

■ IVSS Internationales Kolloquium Toulouse 2001

# **Quarz, Silikose, Lungenkrebs: Metaanalyse der epidemiologischen Studien**

**Frank Bochmann**

**Berufsgenossenschaftliches Institut für  
Arbeitssicherheit - BIA, Sankt Augustin**

**E-Mail: [F.Bochmann@hvbhg.de](mailto:F.Bochmann@hvbhg.de)**



**BIA**  
Berufsgenossenschaftliches  
Institut für  
Arbeitssicherheit

## ■ Ziel

### Planung effektiver Präventionsmaßnahmen gegen Lungenkrebs bei Quarzexponierten

#### Hintergründe:

- 1997: IARC stuft Quarz als humankanzerogen ein.
- 1999: DFG, MAK-Kommission bewertet Quarzstaub als humankanzerogen.

## ■ Einschränkungen

- **Einschränkungen bei der Einstufung durch die IARC**
- **International besteht kein Einvernehmen über eine mögliche Einstufung von Quarzstaub und über die Wirkung weiterer Expositionen (Confounder, Bias).**
- **Die Ergebnisse von Studien sind z.T. widersprüchlich.**



## ■ Präventionsplanung

- **Spezifische Fragen:**  
**Gibt es bei Quarzstaubexposition Überhäufungen von Lungenkrebserkrankungen in Abhängigkeit von**
  - **Silikose- und/oder**
  - **Raucherstatus?**
- **Wie viele Personen sind betroffen?**
- **Nicht die allgemeine Frage:**  
**Ist Quarzstaubexposition kanzerogen?**

## ■ Übersicht und Zusammenfassung

- **der Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen Quarzstaubexposition, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs**
- **aktuell und vollständig**



## ■ Metaanalyse

### **Epidemiologische Studien zu Lungenkrebs bei**

- **Quarzstaubexposition**
- **Silikose**
- **Rauchen**



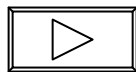
## ■ Durchführung der Metaanalyse

- 1. weltweite Literaturrecherche  
→ 330 Veröffentlichungen zum Thema**
- 2. Auswahl der aktuellsten Veröffentlichungen  
→ 157 Studien**
- 3. Abgleich der Veröffentlichungen mit 35 Reviews/  
Metaanalysen**
- 4. Berücksichtigung der Studien, die Silikose- und  
Raucherstatus berücksichtigen (N = 16)**



## ■ Zusammenfassung der Studien

- 1. Übersicht und quantitative Zusammenfassung der Studien ohne differenzierte Wertung der Qualität der einzelnen Studien (Ergebnisse liegen vor, s. Vorabveröffentlichung BIA-Report 2/2001)**
- 2. Analyse und Zusammenfassung unter differenzierter Berücksichtigung der Studienqualität (erste Ergebnisse)**
- 3. Versuch einer (post-hoc-) Adjustierung für Rauchen (erste Ergebnisse)**





## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

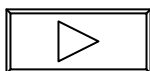
### ■ Relatives Lungenkrebsrisiko für Raucher und Nichtraucher

Autor	S	Silikosekranke			
		Raucher		Nichtraucher	
		N <sub>Lk</sub>	RR (95%-CI)	N <sub>Lk</sub>	RR (95%-CI)
Zambon 1987 <sup>c</sup>	Ko	54	2,11 (1,62-2,75)	4	0,79 (0,21-2,01)
Infante-R. 1989	Ko	44	4,84 (4,16-5,71)	0	0 (0-2,51) <sup>d</sup>
Rubino 1990	P	38	1,74 (1,32-2,15)	10	1,58 (0,85-2,95)
(Chiyotani 1990) <sup>b</sup>	Ko	33	5,41 (4,60-6,22)	4	2,22 (0,73-3,71)
Amandus 1991b	Ko	9	2,17 (0,99-4,12)	1	0,53 (0,01-2,95)
Carta 1991	Ko	7	4,11 (2,1-8,1)	4	0,69 (0,3-1,8)
Chia 1991	Ko	8	2,16 (0,93-4,25)	1	1,30 (0,03-7,22)
Partanen 1994	Ko	25	6,67 (4,32-9,90)	1	0,44 (0,01-2,42)
Amandus 1995	Ko	k.A.	3,4 (2,0-5,3)	k.A.	1,7 (0,5-3,9)
Dong 1995	Ko	21	2,34 (1,45-3,58)	12	2,13 (1,10-3,72)
Rosenman 1995	P	10	1,82 (1,18-2,81)	4	1,48 (0,43-2,86)
Wang 1996	Ko	72	2,57 (2,0-3,3)	32	2,09 (1,4-3,0)
Oksa 1997	Ko	9	6,1 (2,8-11)	0	1,1 (0-3,5) <sup>d</sup>
(Ebihara 1998b) <sup>b</sup>	Ko	26	3,88 (2,64-5,70)	9	2,87 (1,49-5,50)
Mastrangelo 1988	FK	48	19,7 (5,1-89,7)	2	5,3 (0,5-43,5)
Lagorio 1990 <sup>c</sup>	FK	15	7,09 (2,47-20,32)	0	0 (0-11,20) <sup>d</sup>
Hnizdo 1997 <sup>c</sup>	EFK	14	19,66 (5,7-67,77)	1	4,1(0,3-52,3)
Mittl. Rel. Risiko Homogenität P	Ko		2,82 (2,06-3,85) P <sub>Hom</sub> < 0,00001		1,27 (0,81-2,00) P <sub>Hom</sub> = 0,0057
Mittl. Rel. Risiko Homogenität P	FK		10,48 (3,96-27,73) P <sub>Hom</sub> = 0,2592		2,21 (0,27-18,18) P <sub>Hom</sub> = 0,2447

## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

### ■ Relatives Lungenkrebsrisiko für Raucher und Nichtraucher

Autor	S	Nicht-Silikosekranke			
		Raucher		Nichtraucher	
		N <sub>Lk</sub>	RR (95%-CI)	N <sub>Lk</sub>	RR (95%-CI)
Zambon 1987 <sup>c</sup>	Ko				
Infante-R. 1989	Ko				
Rubino 1990	P				
(Chiyotani 1990) <sup>b</sup>	Ko				
Amandus 1991b	Ko	106	1,67 (1,36-2,02)	5	0,24 (0,08-0,57)
Carta 1991	Ko				
Chia 1991	Ko				
Partanen 1994	Ko				
Amandus 1995	Ko				
Dong 1995	Ko	21	1,20 (0,74-1,83)	7	0,85 (0,34-1,75)
Rosenman 1995	P				
Wang 1996	Ko				
Oksa 1997	Ko				
(Ebihara 1998b) <sup>b</sup>	Ko				
Mastrangelo 1988	FK	85	10,4 (2,9-44,4)	1	1,3 (0-13,8) <sup>d</sup>
Lagorio 1990 <sup>c</sup>	FK	15	2,16 (0,84-5,59)	3	1,9 (0,4-10,2)
Hnizdo 1997 <sup>c</sup>	EFK	54	7,74 (2,76-21,73)	2	1,0 (Referenz)
Mittl. Rel. Risiko	Ko		1,51 (1,12-2,03)		0,47 (0,13-1,61)
Homogenität P			P <sub>Hom</sub> = 0,1597		P <sub>Hom</sub> = 0,0505
Mittl. Rel. Risiko	FK		4,38 (0,95-20,26)		1,83 (0,39-8,46)
Homogenität P			P <sub>Hom</sub> = 0,0551		P <sub>Hom</sub> = 0,8825



## ■ Zusammenfassung (Teil 1)

- **Statistische Zusammenfassung ist möglich, da alle Studien die Allgemeinbevölkerung als Vergleichspopulation haben.**
- **Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Raucher und Nichtraucher) sieht man statistisch signifikant erhöhte Risiken nur bei Rauchern.**
- **Einschränkung der Interpretation:  
Durch den Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung (d.h. Raucher und Nichtraucher gemischt) können**
  - **Risiken exponierter Raucher überschätzt**
  - **Risiken exponierter Nichtraucher unterschätzt werden.**

## ■ Zusammenfassung der Studien

- 1. Übersicht und quantitative Zusammenfassung der Studien ohne differenzierte Wertung der Qualität der einzelnen Studien (Ergebnisse liegen vor, s. Vorabveröffentlichung BIA-Report 2/2001)**
- 2. Analyse und Zusammenfassung unter differenzierter Berücksichtigung der Studienqualität (erste Ergebnisse)**
- 3. Versuch einer (post-hoc-) Adjustierung für Rauchen (erste Ergebnisse)**



## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

### ■ Expositionsabschätzung in den 16 überprüften Studien

Publikation	Beruf/Branche der Exponierten	Expositionsabschätzung nach				
		Beruf/ Branche	Tätigkeits- bezeichnung	Dauer der Beschäftigung	Periode der Exposition	Semi-quantitative oder quantitative Maße
Amandus 1991a	Bergbau	--	Nein	Ja	Ja	Nein
Amandus 1995	Verschiedene	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Carta 1991	Bergbau, Steinbruch	Nein	Nein	Ja*	Nein	Ja
Chia 1991	Steinbruch	--	Nein	Ja	Nein	Nein
Chiyotani 1990	Verschiedene	Ja*	Ja*	Ja	Nein	Nein
Dong 1995	Feuerfestindustrie	--	Nein	(Ja)	Nein	Nein
Hnizdo 1997	Bergbau	--	Nein	Ja	Nein	Ja
Infante-Rivard 1989	Verschiedene	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein
Lagorio 1990	Tonwaren/Steinbruch	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Mastrangelo 1988	Verschiedene	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Oksa 1997	Verschiedene	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Partanen 1994	Verschiedene	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Rosenman 1995	Verschiedene	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Rubino 1990	Verschiedene	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Wang 1996	Verschiedene	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Zambon 1987	Verschiedene	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein

\* in der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie



## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

### ■ Verfügbare Daten zum Rauchen in den 16 Studien

Referenz	Datenquelle	Information in %	Anteil von Rauchern			Vergleichsdaten
			aktiv	ex	nie	
Amandus 1991a	Während Untersuchung 1959-61	>99	71	11	18	Raucher-Nichtraucher kombiniert; Adäquat für Vergleich: mit vs. ohne Silikose
Amandus 1995	Ärztliche Untersuchungen, Informationen zum Rauchen verfügbar seit 1964	64	67		33	Raucher-Nichtraucher kombiniert; Adäquat für Vergleichsgruppe: Bergleute (Erz) und CWP Bergleute (Kohle)
Carta 1991	Klinikaufzeichnungen; Befragung zum Zeitpunkt der Einweisung	100	50	15	35	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Chia 1991	Registerdaten	100	84		16	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Chiyotani 1990	Klinikaufzeichnungen; Befragung zum Zeitpunkt der Einweisung	>99	54	35	11	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Dong 1995	nb	nb	nb	nb	nb	Wahrscheinlich Raucher-Nichtraucher kombiniert
Hnizdo 1997	Fragebogen 1968-72; überprüft anhand medizinischer Akte	100	69	20	12	-

(Tabelle wird fortgesetzt)



## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

# ■ Verfügbare Daten zum Rauchen in den 16 Studien

(Fortsetzung)

Referenz	Datenquelle	Information in %	Anteil von Rauchern			Vergleichsdaten
			aktiv	ex	nie	
Infante-Rivard 1989	Registerdaten; Status zum Zeitpunkt der Entschädigung	75	50	43	7	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Lagorio 1990	Befragung von Verwandten	100	76**		24**	Nicht exponierte Nichtraucher
Mastrangelo 1988	Klinikaufzeichnungen	100	92		8	-
Oksa 1997	Klinikaufzeichnungen 1977-85	100	34	49	18	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Partanen 1994	Stichprobe von 304 Silikosefällen in Umfrage 1970	37	37	49	14	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Rosenman 1995	Telefonische Befragung (Fälle/Verwandte)	nb	nb	nb	nb	Raucher-Nichtraucher kombiniert; Erwartete Anzahl aus Umfrage
Rubino 1990	Entschädigungsakten	>66	nb		nb	Raucher-Nichtraucher kombiniert; Korrigierte erwartete Werte
Wang 1996	Fragebogen	nb	nb	nb	nb	Raucher-Nichtraucher kombiniert
Zambon 1987	Entschädigungsakten; Befragung bei Antragstellung für Entschädigung	93	80	8	13	Raucher-Nichtraucher kombiniert



## ■ Zusammenfassung (Teil 2)

### 1. Quarzstaubexponierte ohne Silikose:

**Keine epidemiologische Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Quarzstaubexposition und Lungenkrebs**



## ■ Zusammenfassung (Teil 2)

### 2. Quarzstaubexponierte mit Silikose:

**Kausalität für einen Zusammenhang zwischen Quarzstaubexposition und Lungenkrebs kann mit diesen Studien epidemiologisch nicht abgeleitet werden.**

- Modelle:**
- Silikose verursacht direkt Lungenkrebs oder
  - Silikose als Marker für:
    - (hohe) Exposition
    - individuelle Empfindlichkeit
    - Rauchen

**aber:**

**Ein statistischer Zusammenhang ist erkennbar ( $RR \approx 2$ ).**

## ■ Zusammenfassung (Teil 2)

### **3. Der Einfluss des Rauchens muss bei Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.**

---

**Vergleichbare Ergebnisse zum Einfluss des Rauchens bei Quarzexposition liefert eine Studie von P. Morfeld und K. Lampert (Saarbergbau):**

- **Raucher erkranken häufiger an Pneumokoniose (OR: 3,6; 95%-CI: 2,7-5)**
- **Todesfälle durch Lungenkrebs werden in der Studie nur bei Rauchern beobachtet (bei Nichtrauchern: 0 beobachtete Fälle bei 11 erwarteten)**

## ■ Zusammenfassung der Studien

- 1. Übersicht und quantitative Zusammenfassung der Studien ohne differenzierte Wertung der Qualität der einzelnen Studien (Ergebnisse liegen vor, s. Vorabveröffentlichung BIA-Report 2/2001)**
- 2. Analyse und Zusammenfassung unter differenzierter Berücksichtigung der Studienqualität (erste Ergebnisse)**
- 3. Versuch einer (post-hoc-) Adjustierung für Rauchen (erste Ergebnisse)**



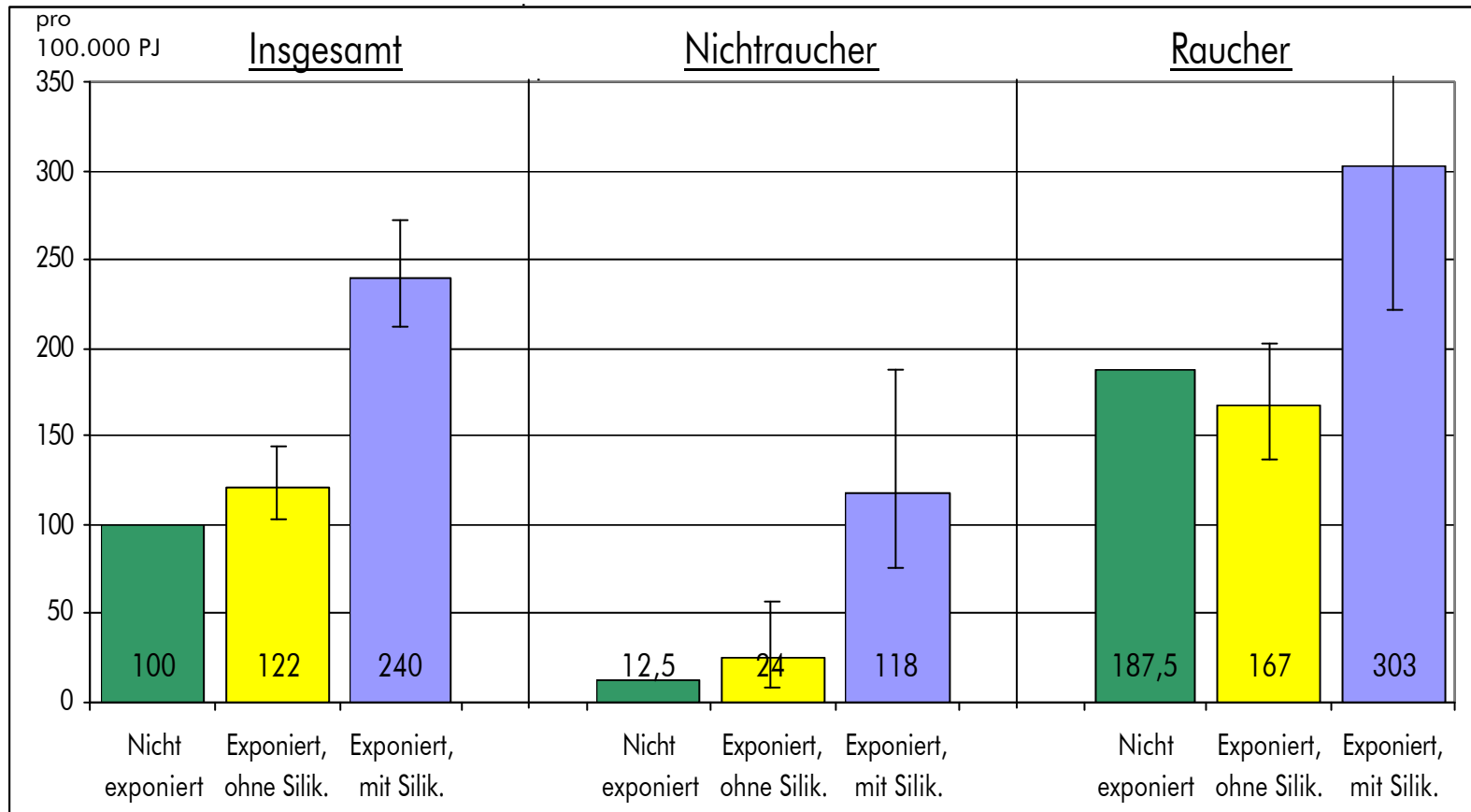
## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

- Ergebnisse der indirekten Adjustierung (SMR-Kohortenstudien)  
Annahme: 50% Raucher,  $RR_{smk} = 15$

Autor	Raucher		Nichtraucher	
	SMR	Adj. RR	SMR	Adj. RR
<b>- mit Silikose</b>				
Zambon 1987	2,1 (1,6-2,7)	1,1 (0,9-1,4)	0,8 (0,2-2,0)	6,4 (1,6-16,0)
Infante-R. 1989	4,8 (4,2-5,7)	2,6 (2,2-3,0)	0,0 (0,0-2,5)	0,0 (0,0-20,0)
Rubino 1990	1,7 (1,3-2,2)	0,9 (0,7-1,2)	1,6 (0,9-2,9)	12,8 (7,2-23,2)
Amandus 1991	2,2 (1,0-4,1)	1,2 (0,5-2,2)	0,5 (0,01-3,0)	4,0 (0,1-24,0)
Carta 1991	4,1 (2,1-8,1)	2,2 (1,1-4,3)	0,7 (0,3-1,8)	5,6 (2,4-14,4)
Chia 1991	2,2 (0,9-4,3)	1,2 (0,5-2,3)	1,3 (0,0-7,2)	10,4 (0,0-57,6)
Partanen 1994	6,7 (4,3-9,9)	3,6 (2,3-5,3)	0,4 (0,0-2,4)	3,2 (0,0-19,2)
Amandus 1995	3,4 (2,0-5,3)	1,8 (1,1-2,8)	1,7 (0,5-3,9)	13,6 (4,0-31,2)
Rosenman 1995	1,8 (1,2-2,8)	1,0 (0,6-1,5)	1,5 (0,4-2,9)	12,0 (3,2-23,2)
Wang 1996	2,6 (2,0-3,3)	1,4 (1,1-1,8)	2,1 (1,4-3,0)	16,8 (11,2-24,0)
Oksa 1997	6,1 (2,8-11,0)	3,3 (1,5-5,9)	1,1 (0-3,5)	8,8 (0,0-28,0)
<b>Gepoolt</b>	<b>3,0 (2,2-4,2)</b>	<b>1,6 (1,2-2,2)</b>	<b>1,2 (0,8-1,8)</b>	<b>9,6 (6,4-14,4)</b>
<b>- ohne Silikose</b>				
Amandus 1991	1,7 (1,4-2,0)	0,9 (0,7-1,1)	0,2 (0,1-0,6)	1,8 (0,8-4,8)

## Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

### ■ Lungenkrebshäufigkeit nach Raucher- und Silikosestatus



## ■ Präventionsansätze

<b>Vermeidung</b>	<b>Verringerung der Lungenkrebsfälle pro Jahr</b>
<b>der Silikose</b>	<b>118 / 100.000 Quarzstaubexponierte mit Silikose</b>
<b>des Rauchens</b>	<b>164 / 100.000 Quarzstaubexponierte Raucher</b>

**und**

**Anteil an Quarzstaubexponierten** (Informationen aus Veröffentlichungen)

- **Silikotiker: ca. 16 %**
- **Raucher: ca. 50 %**

**Bei 100.000 Quarzstaubexponierten:**

<b>Vermeidung</b>	<b>Verringerung der Lungenkrebsfälle pro Jahr</b>
<b>der Silikose</b>	<b>ca. 19</b>
<b>des Rauchens</b>	<b>ca. 82</b>

**Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs**

## ■ Quarz, Silikose, Rauchen und Lungenkrebs

**Veröffentlichung der Ergebnisse als BIA-Report  
vorgesehen**

