

Zum aktuellen Stand der epidemiologischen Forschung zu beruflichen Expositionen gegenüber Stäuben

Matthias Möhner

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin,
Fachbereich „Arbeit und Gesundheit“, Berlin

Übersicht

Kanzerogenität von granulären biobeständigen Stäuben (GBS):

- Carbon black
- Titandioxid
- Dieselmotoremissionen
- Quarzstaub

COPD-Risiko durch GBS:

- allgemein
- Quarzstaub

Nicht-maligne Nierenerkrankungen in Verbindung mit Quarzstaub

Carbon black

➤ IARC-Einstufung (2010):

Gruppe **2B** – möglicherweise karzinogen

➤ Neue Studie: Dell et al. 2015 (Kommentar Morfeld et al. 2016 und Antwort Dell et al. 2016)

- Verlängertes Follow-up der Kohorte aus der Carbon black Industrie in den USA (Dell et al. 2006)
- keine auffälligen Ergebnisse zur Lungenkrebsmortalität

Titandioxid (TiO₂)

- **IARC-Einstufung (2010):**
Gruppe **2B** – möglicherweise karzinogen
- Neue Studie: [Ellis et al. 2013](#)
- 3607 Arbeiter in DuPont (USA), Follow-up: 1935-2006, 833 Todesfälle, darunter 81 Lungenkrebsfälle
- Schlussfolgerung der Autoren:
There was no indication of a positive association between occupational exposure and death from all causes, all cancers, lung cancers, non-malignant respiratory disease, or all heart disease.

Dieselmotoremissionen

- IARC-Einstufung (2013):
Gruppe 1 – karzinogen für den Menschen
- Neues Review: Möhner & Wendt 2017
- Die für die Diesel Exhaust in Miners Study (DEMS) (Silverman et al., 2012) publizierten signifikant erhöhten Risikoschätzer sind auf eine nicht adäquate Modellierung zurückzuführen.
- Eine gepoolte Analyse der DEMS zusammen mit der Kohortenstudie aus dem deutschen Kalibergbau (Möhner et al., 2013) wird empfohlen.

Quarzstaub

Internationale Grenzwerte für kristallines SiO ₂ (C = Cristobalit T = Tridymit)					
Land	Grenzwert		Staub- fraktion	Mittelungs- dauer	Bemerkungen
	Quarz	C/T			
D	0,05 *	0,05 (C) *	./.	./.	BMAS
F	0,1	0,05	A	8 h	Ministère du travail
GB	0,1	0,1	A	8 h	HSE
I	0,05	0,05	A	8 h	(ACGIH)
NL	0,075	0,075	A	8 h	SZW
DK	0,1	0,05	A	8 h	DA
CH	0,1	0,1	A	8 h	Gov. Dir.
USA	0,05	0,05	A	8 h	NIOSH
	10/%Q+2	15/%C+2	A	8 h	OSHA
		5/%T+2	A	8 h	OSHA
S	0,1	0,05	A	8 h	NBOSH

* In Deutschland gilt für Quarz und Cristobalit seit 2016 ein Wert von 50 µg/m³ als Beurteilungsmaßstab für die Exposition

BK 4112 – Lungenkrebs durch SiO₂ bei nachgewiesener Silikose/Silikotuberkulose oder Bergarbeiter-Pneumokoniose (CWP)

- ❖ Erweiterung der BK auch auf die Steinkohlenbergleute [wissenschaftliche Stellungnahme des ÄSVB BK (10/2015)]
- ❖ Aktuelle Fragestellungen:
 - Dosis-Wirkungsbeziehung
 - Rolle der Silikose (Marker für besonders hohe Exposition und/oder Ausdruck von besonderer Suszeptibilität)

Quarzstaub und Lungenkrebs

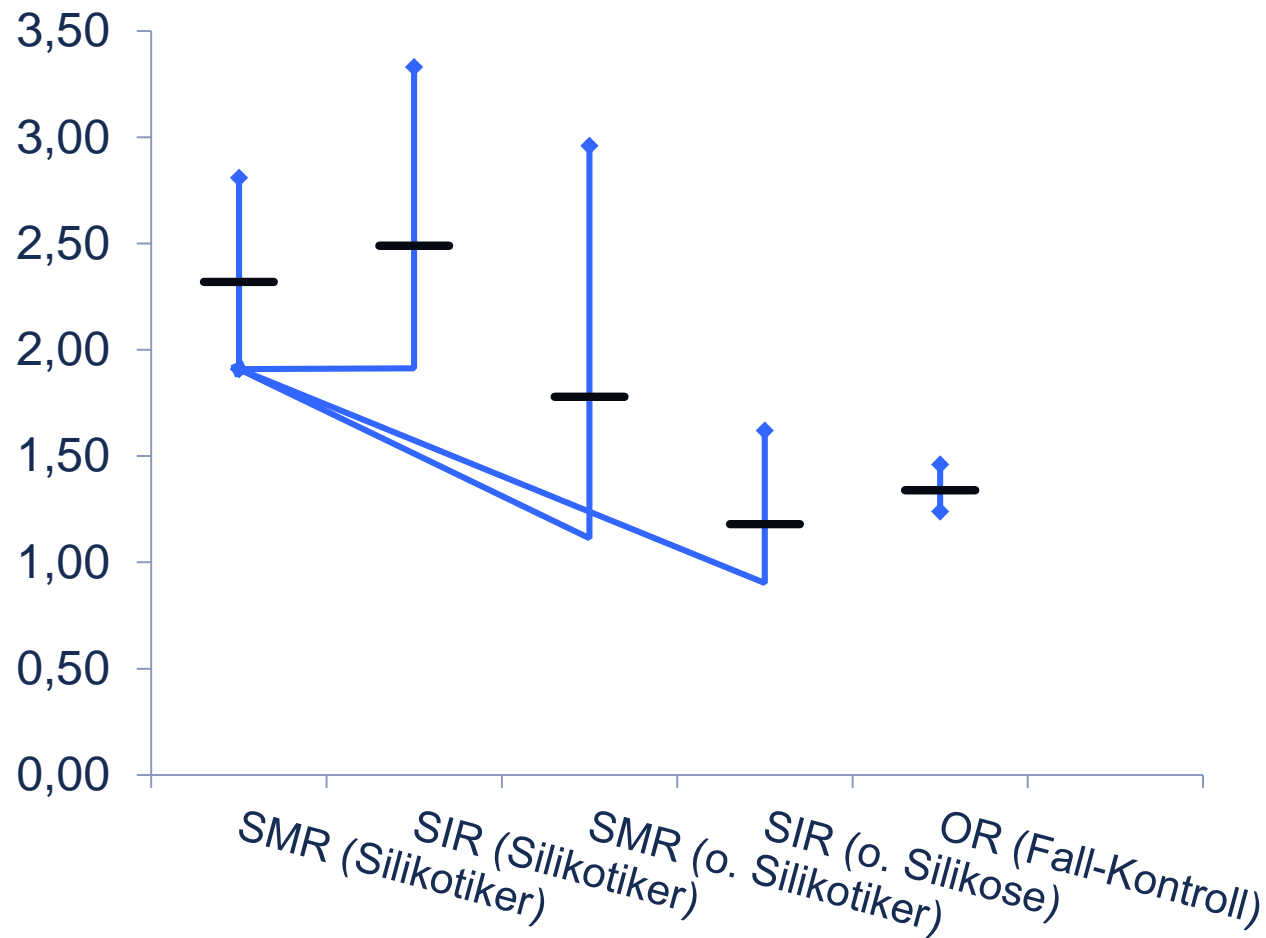
Neues Review: Poinen-Rughooputh et al. (2016)

➤ 85 Studien (bis 04/2016)

➤ Analyse nach:

- Silikotiker / Nicht-Silikotiker
- Studientyp
- Outcome (Mortalität, Inzidenz)
- Industriezweig
- Region
- Studienqualität (Newcastle-Ottawa-Scale)
- Publikationsjahr

Gepoolte Risikoschätzer (Poinen-Rughooputh et al. 2016)



Sand worker cohort, USA (McDonald et al., 2001)

Table 6. Geographic comparison of mortality from lung cancer, NMRD, renal diseases and silicosis

State/Province	Subjects	Deaths	SMRs ^a			Deaths per 1000 person-years ^b
			Lung cancer	NMRD	Nephritis/nephrosis	Silicosis
Illinois	700	264	33/14.8 223	25/14.8 169	2/1.49 134	5/18 531 0.27
New Jersey	399	131	11/6.0 183	10/4.2 238	2/0.52 385	2/9621 0.21
Ohio	213	95	2/5.6 36	16/6.2 258	1/0.6 167	12/5772 2.1
West Virginia/Pennsylvania	1143	501	36/31.5	41/34.4	9/3.04	15/32 318
Quebec	215	48	114 1/1.6 62	119 5/0.9 562	296 0/0.34 –	0.46 3/4091 0.73
Total	2670	1039	83/59.6 139	97/60.4 161	14/5.73 244	37/70 282 0.53

^a≥20 years from first employment against state/provincial rates.

^bSilicosis and silico-tuberculosis, all periods of follow-up.

Lungenkrebsrisiko nach Silikosestadium

Eingebettete Fall-Kontroll-Studie aus dem chinesischen Zinnbergbau
[Chen & Chen, 2002]

Silicosis	Cases	Controls	OR	95% CI
No	72	442	1.0	-
Stage I	33	101	1.9	1.2 – 3.0
Stage II	21	64	2.0	1.1 – 3.4
Stage III	4	20	1.2	0.4 – 3.5

Datenerhebung zu Lungenkrebs & Silikose

Mortalitätsdaten für Kohortenstudien:

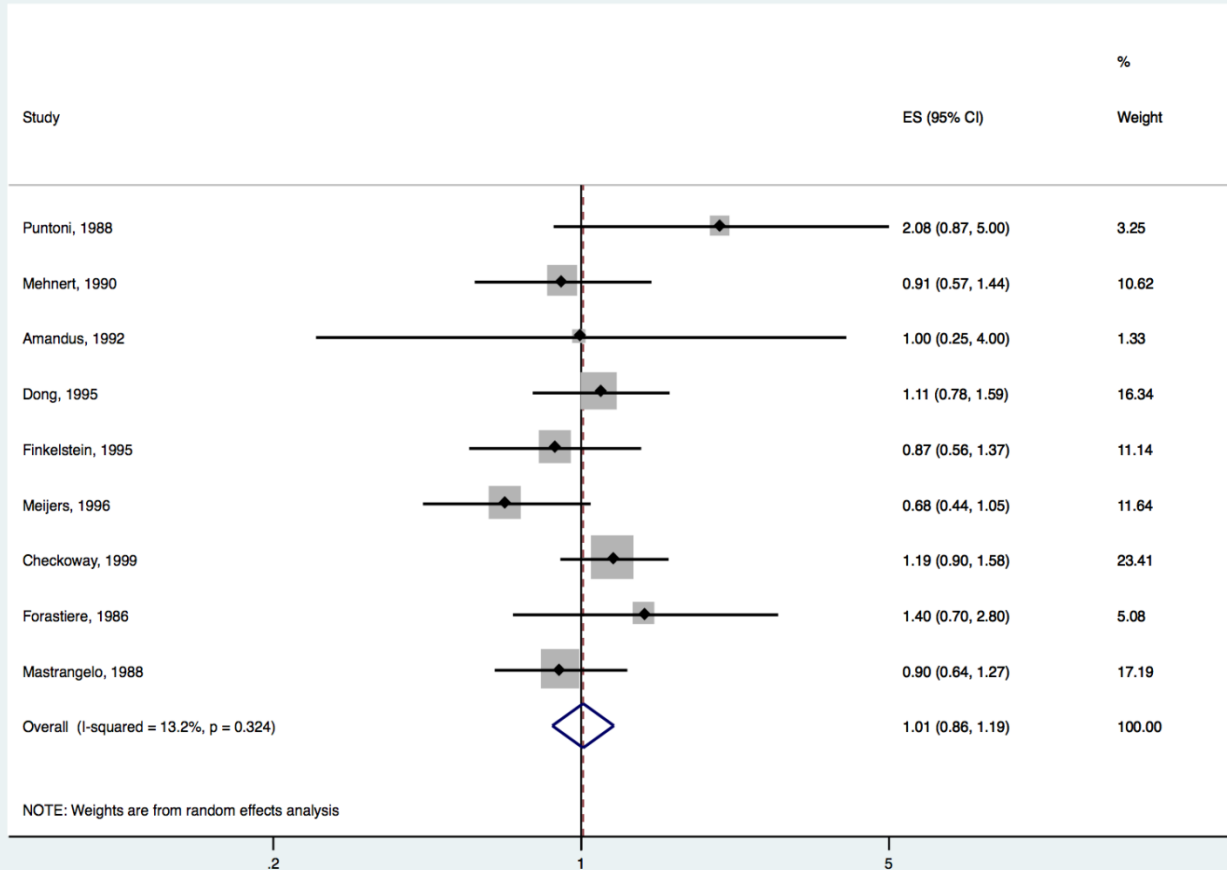
- nur *underlying cause of death*?
- auch *contributing causes of death*?
- Zusätzliche Daten aus Silikoseregistern bzw. von der jüngsten Kontrollaufnahme?

Datenerhebung für Fall-Kontroll-Studien:

- Daten aus Silikoseregistern bzw. von der jüngsten Kontrollaufnahme?
- Informationen zum Silikosestatus vom Probanden selbst?

Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten ohne silikotische Lungenerkrankungen

Analyse in Anlehnung an Kurihara & Wada, 2004



Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten ohne silikotische Lungenbefunde

Checkoway et al., 1999

Cumulative exposure (mg/m ³ -year)	Radiographic category		
	<1/0 (n = 1798)*		
	Deaths	SMR	(95% CI)
<0.5	13	1.05	(0.56 to 1.79)
0.5–1.9	13	0.86	(0.46 to 1.48)
2.0–4.9	10	1.25	(0.60 to 2.29)
≥5.0	12	2.40	(1.24 to 4.20)
Total	48	1.19	(0.87 to 1.57)

Median duration of employment: 5.5 years

Ulm et al., 1999

Table 6 Relative risk for lung cancer by time weighted average and cumulative exposure*

Exposure	Cases	Controls	OR*(95% CI)
Cumulative exposure (mg/m ³ • years)			
<1.56	63	195	1.00
1.56–2.88	54	197	0.95 (0.48 to 1.53)
2.89–4.68	52	212	0.92 (0.44 to 1.61)
>4.68	78	191	1.04 (0.53 to 1.89)
Σ	247	795	
p for trend = 0.69			

Median duration of employment: 30 years

Kohorte aus der Diatomeenerde-Gewinnung (Gallagher, Park, Checkoway; 2015)

Table 2 SMRs, by follow-up period

Cause	1942–1992				1993–2011				1942–2011			
	Observed	Expected	SMR	95% CI	Observed	Expected	SMR	95% CI	Observed	Expected	SMR	95% CI
All causes	749	739.04	1.01	0.94 to 1.09	470	663.79	0.71	0.65 to 0.78	1219	1361.27	0.90	0.85 to 0.95
All cancers	181	172.24	1.05	0.90 to 1.22	124	169.65	0.73	0.61 to 0.87	305	329.89	0.92	0.82 to 1.03
MN trachea, bronchus, lung	77	59.87	1.29	1.01 to 1.61	36	54.42	0.66	0.46 to 0.92	113	110.09	1.03	0.85 to 1.23
Diseases of the respiratory system	91	51.22	1.78	1.43 to 2.18	74	73.61	1.01	0.79 to 1.26	165	120.43	1.37	1.17 to 1.60
Acute respiratory infection, except influenza and pneum.	1	0.27	3.67	0.09 to 20.46	0	0.11	0.00	0.00 to 34.46	1	0.37	2.71	0.07 to 15.09
Influenza	1	0.68	1.48	0.04 to 8.24	0	0.28	0.00	0.00 to 13.27	1	0.94	1.07	0.03 to 5.94
Pneumonia	22	16.58	1.33	0.83 to 2.01	14	19.14	0.73	0.40 to 1.23	36	34.34	1.05	0.73 to 1.45
COPD	37	25.35	1.46	1.03 to 2.01	45	40.11	1.12	0.82 to 1.50	82	63.12	1.30	1.03 to 1.61
Asthma	2	1.27	1.58	0.19 to 5.71	0	0.55	0.00	0.00 to 6.72	2	1.76	1.14	0.14 to 4.11
Pneumoconiosis and other respiratory disorders	28	7.08	3.96	2.63 to 5.72	15	13.42	1.12	0.63 to 1.84	43	19.91	2.16	1.56 to 2.91

Kohorte aus der Diatomeenerde-Gewinnung (Gallager, Park, Checkoway; 2015)

Risk estimates were adjusted for age at entry, calendar year at entry, ethnicity (Hispanic vs non-Hispanic), where years of follow-up was the time variable. We addressed additional confounding variables by adjusting for asbestos exposure (ever/never) and by estimating confounding bias for smoking by applying the method described by Axelson.

1942–2011			
Deaths (n)	HR*	95% CI	Mean (mg/m ³ -years)
23	1.00	referent	0.2
19	1.38	0.75 to 2.55	0.6
25	1.02	0.58 to 1.80	1.6
24	1.89	1.05 to 3.37	3.8
22	2.03	1.07 to 3.85	10.8
	1.13	0.99 to 1.29	
	0.08		

Kohorte aus der Keramik-Industrie (Cherry et al. 2013)

Verlängertes Follow-up: 1985-1992 → 1985-2008

Table 1 Underlying cause analysis: observed and expected deaths compared to rates for Stoke-on-Trent

Cause (ICD-9 codes) (ICD-10 codes)	1985–1992			1993–2008			1985–2008		
	Observed	Expected	SMR (95% CI)	Observed	Expected	SMR (95% CI)	Observed	Expected	SMR (95% CI)
All causes	499	433.56	1.15 (1.05 to 1.26)	1405	1392.00	1.01 (0.96 to 1.06)	1904	1825.52	1.04 (1.00 to 1.09)
Lung cancer (162) (C33–C34)	76	55.86	1.36 (1.07 to 1.70)	167	155.86	1.07 (0.92 to 1.25)	243	211.72	1.15 (1.01 to 1.30)
Pneumoconiosis (500–505)	5	0.44	11.37 (3.69 to 26.53)	12	2.26	5.32 (2.75 to 9.29)	17	27.00	6.30 (3.67 to 10.09)

Duration (years)

Period	Number of cases	<2.5		2.5<10		10<25		≥25	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Lung cancer*									
Jan 1985–Jun 1992	43	1	–	8.32	2.42 to 28.66	7.87	2.81 to 29.70	7.25	1.84 to 28.53
Jul 1992–Dec 2008	165	1	–	1.03	0.68 to 1.56	0.67	0.41 to 1.09	0.77	0.48 to 1.23
Jan 1985–Dec 2008	208	1	–	1.43	0.97 to 2.09	0.98	0.63 to 1.52	1.06	0.68 to 1.64

Period	Number of cases	<100 µg/m ³		100<150 µg/m ³		150<200 µg/m ³		≥200 µg/m ³	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Lung cancer*									
Jan 1985–Jun 1992	40	1	–	1.05	0.39–2.82	0.98	0.33–2.94	2.80	1.21–6.50
Jul 1992–Dec 2008	77	1	–	1.04	0.59–1.83	0.66	0.34–1.25	0.49	0.24–0.97
Jan 1985–Dec 2008	117	1	–	1.07	0.65–1.74	0.76	0.43–1.32	0.96	0.58–1.60

Chinesische Kohorte aus Bergbau & Keramik-Industrie (Liu et al. 2013)

- Basiskohorte von 74.000 Beschäftigten, Follow-up: 1960-2003
- Ausschluss von Kupfer- und Zinn-Minen
- Es verblieben: 7 Erzminen (Wolfram & Eisen) + 4 Keramik-Fabriken
- Ausschluss von Silikotikern: N = 34.000 (Liu et al. 2013)

Quartiles ^a , mg/m ³ -years											
0.01 to <1.12			1.12 to <2.91			2.91 to <6.22			≥6.22		
No.	HR	95% CI	No.	HR	95% CI	No.	HR	95% CI	No.	HR	95% CI
89			75			70			65		
7,451			4,757			3,300			2,823		
	1.02	0.77, 1.35		1.26	0.93, 1.70		1.40	1.02, 1.93		1.50	1.07, 2.13

- Berücksichtigung lediglich der Bergleute aus dem Wolfram-Bergbau
N = 19.000 (Sun Yi & Bochmann, 2017)
Ergebnis: keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung

GBS und COPD-Risiko

Brüske et al. (2013) Biopersistent Granular Dust and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Vergleich Exponierte vs. Nicht- bzw. Gering-Exponierte (27 Studien):

Differenz FEV₁ in %: -5.67 (95%CI: -8.62; -2.71); I²=91.9%

Differenz FEV₁ (Liter): -0.16 (95%CI: -0.27; -0.04); I²=86.3%

Differenz FEV₁/FVC: -0.25 (95%CI: -0.41; -0.09); I²=76.3%

Analysen im **Längsschnitt** (5 Studien):

Verlust an FEV₁ (ml) / mg/m³·Jahre:

-1.58 (95%CI: -1.93; -1.24); I²=0%

[40 Jahre á 1.25 mg/m³ → - 80 ml]

Quarzstaub und COPD-Risiko

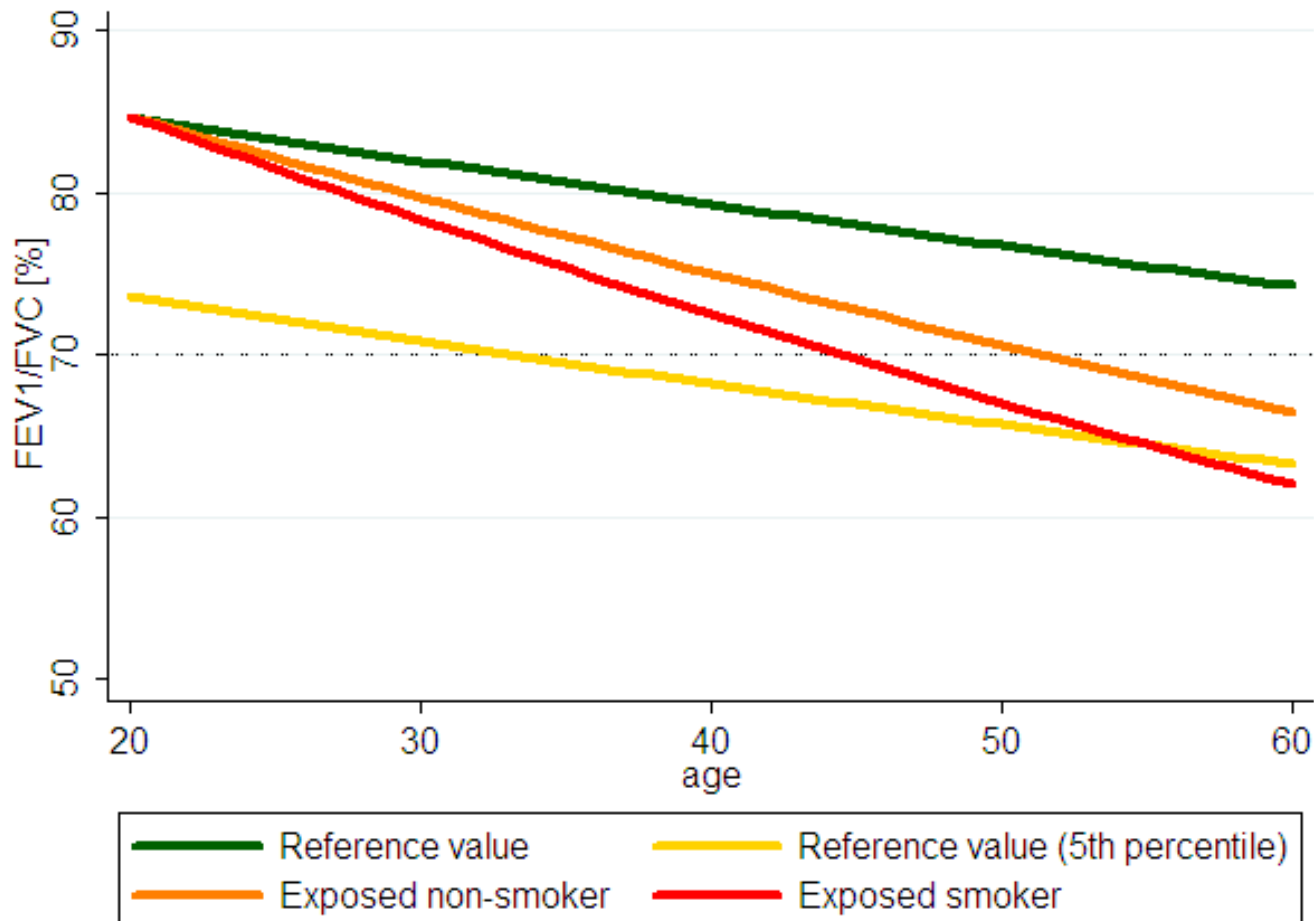
- Systematisches Review (Brüske et al. 2014)
- Literatur aus dem Zeitraum 1970 – 2010:
10 Studien, davon 6 für Meta-Analyse geeignet,
primär Querschnittstudien
- Standardisierte Differenz zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten:
 - 270 (95%CI: - 400, - 140) ml FEV₁
 - 0.41 (95%CI: -0.54, -0.28) FEV₁/FVC

Quarzstaub und COPD-Risiko

Abgeschätzter Verlust an FEV₁ aus Longitudinalstudien
je Jahre*mg/m³ Quarz(A)-Staub:

- Ulvestad et al. 2001 (Norwegen): **270 ml**
Alterseffekt: -3.6 ml/Jahr; Ø-Alter: 43 Jahre
Rauchen: - 10 ml/Jahr
- Hertzberg et al. 2002 (USA): **26 ml (286 d/y)**
Alterseffekt: -26 ml/Jahr; Ø-Alter: 58 Jahre
Rauchen: -7.7 ml/Packyear
- Möhner et al. 2013 (Deutschland): **87 ml**
Alterseffekt: -13 ml/Jahr; Ø-Alter: 30 Jahre
Rauchen: 3.2 ml/Jahr

FEV₁/FVC-Veränderung über 40 Jahren bei einer Expositionsrate von 0,1 mg/m³ QAS



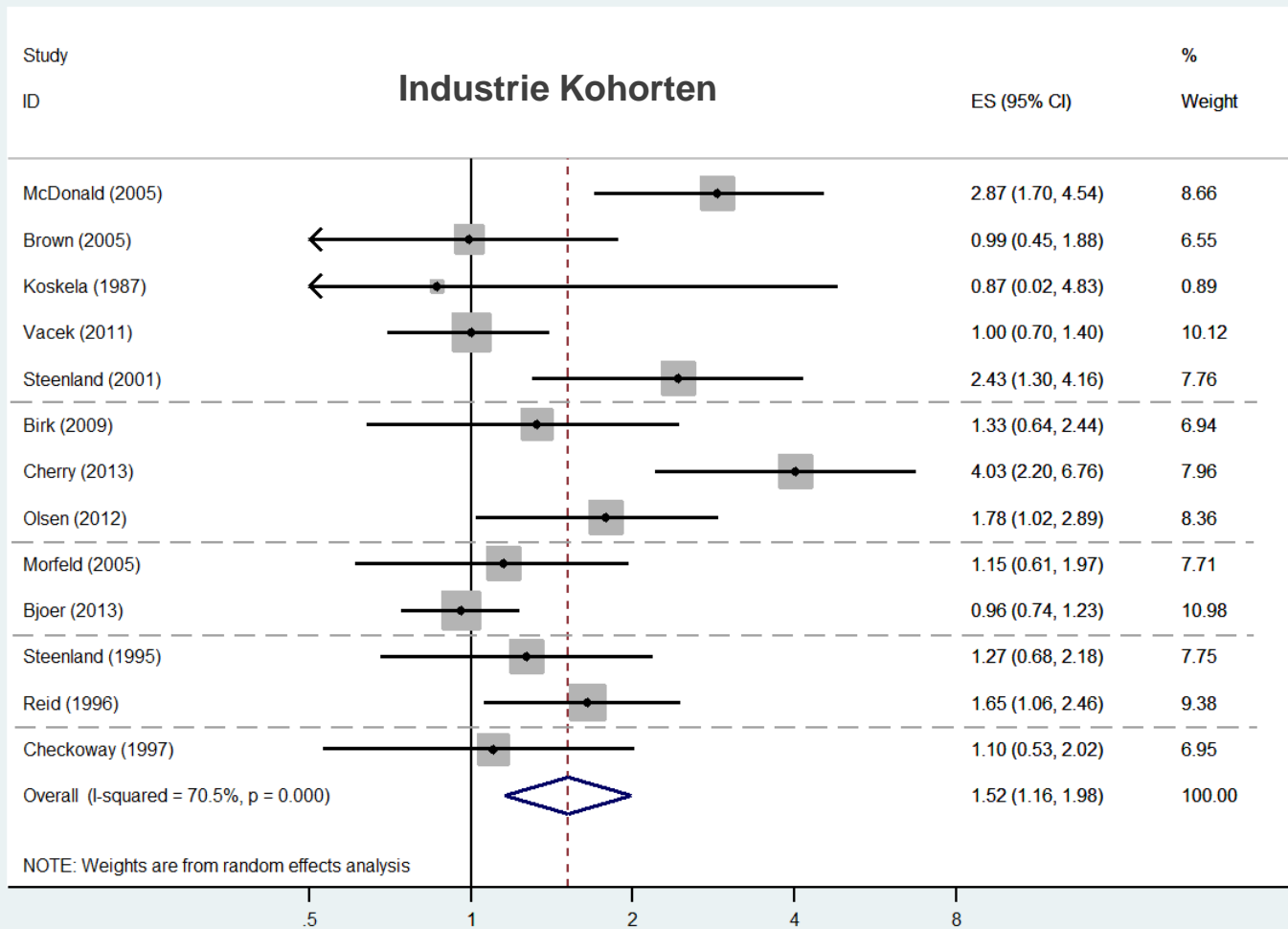
Möhner M, Kersten N, Gellissen J. *Occup Environ Med* 2013, **70**, 9-14

Quarzstaub und nicht-maligne Nierenerkrankungen (Glomerulonephritis)

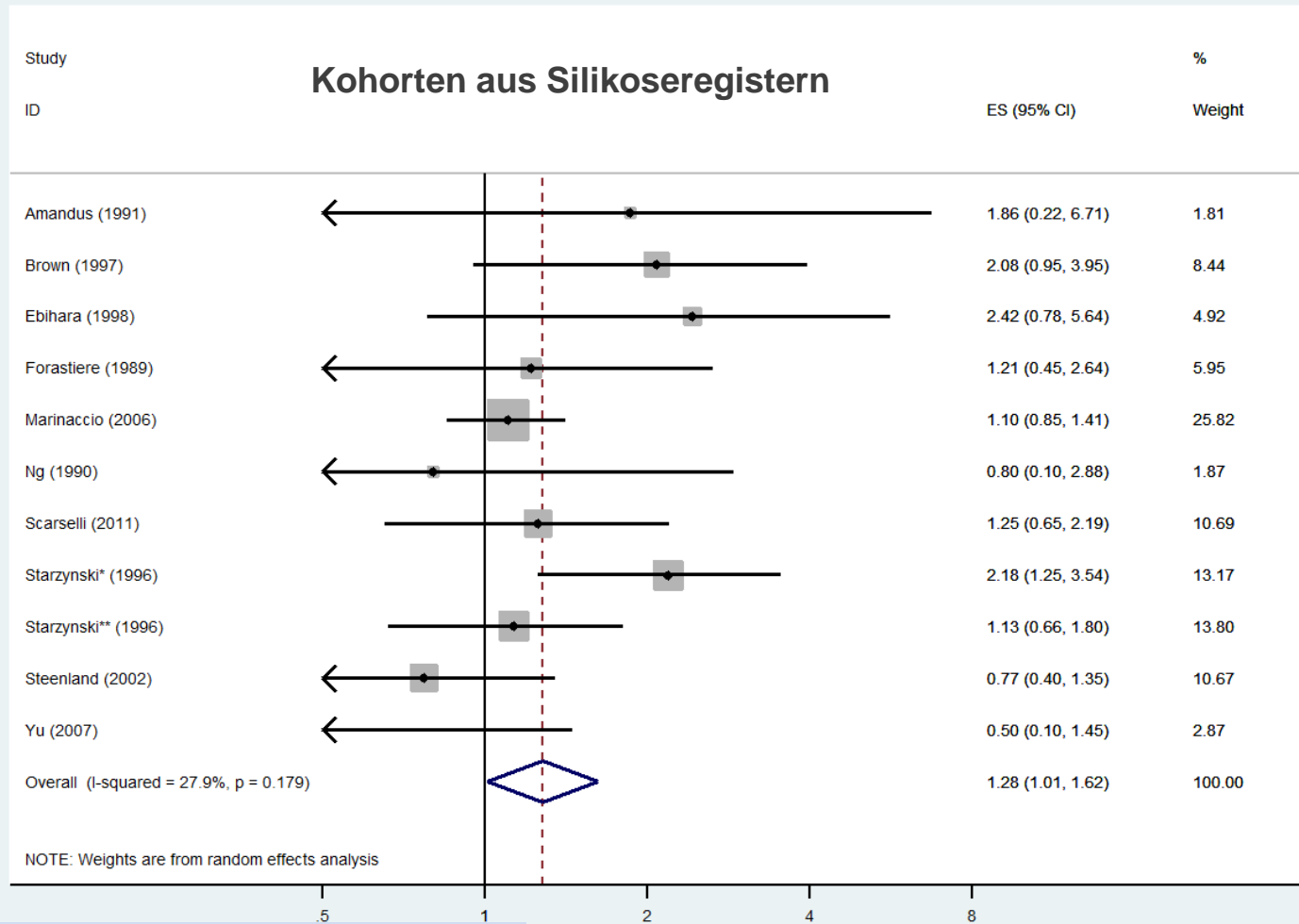
Systematisches Review (Möhner, Gellissen, Pohrt; 2017; eingereicht)

- **13** Industrie-Kohorten (Sandindustrie, Steinbrüche, Bergbau, Keramik-und Porzellan-Industrie)
- **10** Silikotiker-Kohorten
- **4** Fall-Kontroll-Studien
- **Methodische Probleme:**
 - seltene Erkrankung (als Grundleiden auf Totenschein)
 - konkurrierende berufl. Expositionen (Schwermetalle, Arsen)
 - andere Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonie)
 - Einfluss des Gesundheitssystems & der Krankenversicherung
 - Einfluss der arbeitsmedizinischen Vorsorge

Quarzstaub und n-m Nierenerkrankungen



Quarzstaub und n-m Nierenerkrankungen



** - coal miners / underground workers
 * - other industries

Fazit

- ❖ Bezüglich **Lungenkrebs** dürfte der Grenzwert von **50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** (= 2 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahre}$) auch nach den jüngsten epidemiologischen Studien einen ausreichenden Schutz bieten.
- ❖ Zur Rolle der **Silikose** für die Verursachung von Lungenkrebs durch Quarzstaub wurden keine weiterführenden Analysen der großen Kohortenstudien durchgeführt. Die Studie von Ulm et al. (1999) ist aus methodischer Sicht noch immer die informativste zu dieser Problematik.
- ❖ Quarzstaub erhöht das **COPD-Risiko** signifikant. Die quantitativen Abschätzungen des Risikos variieren jedoch stark.
- ❖ Hinsichtlich der **nicht-malignen Nierenerkrankungen** sind die Studienergebnisse sehr heterogen. Es besteht weiterer Aufklärungsbedarf.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Kontakt:

Dr. Matthias Möhner
BAuA
Nöldnerstr. 40-42
10317 Berlin

☎ 030 515484161

💻 Moehner.Matthias@baua.bund.de

1. Brüske et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;**8**(11):e80977.
2. Brüske et al. Respirable quartz dust exposure and airway obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2014;**71**(8):583-9.
3. Checkoway & Franzblau. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000;**37**(3):252-259.
4. Dell et al. Cohort Study of Carbon Black Exposure and Risk of Malignant and Nonmalignant Respiratory Disease Mortality in the US Carbon Black Industry. *J Occup Environ Med* 2015;**57**(9):984-97.
5. Ellis et al. Occupational exposure and mortality among workers at three titanium dioxide plants. *Am J Ind Med* 2013;**56**(3):282-91.
6. Gallagher et al. Extended follow-up of lung cancer and non-malignant respiratory disease mortality among California diatomaceous earth workers. *Occup Environ Med* 2015;**72**(5):360-5.
7. Kurihara & Wada. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health* 2004;**42**(3):303-314.
8. Liu et al. 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):1424-33.
9. Möhner et al. Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal changes in pulmonary function due to occupational exposure to respirable quartz. *Occup Environ Med* 2013;**70**(1):9-14.
10. Möhner et al. Diesel motor exhaust and lung cancer mortality: reanalysis of a cohort study in potash miners. *Eur J Epidemiol* 2013;**28**(2):159-68.
11. Möhner & Wendt. A critical Review of the Relationship between occupational Exposure to Diesel Emissions and Lung Cancer Risk. *Crit Rev Toxicol* 2017. doi: 10.1080/10408444.2016.1266598
12. Poinen-Rughooputh et al. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health* 2016;**16**(1):1137.
13. Silverman et al. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012;**104**(11):855-868.
14. Sun Yi & Bochmann. Is there an increased risk of lung cancer among the Chinese silica cohort? - The influence of occupational confounders. *The Scientific Pages of Lung Cancer* 2017 (accepted for publication)
15. Ulm et al. Silica dust and lung cancer in the German stone, quarrying, and ceramics industries: results of a case-control study. *Thorax* 1999;**54**(4):347-51.