

# Lungenkrebsrisiko durch Asbestexposition im Niedrigdosisbereich

Ergebnisse der SYNERGY-Studie



Beate Pesch, Dirk Taeger, Thomas Behrens, Karl-Heinz Jöckel, Kurt Straif, Thomas Brüning

Lungenkrebs ist die häufigste berufsbedingte Krebserkrankung. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflicher Exposition und Erkrankung ist von Bedeutung, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig nicht einzeln, sondern in Kombination auftreten. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über das Zusammenwirken der beruflichen Kombinationswirkung von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs – der Synkanzerogenese – sind jedoch noch unzureichend. Deshalb initiierte die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2007 das internationale Verbundprojekt SYNERGY, um wissenschaftlich belastbare Daten für die Prävention und das Berufskrankheitenrecht zu generieren.

Das internationale Verbundprojekt SYNERGY dient erstmalig der Zusammenführung einer großen Zahl von epidemiologischen Studien mit umfangreichen Messdaten zu Asbest, Quarzfeinstaub, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Nickel und hexavalentem Chrom zur Untersuchung ihrer Wirkung bei der Entstehung von Lungenkrebs. Die Hauptfragestellungen sind:

- die Erfassung der Kombinationswirkung ausgewählter Karzinogene, auch mit dem Rauchen
- die Ermittlung der quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen dieser Karzinogene insbesondere im Niedrigdosisbereich
- die zuverlässige Schätzung des Lungenkrebsrisikos in einer Vielzahl von Berufen.

Mit detaillierten Daten zur Berufs- und Rauchbiographie von 19.370 Lungenkrebsfällen und 23.674 Kontrollen aus 16 Studien aus Europa, Kanada, China und Neuseeland konnte mit dem Projekt SY-

NERGY die weltweit größte Forschungsplattform zu Beruf und Lungenkrebs nachhaltig aufgestellt werden. Basierend auf 360.000 Messdaten wurde eine Job-Expositions-Matrix (► Info-Kasten S. 15) entwickelt, um die durchschnittliche Exposition am Arbeitsplatz in einer Vielzahl von Berufen mit den Berufsbiographien der Fälle und Kontrollen zu verknüpfen.

Als Grundlage der Untersuchung von quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen und von Kombinationswirkungen bei der Entstehung von Lungenkrebs wurden drei umfangreiche Datenbanken (► Info-Kasten) entwickelt:

- EpiSYN (Zusammenstellung der epidemiologischen Studien)
- ExpoSYN (Messdaten) und
- SYN-JEM (Job-Expositions-Matrix erstellt mittels Modellierung der Messdaten aus ExpoSYN).

## Kurz gefasst

Am Beispiel von Quarzfeinstaub wurde die Ermittlung der lebenslangen Exposition anhand der SYN-JEM mit unterschiedlichen Annahmen zu den Parametern im statistischen Modell überprüft (Peters et al. 2011b). Bislang wurde das Lungenkrebsrisiko für Asbest, Dieselmotoremissionen und für eine Exposition gegenüber organischen Stäuben publiziert. Weiterhin wurde das Lungenkrebsrisiko in einer Vielzahl von gewerblichen Berufen ermittelt. Unter Federführung des IPA wurden die Analysen für Schweißer, Bergarbeiter und Bäcker durchgeführt (Behrens et al. 2013; Kendzia et al. 2013; Taeger et al. 2015) (IPA-Journal 03/2013 und 02/2015). Weiterhin wurde am IPA das Lungenkrebsrisiko von sozioökonomischen Faktoren und von Rauchen für die histologischen Subtypen von Lungenkrebs untersucht (Behrens et al. 2016; Pesch et al. 2012). Insgesamt wurden etwa 20 wissenschaftliche Publikationen in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht.

Unter Synkanzerogenese versteht man die Veränderung des Krebsrisikos durch gleichzeitiges oder aufeinanderfolgendes Einwirken mindestens zweier krebserregender Stoffe, mit in der Regel einer Verstärkung der Tumorentstehung. Die wissenschaftlichen Kenntnisse über das Zusammenwirken der beruflichen Kombinationswirkung von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs sind dabei noch unzureichend mit verlässlichen Risikoschätzungen belegt. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflichen Expositionen und der Entwicklung von Lungenkrebs ist von Bedeutung, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig in Kombination auftreten. Dies gilt insbesondere auch für Asbest in einer Vielzahl von Berufen, zum Beispiel in denen Asbest zum Hitzeschutz verwendet wird und bei denen die Beschäftigten gleichzeitig auch gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ausgesetzt sind. Die Berücksichtigung einer synergistischen Wirkung von Asbest und PAK im Berufskrankheitenfeststellungsverfahren wurde 2009 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen.

Im Rahmen des Projekts SYNERGY wurde eine eingehende Analyse des asbestbedingten Lungenkrebsrisikos im Niedrigdosisbereich und im Zusammenwirken mit Rauchen vorgenommen. Die Ergebnisse wurden auf der Festveranstaltung zum 50jährigen Bestehen der Internationalen Krebsagentur (IARC) vorgestellt und im März 2017 in der Fachzeitschrift *Epidemiology* publiziert (Olsson et al. 2017). Das Lungenkrebsrisiko war bei Männern bereits ab 0,5 Faserjahren auf rund das 1,25fache erhöht (s. Tab. 2). Weiterhin konnte ein überadditives Zusammenwirken der Asbestwirkung im Niedrigdosisbereich mit den Effekten des Rauchens für Männer gezeigt werden. Frauen hatten eine geringere Asbestexposition und ein entsprechend niedrigeres Lungenkrebsrisiko. Im Folgenden werden die hierzu durchgeführten Analysen beschrieben.

### Lungenkrebsrisiko durch Asbest im Niedrigdosisbereich

Die Asbestexposition ist immer noch ein prominenter beruflicher Risikofaktor für Lungenkrebs und weitere Erkrankungen. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt weltweit pro Jahr rund 100.000 neue Fälle mit asbestbedingten Erkrankungen (► Link-Tipps S. 18). Von den insgesamt 2.409 Todesfällen in Deutschland infolge

- Das internationale Verbundprojekt SYNERGY wurde 2007 durch die DGUV initiiert und untersucht das Zusammenwirken von Asbest, Quarzfeinstaub, PAK, Chrom VI und Nickel bei der Entstehung von Lungenkrebs.
- In SYNERGY wurde erfolgreich die bisher größte Datenbasis zur Erforschung von Beruf und Lungenkrebs aufgebaut.
- Analysiert und publiziert wurde aktuell das asbestbedingte Lungenkrebsrisiko im Niedrigdosisbereich im Zusammenhang mit Rauchen.
- Ab 0,5 Faserjahren war das Lungenkrebsrisiko bei Männern infolge einer Asbestexposition um rund das 1,25fache erhöht. Das Zusammenwirken von Asbest und Rauchen war überadditiv.

einer Berufskrankheit im Jahr 2015 wurden insgesamt 1.580 auf eine Asbesteinwirkung zurückgeführt. Hierbei ist aufgrund der Latenzzeit bei der Entstehung von asbestverursachten Krebserkrankungen insbesondere eine lange zurückliegende Exposition von Bedeutung. Aber auch zukünftig ist eine Asbestexposition beispielsweise bei Sanierungsarbeiten nicht vollständig vermeidbar (► Info-Kasten S. 12). Hinzu kommt, dass im Niedrigdosisbereich ein Zusammenwirken mit anderen krebserzeugenden Gefahrstoffen häufig vorkommen kann.

Wissenschaftliche Erkenntnisse liegen bislang vor allem für Berufe mit einer hohen Exposition am Arbeitsplatz vor, beispielsweise bei der Herstellung und Verarbeitung von Asbestzement und Asbesttextilien. Weiterhin gibt es nur wenige Studien mit verlässlichen Risikoschätzungen zum Zusammenwirken von Asbest und dem Rauchen als stärksten Risikofaktor für Lungenkrebs. In bisherigen Kohortenstudien unter Asbestexponierten standen nur selten verlässliche Rauchdaten zur Verfügung. Hinzu kommt, dass bei epidemiologischen Studien Abschätzungen der individuellen kumulativen Asbestexposition kaum möglich sind, da unmittelbar am Probanden erhobene Messdaten in der Regel nicht zur Verfügung stehen. So wurden in den bisher durchgeführten epidemiologischen Studien meist nur Expertenabschätzungen der möglichen Exposition gegenüber Gefahrstoffen vorgenommen. Alternativ kann eine so genannte Job-Expositions-Matrix verwendet werden, die die Exposition in bestimmten Berufen anhand von Routine-Messdaten bewertet (► Info-Kasten S. 16).

Darüber hinaus gibt es bislang kaum belastbare wissenschaftliche Daten für das Lungenkrebsrisiko nach Asbestexposition im Niedrigdosisbereich. In SYNERGY wurde erstmalig die Exposition im Niedrigdosisbereich mit sekundären Messdaten und neuen statistischen Verfahren quantitativ ermittelt. Weiterhin wurde das Zusammenwirken mit Rauchen eingehend analysiert.

Die große Zahl von Messdaten in Datenbanken wie MEGA am Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) oder COLCHIC in Frankreich

		Exponiert				Nicht exponiert			
		Fälle		Kontrollen		Fälle		Kontrollen	
		N	Mittelwert oder %	N	Mittelwert oder %	N	Mittelwert oder %	N	Mittelwert oder %
<b>Männer</b>									
Alter		6.958	62 Jahre	6.802	62 Jahre	6.647	63 Jahre	9649	62 Jahre
Raucherstatus	Nie-Raucher	205	2,9 %	1.546	22,7 %	285	4,3 %	2891	30,0 %
	Frühere Raucher	2.422	34,8 %	3.135	46,1 %	2.365	35,6 %	4193	43,5 %
	Aktuelle Raucher	4.331	62,2 %	2.121	31,2 %	3.997	60,1 %	2565	26,6 %
Andere Risikoberufe	Jemals	1.380	19,8 %	1.020	15,0 %	349	5,3 %	304	3,2 %
<b>Frauen</b>									
Alter		482	61 Jahre	510	62 Jahre	2.814	60 Jahre	4004	60 Jahre
Raucherstatus	Nie-Raucher	101	21,0 %	267	52,4 %	778	27,6 %	2449	61,2 %
	Frühere Raucher	75	15,6 %	126	24,7 %	570	20,3 %	766	19,1 %
	Aktuelle Raucher	306	63,5 %	117	22,9 %	1.466	52,1 %	789	19,7 %
Andere Risikoberufe	Jemals	32	6,6 %	22	4,3 %	26	1,0 %	18	0,5 %

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienteilnehmer (insgesamt 16.901 Lungenkrebsfälle, 20.965 Kontrollen)

am Institut National de Recherche et de Sécurité wurde hier erstmalig für wissenschaftliche Zwecke mit geeigneten statistischen Verfahren aufbereitet, um messtechnische Faktoren, Kalenderjahr und Region zu berücksichtigen.

**Abschätzung der Prävalenz einer Exposition gegenüber Asbest**

Für die Untersuchung des Lungenkrebsrisikos durch Asbest im SYNERGY-Projekt konnten Daten zur Berufs- und Rauchbiographie von

16.901 Lungenkrebsfällen und 20.965 Kontrollen aus 14 Studien in Europa und Kanada genutzt werden. Alle Berufe der Probanden aus den verschiedenen Ländern wurden zuerst einheitlich nach der Internationalen Klassifikation für Berufe (ISCO-1968) kodiert. Der Bezug zu hoch exponierten Tätigkeiten wie der Herstellung von Asbesttextilien oder von Asbestzement wurde über eine Verknüpfung mit dem entsprechenden internationalen Industrieschlüssel (ISIC Version 2) hergestellt. Insgesamt war die Zahl der hoch gegenüber Asbest

**Asbestverbot**

Im Jahr 1989 hat die Internationale Arbeitsorganisation (ILO) eine Asbestkonvention verabschiedet, die insbesondere von vielen europäischen Ländern ratifiziert und in ein Asbestverbot umgesetzt wurde (Ogunseitn 2015). Dennoch wird weiterhin in vielen Ländern Asbest hergestellt (überwiegend in Russland, Kasachstan, China, Brasilien und Simbabwe) oder verwendet (z.B. Indien und China).

In Deutschland wurden bereits vor mehr als 75 Jahren erste Maßnahmen zur Vermeidung einer erhöhten Asbestexposition am Arbeitsplatz getroffen. Ab den 1950er Jahren fanden in diesem Zusammenhang auch zunehmend Messungen an Arbeitsplätzen statt (► Linktipps). In Deutschland gilt seit 1993 ein weitestgehendes Asbestverbot. Es bestehen nur noch wenige Ausnahmen bei Abbruch-, Sanierungs- und Instandhaltungsarbeiten. In der Gefahrstoffverordnung sind diese Beschränkungen für das Arbeiten unter bestimmten Bedingungen mit den entsprechenden Schutzmaßnahmen geregelt. Die Technische Regel für Gefahrstoffe TRGS 519 konkretisiert die Schutzmaßnahmen für diese Ausnahmefälle.

In dem vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales koordinierten „Nationalen Asbestdialog“, der im Dezember 2016 gestartet ist, steht der sichere Umgang mit Asbestaltlasten beim Bauen im Bestand im Fokus. Ziel des Nationalen Asbestdialogs ist es, über Risiken im Umgang mit Asbest in den betroffenen Gebäuden zu sensibilisieren und den Schutz vor Gefährdungen durch Asbest beim Bauen im Bestand weiter voranzutreiben (► Link-Tipps S. 18). In diesem Zusammenhang sollen konkrete Maßnahmen entwickelt werden, die eine Exposition gegenüber Asbestfasern, die auch heute noch in Bauprodukten wie Spachtel- und Dichtungsmassen oder Anstrichen und Kleber fest eingebunden sind, verhindern.

		Männer						Frauen					
		Fälle		Kontrollen		OR <sup>a</sup>	95% CI	Fälle		Kontrollen		OR <sup>a</sup>	95% CI
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Asbestexposition	Nie	6.629	48,8	9.608	58,5	1		2.717	84,9	3.898	88,4	1	
	Jemals	6.958	51,2	6.802	41,5	1,24	1,18-1,31	482	15,1	510	11,6	1,12	0,95-1,31
Faserjahre	<0,5	1.206	8,9	1.593	9,7	1,06	0,96-1,16	194	6,1	230	5,2	1,11	0,87-1,42
	<1,2	1.624	12,0	1.713	10,4	1,26	1,15-1,37	104	3,3	104	2,4	0,95	0,69-1,31
	<2,8	1.840	13,5	1.724	10,5	1,25	1,15-1,36	110	3,4	106	2,4	1,23	0,90-1,68
	>2,8	2.288	16,8	1.772	10,8	1,38	1,27-1,50	74	2,3	70	1,6	1,22	0,84-1,78
	<i>Trend, p-Wert</i>				0,00						0,17		
	<i>Nur für Exponierte</i>				0,00						0,82		

Tabelle 2: Berufliche Asbestexposition und Lungenkrebsrisiko (Odds Ratio mit 95% CI)  
a adjustiert nach Studie, Alter, Rauchen und Beschäftigung in anderen Risikoberufen

Exponierten jedoch vergleichsweise gering, da in bevölkerungsbasierten Studien klassische „Risikoberufe“ seltener vorkommen als in Industriekohorten. Beispielsweise waren nur 31 Fälle und 14 Kontrollen jemals in der Asbestzementherstellung beschäftigt, einem typischen Beruf mit hoher Exposition. Darüber hinaus wurden rund zehn Prozent der Studienteilnehmer nur als „unspezifische Arbeiter“ erfasst, deren genaue Tätigkeit nicht näher beschrieben war.

Alle nach ISCO-68 klassifizierten Berufe wurden vom SYNERGY-Team durch Expertenschätzung zunächst als gegenüber Asbest

„nicht exponiert“ beziehungsweise „exponiert“ bewertet. Die exponierten Berufe wurden weiterhin in niedrig und hoch exponiert eingeteilt. Insgesamt wurden 51,2 Prozent der männlichen Fälle und 41,5 Prozent der Kontrollen als jemals im Berufsleben asbestexponiert eingestuft. Bei den Frauen waren dies nur rund 15 Prozent der Fälle und 12 Prozent der Kontrollen.

Eine zuverlässige Einteilung der Probanden in „exponiert“ und „nicht exponiert“ und damit die Abschätzung der Expositionsprävalenz ist in bevölkerungsbasierten Studien schwierig, da für die

## Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen – Faserjahre

Um die Exposition und das damit verbundene Krebsrisiko zukünftig zu begrenzen, wurden Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen in der TRGS 910 festgelegt. Die Akzeptanzkonzentration (als Schichtmittelwert) beträgt 10.000 Asbestfasern/m<sup>3</sup>, die bei einer 40jährigen Exposition an 240 Arbeitstagen pro Jahr insgesamt 4 zusätzliche asbestbedingte Krebsfälle pro 10.000 exponierte Personen verursachen würden. Die nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation hierbei zu berücksichtigenden Asbestfasern haben eine Länge von mindestens 5 µm und einen Durchmesser von weniger als 3 µm. Die Toleranzkonzentration beträgt 100.000 Fasern/m<sup>3</sup>, die bei einer solchen Schichtexposition über das gesamte Arbeitsleben 4 zusätzlichen Krebsfällen pro 1.000 entsprechen würden.

Für die Schätzung des Krebsrisikos (nach TRGS 910 und in SYNERGY) wird die lebenslange Exposition gegenüber Asbest als Faserjahre durch Verknüpfung der Dauer der Exposition mit der mittleren Faserkonzentration berechnet. Ein Faserjahr wird als das Produkt aus einer einjährigen durchschnittlichen Schichtexposition (an 240 Arbeitstagen) gegenüber 1.000.000 Asbestfasern/m<sup>3</sup> mit einem Durchmesser kleiner als 3 µm und einer Länge von mehr als 5 µm definiert. Äquivalent dazu sind alle Kombinationen von Dauer und Konzentration, die als Produkt aus Dauer und Schichtkonzentration auch 1 Faserjahr ergeben, zum Beispiel sechs Monate mit einer Exposition gegenüber 2.000.000 Fasern/m<sup>3</sup>.

Die Akzeptanzkonzentration entspricht bei 40 Arbeitsjahren 0,4 Faserjahren, die Toleranzkonzentration 4 Faserjahren. Daher sind belastbare Risikoschätzungen zur Dosis-Risiko-Beziehung in diesem Niedrigdosisbereich von besonderer Bedeutung.



## Odds Ratio (OR) und 95 Prozent Konfidenzintervall (CI)

Das Odds Ratio (OR) ist eine statistische Maßzahl und dient als Schätzer des relativen Risikos in Fall-Kontroll-Studien. Das OR heißt auch Chancenverhältnis und vergleicht den Anteil der Exponierten und Nichtexponierten bei Fällen und Kontrollen. Eine OR von 1 entspricht einer Chancengleichheit, ein OR von 2 entspricht einer Risikoverdopplung, und ein OR von 0,5 ist entsprechend das halbe Risiko. Das OR ist auch ein Assoziationsmaß zwischen Exposition und Erkrankung. Es sagt damit auch etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aus und kann nach weiteren Risikofaktoren (wie Alter und Rauchen) adjustiert werden. Ob ein Zusammenhang statistisch signifikant ist, ergibt sich aus dem Konfidenzintervall (CI). Schließt das 95 Prozent CI die Chancengleichheit (OR=1) aus, dann ist das Chancenverhältnis signifikant erhöht (die untere Grenze des CI liegt über 1) oder erniedrigt (die obere Grenze liegt unter 1).

Teilnehmer an solchen Studien individuelle Messdaten fehlen. Für Asbest und alle weiteren Gefahrstoffe ist daher mit Hilfe der Expertenbewertung für alle Berufe die „DOM-JEM“ (► Info-Kasten S. 16) aufgestellt worden, um zwischen „exponiert“ und „nicht exponiert“ zu unterscheiden.

### Abschätzung der kumulativen Asbestexposition

Da in epidemiologischen Studien zum Krebsrisiko von Gefahrstoffen meist individuelle Messdaten fehlen, werden mit dem Prinzip einer „Job-Expositions-Matrix“ (JEM) berufliche Belastungen aus „Drittdaten“ (Expositionsdatenbanken wie MEGA) hergeleitet (► Info-Kasten S. 15). So wurden zuerst rund 28.000 Messdaten aus dem Zeitraum 1971-2009 zur Risikoschätzung von Asbest in der Expositionsdatenbank ExpoSYN zusammengestellt. Diese (an anderen Personen) im Rahmen von Messprogrammen oder zur Überwachung von Arbeitsplätzen erhobenen Expositionsdaten in Form von Faserkonzentrationen wurden in mehreren Ländern in Expositionsdatenbanken zusammen mit messtechnischen Daten und der Beschreibung der Arbeitsplätze erfasst und nach einem einheitlichen Protokoll in die Expositionsdatenbank ExpoSYN von SYNERGY überführt (Peters et al. 2011a). Hierbei ist von Bedeutung, dass die meisten Faserzahlen (außer in Deutschland) mit einem Phasenkontrastmikroskop ermittelt wurden. Dieses Verfahren zeigt die Limitation, dass unterschiedliche Fasertypen nicht sicher differenziert werden können.

Auf Basis dieser Messdaten wurde die Job-Expositions-Matrix SYN-JEM aufgestellt (Peters et al. 2016). Anhand der Faserkonzentrationen wurden unter Berücksichtigung von messtechnischen Faktoren geometrische Mittelwerte nach Beruf, Kalenderjahr und Region berechnet. Im Faserjahrsreport wird dagegen nicht der Mittelwert, sondern das 90. Perzentil der Faserkonzentrationen für Risikotätigkeiten ausgewiesen (BK-Report 1/2013 Faserjahre). Das 90. Perzentil

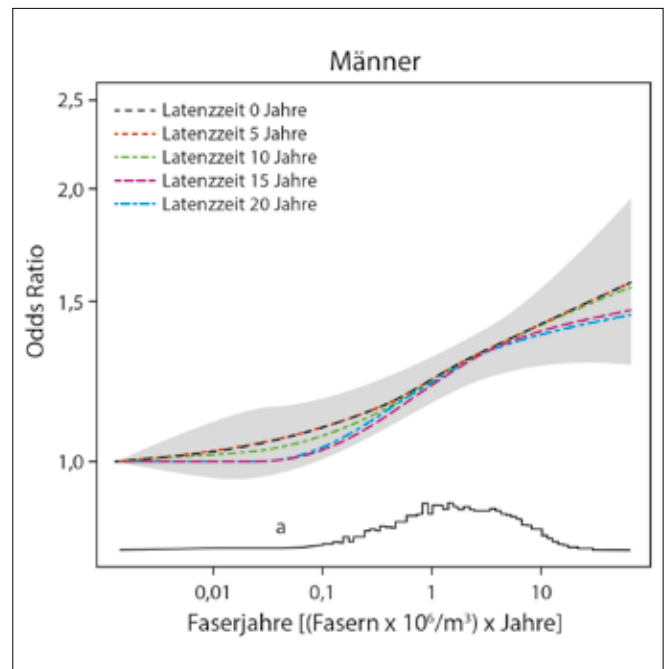


Abb. 1: Dosis-Risiko-Beziehung von Asbest im Niedrigdosisbereich und dem Lungenkrebsrisiko von Männern unter Annahme verschiedener Latenzzeiten. Das Histogramm (a) stellt die Verteilung der Faserjahre in der männlichen Studienpopulation dar.

liegt bei einer log-normalen Verteilung der Faserkonzentrationen deutlich über dem geometrischen Mittelwert.

Auch wenn die Datenmenge von 28.000 Messwerten auf den ersten Blick umfangreich erscheint, waren für einzelne Berufe oft nur wenige Messwerte vorhanden. Die überwiegende Zahl der Messungen lag für zwei in der Gesamtgruppe des SYNERGY-Kollektivs vergleichsweise seltenen Berufe vor: für Beschäftigte in der Herstellung von Asbestzement und Asbesttextilien. Gab es für einen Beruf weniger als fünf Messwerte, wurde der geometrische Mittelwert der übergeordneten Berufsgruppe genommen. Weiterhin wurde ein linearer abnehmender Zeittrend der Faserkonzentration von 1975 bis zum jeweiligen Asbestverbot des Landes, aus dem die Messwerte stammten, berechnet. Der länderspezifische Asbestbann wurde entsprechend berücksichtigt. Für eine Exposition zwischen 1950 und 1975 wurde der Wert von 1975 verwendet.

Auf Basis der Verknüpfung dieser (mittleren) Faserkonzentrationen in der SYN-JEM mit den Berufsbiographien der Probanden und der Dauer der Belastung wurde die kumulative Asbestexposition in Form von Faserjahren (► Info-Kasten) berechnet. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer war zwischen 1950 und 1990 asbestexponiert, jedoch meist nicht in typischen „Asbestberufen“. Trotz der hohen Lebenszeitprävalenz war daher die kumulative Faserbelastung eher gering, insbesondere bei Frauen. Bei den Kontrollen waren etwa 30 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen bis zu 2,8 Faserjahren exponiert. Weitere 10,8 Prozent der männlichen Kontrollpersonen und 1,6 Prozent der weiblichen Kontrollen hatten eine Exposition über 2,8 Faserjahren.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass in Deutschland zur Berechnung der Faserjahre im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren i. S. einer worst case-Betrachtung das 90. Perzentil der Verteilung der Messwerte (Faserkonzentrationen) zugrunde gelegt wird. Wie bereits erwähnt, sind im Faserjahr-Report der DGUV die 90. Perzentile ausgewiesen (BK-Report 1/2013 Faserjahre). In SYNERGY wurden dagegen die Faserjahre als durchschnittliche Faserkonzentration (mit dem geometrischen Mittelwert) unter Verknüpfung mit der Dauer der Exposition ermittelt.

### Dosis-Wirkungs-Beziehung für Asbest und Lungenkrebs

Wegen der erheblichen Unterschiede in der beruflichen Exposition wurde die Auswertung getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Verteilung der wichtigsten weiteren Risikofaktoren - hier insbesondere das Tabakrauchen und eine Beschäftigung in Risikoberufen – in den Studiengruppen. Asbestexponierte haben insgesamt häufiger Berufe ausgeübt, die mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden sind.

Das Lungenkrebsrisiko einer beruflichen Asbestexposition wurde daher eingehend nach Rauchen und einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen adjustiert. Weiterhin erfolgte eine Adjustierung nach Alter und Studienzentrum. Das so adjustierte Odds Ratio (OR, ► Info-Kasten S. 14) – als ein Schätzer des relativen Lungenkrebsrisikos – betrug für jemals asbestexponierte Männer 1,24 (95% Konfidenzintervall (CI) 1,18-1,31) (Tabelle 2). Es war bei Frauen aufgrund ihrer im Vergleich zu Männern geringeren beruflichen Exposition niedriger und statistisch nicht signifikant (OR 1,12; 95% CI 0,95-1,31).

Für die mit Messdaten berechneten Faserjahre wurde das Lungenkrebsrisiko in vier Expositionskategorien ermittelt: <0,5, 0,5-1,2, 1,2-

## Job-Expositions-Matrix (JEM)

Eine JEM ist ein Instrument der Arbeitsepidemiologie, um den Studienteilnehmern einer epidemiologischen Studie zum Zwecke der Risikoschätzung eines Gefahrstoffs eine Exposition zuzuordnen, wenn Berufsangaben vorliegen und Messdaten für diese Personen fehlen. Dazu können Experten die Wahrscheinlichkeit und Höhe der Exposition anhand von Berufen oder Tätigkeiten semiquantitativ (z.B. als gering, niedrig, hoch) oder quantitativ (z.B. als „übliche“ Schichtkonzentration eines Gefahrstoffs im Atembereich) abschätzen. Die einfachste Form einer JEM (► DOM-JEM) ist, Berufe als nicht exponiert oder exponiert einzustufen. Anhand von Messwerten, die aus anderen Erhebungen oder in Datenbanken wie MEGA vorliegen, können für bestimmte Berufe auch quantitative Abschätzungen der Höhe der Exposition durchgeführt werden. Diese Expositionsabschätzungen werden mit den Berufsbiographien eines Probanden verknüpft, um die lebenslange Exposition (z.B. als Faserjahre) in den ausgeübten Berufen unter Berücksichtigung der Dauer der Exposition abzuschätzen.

<2,8 und ≥2,8 Faserjahre. Es zeigte sich bei Männern ein statistisch signifikanter Trend, beginnend von 1,06 (95% 0,96-1,16) bei einer Exposition bis zu 0,5 Faserjahren und ansteigend auf 1,38 (95% CI 1,27-1,50) für eine Exposition von mehr als 2,8 Faserjahren. Für Frauen sind die entsprechenden Risikoschätzer geringer (1,11 mit

	[(Fasern x 10 <sup>6</sup> /m <sup>3</sup> ) x Jahre]	Nie-Raucher				Frühere Raucher <sup>a</sup>				Aktuelle Raucher <sup>b</sup>			
		Kontr.	Fälle	OR	95%CI	Kontr.	Fälle	OR	95%CI	Kontr.	Fälle	OR	95%CI
<b>Männer</b>	0	2875	283	1		4185	2363	1		2548	3983	1	
	<1,2	801	103	1,31	1,02 - 1,69	1526	1001	1,20	1,08 - 1,33	979	1726	1,12	1,01 - 1,24
	>1,2	745	102	1,51	1,16 - 1,97	1609	1421	1,38	1,25 - 1,52	1142	2605	1,21	1,10 - 1,34
	<i>Trend, p-Wert</i>			<0,01				<0,01				<0,01	
	<i>Nur für Exponierte</i>			0,04				<0,01				0,06	
<b>Frauen</b>	0	2377	755	1		749	557	1		772	1405	1	
	<1,2	139	42	1,06	0,72 - 1,54	101	49	0,71	0,46 - 1,08	94	207	1,22	0,90 - 1,66
	>1,2	128	59	0,95		25	26	1,09	0,57 - 2,07	23	99	2,05	1,24 - 3,40
	<i>Trend, p-Wert</i>			0,95				0,18				<0,01	
	<i>Nur für Exponierte</i>			0,95				0,32				0,16	

Tabelle 3: Berufliche Asbestexposition und Lungenkrebsrisiko (Odds Ratio mit 95% CI) stratifiziert nach Rauchstatus

a adjustiert nach Studie, Alter und Beschäftigung in Risikoberufen sowie nach Jahren nicht geraucht

b zusätzlich adjustiert nach Packungsjahren

95% CI 0,87-1,42 beziehungsweise 1,22 mit 95% CI 0,84-1,78). Ein Verdopplungsrisiko (OR=2) wurde im untersuchten Niedrigdosisbereich weder für Frauen noch für Männer erreicht.

Das in Abbildung 1 dargestellte Lungenkrebsrisiko für Männer in Abhängigkeit von der lebenslangen Exposition in Faserjahren wurde für unterschiedliche Annahmen zu den Latenzzeiten („Lagperioden“) berechnet. Darunter versteht man die Zeitspanne von der Exposition gegenüber einem Kanzerogen, die zur Auslösung einer Krebserkrankung führt, bis zur klinischen Diagnose. Beispielsweise wird bei der Annahme einer Latenzzeit von fünf Jahren die Exposition in den letzten fünf Jahren vor Diagnose beziehungsweise Interview nicht berücksichtigt. Analog geht bei einer Latenzzeit von 20 Jahren die Exposition der letzten 20 Jahre nicht mehr in die Berechnung der Faserjahre ein. Zu beachten ist auch hier, dass die Mehrzahl der Probanden niedrig exponiert war. Oft ist der Berufstitel jedoch nicht ausreichend spezifisch, um eine hohe Exposition abschätzen zu können. In einigen Studien (z.B. in den deutschen Studien) wurden Zusatzfragebögen für bestimmte Risikotätigkeiten eingesetzt. Eine zuverlässige Abschätzung, ab welcher Faserdosis eine Risikoverdopplung zu erwarten ist, ist ohne weiterführende Informationen kaum möglich.

### Asbest und Rauchen

Grundsätzlich ist es nicht einfach, das Zusammenwirken eines relativ schwachen (mit OR unter 2) und eines sehr starken Risikofaktors (mit OR über 10) statistisch zuverlässig zu untersuchen.

### Datenbanken im Projekt SYNERGY

EpiSYN	Datenbank aller epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien mit Angaben zu Beruf, Branche, Rauchen, Subtyp von Lungenkrebs sowie weiteren Informationen über die Probanden und Merkmale der Einzelstudien, die im Projekt SYNERGY aufgenommen wurden.
ExpoSYN	Datenbank der Messwerte an Arbeitsplätzen für die ausgewählten Karzinogene Asbest, PAK, Quarzfeinstaub, hexavalentes Chrom und Nickel mit messtechnischen Begleitinformationen (z.B. Messgerät, analytisches Verfahren, Messdauer).
DOM-JEM	Bewertung aller nach ISCO-1968 klassifizierten Berufstitel als „nicht exponiert“, „niedrig“ oder „hoch exponiert“ (Experteneinschätzung, nicht direkt basierend auf Messwerten).
SYN-JEM	Berechnung der mittleren Schichtexposition für die ausgewählten Karzinogene in den nach ISCO-1968 klassifizierten Berufen für jedes Kalenderjahr und die Studienregionen basierend auf den Messdaten und adjustiert nach messtechnischen Faktoren.



Trotz Asbestverbot können auch heute noch Beschäftigte im Rahmen von Sanierungsarbeiten mit Asbest in Kontakt kommen.

Rauchen ist bei der Entstehung von Lungenkrebs der stärkste Risikofaktor. Nur etwa zwei Prozent der männlichen Lungenkrebsfälle gab in den europäischen Studien an, niemals geraucht zu haben. Auch waren Lungenkrebsfälle vermehrt starke Raucher (Pesch et al. 2012). Männer mit einem Tabakkonsum von 60 und mehr Packungsjahren in SYNERGY hatten ein etwa 100fach höheres Risiko der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms oder kleinzelligen Lungenkrebses im Vergleich zu Nierauchern (Pesch et al. 2012). In einer großen prospektiven Kohortenstudie mit anfänglich Gesunden war das Lungenkrebsrisiko sogar noch wesentlich höher (Freedman et al. 2008).

Aufgrund der großen Zahl an Fällen und Kontrollen in SYNERGY konnte das Lungenkrebsrisiko einer Asbestexposition auch für Nieraucher berechnet werden. Die Ergebnisse sind nach Rauchstatus in Tabelle 3 dargestellt. Danach haben männliche Nieraucher bei einer kumulativen Asbestfaserdosis von mehr als 1,2 Faserjahren ein OR von 1,51 (95% CI 1,16-1,97) im Vergleich zu Nierauchern ohne Asbestexposition. Das entsprechende OR betrug 1,38 (95% CI 1,25-1,52) unter Ex-Rauchern und 1,21 (95% CI 1,10-1,34) unter aktuellen Rauchern. Diese auf den ersten Blick überraschende „Abnahme“ des relativen Risikos bei Rauchern lässt sich aus dem starken Einfluss des Rauchens auf das Lungenkrebsrisiko erklären.

Das Zusammenwirken von Rauchen und Asbest ist in Tabelle 4 für niemals/jemals geraucht in Kombination mit niemals/jemals asbestexponiert dargestellt. Diese einfache qualitative „Klassifikation“ berücksichtigt jedoch nicht die quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehung beziehungsweise die Abhängigkeit des Lungenkrebsrisikos von Packungsjahren oder Faserjahren. Männliche Raucher ohne Asbestexposition hatten ein OR von 9,23 (95% CI 8,13-10,5), das im Falle einer Asbestexposition auf 11,9 (95% CI 10,5-13,3) anstieg, also ein etwa 1,3 fach höheres Risiko ergab. Männliche Nieraucher mit Asbestexposition hatten ebenfalls etwa ein rund 1,3 fach hö-

heres OR als nicht exponierte Nieraucher. Diese Interaktion wurde bei Männern als überadditiv angesehen, bei Frauen lässt sich die Interaktion aufgrund des geringen Asbestrisikos schwieriger abschätzen. Beispielsweise hatten nicht rauchende Frauen mit Asbestexposition kein erhöhtes Risiko (OR 1,0).

### Überprüfung der Zuverlässigkeit der Risikoschätzung

Sensitivitätsanalysen sind in epidemiologischen Studien üblich, um zu prüfen, wie stabil die Risikoschätzer sind. Die sehr große Zahl an Fällen und Kontrollen in SYNERGY ermöglichte es, Analysen in weiteren Subgruppen durchzuführen. Insgesamt hat sich ein bereits im Niedrigdosisbereich erhöhtes asbestbedingtes Lungenkrebsrisiko bestätigt. Generell zeigt sich aber bei allen in SYNERGY durchgeführten Untersuchungen, dass Studien mit Krankenhauskontrollen (die Vergleichsgruppe sind in Krankenhäusern rekrutierte Patienten ohne Lungenkrebs) geringere Odds Ratios ergeben als Studien mit Bevölkerungskontrollen (z.B. auch bei Schweißern (Kendzia et al. 2013)). Krankenhauskontrollen können vermehrt Raucher sein im Vergleich zu Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung, während umgekehrt Bevölkerungskontrollen meist geringere Teilnehmeraten haben und mehr Angestellte und Nichtraucher einschließen können. Wir haben weiterhin die Auswertung auch nur unter gewerblichen („blue-collar“) Berufen durchgeführt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass das Lungenkrebsrisiko von Asbest im Niedrigdosisbereich erhöht war. Ebenso führte der Ausschluss der unspezifisch

kodierten „Arbeiter“ zu einem signifikanten Lungenkrebsrisiko für Asbestexposition bei Männern, wenngleich etwas geringer.

### Zusammenfassung

In SYNERGY konnte erfolgreich die bisher größte Datenbasis zur Erforschung von Beruf und Lungenkrebs aufgebaut werden. Die aus dem SYNERGY-Projekt unter Federführung des IPA publizierten Ergebnisse zur Lungenkrebsgefährdung durch Schweißrauche (Kendzia et al. 2013) wurden erst kürzlich von einer internationalen Expertengruppe der IARC als wichtige Erkenntnisse für die Neubewertung von Schweißrauchen beurteilt (Guha et al. 2017). Mit der Einbindung von Messwerten und aufwändigen statistischen Verfahren in die Expositionsabschätzung können Dosis-Wirkungs-Beziehungen auch im Niedrigdosisbereich geschätzt und so Krebsrisiken für die bisher vereinbarten Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen (► Info-Kasten S. 13) überprüft werden.

Aktuell wurde das Lungenkrebsrisiko für Asbest im Niedrigdosisbereich quantitativ untersucht und eingehend nach Rauchen adjustiert. Es war bei Männern bereits bei einer Asbestexposition ab 0,5 Faserjahren um rund das 1,25fache erhöht (► Tab. 2). Der hier untersuchte Dosisbereich umfasst etwa die kumulative Exposition, die einer 40jährigen mittleren Schichtexposition gegenüber der Akzeptanzkonzentration (0,4 Faserjahre) beziehungsweise Toleranzkonzentration (4 Faserjahre) entsprechen würde.

	Kontrollen	Fälle	Odds Ratio <sup>a</sup>	95%CI
<b>Männer</b>				
Nie Raucher / keine Asbestexposition	2875	283	1	
Nie Raucher / jemals Asbestexposition	1546	205	1,26	1,04 - 1,53
Jemals Raucher / keine Asbestexposition	6733	6346	9,23	8,13 - 10,5
Jemals Raucher / Asbestexposition	5256	6753	11,9	10,5 - 13,6
p-Wert für multiplikative Interaktion			0,82	
Relatives Exzessrisiko durch Interaktion			2,44	1,89 - 3,08
<b>Frauen</b>				
Nie Raucher / keine Asbestexposition	2377	755	1	
Nie Raucher / jemals Asbestexposition	267	101	1,00	0,78 - 1,29
Jemals Raucher / keine Asbestexposition	1521	1962	4,57	4,08 - 5,12
Jemals Raucher / Asbestexposition	243	381	6,26	5,14 - 7,62
p-Wert für multiplikative Interaktion			0,05	
Relatives Exzessrisiko durch Interaktion			1,69	0,64 - 3,11

Tabelle 4: Interaktion zwischen Asbestexposition und Rauchen bei der Entstehung von Lungenkrebs.

a adjustiert nach Studie, Alter und Beschäftigung in Risikoberufen



Das synergistische Zusammenwirken von Asbestexposition und Rauchen wurde als überadditiv bei Männern eingeschätzt. Bei Fall-Kontroll-Studien mit einem so starken Risikofaktor wie Rauchen und einer Asbestexposition im Niedrigdosisbereich ist der gemeinsame Effekt einer kombinierten Exposition jedoch statistisch schwierig zu charakterisieren.

Die Stärken der vorliegenden Studie sind die große Zahl der Fälle und Kontrollen, die umfangreichen Daten zur Berufs- und Rauchbiographie sowie die Modellierung der Exposition gegenüber Asbest unter Einbindung von Messwerten. Dadurch konnten die Risikoschätzer im Niedrigdosisbereich ermittelt und nach Rauchen und einer Beschäftigung in Risikoberufen adjustiert werden. Obwohl nach einer Tätigkeit in bestimmten Risikoberufen adjustiert wurde, kann ein „Restrisiko“ durch andere Gefahrstoffe und das Rauchen nicht ausgeschlossen werden. Schwächen sind das Fehlen von individuellen Messwerten der Studienteilnehmer, dies gilt jedoch für die meisten epidemiologischen Studien zur Schätzung von Krebsrisiken. Problematisch sind die dominante Rolle des Rauchens bei der Bewertung der Interaktion und das bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Design, bei dem zwar viele gewerbliche Berufen als asbestexponiert eingestuft wurden, aber typische Hochrisikoberufe wie Asbestzementhersteller kaum vertreten sind. Auch war die Zahl von Messwerten für einige Berufe gering.

Von Bedeutung ist jetzt eine Verstärkung dieser weltweit wichtigsten Forschungsplattform auch für neue Studien und weitere Analysen.

Die Autoren  
**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Thomas Behrens, PD Dr. Beate Pesch, Dr. Dirk Taeger**  
IPA  
**Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel**  
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen  
**PD Dr. Kurt Straif**  
International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon

## Link-Tipps

### BK-Report 01/2013 – Faserjahre:

[www.publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/bk\\_rep0113.pdf](http://www.publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/bk_rep0113.pdf)

### Technische Regeln für Gefahrstoffe 519 Asbest: Abbruch-, Sanierungs- oder Instandhaltungsarbeiten:

[www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-519.html](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-519.html)

### Asbestdialog in Deutschland

<http://www.bmas.de/DE/Presse/Meldungen/2016/asbestdialog.html>

### Nationales Asbest-Profil Deutschland:

[www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd80-2.html](http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd80-2.html)

### Anerkannte Berufskrankheiten:

[www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/anerkannte-bken/index.jsp](http://www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/anerkannte-bken/index.jsp)

Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans – Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite, and Anthophyllite). [Volume 100C]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. pp 219–309

[www.monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-11.pdf](http://www.monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-11.pdf)

### WHO Elimination of Asbestos-related Diseases (2006):

[www.who.int/cgi-bin/repository.pl?url=/hq/2006/WHO\\_SDE\\_OEH\\_06.03\\_eng.pdf](http://www.who.int/cgi-bin/repository.pl?url=/hq/2006/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf)

### WHO Chrysotile Asbestos (2014):

[www.who.int/ipcs/assessment/public\\_health/chrysotile\\_asbestos\\_summary.pdf](http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chrysotile_asbestos_summary.pdf)

## Literatur

1. Behrens T, Groß I, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel KH, Pohlabeln H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann HE, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardón A, Field JK, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schüz J, Hovanec J, Kendzia B, Pesch B, Brüning T: Occupational prestige, social mobility and the association with lung cancer in men. *BMC Cancer* 2016; 16: 395
2. Behrens T, Kendzia B, Treppmann T et al.: Lung Cancer risk among bakers, pastry and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 810-814
3. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC: Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 649-656
4. Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Vilahur N, Muller K, Straif K, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol* 2017; 18: 581-582
5. Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van Gelder R, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, t'Mannetje A, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schüz J, Straif K, Pesch B, Brüning T: Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
6. Ogunseitian OA: The asbestos paradox: global gaps in the translational science of disease prevention. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 359-360
7. Olsson AC, Vermeulen R, Schuz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Behrens T, Portengen L, Mirabelli D, Gustavsson P, Kendzia B, Almansa J, Luzon V, Vlaanderen J, Stucker I, Guida F, Consonni D, Caporaso N, Landi MT, Field J, Bruske I, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Merletti F, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Plato N, Tardon A, Zaridze D, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Brüning T, Straif K: Exposure-response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case-control studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-299
8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Brüske I, Wichmann HE, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent ME, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Brüning T: Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210-1219
9. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, 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, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Development of an Exposure Measurement Database on Five Lung Carcinogens (ExpoSYN) for Quantitative Retrospective Occupational Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* 2011 a; 56: 70-79
10. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies. *J Environ Monit* 2011b; 13: 3262-3268
11. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: SYN-JEM: A Quantitative Job-exposure matrix for five lung carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 795-811
12. Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Dahmann D, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Pesatori AC, Mukeriya A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Field J, Marcus MW, Fabianova E, t'Mannetje A, Pearce N, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Dumitru RS, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Paul Demers PD, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K, Brüning T: Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 467-477