

Abschlussbericht zum Vorhaben

Titandioxid-Stäube bei Arbeitern in deutschen Produktionsanlagen: Untersuchung der Lungenkrebs-Mortalität (TiMo) (FB 361 Titandioxid-L-Ca)

Laufzeit

01.03.2025 – 28.02.2026

Bericht vom 11.05.2026

Autorin / Autoren:
Dr. Hiltrud Merzenich
PD Dr. Emilio Gianicolo
Jannis Hansa

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung deutsch.....	3
Kurzfassung englisch	4
1. Problemstellung	5
2. Forschungszweck/Forschungsziel.....	6
2.1 Ausgangslage: Deskription der deutschen Kohorte.....	6
2.2 Detaillierte Forschungsziele: Beschreibung der Arbeitspakete	6
3. Methodik	7
3.1 Arbeitspaket 1: Re-Analyse der deutschen TiO ₂ -Kohorte	7
3.1.1 Geplante und tatsächliche Zeitabläufe.....	7
3.1.2 AP1, Forschungsfragen	7
3.1.3 AP1, Methoden	7
3.2 Arbeitspaket 2: Überprüfung der Machbarkeit eines Kohortenabgleiches mit Landeskrebsregistern	9
3.2.1 AP2, Aufgabenstellung.....	9
3.2.2 AP2, Methoden und Vorgehensweise	9
4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens.....	10
4.1 Arbeitspaket 1: Re-Analyse der deutschen TiO ₂ -Kohorte	10
4.1.1 AP1, Ergebnisse der primären Fragestellungen.....	10
4.1.2 AP1, Ergebnisse der sekundären Fragestellung.....	10
4.2 Arbeitspaket 2: Überprüfung der Machbarkeit eines Kohortenabgleiches mit Landeskrebsregistern	11
4.2.1 Kontaktaufnahme mit Landeskrebsregistern	11
4.2.2 Einholung des Einverständnisses der Landeskrebsregister	11
4.2.3 Detailabsprachen mit den Landeskrebsregistern für ein Record Linkage	11
4.2.4 Entwicklung eines Datenschutzkonzeptes, Absprachen mit Beauftragten für den Datenschutz	13
4.2.5 Einholung eines Ethikvotums der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz	13
4.2.6 Kontaktaufnahme mit TiO ₂ -Fabriken Leverkusen, Nordenham und Krefeld	13
5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen.....	15
6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen	15
6.1 Arbeitspaket 1, Re-Analyse der deutschen TiO ₂ -Kohorte	15
6.2 Arbeitspaket 2, Überprüfung der Machbarkeit eines Kohortenabgleichs mit Landeskrebsregistern	16
7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan.....	16
8. Liste der Anlagen	17
Literaturverzeichnis	18

Kurzfassung deutsch

Ziele:

- (1) Die Re-Analyse einer retrospektiven Kohortenstudie mit deutschen Fabrikarbeitern zur Lungenkrebsmortalität nach Titandioxid (TiO₂)-Exposition unter Berücksichtigung des Rauchverhaltens (Beobachtungszeit 1950 -1999).
- (2) Die Überprüfung der Machbarkeit eines Record Linkage zwischen Kohortendaten und den Landeskrebsregistern Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen, um die Studiendaten mit Mortalitätsinformationen ab dem Jahr 2000 zu ergänzen.

Methoden:

(1) Die Studie untersucht eine historische Arbeiterkohorte (N=7.410) aus drei deutschen TiO₂-produzierenden Fabriken (1950 -1999). Die Lungenkrebsmortalität in der Kohorte wurde mit jener in der Allgemeinbevölkerung verglichen (externer Mortalitätsvergleich). Dafür wurden standardisierte Mortalitäts-Ratios (SMR) berechnet, nach Expositionsniveau stratifiziert und indirekt für Rauchen adjustiert. Weiterhin wurde innerhalb der Kohorte der Zusammenhang zwischen der Höhe der TiO₂-Exposition und der Lungenkrebsmortalität untersucht (interner Vergleich). Hierfür wurde das Hazard Ratio für Tod durch Lungenkrebs mithilfe von Cox-Regressionen bei um 0/10/20 Jahre verzögerter Exposition modelliert, für fünf berufliche Co-Expositionen adjustiert und nach Rauchstatus stratifiziert.

(2) Für die Machbarkeitsprüfung waren genaue Absprachen mit den zuständigen Landeskrebsregistern über die konkreten Abläufe erforderlich, die Entwicklung eines Datenschutzkonzeptes und weiterhin die Einholung eines positiven Votums der zuständigen Ethikkommission. Die drei deutschen TiO₂-produzierenden Fabriken waren über das gesamte Vorhaben (Re-Analyse und Machbarkeitsprüfung) zu informieren.

Ergebnisse:

(1) Insgesamt 4.862 Männer erfüllten alle Einschlusskriterien. Frauen (n=347) wurden wegen geringer Gruppengröße von den Analysen ausgeschlossen. Rauchdaten lagen für 55% der **männlichen** Kohorte vor. Im Beobachtungszeitraum (1950-1999) sind 67% mehr Arbeiter an Lungenkrebs verstorben, als aufgrund der Altersstruktur zu erwarten gewesen wären (SMR=1,67; 95% KI: 1,41-1,98); ein Trend über Expositionsterzile war nicht ersichtlich. Es wurde zudem ein geringgradiger Zusammenhang zwischen der Höhe der kumulativen TiO₂-Exposition und Lungenkrebsmortalität bei Nichtrauchern gefunden (bei um 20 Jahre verzögerter Exposition: HR=1,07; 95% KI: 0,96-1,21 pro 1 mg/m³-Jahr), jedoch nicht bei Rauchern (HR=1,00; 95% KI: 0,96-1,03). Wendet man das unter Nichtrauchern ermittelte HR auf median exponierte Arbeiter der Kohorte an, ergibt sich ein um 47% erhöhtes Hazard, an Lungenkrebs zu versterben.

(2) Beide Krebsregister befürworteten grundsätzlich ein Record Linkage zwischen kryptografierten Stammdaten der Kohorte (Namen, Adresse, Geburtsdatum) und den ebenfalls verschlüsselten Stammdaten der Krebsregister. Ein Detailkonzept zur konkreten Umsetzung des Record Linkage sowie die dazu erforderlichen datenschutzrechtlichen Grundlagen wurden erarbeitet und durch die zuständigen Fachgremien der Register und Beauftragte für den Datenschutz genehmigt. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz wurde eingeholt. Vertreter der TiO₂-produzierenden Fabriken baten darum, über neue Ergebnisse informiert zu werden. Die Umsetzung des Record Linkage ist für Q3/2026 geplant. Damit wird die Grundlage für eine Analyse der Kohorte mit aktualisierten Mortalitätsdaten geschaffen.

Kurzfassung englisch

Aims:

- (1) Re-analysis of a retrospective cohort study among German factory workers to assess the association between lung cancer mortality and titanium dioxide (TiO₂), taking into account data on smoking status (observation period 1950-1999).
- (2) Assessing the feasibility of a mortality follow-up for the study cohort via record linkage with the responsible cancer registries of Lower Saxony and North-Rhine Westphalia to update the study dataset with new information regarding vital status from the year 2000 and onward.

Methods:

- (1) The study investigates a historic worker cohort (N=7,410) from three German TiO₂ factories between 1950 and 1999. Lung cancer mortality in the cohort was compared with that in the general population (external mortality comparison). To this end, standardized mortality ratios (SMRs) were calculated, stratified by exposure level, and indirectly adjusted for smoking. Furthermore, the association between the amount of TiO₂ exposure and lung cancer mortality was examined within the cohort (internal mortality comparison). For this purpose, the hazard ratio (HR) for death from lung cancer was modeled using Cox regressions with exposure lagged by 0/10/20 years, adjusted for five occupational co-exposures, and stratified by smoking status.
- (2) The feasibility assessment required detailed coordination with the relevant state cancer registries regarding specific procedures, the development of a data protection plan, and the approval of the relevant ethics committee. The three German TiO₂ factories had to be informed about the entire project (re-analysis and feasibility assessment).

Results:

- (1) A total of n=4,862 men met all inclusion criteria. Women (n=347) were excluded from the analyses due to the small sample size. Smoking data were available for 55% of the male cohort. During the observation period (1950–1999), 67% more workers died of lung cancer than would have been expected based on their age structure (SMR=1.67; 95% CI: 1.41–1.98); no trend across exposure terciles was apparent. In addition, a weak association was found between the level of cumulative TiO₂ exposure and lung cancer mortality among never-smokers (for exposure lagged by 20 years: HR=1.07; 95% CI: 0.96–1.21 per 1 mg/m³-year), but not among ever-smokers (HR=1.00; 95% CI: 0.96–1.03). Applying the HR calculated for never-smokers to median exposure values in the cohort yields a 47% increased hazard of dying from lung cancer.
- (2) Both cancer registries generally supported a record linkage between the cohort's encrypted person data (name, address, date of birth) and their own encrypted database. A detailed plan for the actual realization of the record linkage, along with the necessary data protection provisions, was developed and approved by the registries' relevant expert committees and data protection officials. A positive vote was obtained from the Ethics Committee of the Rhineland-Palatinate Medical Association. Representatives of the TiO₂ factories requested to be informed about new findings. The record linkage is scheduled to be carried out in Q3/2026. This will provide the basis for an analysis of the cohort using updated mortality data.

1. Problemstellung

Titandioxid (TiO₂) ist ein weißes Pigment, das überwiegend als Weißpigment in Farben zum Einsatz kommt, aber auch in Kosmetikprodukten, als UV-Schutz in Sonnencremes, sowie in der Vergangenheit als Lebensmittelzusatzstoff E 171. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden nach wiederholter Inhalation von TiO₂-Partikeln Entzündungsreaktionen, Fibrosen und Tumoren in der Lunge festgestellt^{1,2}. Epidemiologische Studien zeigen kein konsistentes Bild hinsichtlich eines erhöhten Lungenkrebsrisikos nach beruflicher Langzeitexposition mit feinen TiO₂-Stäuben (Hansa et al. 2023). Weltweit sind etwa 2,7 Millionen Arbeiter und Arbeiterinnen* (2,2 Millionen Männer) beruflich potentiell gegenüber Titandioxid (TiO₂) exponiert. Die höchsten Arbeitsplatz-Expositionen werden in den Bereichen Trocknung, Vermahlung und Verpackung verzeichnet. Insgesamt beobachtete man zwischen 1970 und 2000 einen Rückgang der Expositionen durch verbesserte Arbeitsschutzmaßnahmen³. Die IARC klassifizierte TiO₂-Stäube als „possibly carcinogenic to humans (group 2b)“³ with “inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of titanium dioxide [...] and sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of titanium dioxide”. In der abschließenden Beurteilung der IARC wird betont, dass die der Entscheidungsfindung zu Grunde liegenden Beobachtungsstudien am Menschen methodische Limitationen aufweisen. Dazu gehört die unzureichende Berücksichtigung von potentiellen Confoundern wie dem Tabakrauchen sowie beruflichen Ko-Expositionen, wie beispielsweise Asbest.

In die Bewertung der IARC³ wurden auch die Ergebnisse einer europäischen, multizentrischen Pooling-Studie⁴ mit über 15.000 männlichen Arbeitern aus 11 Titandioxid-produzierenden Werken in sechs Ländern (darunter Deutschland und Frankreich) berücksichtigt. In der Pooling-Studie war die Sterblichkeitsrate durch Lungenkrebs bei Titandioxid-Arbeitern um 23% höher im Vergleich zur Lungenkrebsmortalität der (altersentsprechenden) Allgemeinbevölkerung. Allerdings konnte dieses Ergebnis nicht durch die Ergebnisse der Dosis-Wirkungs-Analyse gestützt werden. Weiterhin war aufgrund der in vielen Ländern unzureichenden Datenlage eine Adjustierung nach Rauchstatus nicht möglich. Eine Re-Analyse von Daten der französischen Sub-Kohorte⁵ hat eine erneute Diskussion zur Risikobewertung von TiO₂-Stäuben angestoßen. In der französischen Studie wurden vorhandene Informationen zum Rauchstatus der französischen Arbeiter berücksichtigt und eine positive Beziehung zwischen TiO₂-Exposition und dem Lungenkrebsrisiko bestätigt.

Das Vorhaben **TiMo** hat die Analyse der deutschen Sub-Kohorte mit besonderer Berücksichtigung des konfundierenden Effektes durch Rauchen zum Ziel. Die Ergebnisse sollen einen wissenschaftlich fundierten Beitrag zur Klärung der unverändert aktuellen Forschungsfrage zur Lungenkanzerogenität von Titandioxid-Stäuben beim Menschen leisten, dies auch vor dem Hintergrund aktueller Rechtsstreitigkeiten und Kontroversen vor dem Europäischen Gerichtshof über die Kennzeichnungspflicht von Titandioxid als potentiell krebserregende Substanz⁶.

*Wir haben uns um eine geschlechtsneutrale Schreibweise bemüht. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Nennung weiblicher, männlicher und diverser Sprachformen verzichtet und nur die männliche Form verwendet. Sämtliche Nennungen gelten jedoch selbstverständlich gleichermaßen für alle Geschlechtsformen.

2. Forschungszweck/Forschungsziel

Übergeordneter Forschungszweck der TiMo-Studie ist die Untersuchung des „Risikos für Lungenkrebs-Mortalität durch inhalative Exposition von Titandioxidstäuben bei beruflich exponierten Arbeitern in TiO₂-produzierenden Anlagen“. Grundlage des TiMo-Projektes sind die Daten der deutschen Sub-Kohorte der europäischen multizentrischen Studie⁴ von Boffetta *et al.* aus dem Jahr 2004, die Daten aus drei deutschen TiO₂-produzierenden Anlagen einbindet.

2.1 Ausgangslage: Deskription der deutschen Kohorte

Die deutsche Kohorte wurde in den Jahren 2000-2002 auf der Basis des Studienprotokolls der internationalen Pooling-Studie⁴ durch die Universität Bielefeld (Prof. Blettner) in Zusammenarbeit mit den TiO₂-produzierenden Betrieben rekrutiert. Für die Zusammenstellung der Kohorte galten folgende Einschluss-/Ausschlusskriterien:

- Beschäftigungsbeginn vor dem 01.01.1991
- Beschäftigungsdauer mindestens 1 Jahr
- Ausschluss von Arbeitern, die vor dem 01.01.1950 (Werk Leverkusen), 01.01.1957 (Werk Krefeld) oder 01.01.1969 (Werk Nordenham) die Beschäftigung wieder verlassen hatten.

Die Kohorte umfasste nach Maßgabe der Auswahlkriterien insgesamt **4.862 Männer**, die in den Produktionsstandorten Nordenham (Fabrik A, Niedersachsen) sowie Leverkusen und Krefeld (Fabriken B und C; Nordrhein-Westfalen) beschäftigt waren. Frauen (n=347) wurden wegen geringer Gruppengröße nicht berücksichtigt. Für die Arbeiter, die zum 31.12.1999 nicht mehr beschäftigt waren, lagen die Ergebnisse eines Mortalitäts-Follow-up⁴ vor. Ausgehend von der letzten bekannten Wohnadresse wurde der Vitalstatus (zum 31.12.1999) über eine Recherche in den Einwohnermeldeämtern bestimmt. Für verstorbene Personen erfolgte die Todesursachen (TU)-Recherche über die Gesundheitsämter des Sterbeortes. Von 4.862 Arbeitern waren zum 31.12.1999 insgesamt 3.577 (74%) als lebend bekannt und 1.015 (21%) als verstorben.

2.2 Detaillierte Forschungsziele: Beschreibung der Arbeitspakete

In **Arbeitspaket (AP) 1** erfolgte die Re-Analyse der deutschen TiO₂-Kohorte mit externem Mortalitätsvergleich zwischen Arbeiterkohorte und deutscher Referenzpopulation (SMR-Analyse) stratifiziert nach Rauchstatus. Zum anderen wurde ein interner Vergleich durchgeführt, also eine Expositions-Wirkungs-Analyse unter Berücksichtigung vorhandener Daten zum Rauchverhalten. Statistische Imputationsverfahren bei fehlenden Werten zum Rauchverhalten bzw. Methoden der indirekten Adjustierung für Rauchen wurden nach Möglichkeit angewendet.

In **AP 2** wurde die Machbarkeit eines Abgleichs (Record Linkage) der deutschen Kohortendaten mit den zuständigen Landeskrebsregistern Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen überprüft. Das Mortalitäts-Follow-up für die deutsche Kohorte endete zum 31.12.1999. Durch ein erweitertes Follow-up (mittels Record Linkage) sollten Informationen zu (Krebs-)Todesursachen von den nach 31.12.1999 Verstorbenen gewonnen werden. Die Berücksichtigung dieser Todesfälle soll in einer zukünftigen SMR-Analyse die statistische Aussagekraft zu einem potentiellen Zusammenhang zwischen beruflicher TiO₂-Exposition und dem Lungenkrebsrisiko erhöhen.

3. Methodik

3.1 Arbeitspaket 1: Re-Analyse der deutschen TiO₂-Kohorte

3.1.1 Geplante und tatsächliche Zeitabläufe

Alle Arbeitsschritte konnten im vorgesehenen Zeitrahmen durchgeführt werden (**AP1_Anlage 1, Tabelle 1**). Geringfügige zeitliche Verzögerungen gab es beim Erstellen des statistischen Analyseplans (SAP), aufgrund der Notwendigkeit zunächst den vorhandenen (Alt-)Datenbestand nutzbar zu machen und auf dieser Grundlage detaillierte Planungen der Re-Analyse zu entwickeln.

3.1.2 AP1, Forschungsfragen

Primäre Fragestellungen:

1. Gibt es einen Unterschied zwischen den Mortalitätsraten für Lungenkrebs bei den Arbeitern in drei deutschen TiO₂-Fabriken (Nordenham, Leverkusen, Krefeld) verglichen mit der Allgemeinbevölkerung?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der TiO₂-Exposition und Lungenkrebsmortalität unter den Arbeitern der drei untersuchten deutschen TiO₂-Fabriken (Expositions-Wirkungs-Zusammenhang)?

Sekundäre Fragestellung:

Gibt es einen Unterschied zwischen den Mortalitätsraten für Gesamtmortalität, ischämische Herzkrankheitsmortalität oder der Mortalität non-maligner Atemwegserkrankungen bei den Arbeitern in drei deutschen TiO₂-Fabriken (Nordenham, Leverkusen, Krefeld) verglichen mit der Allgemeinbevölkerung?

3.1.3 AP1, Methoden

Ein statistischer Analyseplan (SAP) wurde vor Beginn der Auswertungen erstellt. Darin finden sich detaillierte Beschreibungen der Daten sowie aller geplanten Haupt- und Sensitivitätsanalysen (**AP1_Anlage 2**).

Expositionserfassung

Expositionsinformationen für alle Arbeiter wurden im Rahmen der internationalen Pooling-Studie von Boffetta *et al.*⁴ anhand einer Job-Expositions-Matrix (JEM) rekonstruiert. Jeder Berufsbezeichnung in jedem Werk wurden Expositionswerte zugeordnet, die als durchschnittliche Luftkonzentration in mg/m³ für jedes Kalenderjahr und für jede Exposition bestimmt wurden. Die Werte wurden auf der Grundlage von Messdaten (sofern verfügbar) und/oder der Einschätzung von Fachleuten für Industriehygiene geschätzt. Durch die Kombination von Beschäftigungsunterlagen und JEM-Werten wurde die individuelle Expositionsgeschichte jedes Arbeitnehmers für alveolengängigen TiO₂-Staub und fünf weitere Co-Expositionen geschätzt: Asbest, Schwefelsäure (H₂SO₄), Schweißrauch, Salzsäure (HCl) und anderer Staub. Die kumulative Gesamtexposition jedes Arbeitnehmers gegenüber jeder Substanz wurde als Intensitätsjahre berechnet, d. h. als Summe aller zeitgewichteten durchschnittlichen Luftkonzentrationswerte über die gesamte Beschäftigungshistorie.

Der Rauchstatus wurde anhand betriebsärztlicher Unterlagen erfasst, in denen angegeben war, ob die Person zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung Nichtraucher, aktiver Raucher oder ehemaliger Raucher war. Für die Analysen wurde diese Variable in Niemals-Raucher und Jemals-Raucher dichotomisiert. Im Rahmen der Datenanalyse konnten keine Hilfs-/Proxyvariablen mit ausreichendem Vorhersagewert für das Rauchverhalten identifiziert werden, die es erlaubt hätten, ein valides Imputationsmodell für fehlende Rauchdaten zu erstellen. Daher wurden Arbeitnehmer mit unbekanntem Rauchstatus in den entsprechenden Analysen als separate Gruppe behandelt.

Methoden des externen Mortalitätsvergleichs

Zum Vergleich der Sterblichkeit nach Todesursachen zwischen der Studienkohorte und der Allgemeinbevölkerung wurde für jede Todesursache ein standardisiertes Mortalitätsratio (SMR) berechnet. Dieses ist als das Verhältnis zwischen der Anzahl beobachteter und erwarteter Todesfälle definiert, wobei ein Ergebnis über 1,0 eine erhöhte,

bzw. unter 1,0 eine verringerte Sterblichkeit in der Kohorte indiziert. Die Anzahl erwarteter Todesfälle ergibt sich aus den Mortalitätsraten der Allgemeinbevölkerung, welche in aggregierter Form über die WHO-Mortalitätsdatenbank verfügbar waren. Diese Raten lagen stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Kalenderjahr vor. Der Beobachtungszeitraum (1950-1999) wurde in 5-Jahres-Intervalle unterteilt. In jedem Intervall wurde wiederum die Personenzeit erfasst, die die Kohortenmitglieder zu bestimmten Altersgruppen (5-Jahres-Gruppen, außer 75+ Jahre) beigetragen haben. Um die Anzahl der zu erwartenden Todesfälle je Ursache zu bestimmen, wurden die Mortalitätsraten jeweils mit der Personenzeit in jedem Kalenderzeit- und Altersstratum multipliziert und die Ergebnisse summiert. Ebenfalls wurde in jedem dieser Strata die Anzahl in der Kohorte beobachteter Todesfälle je Ursache gezählt und für die gesamte Zeit summiert.

Um eine Unterschätzung des SMR aufgrund unbekannter Todesursachen zu vermeiden, wurde das Verfahren von Rittgen & Becker⁷ angewandt. Dabei werden Todesfälle mit fehlender/unbekannter Ursache proportional allen bekannten Ursachen zugeordnet. Die so ermittelte korrigierte Anzahl beobachteter Todesfälle wird zur SMR-Berechnung verwendet. Diese Methode basiert auf der Annahme, dass die Informationen zu Todesursachen zufällig fehlen und ihr Fehlen keiner Systematik folgt.

Da die Mortalitätsraten der Allgemeinbevölkerung nicht stratifiziert nach Rauchstatus vorlagen, konnte hierfür nicht direkt kontrolliert werden. Um trotzdem den Einfluss von Rauchen zu berücksichtigen, wurde das Verfahren von Richardson *et al.*⁸ angewandt, welches auf sog. negativen Kontrolloutcomes (NCO) fußt und im SAP (**AP1_Anlage 2**) genauer erläutert ist.

Um ggf. einen Zusammenhang zwischen TiO₂-Expositionslevel und der Lungenkrebsmortalität verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sichtbar zu machen, wurden die Ergebnisse der SMR-Analysen zusätzlich nach Expositionsterzilen stratifiziert. Dafür wurde die kumulative Gesamtexposition aller Arbeiter in drei Terzile (gering, mittel, hoch) unterteilt und jeweils der Anteil der Personenzeit gezählt, in der die kumulative TiO₂-Exposition jedes Arbeiters im entsprechenden Bereich lag. Auch Arbeiter mit hoher Gesamtexposition zum Ende ihrer Nachverfolgungszeit trugen also Personenzeit zum niedrigen und mittleren Stratum bei, solange sich ihr kumulativer Expositionswert im entsprechenden Wertebereich befunden hatte.

Methoden des internen Mortalitätsvergleichs

Um den Zusammenhang zwischen der Höhe der TiO₂-Exposition und Lungenkrebsmortalität innerhalb der Studienkohorte zu untersuchen, wurden Cox-Regressionen mit zeitabhängigen Kovariaten durchgeführt. Arbeiter wurden eingeschlossen, wenn (1) ihr Studieneintritt nach Beginn des Beobachtungszeitraums erfolgte (um nicht messbare Vorexpositionen auszuschließen), (2) ihre Expositionshistorien gegenüber TiO₂ und mehreren Co-Expositionen (Asbest, Schwefelsäure, Schweißrauch, Salzsäure, andere Stäube) vollständig nachvollziehbar waren und (3) für Verstorbene eine spezifische Todesursache bestimmt werden konnte. Eine detaillierte Beschreibung der Datenaufbereitung für diese Analysen ist im SAP zu finden (**AP1_Anlage 2**).

Um die Latenzzeit zwischen Exposition und Outcome zu berücksichtigen, wurden die Expositionswerte um 0/10/20 Jahre verzögert. Verzögerung heißt in diesem Fall, dass der tatsächlich erreichte kumulative Expositionswert jedes Arbeiters um entsprechend viele Jahre „in die Zukunft verschoben“ wurde. Es ist biologisch plausibel, dass ein ggf. karzinogener Stoff nicht unmittelbar nach der Exposition zum Tod durch Krebs führt, sondern mehrere Jahre oder Jahrzehnte dazwischen liegen. Die um 20 Jahre verzögerte Analyse ist daher als am aussagekräftigsten zu beurteilen, weil darin u.a. keine Todesfälle berücksichtigt werden, die weniger als 20 Jahre nach Betriebseintritt aufgetreten sind und damit wahrscheinlich nicht der Exposition zuzuschreiben wären. In jedem Szenario wurden nur Arbeiter eingeschlossen, die mindestens so lange nachverfolgt wurden, wie die Verzögerung beträgt. Die Analysen wurden jeweils nach Rauchstatus der Arbeiter (jemals, niemals, unbekannt) stratifiziert.

Primärer Endpunkt war Tod durch Lungenkrebs. TiO₂ mit den o.g. Co-Expositionen als erklärende Variablen im Modell. Hazard Ratios (HR) für kumulative TiO₂-Exposition mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen werden nachfolgend berichtet.

3.2 Arbeitspaket 2: Überprüfung der Machbarkeit eines Kohortenabgleiches mit Landeskrebsregistern

3.2.1 AP2, Aufgabenstellung

Wie in **Kap.2.1** beschrieben waren von 4.862 männlichen Arbeitern zum 31.12.1999 insgesamt 3.577 (74%) als lebend bekannt und 1.015 (21%) als verstorben. Für 141 Verstorbene (14%) war zum damaligen Zeitpunkt aufgrund der begrenzten Aufbewahrungsfrist von Totenscheinen keine Todesursache über die Gesundheitsämter recherchierbar. Insbesondere für die bereits vor 1960/70 verstorbenen Personen lagen keine Informationen zu Todesursachen vor. Für ein nachträgliches Mortalitäts-Follow-up (mit Anfragen an die Einwohnermeldeämter und Gesundheitsbehörden der Länder) zur Recherche des Vitalstatus ab 1999 sind der zeitliche Aufwand und die Aufbewahrungsfristen von Todesbescheinigungen limitierende Faktoren, so dass die Machbarkeit eines Kohortenabgleiches (Record Linkage) mit den Landeskrebsregistern Niedersachsen (Arbeiter der Fabrik Nordenham) und Nordrhein-Westfalen (Arbeiter der Fabriken Krefeld und Leverkusen) zu prüfen war. Dabei wurde angestrebt für die Zeitperiode von 2000 bis 2024 (ggf. 2025) Daten zur Mortalität zu gewinnen bzw. der TiMo-Kohorte hinzufügen.

3.2.2 AP2, Methoden und Vorgehensweise

Folgende Arbeitsschritte waren zur Prüfung der Machbarkeit des Record Linkages notwendig:

- (1) Erste Kontaktaufnahme mit den Landeskrebsregistern Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen und Projektvorstellung;
- (2) Einholung des grundsätzlichen Einverständnisses der Landeskrebsregister;
- (3) Entwicklung von länderspezifischen SOPs (Standard Operation Procedures) zur Durchführung des Record Linkage: Detailabsprache mit den Krebsregistern in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen.
- (4) Ausarbeitung eines Datenschutzkonzeptes: Detailabsprache mit den zuständigen Beauftragten für den Datenschutz. Einholung des (positiven) Votums für das Record Linkage von dem/der zuständigen Beauftragten für den Datenschutz.
- (5) Einholung eines Ethikvotums der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz.
- (6) Kontaktaufnahme mit TiO₂-Fabriken Leverkusen, Nordenham und Krefeld: Informieren der Firmenleitungen über das geplante Record Linkage (AP2) sowie über die Re-Analyse der deutschen Kohorte (AP1). Sondierung, ob betriebliche Unterlagen zum Vitalstatus von Mitarbeitern der abgeschlossenen Kohorte verfügbar sind.

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

4.1 Arbeitspaket 1: Re-Analyse der deutschen TiO₂-Kohorte

4.1.1 AP1, Ergebnisse der primären Fragestellungen

Die Gesamtkohorte umfasste vor Anwendung der Einschlusskriterien n=7.410 Personen (davon n=6.469 Männer). Insgesamt erfüllten 4.862 Männer und 347 Frauen die Einschlusskriterien. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurden Frauen von allen weiteren Analysen ausgeschlossen. Die drei Teilkohorten der Fabriken unterscheiden sich in ihrer Größe, wobei die Fabriken B und C 88% der Kohorte ausmachen. 77% der Beschäftigten waren zu irgendeinem Zeitpunkt während ihrer Betriebszugehörigkeit TiO₂-Staub ausgesetzt, wobei die Verteilung der kumulativen Gesamtexpositionswerte stark rechtsschief ist (**AP1_Anlage 1, Abbildung 1**). Die durchschnittliche jährliche TiO₂-Exposition sank für die gesamte Kohorte im Beobachtungszeitraum um 77%: von einem Maximum von 1,43 mg/m³ im Jahr 1955 auf ein Minimum von 0,33 mg/m³ im Jahr 1999.

Daten zum Rauchverhalten lagen für 55% der eingeschlossenen Arbeiter vor, wobei die Vollständigkeit der Daten je nach Fabrik variierte. Durchweg waren etwa 75% der Arbeiter mit bekanntem Rauchstatus Jemals-Raucher, von denen die meisten angaben, zum Zeitpunkt der Erfassung aktiv zu rauchen. Einzelheiten zur männlichen Analysepopulation sind in **AP1_Anlage 1 (Tabelle 2)** dargestellt.

1. Unterschiede der Lungenkrebsmortalität zwischen TiO₂-Fabrikarbeitern und Allgemeinbevölkerung

Die SMR-Analysen wurden einmal für die gesamte Kohorte und einmal stratifiziert nach TiO₂-Expositionsterzilen aller Arbeiter (niedrig, mittel, hoch) durchgeführt (s. **AP1_Anlage 1, Tabelle 3**). Die mediane kumulative Gesamtexposition unter exponierten Arbeitern lag bei 5,42 mg/m³×Jahr. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Lungenkrebsmortalität in der Gesamtstichprobe (SMR = 1,53; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,20-1,95). Stratifiziert nach TiO₂-Exposition war die Lungenkrebsmortalität signifikant erhöht in den Terzilen mit mittlerer (SMR = 1,77; 95% KI: 1,04-2,92) und hoher Exposition (SMR = 1,55; 95% KI: 1,11-2,13). Ein SMR von 1,53 bedeutet, dass verglichen mit der Allgemeinbevölkerung 53% mehr Todesfälle mit dieser Ursache in der Kohorte aufgetreten sind, als anhand der Altersstruktur in dieser Zeit zu erwarten gewesen wären.

Diese Ergebnisse wurden indirekt für Rauchen adjustiert. Dabei wurde sowohl in der Gesamtstichprobe (aSMR = 1,67; 95% KI: 1,41-1,98) als auch in den einzelnen Expositionsstrata eine signifikant erhöhte Lungenkrebsmortalität festgestellt (s. **AP1_Anlage 1, Tabelle 4**).

2. Zusammenhang zwischen Höhe der TiO₂-Exposition und Lungenkrebsmortalität

Die Ergebnisse des internen Mortalitätsvergleichs sind in **AP1_Anlage 1 (Tabelle 5)** dargestellt. Bei der Stratifizierung der Regressionsanalysen nach Rauchstatus war das Stratum der Niemals-Raucher von besonderem Interesse, da bei diesen Personen der Faktor *Rauchen* nicht mit der Todesursache – Lungenkrebs – zusammenhängen konnte. Für diese Gruppe zeigte sich bei um 20 Jahre verzögerter Exposition ein leichter Anstieg des Lungenkrebsmortalitätsrisikos von ca. 7% pro 1 mg/m³×Jahr TiO₂-Exposition. Die mediane kumulative Gesamtexposition liegt in der Gesamtkohorte bei 5,4 mg/m³×Jahr, was demnach einem **medianen Risikozuwachs von etwa 47%** entspricht, an Lungenkrebs zu versterben. Zu beachten ist dabei allerdings, dass es nur sehr wenige Lungenkrebstodesfälle in dieser Gruppe gab (n=3), wodurch die statistische Unsicherheit hoch ist und das Konfidenzintervall die Nullhypothese (HR=1) einschließt.

4.1.2 AP1, Ergebnisse der sekundären Fragestellung

Unterschiede bzgl. anderer Todesursachen zwischen TiO₂-Fabrikarbeitern und Allgemeinbevölkerung

Mittels SMR-Analysen wurde nicht nur die Lungenkrebsmortalität untersucht, sondern ebenfalls die Mortalität durch alle Todesursachen (Gesamtmortalität), durch ischämische Herzerkrankungen (Herzinfarkte), sowie durch non-maligne Atemwegserkrankungen (bspw. COPD). Für alle drei Endpunkte zeigte sich in der gesamten Stichprobe

eine verringerte Mortalität verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (s. **AP1_Anhang 1, Tabelle 6**). Durch methodische Limitationen wird die Interpretation dieser Werte erschwert.

4.2 Arbeitspaket 2: Überprüfung der Machbarkeit eines Kohortenabgleiches mit Landeskrebsregistern

4.2.1 Kontaktaufnahme mit Landeskrebsregistern

Die Landeskrebsregister erhalten Informationen zu (Krebs-)Todesfällen durch Rückmeldungen der statistischen Landesämter. Die Information zur Todesursache gilt als valide für Personen, die im jeweils zuständigen Bundesland verstorben sind. Durch Datenaustausch mit benachbarten Bundesländern werden zudem Sterbeinformationen von verzogenen Personen (Sterbeort in einem anderen Bundesland) ergänzt.

Am 24.3.2025 erfolgte per eMail eine erste Kontaktaufnahme mit

- Prof. Dr. Andreas Stang (Ärztlicher Leiter des Landeskrebsregisters NRW gGmbH),
- Joachim Kieschke (Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen; Registerstelle).

Der eMail war eine TiMo-Projektbeschreibung beigelegt sowie ein Anschreiben mit der Formulierung unseres Vorhabens für ein Record Linkage (**AP2_Anlage 1**).

4.2.2 Einholung des Einverständnisses der Landeskrebsregister

Aufgrund unseres Anschreibens vom 24.3.2025 wurden Ansprechpartner für die weitere Kommunikation genannt:

- Heike Bertram, Katharina Kornke: Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen (LKR-NRW)
- Kerstin Maaser: Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Vertrauensstelle (EKN).

Hinsichtlich der für TiMo gewünschten Abdeckung für die Jahre 2000-2024 wurden von den Krebsregistern folgende Informationen zur Vollständigkeit der Registrierung mitgeteilt:

- LKR-NRW: seit etwa den 1990er Jahren werden in Nordrhein-Westfalen Daten zu neu diagnostizierten Krebserkrankungen dokumentiert. Zunächst wurden Krebsneuerkrankungen im Epidemiologischen Krebsregister des Regierungsbezirkes Münster und seit Juli 2005 für das gesamte Land Nordrhein-Westfalen erfasst. Sterbedaten bis 2024 können übermittelt werden. Das LKR_NRW verfügt über Mortalitätsdaten der gesamten Bevölkerung, also nicht nur für (gemeldete) Krebspatienten.
- Das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen (EKN) erfasst seit dem Jahr 2000 als bevölkerungsbezogenes Krebsregister das Auftreten von Krebserkrankungen in Niedersachsen. Das EKN erfasst Sterbeinformationen vollzählig seit 2004. Derzeit können das Sterbedatum und die offizielle Todesursache bis einschließlich Sterbejahrgang 2023 und zu in 2024 Verstorbenen das Sterbedatum übermittelt werden.

Beide Krebsregister zeigten sich kooperativ und der Forschungsfrage gegenüber aufgeschlossen. Beide Krebsregister verwiesen auf die Notwendigkeit, für die Durchführung eines Record-Linkages einen offiziellen „Antrag auf Nutzung von Krebsregisterdaten“ einzureichen. Grundlage eines solchen Antrages sei ein Datenschutzkonzept.

4.2.3 Detailabsprachen mit den Landeskrebsregistern für ein Record Linkage

Vor der offiziellen Beantragung einer „Nutzung von Krebsregisterdaten“ waren die Details des geplanten Record Linkages zu klären sowie die datenschutzrechtlichen Grundlagen. In der Projektbeschreibung (**AP2_Anlage 1**) wurde ein Record Linkage zwischen Krebsregistern und der TiO₂-Kohorte mittels kryptografierter Stammdaten/Kontrollnummern (Name, Adresse, Geburtsdatum) vorgeschlagen. Dabei werden die personenbezogenen Angaben (Name, Adresse, Geburtsdatum) der Arbeiterkohorte verschlüsselt und mit den ebenfalls verschlüsselten personenbezogenen Angaben des Krebsregisters abgeglichen. Für die Treffer

(Übereinstimmung zwischen Kohorte und Krebsregister) werden die im Krebsregister dokumentierten Angaben zur Mortalität dem Datenbestand der Titandioxidkohorte hinzugefügt.

Das **EKN** plädierte für eine Übermittlung von Klartextangaben:

„Das EKN darf von Ihnen Klartextangaben zu den Personen Ihrer Kohorte erhalten. Aus diesen würden wir Kontrollnummern bilden und sie mit unserem Register abgleichen. Sofern wir mit Ihren Angaben zugehörige Sterbeinformationen im Register zuordnen können, würden wir Ihnen dann zu einer zuvor von Ihnen generierten Patientenidentifikationsnummer Sterbedatum und Todesursache übermitteln (§ 11 Abs. 4 GEKN). Das wäre ein etwas einfacheres Verfahren als in Ihrer Projektbeschreibung dargelegt und hätte den Vorteil, dass wir in Einzelfällen bei abweichenden Personenangaben (z.B. bei abweichendem Wohnort) im Melderegister für Sie recherchieren könnten.“ (eMail 28.3.2025)

Demgegenüber dürfen an das **LKR-NRW** keine Klartextangaben direkt übermittelt werden. Vielmehr erhält die TiMo-Studienleitung vom LKR-NRW eine Software zur Generierung von Kontrollnummern. Diese Kontrollnummern (pseudonymisierte Stammdaten) sind an das Krebsregister zu übermitteln, das mit Hilfe dieser Kontrollnummern das Record Linkage durchführt. Zudem entscheidet ein wissenschaftlicher Fachausschuss über die Durchführung/Genehmigung des Vorhabens. Ein vorläufiger „Antrag auf Nutzung von Krebsregisterdaten“ des LKR-NRW wurde im Juli 2025 eingereicht und wie folgt beschieden.

„Nach interner Prüfung zusammen mit Herrn Prof. Stang und unserer Fachabteilung möchten wir darauf hinweisen, dass das eingereichte Datenschutzkonzept nicht ausgefeilt genug ist. Aufgrund der fehlenden Patienten-Zustimmung muss der Datenfluss detaillierter beschrieben werden. Wie bereits mit Herrn Prof. Stang vorab besprochen, würden wir Ihren Antrag für die nächste Sitzung des Wissenschaftlichen Fachausschusses zurückstellen und diesen erst für die Sitzung am Ende des Jahres vorsehen“ (eMail 31.07.2025).

Zu weiteren Klärung mit dem LKR-NRW fand am 11.8.2025 eine Videokonferenz mit unseren Ansprechpartnern statt. Besonders wichtig war für das LKR-NRW die Benennung eines von der TiMo-Studienleitung unabhängigen Treuhänders/einer Treuhänderin. Diese Person übernimmt die Verantwortung zur Übersetzung der Stammdaten der Arbeiterkohorte in Kontrollnummern und deren Übermittlung an das LKR-NRW. Rückmeldungen über Sterbeinformationen erfolgen nur an den Treuhänder/die Treuhänderin.

4.2.3.1 Zeitplan: Umsetzung Record-Linkage

Im August 2025 wurde das Konzept zur Umsetzung des Record Linkage und des Datenschutzes für das LKR-NRW angepasst und im September um Detailabsprachen mit dem EKN ergänzt (**AP2_Anlage 2**). Das Konzept wurde in dieser Form vom Fachausschuss des LKR-NRW im Dezember 2025 genehmigt. Das EKN stimmte dem Konzept ebenso zu.

Um das Record-Linkage im zweiten/dritten Quartal 2026 durchführen zu können, wurde mit beiden Registern verabredet, auf Basis des o.g. Konzeptes (**AP2_Anlage 2**), die finalen „Anträge zur Nutzung von Krebsregistern“ vorzubereiten. Diese Anträge wurden von der TiMo-Studienleitung ausgearbeitet und sollen nach Ende der Machbarkeitsstudie eingereicht werden.

Die Stammdaten der Arbeiterkohorte befinden sich in treuhänderischer Verwaltung einer am IMBEI tätigen Dokumentarin, die an der Erhebung der Kohortendaten in den Jahren 2000-2002 aktiv beteiligt war (Universität Bielefeld). Eine Sichtung der Adressdaten durch die Dokumentarin ergab, dass Unstimmigkeiten in der Formatierung eine Überarbeitung und Vereinheitlichung der alten Adressdaten erforderlich machen sowie eine Überführung von 4-stelligen Postleitzahlen in 5-stellige Postleitzahlen. Dies ist eine notwendige Voraussetzung für ein erfolgreiches Record-Linkage. In den Monaten Januar-Februar 2026 wurde daher die Formatierung der Adressdaten mit einer 0,2 – Stelle (Medizinische Dokumentation) umgesetzt. Dazu wurden im TiMo-Projekt nicht verausgabte Personalmittel genutzt.

4.2.4 Entwicklung eines Datenschutzkonzeptes, Absprachen mit Beauftragten für den Datenschutz

Im März 2025 wurde das TiMo-Projekt der Beauftragten für den Datenschutz des IMBEI vorgestellt. Diese hatte anfänglich Bedenken aufgrund des Alters der Adressdaten der Arbeiterkohorte:

„Es gibt zwar eine Regelung, die eine längere Aufbewahrungsfrist für wissenschaftliche Forschungszwecke legitimiert (Art. 5 Abs. 1 lit e DSGVO), aber leider keine Angabe dazu, wie viel länger diese Aufbewahrungsfrist sein darf.“

Nach weiterer Rücksprache mit Beauftragten für den Datenschutz der Universitätsmedizin Mainz wurde folgende Lösung gefunden: die Adressdaten sind nach erfolgtem Record-Linkage mit den Landeskrebsregistern unverzüglich (durch die Treuhänderin) zu löschen. Die Löschung ist nachzuweisen (vgl. **AP2_Anlage 2**; Kap. 4, Löschkonzept).

AP2_Anlage 3 zeigt das abschließende Votum der Beauftragten für den Datenschutz, das Verzeichnis der Verarbeitungstätigkeiten (VVT) sowie die Beurteilung der Datenschutz-Folgenabschätzung (Schwellwertanalyse).

Dem Datenmanagement liegt als Kernkonzept die Verwendung von 2 Studien_IDs/Personenkennziffern zugrunde: PKZ_1 und PKZ_2. Interne Adressdaten werden mit einer PKZ_1 versehen. Die Abwicklung des Record-Linkages erfolgt mit einer PKZ_2. Sterbeinformationen der Krebsregister werden *via* PKZ_2 an die Treuhänderin gemeldet und mit PKZ_1 an die Studienleitung gemeldet und dem finalen Auswertedatensatz hinzugefügt. Der finale Auswertedatensatz (Kennung PKZ_1) enthält keine Adressdaten. Details zeigt **AP2_Anlage 2**.

Nach Rücksprache mit dem Datenschutzbeauftragten des IMBEI wurde nachträglich vereinbart, dem Krebsregister Niedersachsen **keine** Adress-Klartextangaben übermittelt werden sollen. Vielmehr sollen auch diese Daten nur in kryptografierter Form übermittelt werden, analog zum Vorgehen mit dem LKR-NRW.

4.2.5 Einholung eines Ethikvotums der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

Die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz hat dem TiMo-Projekt im September 2025 ein positives Votum erteilt (**AP2_Anlage 4**). Dem Antrag an die Kommission waren u.a. ein Studienprotokoll/Datenschutzkonzept beizufügen sowie die vertraglichen Vereinbarungen mit der DGUV.

4.2.6 Kontaktaufnahme mit TiO₂-Fabriken Leverkusen, Nordenham und Krefeld

4.2.6.1 Kontaktaufnahme

Zunächst wurden die aktuellen Adressen, Gesellschaftsformen und potentieller Ansprechpartner der TiO₂-produzierenden Betriebe recherchiert:

KRONOS Titan GmbH&Co OHG Leverkusen und Nordenham

Aktuell: KRONOS International Inc, Headquater Deutschland, Leverkusen (Geschäftsführer Ulrich Kabelac)

KRONOS International Inc, Nordenham (Werksleitung Carsten Büsing)

Kerr-McGee Pigments GmbH (Krefeld-Uerdingen)

Aktuell: VENATOR Uerdingen GmbH, Chempark, Krefeld-Uerdingen (Ansprechpartner nicht recherchierbar)

Die drei Firmen wurden im April 2025 schriftlich kontaktiert (**AP2_Anlage 5**). Eine Rückmeldung per eMail erfolgte lediglich von KRONOS International Inc im Mai 2025.

4.2.6.2 online-Meetings mit Ansprechpartnern der TiO₂-Firmen (KRONOS Titan)

Am 7.8.2025 fand ein online-Meeting mit folgenden Teilnehmern statt: Carsten Büsing (Werksleiter Nordenham), Ulrich Kabelac (Geschäftsführer Leverkusen), Helmut Bendig (Director Human Resources), E. Gianicolo (IMBEI), H Merzenich (IMBEI). Zunächst wurde das Projekt TiMo vorgestellt. In der anschließenden Diskussion wurde folgende Aspekte besprochen:

- Viele Arbeiter haben durch Tätigkeiten in regionalen Industrien/Schiffsbau im Raum Nordenham zusätzliche Asbest-Expositionen. → TiMo wird alle Todesursachen analysieren. Ein erhöhtes Mesotheliom-Risiko würde eine Asbest-Belastung untermauern.
- Vielfach kommen die Arbeiter aus dem Baugewerbe (mit eigenen Expositionen). Schwarzarbeit ist auch nicht auszuschließen.
- Daten zum Vitalstatus/Todesursachen der „Alt“-Arbeiter (1950-1999) sind nicht mehr archiviert und können AP2 somit nicht zur Verfügung gestellt werden.
- Innerhalb des Werkes/während der Tätigkeit ist Rauchen nicht gestattet. Auf den Werksgeländen gibt es aber „Raucher-Häuschen für die Pausen“.
- Herr Kabelac/Herr Büsing interessieren sich für die Frage, ob die Verteilung des Rauchstatus (75% Raucher/25% Nie-Raucher) mit Bevölkerungsdaten übereinstimmt. Man könne sich vorstellen, unter den aktuellen Arbeitern im Werk eine Befragung zum Rauchverhalten durchzuführen. Dies müsse allerdings von Mainz initiiert werden (und mit der Gewerkschaft/BG abgesprochen werden).
- Herr Gianicolo plädiert für eine neue TiO₂-Studie zur Krebsinzidenz (bei Arbeitern ab Beschäftigungsjahr 2000 mit entsprechenden Expositionserhebungen, Vorexposition und Rauchen als Gewohnheiten).
- Über Ansprechpartner der Firma VENATOR Krefeld hat KRONOS keine Kenntnis.
- KRONOS wünscht Informationen/Diskussion über die finale statistische Analyse, bevor die Ergebnisse publiziert werden.
- Neues aus der Politik 1.8.2025: „Der Europäische Gerichtshof (EuGH) hat die Berufungen Frankreichs und der EU-Kommission zurückgewiesen und damit die Entscheidung des Gerichts der Europäischen Union bestätigt, wonach die Einstufung von Titandioxid in bestimmten Pulverformen als „Verdacht auf krebserregend bei Einatmen“ aufgehoben wird. <https://www.farbeundlack.de/nachrichten/marktbranche/wegweisende-entscheidung-eugh-prueft-titandioxid-klassifizierung/>

Das Protokoll des online-Meetings vom 7.8.2025 wurde allen Teilnehmern zur Verfügung gestellt (**AP2_Anlage 5**).

Am 24.2.2026 fand ein zweites online-Meeting mit den Vertretern von KRONOS Inc. statt. Teilnehmer waren: Carsten Büsing (Werksleiter Nordenham), Ulrich Kabelac (Geschäftsführer Leverkusen), Helmut Bendig (Director Human Resources), Stephan Koch (Sicherheitsingenieur KRONOS), Jannis Hansa (IMBEI), E. Gianicolo (IMBEI), H Merzenich (IMBEI).

Es wurden (vorläufige) Projektergebnisse von AP1 präsentiert sowie Ideen für eine neue Studie zur Erfassung der Lungenkrebs-Inzidenz bei Arbeitern in TiO₂-produzierenden Firmen, die zum 1.1.2000 dort beschäftigt waren. Zu Durchführung einer solchen Studie sind (a) betriebliche Daten zur Beschäftigungsdauer erforderlich und (b) aktuelle Expositionsdaten, und somit die Kooperationsbereitschaft der Firmen. Eine solche retrospektive Inzidenzerfassung ist grundsätzlich via Record-Linkage mit den beiden Landeskrebsregistern umsetzbar.

Ein Protokoll des Meetings vom 24.2.2026 wurde versendet und zwar mit ausdrücklicher Bitte um vertrauliche Behandlung (**AP2_Anlage 5**).

...

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

- Hansa J, Merzenich H, Cascant Ortolano L, Klug SJ, Blettner M und Gianicolo E. Health risks of titanium dioxide (TiO₂) dust exposure in occupational settings – A scoping review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2023; 252:114212. DOI: 10.1016/j.ijheh.2023.114212
- Eine aktuelle Literaturrecherche in *PubMed* ergab keine weiteren veröffentlichten, relevanten Artikel zum Thema „Titandioxidstäube und Lungenkrebsmortalität“.
- Submitted to the *International Journal of Hygiene and Environmental Health*: Hansa et al. Lung cancer mortality of workers occupationally exposed to titanium dioxide in Germany: new insights from a retrospective cohort study after accounting for smoking status.
- Schutzrechtsanmeldungen: entfällt

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

6.1 Arbeitspaket 1, Re-Analyse der deutschen TiO₂-Kohorte

Die Kernergebnisse sind folgende:

1. Es gab in der untersuchten Stichprobe von Arbeitern in drei deutschen TiO₂-Produktionsstätten etwa 60% mehr Lungenkrebs-Todesfälle als aufgrund der vorliegenden Altersstruktur basierend auf Sterberaten der Allgemeinbevölkerung zu erwarten gewesen wären.
2. Es wurde unter Nichtrauchern bei um 20 Jahre verzögerter Exposition ein geringgradiger Zusammenhang zwischen der Höhe der kumulativen TiO₂-Exposition und Lungenkrebsmortalität gefunden. Bei medianer kumulativer Exposition wird das zusätzliche Risiko an Lungenkrebs zu versterben auf ca. 47% geschätzt. Aufgrund geringer Fallzahlen geht diese Schätzung jedoch mit einer hohen statistischen Unsicherheit einher und sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Einordnung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Analysen aus Arbeitspaket 1 sind vergleichbar mit denen anderer Studien, die sich mit derselben europäischen Kohorte beschäftigt haben, aus der die in TiMo untersuchte Stichprobe entstammt. In US-amerikanischen Kohorten wiederum konnte eine Übersterblichkeit für Lungenkrebs verglichen mit der Allgemeinbevölkerung nicht gefunden werden⁹⁻¹¹; verglichen mit anderen, nicht TiO₂-exponierten Arbeitern konnten Ellis et al.⁹ jedoch eine signifikante Übersterblichkeit unter exponierten Arbeitern feststellen. In diesen Studien fand das Rauchverhalten der Arbeiter keine Berücksichtigung.

In anderen Teilkohorten derselben Pooling-Studie⁴ wurde ebenfalls ein geringgradiger Expositions-Wirkungs-Zusammenhang zwischen TiO₂ und Lungenkrebsmortalität gefunden^{5,12}. Zentrales Problem der veröffentlichten epidemiologischen Studien zu diesem Thema ist eine unzureichende Berücksichtigung des Rauchverhaltens in den Analysen^{13,14}. Um den zeitabhängigen Faktor *Rauchen* sauber in einer epidemiologischen Analyse berücksichtigen zu können, wären kontinuierliche Informationen wie Packungsjahre wünschenswert, welche jedoch nicht vorliegen. Eine dichotome Einteilung in Jemals- und Niemals-Raucher stellt eine Vereinfachung dar und ignoriert Dosisunterschiede zwischen bspw. starken und weniger starken Rauchern, ist aber mit den vorliegenden Daten alternativlos. Ein weiterer Faktor, der anhand der verfügbaren Daten in diesem Projekt und anderen Studien nicht vollständig berücksichtigt werden konnte, sind Co-Expositionen gegenüber weiteren potenziellen Schadstoffen sowie solchen, die vor Beginn dieser Beschäftigung stattgefunden haben.

Um die Relevanz der Ergebnisse für die heutige Situation einzuschätzen, ist es darüber hinaus wichtig zu bedenken, dass die jüngsten verfügbaren und in Studien analysierten Expositionsdaten in TiO₂-Fabriken Anfang der 2000er-Jahre erhoben wurden. Da sich diverse Arbeitsumstände wie Hygienevorschriften und Schutzmaßnahmen im Laufe der Zeit tendenziell verbessern, sinkt auch die Expositions-dosis potenzieller Schadstoffe^{15,16}. Ein geringgradiger Zusammenhang, der auf älteren – und damit womöglich höheren – Expositionswerten beruht, könnte je nach Entwicklung bei aktuellen oder zukünftigen Expositionsszenarien an Relevanz verlieren.

Die Ergebnisse zu sekundären Outcomes sind aufgrund mehrerer methodischer Limitationen nur eingeschränkt interpretierbar. In arbeitsepidemiologischen Studien wird oft ein sogenannter Healthy-Worker-Effekt sichtbar, der dadurch entsteht, dass eine Kohorte von Arbeitnehmern inhärent gesünder ist als die Allgemeinbevölkerung, da erstere zunächst nur arbeitsfähige Personen enthält. Dies könnte eine Ursache für die verringerte Gesamtmortalität darstellen. Die deutlich verringerte Mortalität durch ischämische Herzerkrankungen lässt sich dadurch vermutlich nicht vollständig begründen.

Wichtig ist auch zu erwähnen, dass das hier – und ebenso in den meisten anderen Studien zum Thema – betrachtete Outcome der Mortalität gewisse Einschränkungen für die Beurteilung der Kanzerogenität mit sich bringt. Ein präferiertes Maß wäre die Lungenkrebsinzidenz, da diese früher feststellbar ist und dadurch mehr Fälle in die Analysen eingeschlossen werden können, was die statistische Power erhöht.

Um das karzinogene Potenzial von inhaliertem TiO₂ beim Menschen weiter zu erforschen, ist daher die Erhebung neuer Daten unerlässlich. Diese sollten bestenfalls sowohl detaillierte Expositionshistorien für TiO₂, sonstige betriebliche Schadstoffe und Rauchverhalten umfassen, als auch die Krebsinzidenz als Outcome betrachten anstatt lediglich Mortalität.

6.2 Arbeitspaket 2, Überprüfung der Machbarkeit eines Kohortenabgleichs mit Landeskrebsregistern

- Für ein Record Linkage zwischen TiO₂-Kohorte und den Landeskrebsregistern Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen wurden in AP2 die datenschutzrechtlichen Grundlagen und die Vorgehensweise zur Umsetzung erarbeitet.
- Eine konkrete Umsetzung des Record Linkage ist für das zweite/dritte Quartal 2026 geplant.
- Wissenschaftliche Intention des Record-Linkage ist die Anreicherung der bereits bestehenden Kohortendaten mit Mortalitätsdaten von Arbeitern, die nach 2000 verstorben sind. Diese Anreicherung ermöglicht eine Analyse (analog AP1) auf Basis einer größeren Anzahl Verstorbener und damit einer verbesserten statistischen Aussagekraft zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen TiO₂-Exposition und dem Mortalitätsrisiko durch Lungenkrebs. Insbesondere die kleine Gruppe der Nichtraucher mit nur 4 beobachteten Todesfällen durch Lungenkrebs (vgl. **AP1_Anlage 1, Tabelle 5**) wird von weiteren Mortalitätsfällen hinsichtlich statistischer Signifikanz des Ergebnisses profitieren.
- Die Publikation der Mortalitätsanalyse auf Basis verbesserter Mortalitätsdaten wird einen wichtigen Beitrag zur wissenschaftlichen Evidenz und politischen Diskussionsgrundlage leisten.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Folgende Umsetzungen und Verwertungen der Studienergebnisse sind geplant:

- Publikation von AP1 auf Basis der bestehenden Kohortendaten, Q2/2026;
- Record Linkage mit Landeskrebsregistern, Q2/2026 – Q3/2026;
- Aktualisierte Analyse der Kohorte mit erweiterten Mortalitätsdaten, Q3/2026;
- Publikation der (aktualisierten) Analyse, Q4/2026.
- Präsentation der Resultate auf Fachtagungen: DGAUM (März 2026).

- (Erfolgreiche) Beantragung einer finanziellen Förderung zur Umsetzung des Record-Linkage (AP2) und anschließender Analyse der Studiendaten mit aktualisierten Mortalitätsdaten (Krebstodesursachen, andere Todesursachen): Förderung durch den Potentialbereich EXPOHEALTH (EXPOsure -related HEALTH effects) der Universitätsmedizin Mainz und der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Antragstellung: Jannis Hansa.

8. Liste der Anlagen

Anlagen zu AP1

AP1, Anlage 1 Tabellen und Abbildungen

AP1, Anlage 2 Statistischer Analyseplan

Anlagen zu AP2

AP2, Anlage 1 Kontaktaufnahme mit Landeskrebsregistern

AP2, Anlage 2 Konzept Record-Linkage und Datenschutz

AP2, Anlage 3 Datenschutzabsprachen

AP2, Anlage 4 Votum der Ethik-Kommission Rheinland-Pfalz

AP2, Anlage 5 Kontakt mit TiO₂-Firmen

Literaturverzeichnis

1. Hartwig A, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Ständige Senatskommission Zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Titandioxid (eintatembare Fraktion) : MAK Value Documentation in German language, 2009. Published online 2009. doi:10.4126/FRL01-006457975
2. Hartwig A, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Ständige Senatskommission Zur Prüfung Gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, MAK Commission. Titandioxid (alveolengängige Fraktion) : MAK Value Documentation in German language, 2019 MAK Value Documentation in German language, 2019. Published online 2019. doi:10.4126/FRL01-006457977
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 93. IARC; 2010.
4. Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, et al. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control CCC*. 2004;15(7):697-706. doi:10.1023/B:CACO.0000036188.23970.22
5. Guseva Canu I, Gaillen-Guedy A, Wild P, Straif K, Luce D. Lung cancer mortality in the French cohort of titanium dioxide workers: some aetiological insights. *Occup Environ Med*. 2020;77(11):795-797. doi:10.1136/oemed-2020-106522
6. EU Court of Justice. *Case C-71/23 P: French Republic v European Commission*. (EU Court of Justice 2025). eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:62023CJ0071
7. Rittgen W, Becker N. SMR Analysis of Historical Follow-Up Studies with Missing Death Certificates. *Biometrics*. 2000;56(4):1164-1169. doi:10.1111/j.0006-341X.2000.01164.x
8. Richardson DB, Keil AP, Tchetgen Tchetgen E, Cooper G. Negative Control Outcomes and the Analysis of Standardized Mortality Ratios: *Epidemiology*. 2015;26(5):727-732. doi:10.1097/EDE.0000000000000353
9. Ellis ED, Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girardi DJ. Occupational exposure and mortality among workers at three titanium dioxide plants. *Am J Ind Med*. 2013;56(3):282-291. doi:10.1002/ajim.22137
10. Ellis ED, Watkins J, Tankersley W, Phillips J, Girardi D. Mortality among titanium dioxide workers at three DuPont plants. *J Occup Environ Med*. 2010;52(3):303-309. doi:10.1097/JOM.0b013e3181d0bee2
11. Fryzek JP, Chadda B, Marano D, et al. A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med*. 2003;45(4):400-409. doi:10.1097/01.jom.0000058338.05741.45
12. Guseva Canu I, Gaillen-Guedy A, Antilla A, et al. Lung cancer mortality in the European cohort of titanium dioxide workers: a reanalysis of the exposure–response relationship. *Occup Environ Med*. 2022;79(9):637-640. doi:10.1136/oemed-2021-108030
13. Hansa J, Merzenich H, Cascant Ortolano L, Klug SJ, Blettner M, Gianicolo E. Health risks of titanium dioxide (TiO₂) dust exposure in occupational settings - A scoping review. *Int J Hyg Environ Health*. 2023;252:114212. doi:10.1016/j.ijheh.2023.114212
14. Guseva Canu I, Fraize-Frontier S, Michel C, Charles S. Weight of epidemiological evidence for titanium dioxide risk assessment: current state and further needs. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019;30(3):430-435. doi:10.1038/s41370-019-0161-2
15. Creely KS, Cowie H, Van Tongeren M, Kromhout H, Tickner J, Cherrie JW. Trends in Inhalation Exposure—A Review of the Data in the Published Scientific Literature. *Ann Occup Hyg*. 2007;51(8):665-678. doi:10.1093/annhyg/mem050

16. Mattenklott M, Pflaumbaum W, Smola T, Stamm R, Steinhausen M, Binde G. *IFA Report 6/2020e: Occupational Exposure to Inhalable and Respirable Dust Fractions*. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV); 2021. <https://dguv-vorsorge.de/ifa/publikationen/reports-download/reports-2020/ifa-report-6-2020/index-2.jsp>