43(8):632-660.
- Muhle H, Kittel B, Ernst H, Mohr U, Mermelstein R (1995) Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica. *Scand J Work Environ Health* 21 Suppl 2: 27-29
- Muhle H, Takenaka S, Mohr U, Dasenbrock C, Mermelstein R (1989) Lung tumor induction upon long-term low-level inhalation of crystalline silica. *Am J Ind Med* 15: 343-346.
- Muir, D.C.; Julian, J.A.; Shannon, H.S.; Verma, D.K.; Sebestyen, A.; Bernholz, C.D. (1989) Silica exposure and silicosis among Ontario hardrock miners: III. Analysis and risk estimates *American Journal of Industrial Medicine*, 16, 29-43

- Mundt, K.A.; Birk, T.; Crawford, L. (2012) Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort: Erratum *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 54, 1309
- Mundt, K.A.; Birk, T.; Parsons, W.; Borsch-Galetke, E.; Siegmund, K.; Heavner, K.; Guldner, K. (2011) Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 53, 282-289 210.1097/JOM.1090b1013e31820c31822bff
- Nelson, G.; Girdler-Brown, B.; Ndlovu, N.; Murray, J. (2010) Three decades of silicosis: disease trends at autopsy in South African gold miners *Environmental Health Perspectives*, 118, 421-426
- Nagalakshmi R, Nath J, Ong T, Whong WZ. Silica-induced micronuclei and chromosomal aberrations in Chinese hamster lung (V79) and human lung (Hel 299) cells. *Mutat Res*. 1995;335(1):27-33.
- Neuberger, M.; Kundi, M.; Westphal, G.; Grundorfer, W. (1986) The Vienesse dusty worker study. In: Goldsmith, D.F.; Winn, D.M.; Shy, C.M., *Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*, Praeger, New York, 415-422
- Ng, T.P.; Chan, S.L.; Lee, J. (1990) Mortality of a cohort of men in a silicosis register: further evidence of an association with lung cancer *American Journal of Industrial Medicine*, 17, 163-171
- NLM, U.S. National Library of Medicine (2012) PubMedonline: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>
- Nolan R.P., Langer A.M., Harington J.S. Oster G und Selikoff I.J. (1981) Quartz haemolysis as related to its surface functionalities. *Environ. Res.*, 26: 503-520
- OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment (2005) Chronic Toxicity Summary. Silica (Crystalline, Respirable). Final http://www.oehha.org/air/chronic_rels/pdf/silicacrel_final.pdf
- Oksa, P.; Pukkala, E.; Karjalainen, A.; Ojajarvi, A.; Huuskonen, M.S. (1997) Cancer incidence and mortality among Finnish asbestos sprayers and in asbestosis and silicosis patients *American Journal of Industrial Medicine*, 31, 693-698
- Olsen, G.W.; Andres, K.L.; Johnson, R.A.; Buehrer, B.D.; Holen, B.M.; Morey, S.Z.; Logan, P.W.; Hewett, P. (2012) Cohort mortality study of roofing granule mine and mill workers. Part II. Epidemiologic analysis, 1945-2004 *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 9, 257-268
- Olsson, A.; Kromhout, H.; Agostini, M.; Hansen, J.; Lassen, C.F.; Johansen, C.; Kjaerheim, K.; Langard, S.; Stücker, I.; Ahrens, W.; Behrens, T.; Lindbohm, M.-L.; Heikkila, P.; Heederik, D.; Portengen, L.; Shaham, J.; Ferro, G.; de Vocht, F.; Burstyn, I.; Boffetta, P. (2010) A case-control study of lung cancer nested in a cohort of European asphalt workers *Environmental Health Perspectives*, 118, 1418-1424
- Ozmen, C.A.; Nazaroglu, H.; Yildiz, T.; Bayrak, A.H.; Senturk, S.; Ates, G.; Akyildiz, L. (2010) MDCT findings of denim-sandblasting-induced silicosis: a cross-sectional study *Environmental Health*, 9, 17
- Park, R.; Rice, F.; Stayner, L.; Smith, R.; Gilbert, S.; Checkoway, H. (2002) Exposure to crystalline silica, silicosis, and lung disease other than cancer in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 36-43
- Park, R.M.; Chen, W. (2012) Silicosis exposure-response in a cohort of tin miners comparing alternate exposure metrics *American Journal of Industrial Medicine*, n/a-n/a

- Partanen, T.; Pukkala, E.; Vainio, H.; Kurppa, K.; Koskinen, H. (1994) Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients *Journal of Occupational Medicine*, 36, 616-622
- Pascual, S.; Urrutia, I.; Ballaz, A.; Arrizubieta, I.; Altube, L.; Salinas, C. (2011) Prevalence of silicosis in a marble factory after exposure to quartz conglomerates *Archivos de Bronconeumologia*, 47, 50-51
- Pelley, J. (2010) Mass extinction linked to lung cancer mystery *Environmental Science & Technology*, 44, 12
- Pelucchi, C.; Pira, E.; Piolatto, G.; Coggiola, M.; Carta, P.; La Vecchia, C. (2006) Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005 *Annals of Oncology*, 17, 1039-1050
- Peters, S.; Vermeulen, R.; Olsson, A.; Van Gelder, R.; Kendzia, B.; Vincent, R.; Savary, B.; Williams, N.; Woldbaek, T.; Lavoue, J.; Cavallo, D.; Cattaneo, A.; Mirabelli, D.; Plato, N.; Dahmann, D.; Fevotte, J.; Pesch, B.; Bruning, T.; Straif, K.; Kromhout, H. (2012) Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment *Annals of Occupational Hygiene*, 56, 70-79
- Peters, S.; Vermeulen, R.; Portengen, L.; Olsson, A.; Kendzia, B.; Vincent, R.; Savary, B.; Lavoué, J.; Cavallo, D.; Cattaneo, A.; Mirabelli, D.; Plato, N.; Fevotte, J.; Pesch, B.; Brüning, T.; Straif, K.; Kromhout, H. (2011) Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies *Journal of Environmental Monitoring*, 13, 3262-3268
- Piolatto, G.; Pira, E. (2011) The opinion of the Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene (SIMLII) on silica-exposure and lung cancer risk *Medicina del Lavoro*, 102, 336-342
- Porter DW, Barger M, Robinson VA, Leonard SS, Landsittel D, Castranova V. Comparison of low doses of aged and freshly fractured silica on pulmonary inflammation and damage in the rat. *Toxicology*. 2002 14; 175(1-3):63-71.
- Preller, L.; van den Bosch, L.M.C.; van den Brandt, P.A.; Kauppinen, T.; Goldbohm, A. (2010) Occupational exposure to silica and lung cancer risk in the Netherlands *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 657-663
- Pukkala, E.; Guo, J.; Kyyrönen, P.; Lindbohm, M.L.; Sallmén, M.; Kauppinen, T. (2005) National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 31, 97-107
- Pukkala, E.; Martinsen, J.I.; Lynge, E.; Gunnarsdottir, H.K.; Sparén, P.; Tryggvadottir, L.; Weiderpass, E.; Kjaerheim, K. (2009) Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries *Acta Oncologica*, 48, 646-790
- Puntoni, R.; Goldsmith, D.F.; Valerio, F.; Vercelli, M.; Bonassi, S.; Di Giorgio, F.; Ceppi, M.; Stagnaro, E.; Filiberti, R.; Santi, L.; et al. (1988) A cohort study of workers employed in a refractory brick plant *Tumori*, 74, 27-33
- Ramanakumar, A.V.; Parent, M.E.; Latreille, B.; Siemiatycki, J. (2008) Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc: results from two case-control studies in Montreal *International Journal of Cancer*, 122, 183-189
- Rego, G.; Pichel, A.; Quero, A.; Dubois, A.; Martínez, C.; Isidro, I.; Gil, M.; Cuervo, V.; González, A. (2008) High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV₁ *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50, 827-833

- Reuzel PG, Bruijntjes JP, Feron VJ, Woutersen RA. Subchronic inhalation toxicity of amorphous silicas and quartz dust in rats. *Food Chem Toxicol.* 1991; 29(5):341-54.
- Rice, C.; Jin, N.; Cocco, P.; Dosemeci, M.; Buncher, C.R. (2011) The exposure metric: does including time since exposure in the calculation of working lifetime exposure provide a better understanding of disease risk than the cumulative exposure? *Medicina del Lavoro*, 102, 343-349
- Rice, F.L.; Park, R.; Stayner, L.; Smith, R.; Gilbert, S.; Checkoway, H. (2001) Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 38-45
- Richiardi, L.; Boffetta, P.; Simonato, L.; Forastiere, F.; Zambon, P.; Fortes, C.; Gaborieau, V.; Merletti, F. (2004) Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy *Cancer Causes and Control*, 15, 285-294
- RKI/GEKID (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends Gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 7. Ausgabe
http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf
- Roller, M. (2008) Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben. Projekt F 2083 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund Berlin Dresden
- Rushton, L.; Bagga, S.; Bevan, R.; Brown, T.P.; Cherrie, J.W.; Holmes, P.; Fortunato, L.; Slack, R.; Van Tongeren, M.; Young, C.; Hutchings, S.J. (2010) Occupation and cancer in Britain *British Journal of Cancer*, 102, 1428-1437
- Rushton, L.; Hutchings, S.; Brown, T. (2008) The burden of cancer at work: estimation as the first step to prevention *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 789-800
- Rushton, L.; Hutchings, S.J.; Fortunato, L.; Young, C.; Evans, G.S.; Brown, T.; Bevan, R.; Slack, R.; Holmes, P.; Bagga, S.; Cherrie, J.W.; Van Tongeren, M. (2012) Occupational cancer burden in Great Britain *British Journal of Cancer*, 107, Suppl. 1, S3-7
- Saffiotti U, Ahmed N. Neoplastic transformation by quartz in the BALB/3T3/A31-1-1 cell line and the effects of associated minerals. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1995-1996;15(6):339-56.
- Schnelzer, M.; Hammer, G.P.; Kreuzer, M.; Tschense, A.; Grosche, B. (2010) Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study *Health Physics*, 98, 20-28
- Schins RP, Duffin R, Höhr D, Knaapen AM, Shi T, Weishaupt C, Stone V, Donaldson K, Borm PJ. Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells. *Chem Res Toxicol.* 2002 Sep;15(9):1166-73.
- Schins RP, Knaapen AM, Cakmak GD, Shi T, Weishaupt C, Borm PJ. Oxidant-induced DNA damage by quartz in alveolar epithelial cells. *Mutat Res.* 2002; 517(1-2):77-86.
- Schins RP, Knaapen AM. Genotoxicity of poorly soluble particles. *Inhal Toxicol.* 2007;19 Suppl 1:189-98.
- Schüler, G.; Rüttner, J.R. (1986) Silicosis and lung cancer in Switzerland In: Goldsmith, D.F.; Winn, D.M.; Shy, C.M., *Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine*, Praeger, New York, 357-366

SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2003) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Silica, Crystalline (respirable dust). SCOEL/SUM/94, November 2003 EC, European Commission

Seiler F, Rehn B, Rehn S, Bruch J (2001a) Evidence of a no-effect level in silica-induced rat lung mutagenicity but not in fibrogenicity. *Arch Toxicol* 74: 716-719

Seiler F, Rehn B, Rehn S, Bruch J. Different toxic, fibrogenic and mutagenic effects of four commercial quartz flours in the rat lung. *Int J Hyg Environ Health*. 2004; 207(2):115-124.
P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R (1991) Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam appl Toxicol* 17: 280-299.

Seiler F, Rehn B, Rehn S, Hermann M, Bruch J (2001b) Quartz exposure of the rat lung leads to a linear dose response in inflammation but not in oxidative DNA damage and mutagenicity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 24: 492-498

Sherson, D.; Svane, O.; Lynge, E. (1991) Cancer incidence among foundry workers in Denmark *Archives of Environmental Health*, 46, 75-81

Sobti RC und Bhardwaj DK (1991) Cytogenetic damage and occupational exposure. 1. Exposure to stone dust. *Environ Res* 56: 25-30

Sogl, M.; Taeger, D.; Pallapies, D.; Brüning, T.; Dufey, F.; Schnelzer, M.; Straif, K.; Walsh, L.; Kreuzer, M. (2012) Quantitative relationship between silica exposure and lung cancer mortality in German Uranium miners, 1946-2003 *British Journal of Cancer*, 107, 1188-1194

Spiethoff A, Wesch H, Wegener K, Klimisch H-J (1992) The effects of thorotrast and quartz on the induction of lung tumors in rats. *Health Phys* 63: 101-110

Starzynski, Z.; Marek, K.; Kujawska, A.; Szymczak, W. (1996) Mortality among different occupational groups of workers with pneumoconiosis: results from a register-based cohort study *American Journal of Industrial Medicine*, 30, 718-725

Steenland, K. (2005) One agent, many diseases: Exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure *American Journal of Industrial Medicine*, 48, 16-23

Steenland, K.; Beaumont, J. (1986) A proportionate mortality study of granite cutters *American Journal of Industrial Medicine*, 9, 189-201

Steenland, K.; Brown, D. (1995a) Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow-up *American Journal of Industrial Medicine*, 27, 217-229

Steenland, K.; Brown, D. (1995b) Silicosis among gold miners: exposure-response analyses and risk assessment *American Journal of Public Health*, 85, 1372-1377

Steenland, K.; Greenland, S. (2004) Monte Carlo sensitivity analysis and Bayesian analysis of smoking as an unmeasured confounder in a study of silica and lung cancer *American Journal of Epidemiology*, 160, 384-392

Steenland, K.; Mannetje, A.; Boffetta, P.; Stayner, L.; Attfield, M.; Chen, J.; Dosemeci, M.; DeKlerk, N.; Hnizdo, E.; Koskela, R.S.; Checkoway, H. (2001) Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study *Cancer Causes & Control*, 12, 773-784

- Steenland, K.; Sanderson, W. (2001) Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica *American Journal of Epidemiology*, 153, 695-703
- Sun, Y.; Bochmann, F. (2004) Lifetime risk of silicosis death for quartz exposed workers among German population *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 374-375
- Sun, Y.; Bochmann, F.; Morfeld, P.; Ulm, K.; Liu, Y.; Wang, H.; Yang, L.; Chen, W. (2011) Change of exposure response over time and long-term risk of silicosis among a cohort of Chinese pottery workers *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8, 2923-2936
- Swanepoel, A.J.; Rees, D.; Renton, K.; Swanepoel, C.; Kromhout, H.; Gardiner, K. (2010) Quartz exposure in agriculture: literature review and South African survey *Annals of Occupational Hygiene*, 54, 281-292
- Taeger, D.; Krahn, U.; Wiethage, T.; Ickstadt, K.; Johnen, G.; Eisenmenger, A.; Wesch, H.; Pesch, B.; Brüning, T. (2008) A study on lung cancer mortality related to radon, quartz, and arsenic exposures in German uranium miners *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 71, 859-865
- Taeger D, Koob M, Müller R, Seeger C, Merget R, Brüning T, Dahmann D (2012) http://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Veranstaltungen/Schlema_VII_2012/Kieselerdeexposition_und_Silikose_Dirk_Taeger.pdf, Gefahrstoff-Symposium Schlema VIII (2012), Weimar.
- TCEQ, Texas Commission on Environmental Quality (2009) Silica, Crystalline Forms. Development Support Document, Final, October 8, 2009
http://www.tceq.state.tx.us/assets/public/implementation/tox/dsd/final/october09/silica_crystalline_for_ms.pdf
- Tian, L.; Dai, S.; Wang, J.; Huang, Y.; Ho, S.C.; Zhou, Y.; Lucas, D.; Koshland, C.P. (2008) Nanoquartz in Late Permian C1 coal and the high incidence of female lung cancer in the Pearl River Origin area: a retrospective cohort study *BMC Public Health*, 8, 398
- Tornling, G.; Hogstedt, C.; Westerholm, P. (1990) Lung cancer incidence among Swedish ceramic workers with silicosis In: Simonato, L.; Fletcher, A.C.; Saracci, R.; Thomas, T.L., IARC Scientific Publication No. 97. Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk, IARC, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 113-119
- Tse, L.A.; Yu, I.S.; Au, J.S.; Qiu, H.; Wang, X.R. (2011) Silica dust, diesel exhaust, and painting work are the significant occupational risk factors for lung cancer in nonsmoking Chinese men *British Journal of Cancer*, 104, 208-213
- Tse, L.A.; Yu, I.T.; Qiu, H.; Au, J.S.; Wang, X.-R. (2012) Occupational risks and lung cancer burden for Chinese men: a population-based case-referent study *Cancer Causes and Control*, 23, 121-131
- Tsuda, T.; Mino, Y.; Babazono, A.; Shigemi, J.; Otsu, T.; Yamamoto, E.; Kanazawa, S. (2002) A case-control study of lung cancer in relation to silica exposure and silicosis in a rural area in Japan *Annals of Epidemiology*, 12, 288-294
- Ulm, K. (2002) Letter to the editor: Letter to Steenland et al. "Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study" *Cancer Causes & Control*, 13, 779-782
- Ulm, K.; Gerein, P.; Eigenthaler, J.; Schmidt, S.; Ehnes, H. (2004) Silica, silicosis and lung-cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77, 313-318

Ulm, K.; Waschulzik, B.; Ehn, H.; Guldner, K.; Thomasson, B.; Schwebig, A.; Nuss, H. (1999) Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study *Thorax*, 54, 347-351

US OSHA (2013) Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica -- Review of Health Effects Literature and Preliminary Quantitative Risk Assessment
https://www.osha.gov/silica/Combined_Background.pdf

Urban, T.; Hureauux, J.; Leguen, Y. (2008) [Lung tumours, primary and secondary] *La Revue du Praticien*, 58, 435-443

Vacek, P.M.; Verma, D.K.; Graham, W.G.; Callas, P.W.; Gibbs, G.W. (2011) Mortality in Vermont granite workers and its association with silica exposure *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 312-318

Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF, Shoemaker DA, Ramsey DM, Pretty JR, McLaurin JL, et al. (1995) Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. Potential role of free radicals. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1003-1009

van Kesteren, P.C.E.; Palmen, N.G.M.; Dekkers, S. (2012) Occupational Exposure Limits and classification of 25 carcinogens. RIVM Letter report 320002001/2012 RIVM, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

Verma, D.K.; Vacek, P.M.; des Tombe, K.; Finkelstein, M.; Branch, B.; Gibbs, G.W.; Graham, W.G. (2011) Silica exposure assessment in a mortality study of Vermont granite workers *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 8, 71-79

Vermeulen, R.; Rothman, N.; Lan, Q. (2011) Coal combustion and lung cancer risk in XuanWei: a possible role of silica? *Medicina del Lavoro*, 102, 362-367

Villarini, M.; Moretti, M.; Fatigoni, C.; Agea, E.; Dominici, L.; Mattioli, A.; Volpi, R.; Pasquini, R. (2008) Evaluation of primary DNA damage, cytogenetic biomarkers and genetic polymorphisms for CYP1A1 and GSTM1 in road tunnel construction workers *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 71, 1430-1439

Wang, Z.; Dong, D.; Liang, X.; Qu, G.; Wu, J.; Xu, X. (1996) Cancer mortality among silicotics in China's metallurgical industry *International Journal of Epidemiology*, 25, 913-917

Wang JJ, Sanderson BJ, Wang H. Cytotoxicity and genotoxicity of ultrafine crystalline SiO₂ particulate in cultured human lymphoblastoid cells. *Environ Mol Mutagen*. 2007a;48(2):151-7.

Wang JJ, Wang H, Sanderson BJ. Ultrafine Quartz-Induced Damage in Human Lymphoblastoid Cells in vitro Using Three Genetic Damage End-Points. *Toxicol Mech Methods*. 2007b;17(4):223-32.

Wesch H, Spiethoff A (1990) Experimentelle Lungentumorentstehung durch Thorotrast und Quarz. In: AGF (Arbeitsgemeinschaft der Großforschungseinrichtungen, Hrsg.) Umwelt und Krebs. Proceedings der Tagung der AGF vom 13. bis 14. Dezember 1990 im Wissenschaftszentrum Bonn-Bad Godesberg. Seiten 60-63

Westberg, H.; Andersson, L.; Bryngelsson, I.L.; Ngo, Y.; Ohlson, C.G. (2012) Cancer morbidity and quartz exposure in Swedish iron foundries *International Archives of Occupational and Environmental Health*, in press,

- Westberg, H.B.; Bellander, T. (2003) Epidemiological adaptation of quartz exposure modeling in Swedish aluminum foundries: nested case-control study on lung cancer *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 18, 1006-1013
- Westerholm, P.; Ahlmark, A.; Maasing, R.; Segelberg, I. (1986) Silicosis and lung cancer - a cohort study In: Goldsmith, D.F.; Winn, D.M.; Shy, C.M., Silica, Silicosis and Cancer: Controversy in Occupational Medicine, Praeger, New York, 327-333
- Wichmann, H.-E.; Kreienbrock, L.; Kreuzer, M. (1998) Lungenkrebsrisiko durch Radon in der Bundesrepublik Deutschland (West) Ecomed Verlag
- Wild, P.; Bourgkard, E.; Paris, C. (2009) Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence *Methods in Molecular Biology*, 472, 139-167
- Williams AO, Knapton AD, Ikon ET, Saffiotti U. Transforming growth factor beta expression and transformation of rat lung epithelial cells by crystalline silica (quartz). *Int J Cancer*. 1996 Mar 1;65(5):639-49.
- Wilson T, Scheuchenzuber WJ, Eskew ML, Zankower A (1986) Comparative pathological aspects of chronic olivine and silica inhalation in mice. *Environ Res* 39: 331-344
- Wu, F.; Qu, Y.; Tang, Y.; Cao, D.; Sun, P.; Xia, Z. (2008) Lack of association between cytokine gene polymorphisms and silicosis and pulmonary tuberculosis in Chinese iron miners *Journal of Occupational Health*, 50, 445-454
- Wu, W.; Steenland, K.; Brown, D.; Wells, V.; Jones, J.; Schulte, P.; Halperin, W. (1989) Cohort and case-control analysis of workers exposed to vinyl chloride: An update *Journal of Occupational Medicine*, 31, 518-523
- Zambon, P.; Simonato, L.; Mastrangelo, G.; Winkelmann, R.; Saia, B.; Crepet, M. (1987) Mortality of workers compensated for silicosis during the period 1959-1963 in the Veneto region of Italy *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 13, 118-123
- Zhong BZ, Whong WZ, Ong TM. Detection of mineral-dust-induced DNA damage in two mammalian cell lines using the alkaline single cell gel/comet assay. *Mutat Res*. 1997;393(3):181-7.
- Zhuang, Z.; Hearl, F.J.; Odenrantz, J.; Chen, W.; Chen, B.T.; Chen, J.Q.; McCawley, M.A.; Gao, P.; Soderholm, S.C. (2001) Estimating historical respirable crystalline silica exposures for Chinese pottery workers and iron/copper, tin, and tungsten miners *Annals of Occupational Hygiene*, 45, 631-642