

## Symposium Luftgrenzwerte

### Kriterien zur Anwendung epidemiologischer Daten

Dirk Pallapies  
Berlin, 17.09.2010

### Hohe Ansprüche an Studien für Grenzwertableitung

Qualität einzelner Studien: Validität und Präzision

Charakterisierung des relevanten Endpunkts

Quantitative Expositions-Wirkungs-Beziehung oder NOAEL

Analyse der GESAMTEN epidemiologischen Daten und Hill's Kriterien

Externe Validität der Studien (Anwendbarkeit auf Bezugspopulation)

Beispiele: (Holzstaub), Toluol, Mangan, Schwefeldioxid

## Studientypen (1)

### Experimentelle Studien:

Ethisch akzeptable, reversible, im allgemeinen (sub)akute Effekte nah am NOAEL

Relativ wenige - zumeist junge gesunde – Probanden

### Nicht-experimentelle Studien:

Kohortenstudien

Fall-Kontroll-Studien

Fallserien

...

## Studientypen (2)

### Kohortenstudien:

Prospektiv / retrospektiv

Exponiertes Kollektiv vs. nicht / anders exponiertes Kontrollkollektiv

### Fall-Kontroll-Studien:

Fälle mit einem definierten Endpunkt vs. Kontrollen ohne diesen Endpunkt

Im allgemeinen retrospektive Expositionserfassung

Bei seltenen Endpunkten oft einzige Option

### Fallserien:

Bei Auftreten akuter Symptomatik manchmal entsprechende

Expositionsabschätzung möglich

## Validität und Präzision einzelner Studien (1)

### Beeinträchtigung der Validität durch systematische Fehler

- Selektionsbias
- Informationsbias
- Confounder

### Beeinträchtigung der Präzision durch zufällige Fehler

- z.B. abhängig von Größe der Studienpopulation

## Validität und Präzision einzelner Studien (2)

### Selektionsbias

Assoziation zwischen Exposition und Endpunkt anders  
für die tatsächlichen Studienteilnehmer (bis zum Studienende) als  
für die theoretisch für die Studie Auswählbaren;  
Studienteilnahme abhängig von Exposition und / oder Endpunkt

Ausmaß und Richtung des Selektionsbias oft nicht ausreichend abschätzbar  
Studien mit Selektionsbias für Risikobewertung oft NICHT verwertbar

Beispiele: Seltenerer Teilnahme nicht exponierter Gesunder;  
Ausscheiden aus Studiengruppe bei expositionsbedingter Erkrankung nicht  
erfasst

## Validität und Präzision einzelner Studien (3)

### Informationsbias

Informationen über Exposition oder über Endpunkt unzutreffend:  
Bei der Exposition fehlerhafte Quantifizierung oder fehlerhafte Klassifizierung  
in Expositionsgruppen

Beim Endpunkt i.a. eine Ja/Nein-Entscheidung: Fehlklassifizierung

Besonders problematisch, wenn in Abhängigkeit von Endpunkt bzw.  
Exposition

Auch zufällige Fehlklassifizierung führt NICHT generell zur Abschwächung  
einer Assoziation

## Validität und Präzision einzelner Studien (4)

### Confounding

Risikofaktor (auch für nicht Exponierte), der mit betrachteter Exposition  
assoziiert ist

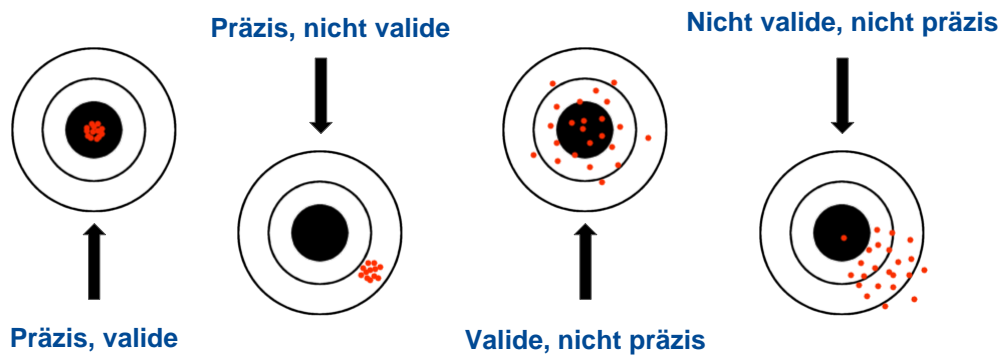
Kein Zwischenschritt auf dem Weg von Exposition zum Endpunkt

Adjustierung bei Vorliegen adäquater Daten über den Confounder oft  
möglich, nicht aber z.B. bei Kollinearität von Confounder und betrachteter  
Exposition

Größere Bedeutung nur bei deutlich ungleichmäßiger Verteilung und hohem  
relativen Confounder-assoziierten Risiko

Beispiel: Rauchen ist nur dann Confounder in Studie zu Quarz und  
Lungenkrebs, wenn es mit der Quarzexposition deutlich assoziiert ist

## Validität und Präzision einzelner Studien (5)



## Charakterisierung des relevanten Endpunkts

Niedrigere Anforderungen an Datenqualität bei akuten oder spezifischen Effekten im Vergleich zu chronischen oder unspezifischen

Chronisch, unspezifisch:	Dieselabgase und koronare Herzerkrankung
Chronisch, spezifisch:	Vinylchlorid und Angiosarkom
Akut, unspezifisch:	Lösemittel und Kopfschmerzen
Akut, spezifisch:	Reaktivfarbstoffe und Atemwegssensibilisierung

## Quantitative Expositions-Wirkungs-Beziehung oder NOAEL (1)

### Vergleich der verwendeten Expositionsmaße:

- Kumulative Exposition
- Durchschnittliche Exposition
- Spitzenexposition
- Expositionsdauer

## Quantitative Expositions-Wirkungs-Beziehung oder NOAEL (2)

Im allgemeinen individuelle Expositionsdaten erforderlich

Wahl des Expositionsmaßes abhängig von Zusammenhang mit Endpunkt:  
Für quantitative Analysen bei akuten Effekten durchschnittliche /  
Spitzenexposition, bei chronischen Effekten am ehesten kumulative  
Exposition heranzuziehen

NOAEL aus epidemiologischen Studien i.a. nur dann ableitbar, wenn  
Exposition präzise charakterisiert und Effekte über eine adäquate  
Beobachtungszeit auszuschließen:

Bei klar definierten, insbesondere spezifischen Endpunkten und fehlender bis  
kurzer Latenzzeit

## Quantitative Expositions-Wirkungs-Beziehung oder NOAEL (3)

Zentrales Problem bei der Ableitung quantitativer Expositions-Wirkungs-Beziehungen:

Quantitative Expositionsdaten, die die gesamte Exposition eines Individuums widerspiegeln, retrospektiv schwer ermittelbar

Insbesondere länger zurückliegende Expositionen relevant für das Risiko

Bei Effekten aufgrund langfristiger Exposition schwierige Risikoquantifizierung

Unterschätzung der Exposition bewirkt Überschätzung des Risikos

Überschätzung der Exposition bewirkt Unterschätzung des Risikos

## Analyse der GESAMTEN epidemiologischen Daten

Auswahl ALLER Studien, die den Qualitätsanforderungen entsprechen

Ggf. stärkere Gewichtung der qualitativ besten Studie(n)

Beachtung eines möglichen Publikationsbias:

Überhäufige Publikation „positiver“, signifikanter Assoziationen

Bei ausreichender Information über die erhobenen Parameter:

Poolen der Daten bzw.

Meta-Analyse unter Berücksichtigung der Heterogenität der Studien

## Hill's Viewpoints

### Bei der Frage nach Kausalität zu berücksichtigende Aspekte einer Assoziation

- Zeitliche Abfolge
- Stärke
- Konsistenz
- Spezifität
- Biologischer Gradient
- Plausibilität
- Kohärenz
- Experimentelle Bestätigung
- Analogie

## Externe Validität der Studien (Anwendbarkeit auf Bezugspopulation)

Natürlich Vergleich von Studien- und Bezugspopulation,  
aber aus epidemiologischer Sicht zunächst entscheidend:

Homogene, kooperative Studienpopulationen  
Gute Expositions- und Endpunktcharakterisierung  
Große Expositionskontraste  
Minimales Confounding

Berücksichtigung besonderer Suszeptibilitäten sekundär

Kenntnisse anderer medizinischer Fachrichtungen / Wissenschaftsdisziplinen  
zu berücksichtigen

## Holzstaub (1)

### **Nicht-kanzerogene Effekte:**

Sensibilisierungen gegenüber Holzstäuben auch mit klinischer Relevanz nachweisbar, aber

Prävalenz manifester (allergischer) Atemwegserkrankungen gering

Konzentrationen einatembaren Holzstaubs mit inadäquaten Methoden bestimmt und Verteilung dieser Konzentrationen unzureichend charakterisiert

Potenzielle Confounder aus Beruf oder Umwelt wie Schimmelpilze, Bakterien, Formaldehyd oder Pflanzenschutzmittel

Derzeitige Datenlage unzureichend für Grenzwertableitung

## Holzstaub (2)

### **Kanzerogene Effekte:**

Berufliche Holzstaubexposition eindeutig starker Risikofaktor für Adenokarzinome der Nasenhöhlen und Nebenhöhlen

Unzureichende Daten insbesondere für relativ niedrige Expositionen

Dauer der Exposition spielt wahrscheinlich geringere Rolle als Konzentration

Aufgrund kleiner Fallzahlen extrem unsichere Risikoschätzung im Niedrigdosis-Bereich

Derzeitige Datenlage unzureichend für Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung

## Toluol

MAK-Wert: 50 ppm

Endpunkt: verhaltenstoxikologische Effekte

Kurz- und Langzeitbeobachtungen bei Probanden bzw. beruflich Exponierten:  
Leistungseffekte ab ca. 75 ppm, Befindlichkeitseffekte ab ca. 60 ppm (LOAEL)

Aussagefähige Studien ohne reproduzierbare Leistungs-/Befindlichkeitseffekte  
5-jährige Follow-up-Studie mit wiederholten Untersuchungen:

80 % der 106 „Hochexponierten“ Expositionen gegenüber 25-74 ppm über im  
Mittel 13 Jahre

Studie mit 1335 Teilnehmern, davon 5 % 50-100 ppm, 3% über 100 ppm

Einschränkung: Testung in expositionsfreier Zeit

## Mangan (1)

MAK-Wert: 0,2 mg/m<sup>3</sup> E; 0,02 mg/m<sup>3</sup> A

Endpunkte:

Pulmonale Effekte erst ab 1 mg/m<sup>3</sup>

Sensitiver: motorische und kognitive Leistungseinbußen

Neue bewertungsrelevante Studien erfüllen folgende Kriterien:

- Inhalative Exposition gegen Mangan am Arbeitsplatz
- Anwendung standardisierter neuropsychologischer Testverfahren
- Untersuchung einer nichtexponierten Kontrollgruppe
- Angabe von validen Messwerten der Mangankonzentration in der Atemluft
- Berücksichtigung wesentlicher Confounder

## Mangan (2)

Studie	Effektstärke	Dosis-Wirkungs-Beziehung		Tests
Roels et al. 1992			LOAEL: 0,2-0,3 mg/m <sup>3</sup>	Motorik
Lucchini et al. 1999	klein	nein	LOAEL: 0,02-0,07 mg/m <sup>3</sup>	Motorik und Kognition
Gibbs et al. 1999	-	-	NOAEL: 0,04-0,07 mg/m <sup>3</sup>	Motorik und Kognition
Deschamps et al. 2001	-	-	NOAEL: 0,06 mg/m <sup>3</sup>	Kognition
Bast-Pettersen et al. 2004	mittel	ja	LOAEL: 0,04-0,06 mg/m <sup>3</sup>	Motorik und Kognition
Young et al. 2005	-	ja	LOAEL: 0,06 mg/m <sup>3</sup>	Motorik und Kognition

## Schwefeldioxid

MAK-Wert: 0,5 ppm

Endpunkt: Bronchokonstriktion / Lungenfunktionseinschränkung

Studien mit vermutlich hyperreagiblen Probanden:

Bei gleichzeitiger körperlicher Belastung Bronchokonstriktion bei 0,6-2 ppm

Keine veränderten Lungenfunktionsparameter

bei gegenüber durchschnittlich 0,67 ppm exponierten Arbeitern sowie bei vierstündiger Exposition 16 gesunder Probanden gegenüber bis zu 2 ppm

Bei kurzzeitiger Exposition von 786 Probanden gegenüber bis zu 1 ppm bei 3,4% Hyperreagibilität der Atemwege

## Schlussfolgerungen

- Insbesondere für nicht-akute unspezifische Effekte bestehen hohe Anforderungen an epidemiologische Daten für die Ableitung von Grenzwerten oder quantitativen Expositions-Risiko-Beziehungen, die selten erfüllt werden.
- Hazard-Bewertungen - Abschätzungen von relativen Risiken - sind dagegen erheblich öfter möglich.
- Unbedingt notwendig: Darstellung der Unsicherheiten arbeits-/umweltmedizinischer Expositionsabschätzungen
- Soweit ethisch vertretbar und relevante Endpunkte adäquat zu erfassen, sind experimentelle Studien mit definierter Exposition am besten zur Grenzwertableitung geeignet.