



Berufliche Exposition mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Larynxkarzinom – ein systematischer Review

M. Wagner, U. Bolm-Audorff, J. Hegewald, A. Fishta, J. Schmitt, A. Seidler

**Forschung
Projekt F 2274**

M. Wagner
U. Bolm-Audorff
J. Hegewald
A. Fishta
J. Schmitt
A. Seidler

**Berufliche Exposition mit polyzyklischen
aromatischen Kohlenwasserstoffen
und Larynxkarzinom
– ein systematischer Review**

Dortmund/Berlin/Dresden 2014

Diese Veröffentlichung ist der Abschlussbericht zum Projekt „Berufliche Exposition mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Larynxkarzinom – ein systematischer Review“ – Projekt F 2274 – im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Autoren: Dr. rer. nat. Mandy Wagner, M.Sc.
Dr. rer. biol. hum. Janice Hegewald, M.Sc.
Dr. med. Alba Fishta, MPH
Prof. Dr. med. Jochen Schmitt, MPH
Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Seidler, MPH
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Telefon 0351 3177-441, Fax 0351 3177-459
andreas.seidler@mailbox.tu-dresden.de

Prof. Dr. Ulrich Bolm-Audorff
Regierungspräsidium Darmstadt
Abteilung Arbeitsschutz u. Umwelt, Dezernat Landesgewerbeamt
Simone-Veil-Str. 5
Postfach 5060, 65040 Wiesbaden
Telefon 0611 3309-580, Fax 0611 3309-537
ulrich.bolm-audorff@rpd.a.hessen.de

Fachliche Begleitung: Dr. Uta Wegewitz
Dr. Ulrike Euler (bis August 2012)
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Titelfoto: 06photo/iStock

Umschlaggestaltung: Susanne Graul
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1 – 25, 44149 Dortmund
Telefon 0231 9071-0
Fax 0231 9071-2454
poststelle@baua.bund.de
www.baua.de

Berlin:
Nöldnerstr. 40 – 42, 10317 Berlin
Telefon 030 51548-0
Fax 030 51548-4170

Dresden:
Fabricestr. 8, 01099 Dresden
Telefon 0351 5639-50
Fax 0351 5639-5210



Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.

www.baua.de/dok/5538004

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzreferat	5
Abstract	6
1 Einleitung	7
1.1 Stand der Forschung	7
1.2 Notwendigkeit eines systematischen Reviews	8
2 Forschungsfrage	10
2.1 Formulierung der Forschungsfrage	10
3 Methoden	11
3.1 Systematische Literaturrecherche	11
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	11
3.1.2 Systematische Literaturrecherche	13
3.2 Literatúrauswahl	16
3.2.1 Titel-Abstract-Sichtung	16
3.2.2 Volltextsichtung	17
3.3 Beurteilung der Studienqualität	17
3.4 Extraktion der Daten aus den eingeschlossenen Studien	18
3.5 Zusammenfassung der systematischen Literaturrecherche	18
4 Ergebnisse	20
4.1 Ergebnis der systematischen Literaturrecherche	20
4.2 Die Studienqualität der eingeschlossenen Artikel	22
4.3 Zusammenfassung der Forschungsevidenz	23
4.3.1 Kurzbeschreibung der Studien mit guter bzw. akzeptabler Qualität	23
4.3.2 Kurzbeschreibung der Studien mit mangelhafter Qualität	32
4.4 Metaanalyse	56
4.4.1 Subgruppenanalyse	58
4.4.2 Dosis-Wirkungsbeziehung	63
5 Diskussion	65
5.1 Stärken des systematischen Reviews	65
5.2 Limitationen des systematischen Reviews	68
5.3 Gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber PAH und der Entstehung eines Larynxkarzinoms?	68

6	Schlussfolgerungen	74
	Literaturverzeichnis	75
	Abkürzungsverzeichnis	85
	Abbildungsverzeichnis	86
	Tabellenverzeichnis	87
	Anhang	88
Anhang 1	Darstellung der Suchstrings	88
Anhang 2	Checklisten zur Studienbewertung	94
Anhang 3	Index der ausgeschlossenen Studien	100
Anhang 4	Datenextraktionstabellen	104
Anhang 5	Ausgewählte Subgruppen bzw. Subgruppenanalysen (Forest Plots)	145
	Danksagung	164

Berufliche Exposition mit polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Larynxkarzinom – ein systematischer Review

Kurzreferat

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) entstehen bei unvollständigen Verbrennungen. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko durch berufliche PAH-Expositionen konnte in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien u.a. in der Kokereiindustrie, bei der Herstellung von Generatorgas und Aluminium sowie bei Straßenbauern, Dachdeckern und Schornsteinfegern gezeigt werden. Im Jahre 2009 wurde „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(Mikrogramm/m³) x Jahre]“ als Berufskrankheit Nr. 4113 in die deutsche Berufskrankheitenliste aufgenommen. Der vorliegende systematische Review mit anschließender Metaanalyse soll zu einer Klärung des Zusammenhangs zwischen beruflichen PAH-Expositionen und Kehlkopfkrebs beitragen.

Mit einem Suchstring, der sowohl PAH-Expositionen als auch PAH-exponierte Berufsgruppen umfasste, wurde in Medline und Embase – ergänzt durch eine umfangreiche Handsuche von Referenzlisten – die relevante Literatur bis Anfang 2011 erhoben. Titel- und Abstractsichtung, Sichtung der Volltexte und die Bewertung der Studienqualität erfolgten unabhängig voneinander durch zwei Reviewer. Random-Effect-Metaanalysen der extrahierten Effektschätzer wurden getrennt für Studien mit inzidenten Fällen und für Sterbefälle mittels STATA durchgeführt.

Titel und Abstracts von insgesamt 2.788 Literaturquellen wurden gesichtet. 149 Artikel erfüllten die Einschlusskriterien. Nach Ausschluss weiterer Studien (Volltext-Sichtung) konnten 88 Veröffentlichungen (21 mit einer guten, 67 mit einer mangelhaften Qualität) für eine qualitative Zusammenfassung der Forschungsevidenz herangezogen werden. Bei einigen Veröffentlichungen fanden sich Überschneidungen hinsichtlich der Studienpopulationen; die anschließende Metaanalyse wurde mit den extrahierten Ergebnissen von 62 Artikeln durchgeführt.

Die Metaanalyse ergab für eine jemals aufgetretene berufliche PAH-Exposition einen gepoolten Risikoschätzer von 1.41 (95 % KI 1.30-1.53) für Kehlkopfkarzinome. In Subgruppenanalysen fand sich kein substanzieller Unterschied zwischen den Effektschätzern für inzidente Kehlkopfkarzinome und für Todesfälle aufgrund von Kehlkopfkarzinomen. Auch die Studienqualität hatte keinen substanziellen Effekt auf die gepoolten Risikoschätzer. Nur sehr wenige Studien erlaubten eine Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung; diese Studien ergaben Hinweise auf eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung. Im Ergebnis des vorliegenden systematischen Reviews mit Metaanalyse zeigt sich ein robuster Zusammenhang zwischen beruflicher PAH-Exposition und der Diagnose eines Kehlkopfkarzinoms.

Schlagwörter:

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, PAH, PAK, Kehlkopfkrebs, Larynxkarzinom, systematischer Review, Metaanalyse, Berufskrankheit

Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and larynx cancer – a systematic review

Abstract

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) form during incomplete combustion. An increased risk of lung cancer caused by occupational exposure to PAH has been shown in numerous epidemiological studies, e.g. in the coke-making industry, during the production of generator gas and aluminum, and among road pavers, roofers, and chimney sweeps. In 2009, “lung cancer caused by polycyclic aromatic hydrocarbons if there is evidence of exposure to a cumulative dose of at least 100 benzo[a]pyrene-years [(microgramm/m³) x Years]” became occupational disease No. 4113 in the list of German occupational diseases. This systematic review provides needed scientific clarification regarding the association between occupational PAH exposure and larynx cancer.

A search of Medline and Embase with a search string including terms regarding PAH exposure as well as PAH exposed occupations and an extensive manual search of reference lists was used to collect relevant articles through the beginning of 2011. Title and abstract screening and assessment of the full texts for inclusion criteria and study quality through two independent reviewers followed. Random-effects meta-analysis of the extracted effect sizes were conducted with STATA.

Titles and abstracts from a total of 2.788 literature records were screened and 149 articles met the inclusion criteria. After exclusion of further studies during the full text screening, a total of 88 articles (21 with satisfactory (+), 67 with poor quality (-)) were included in the qualitative synthesis. Due to several publications with overlapping study populations, the subsequent meta-analysis was conducted with the extracted results of 62 articles. Of these articles, 16 were judged to have a satisfactory (+) and 46 a poor (-) quality score.

The meta-analysis resulted in a pooled effect size of 1.41 (95 % CI 1.30-1.53) for larynx carcinoma and occupational PAH exposure. The sub group analysis found no substantial difference between the effect sizes for incident larynx carcinoma and deaths due to larynx carcinoma. The study quality also had no substantial effect on the pooled effect sizes. Only very few studies allowed an investigation of the dose-response relationship; these studies give indications of a positive dose-response effect. The results of this present systematic review with meta-analysis show a robust relationship between occupational PAH exposure and the diagnosis with larynx carcinoma.

Key words:

Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH, Larynx cancer, larynx carcinoma, systematic review, meta-analysis, occupational disease

1 Einleitung

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH) werden von der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) als humankanzerogen eingestuft (IARC Report, 2006). Existierende Auswertungen der internationalen Literatur befassen sich insbesondere mit dem Zusammenhang zwischen einer PAH-Exposition und Lungenkrebs (BOFFETTA et al., 1997; BOSETTI et al., 2007). Demgegenüber gibt es zum Zusammenhang zwischen PAH und Kehlkopfkrebs (Larynxkarzinom) bislang nur sehr wenige Analysen der vorhandenen Evidenz (PAGET-BAILLY et al., 2012).

Das Ziel dieses systematischen Reviews ist es, nach den Prinzipien der Evidenz-basierten Medizin (EbM) den Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber PAH und Larynxkarzinom im Überblick darzustellen. Dabei soll zunächst die Frage beantwortet werden, ob es einen Zusammenhang zwischen beruflicher PAH-Exposition und der Erkrankung an einem Larynxkarzinom gibt. In einem zweiten Schritt soll untersucht werden, ob die publizierten Studien die Ableitung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung erlauben.

1.1 Stand der Forschung

Das Larynxkarzinom ist eine maligne Erkrankung des Kehlkopfes. Dabei unterliegt vor allem die oberste Zellschicht des Kehlkopfinnenen, das sogenannten Plattenepithel, der malignen Veränderung. Neben der Klassifizierung nach dem mikroskopischen Aussehen (z. B. Plattenepithelkarzinom, spindelzelliges Plattenepithelkarzinom) wird das Larynxkarzinom auch nach seiner Lage klassifiziert. So wird in Glottiskarzinom (Stimmbandkarzinom), Supraglottiskarzinom (Karzinom oberhalb der Stimmbänder) und Subglottiskarzinom (Karzinom unterhalb der Stimmbänder) unterschieden. Ungefähr 1/3 aller malignen Tumore im Kopf-Halsbereich betreffen den Larynx. Die Erkrankung betrifft vorwiegend Männer ab 50 Jahren. In Deutschland gibt es pro Jahr bei Männern ca. 4.000 und bei Frauen ca. 500 Neuerkrankungen an Larynxkarzinom. (DEUTSCHE KREBSGESELLSCHAFT E.V., 2013). Neben einem starken Tabak- und Alkoholkonsum (MAIER et al., 1992; MAIER & TISCH, 1997; IARC, 1988) werden auch berufliche Expositionen mit verschiedenen Schadstoffen (z. B. Asbeststaub) als Ursachen eines Larynxkarzinoms verstanden (MAIER et al., 2002). Aber auch eine berufliche Exposition mit PAHs wird immer wieder diskutiert (NORPOTH, 2004). Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sind eine chemische Stoffgruppe aus organischen Verbindungen, und entstehen bei unvollständigen Verbrennungen bzw. Schwelungsprozessen. Benzo[a]pyren ist ein sehr bekanntes und gut charakterisiertes PAH, welches häufig als Marker für eine berufliche PAH-Exposition herangezogen wird.

Ein erhöhtes Risiko für Lungenkarzinome durch eine berufliche PAH-Exposition konnte in einer Vielzahl von epidemiologischen Studien u.a. in der Kokerei-Industrie, bei der Herstellung von Generatorgas und Aluminium sowie bei Straßenbauern, Dachdeckern und Schornsteinfegern gezeigt werden (BOLM-AUDORFF, 1996; IARC, 2010a). Im Jahre 2009 wurde das „Lungenkarzinom durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Benzo[a]pyren-Jahren [(Mikrogramm/m³) x Jahre]“ als Berufskrankheit Nr. 4113 in die deutsche Berufskrankheitenliste aufgenommen. Ein wissenschaftlicher Klärungsbedarf besteht allerdings noch hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen einer beruflichen PAH-Exposition und Larynxkarzinom.

1.2 Notwendigkeit eines systematischen Reviews

Das Ziel der arbeitsbezogenen Gesundheitsforschung ist die Untersuchung der Ursachen arbeitsbedingter Erkrankungen sowie die Ableitung von Maßnahmen zur Prävention dieser Gefährdungen bzw. Erkrankungen. So wurden in der Vergangenheit bereits zahlreiche Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen der berufsbedingten PAH-Belastung und der Entwicklung von Larynxkarzinomen untersuchten. Durch die Heterogenität der Einzeluntersuchungen (z. B. durch unterschiedlich formulierte Fragestellungen, verschiedene Studienansätze, Abweichungen bei den statistischen Auswertungen) wird die Zusammenfassung und Ableitung der wissenschaftlichen Erkenntnisse (sog. Evidenz) und damit auch der zielgerichtete Wissenstransfer an politische Entscheidungsträger, Akteure des praktischen Arbeitsschutzes (z. B. Betriebsärzte) und die wissenschaftliche Fachwelt erschwert. Um belastbare Aussagen zur beruflichen Verursachung eines Larynxkarzinoms durch PAH treffen zu können, ist eine gebündelte und strukturierte Datensynthese somit unabdingbar. Systematische Übersichtsarbeiten (systematische Reviews) ermöglichen eine Zusammenfassung der Evidenz aus verschiedenen Studien zu einem bestimmten Thema (KUNZ et al., 2009). Wie jedes empirische Forschungsvorhaben muss ein systematischer Review genau geplant und nach zuvor definierten methodischen Kriterien (Studienprotokoll) durchgeführt werden. In Anlehnung an die Methodik des internationalen Netzwerks der Cochrane Collaboration sind dabei die wichtigsten Charakteristika, nach denen ein systematischer Review durchgeführt werden soll:

- die Formulierung der präzisen Forschungsfrage,
- die Anwendung vorab definierter Ein- und Ausschlusskriterien,
- die Festlegung der systematischen Suchstrategie,
- die methodische Studienbewertung,
- die Extraktion der wesentlichen Studienergebnisse,
- die Zusammenfassung der Ergebnisse,
- die Beantwortung der Forschungsfrage, Diskussion und ggf.
- die Identifikation von weiterem Forschungsbedarf.

Demnach haben systematische Reviews den Anspruch nach Möglichkeit alle (publizierten) Studien zu einer a priori festgelegten Fragestellung zu berücksichtigen, kritisch zu bewerten, wesentliche Informationen aus den Studien zu extrahieren und entsprechende Schlussfolgerungen abzuleiten (u.a. EGGER & SMITH, 2008; HIGGINS & GREEN, 2009; KUNZ et al., 2009). Diese strukturierte Vorgehensweise unterscheidet systematische Reviews von traditionell-narrativen Literaturübersichten. Narrative Reviews sind durch die unsystematische und vordergründig subjektive Auswahl der berücksichtigten Artikel anfällig für Fehler (EGGER & SMITH, 2008). Meinungen von Autoren und Studieninterpretationen werden häufig vermischt und der wissenschaftliche Stand durch eine einseitige Gewichtung der Evidenz der „positiven“ signifikanten Studienergebnisse unter Umständen verzerrt dargestellt (BUCHER, 2007). Aufgrund der genannten Schwachstellen und des nur unzureichenden Nutzens für die Praxis begegnet man dieser Form der Zusammenfassung der Evidenz zunehmend skeptisch.

Auf der Grundlage des standardisierten Vorgehens liefern systematische Reviews gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) einen Überblick über den gegenwärtigen Forschungsstand und ermöglichen dadurch eine bessere Nutzbarkeit der existierenden Evidenz.

Der hier vorgestellte systematische Review soll eine Basis für eine gesundheitsbezogene politische Entscheidungsfindung, insbesondere zur Frage des Kehlkopfkarzinoms durch PAH als mögliche Berufskrankheit, schaffen. Die Forschungsfrage des systematischen Reviews sowie die Ein- und Ausschlusskriterien wurden „a priori“ definiert und in einem Studienprotokoll vermerkt. Weiterhin wurde die oben beschriebene Methodik nach der Cochrane Collaboration (HIGGINS & GREEN, 2009; KUNZ et al., 2009) bei der Vorbereitung und Umsetzung dieses Projektes berücksichtigt. Die Einzelheiten der methodischen Durchführung sind in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt.

2 Forschungsfrage

2.1 Formulierung der Forschungsfrage

Zur Präzisierung der Forschungsfrage dienen die PEO-Kriterien (KHAN et al., 2004). Dabei bedeutete „P“ die (Untersuchungs-) Population, „E“ die Exposition und „O“ das Ergebnis (Outcome). Die Forschungsfrage lautete:

Besteht in epidemiologischen Studien ein Zusammenhang zwischen

- | | |
|-----|-----------------------------|
| (P) | beruflichen |
| (E) | PAH-Expositionen und |
| (O) | Larynx-Karzinomen? |

3 Methoden

Ausgehend von der in Kapitel 1.2 allgemein beschriebenen standardisierten methodischen Vorgehensweise nach den Leitlinien der Cochrane Collaboration werden in diesem Kapitel die durchgeführten Methoden für die Erstellung dieses systematischen Reviews detailliert dargestellt.

3.1 Systematische Literaturrecherche

Eine breit angelegte systematische Literaturrecherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, die gesamte für die Fragestellung relevante Literatur einzuschließen und zusammenzufassen. Für die Festlegung einer Suchstrategie mit entsprechenden Suchbegriffen war zunächst eine Präzisierung der Forschungsfrage mit Hilfe von definierten Ein- und Ausschlusskriterien notwendig. Als primäre Recherchequellen wurden elektronische Datenbanken genutzt. Ergänzend zur Datenbankrecherche wurde eine Handsuche durchgeführt.

Im Laufe des Projektes war bereits im Jahre 2008 eine Suchabfrage durchgeführt worden. Um auch die neuere Literatur in die systematische Übersichtsarbeit einzu beziehen, wurde im Jahre 2011 eine weitere Suchabfrage durchgeführt. Dabei wurden im Jahr 2011 auch einige Modifikationen notwendig, auf die unter den jeweiligen Punkten (Ein- und Ausschlusskriterien, Informationsquellen etc.) detailliert hingewiesen wird.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Forschungsfrage entsprechend den PEO-Kriterien zu operationalisieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert (siehe Tab. 3.1). Die klare Festlegung der Kriterien diente einerseits zur Erstellung des Suchstrings. Andererseits wurde basierend auf diesen Kriterien die Titel-Abstract-Sichtung vorgenommen. Die festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien fanden weiterhin auch im Rahmen einer Volltext-sichtung Anwendung.

Aufbauend auf den Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine Liste von Suchbegriffen zusammengetragen, die für die Generierung des Suchstrings benötigt wurde. Um eine möglichst hohe Qualität und Validität der darzustellenden Risikoschätzer zu erreichen, wurden spezifische Kriterien für das Studiendesign (D) notwendig. Eingeschlossen in die Bewertung wurden nur Studientypen, die die zeitliche Abfolge von Exposition und Erkrankung explizit berücksichtigen (Kohorten- und Fallkontrollstudien). Da bei Querschnittsstudien Exposition und Outcome zeitgleich erhoben werden, wurde dieser Studientyp als nicht geeignet angesehen, eine kausale Beziehung darzustellen. Dieser Studientyp wurde daher als Ausschlusskriterium definiert.

Tab. 3.1 Liste der Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien 2008	Einschlusskriterien 2011	Ausschlusskriterien
(P)	Alter ab 13 Jahren, definierte Beschäftigung (Berufs- oder Ausbildungstätigkeit), vorzugsweise in Bereichen gemäß Tab. 4	Alter ab 13 Jahren	Alter unter 13 Jahren, fehlende Angaben zur Beschäftigung (Berufs- oder Ausbildungstätigkeit) oder keine Hinweise auf Bereiche gemäß Tab. 3.4
(E)	Arbeitsplatzmesswerte für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe oder Benz(o/a)pyren(e)	(a) Arbeitsplatzmesswerte für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (darunter fallen z. B. Benz(o/a)pyren) oder (b) berufliche PAH-Belastung gemäß Expertenabschätzung oder (c) berufliche PAH-Belastung mittels Job-Exposition-Matrix (JEM) oder (d) mit tätigkeitsspezifischen Fragebögen eine berufliche PAH-Abschätzung vornehmen oder (e) Angaben zu bestimmten Berufsgruppen und Branchen (s. unten)	Weder (a), (b), (c), (d) oder (e).
(O)	Patho-/histologisch objektivierter Nachweis von Krebs/Geschwulst/bösartiger Neubildung des Kehlkopfes als Primärmanifestation, inklusive obligater Präkanzerosen	Patho-/histologisch objektivierter Nachweis von Krebs/Geschwulst/bösartiger Neubildung des Kehlkopfes als Primärmanifestation, inklusive obligater Präkanzerosen	Kein patho-/histologisch objektivierter Nachweis von Krebs/Geschwulst/bösartiger Neubildung des Kehlkopfes als Primärmanifestation Metastasen anderer Tumore, entzündliche Veränderungen des Kehlkopfes, inklusive fakultativer Präkanzerosen
(D)	Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie, Längsschnittbetrachtung	Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie, Längsschnittbetrachtung	Querschnittbetrachtung

Um eine möglichst vollständige Erfassung der Studien zu erreichen, die PAH-exponierte Beschäftigte betrachten, wurden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Literatursuche im Jahr 2011 modifiziert (siehe Tab. 3.1). Unter anderem wurden nun Studien, welche sich auf folgende Berufsgruppen und Branchen fokussieren, berücksichtigt [siehe Tab. 3.1, Zeile: (E), Spalte: Einschlusskriterien 2011, Nummerierung: (e)]:

- Kokereiarbeiter,
- Schornsteinfeger,
- Aluminiumherstellung mit Söderberg-Elektroden,
- Dachdeckereien mit Verarbeitung von Steinkohleteerpech,

- Herstellung von Elektrographit,
- Herstellung von Stadtgas,
- Raffination von Steinkohle- oder Braunkohleteer,
- Straßenbau mit steinkohleteerpechhaltigem Bindemittel,
- Herstellung von Ruß,
- Tätigkeiten in Gießereien und in der Eisen- und Stahlerzeugung,
- Tätigkeiten in der Druck- bzw. Gummiindustrie,
- Automobilindustrie mit Schmieröl-Exposition,
- Spanende Metallbearbeitung (*metal-machining*).

Eine Begründung für die Annahme, dass diese Berufsgruppen und Branchen einer beruflichen PAH-Einwirkung ausgesetzt sind, lässt sich folgenden Literaturstellen entnehmen: BOLM-AUDORFF (1993), IARC (2010a), IARC (2010b) und IARC (2012 [100F]).

3.1.2 Systematische Literaturrecherche

Bei der Literatursuche sollten laut dem ursprünglichen Studienprotokoll folgende Informationsquellen berücksichtigt werden:

- elektronische Datenbanken (PubMed, EMBASE, CANCERLIT und TOXLINE),
- Literaturverweise in eingeschlossenen Studien (hierzu zählen u. a. andere Reviews) und
- Literaturhinweise von Experten (Handsuche).

CANCERLIT ist seit April 2003 ein Teil der MEDLINE-Datenbank, in dieser kann mit Hilfe eines PubMed Subset-Filter gezielt gesucht werden (WRIGHT et al., 2003). Demzufolge war die im Studienprotokoll vorgesehene Suche von CANCERLIT schon durch die PubMed/MEDLINE-Suche erfüllt; eine eigenständige CANCERLIT-Suche konnte daher entfallen.

TOXLINE ist eine weitere bibliographische Datenbank der National Library of Medicine (NLM), jedoch mit toxikologischem Fokus. Sie beinhaltet außer der PubMed/MEDLINE-Literatur auch technische Berichte zur gesundheitlichen Wirkung bzw. den gesundheitlichen Folgen von Chemikalien und Pharmazeutika. Allerdings ist der Zugewinn unter Nutzung von TOXLINE als eher gering einzuschätzen, da zusätzlich zu den in PubMed/MEDLINE vorhandenen Publikationen nur wenige Originalstudien bei TOXLINE zu finden sind. Deshalb war eine zusätzliche Suche in der TOXLINE Datenbank nicht erforderlich.

Die Literatursuche beschränkte sich somit auf die elektronischen Datenbanken von PubMed und EMBASE. Bei der Literatursuche im Jahr 2008 wurde der Zeitraum vom 01.01.1953 bis 2008 (EMBASE) bzw. vom 01.01.1974 - 2008 (PubMed) abgedeckt und bei der erneuten Literatursuche im Jahr 2011 auf den 10.02.2011 (MEDLINE) bzw. den 10.01.2011 (EMBASE) erweitert (siehe Tab. 3.2).

Tab. 3.2 Liste der berücksichtigten elektronischen Datenbanken

Name der Datenbank	Verfügbarer Zeitraum
PubMed/MEDLINE	01.01.1953 – 10.02.2011
EMBASE	01.01.1974 – 10.01.2011

Suchbegriffe und Verknüpfungen

Die Suchbegriffe wurden wiederum nach den PEO-Kriterien gegliedert und ergänzt um eine vierte Kategorie, die sich auf die Anforderungen an das Studiendesign bezieht (siehe Tab. 3.3).

Tab. 3.3 Liste der Suchbegriffe in deutscher und englischer Sprache

Kategorie	Suchbegriffe (deutsch)	Suchbegriffe (englisch)
(P)	berufsbedingt, beruflich, Arbeiter, Beschäftigter, Berufstätiger, Beschäftigung, Beruf	work related, work induced, work associated, occupational, worker, employee, occupation
(E)	polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Benz(o/a)pyren(e)	polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH, benzoapyren
(O)	Krebs, Geschwulst, bösartige Neubildung	cancer, carcinoma, neoplasm
(D)	Kohorte, Fallkontrollstudie, Längsschnitt, Nachbeobachtung, Review, systematisch, Evaluation	cohort, case-control, case-referent, case-cohort, longitudinal, follow-up, review, systematic, evaluation

Um Populationen mit besonderem beruflichem Expositionsrisiko gezielt identifizieren zu können, wurde – in Anlehnung an die in der von KAUPPINEN (1998) beschriebenen Job-Expositions-Matrix „FINJEM“, an BOLM-AUDORFF (1989) und BOSETTI et al. (2007) – zusätzlich nach den in Tabelle 3.4 aufgeführten Berufsgruppen, Tätigkeiten, Branchen und Berufscharakteristika gesucht.

Tab. 3.4 Ergänzende Suchbegriffe nach Personengruppen mit berufsbedingt erhöhtem PAH-Expositionsrisiko in deutscher und englischer Sprache

Populationen/Bereiche mit erhöhtem PAH-Expositionsrisiko (deutsch)	Populationen/Bereiche mit erhöhtem PAH-Expositionsrisiko (englisch)
Abbruchbetriebe, Aluminiumindustrie, Bauindustrie, Bootsbauer, Böttchereibetriebe, Braunkohlenteer-Raffinerien, Braunkohlenschwelereien, Brikettherstellung, Chemieindustrie, Dachpappenherstellung, Dachdeckerbetriebe, Druckindustrie, Eisen- und Stahlindustrie, Elektrographitindustrie, Feuerfestindustrie, Fischnetzherstellung, Fischer, Gaserzeugung, Gießereiindustrie, Gummiindustrie, Hafenbetriebe, Holzimprägnierung, Hüttenindustrie, Isolierbetriebe, Kalziumcarbidproduktion, KFZ-Schlosser-Betriebe, Korksteinherstellung, Koksproduktion, Lackierereien, Metallindustrie, Mineralölraffinerien, optische Industrie, Parkett- und Holzpflasterverlegung, Räuchereien, Schieferölgewinnung, Schornsteinfeger, Schuhmacher, Siliciumcarbidherstellung, Steinkohlenskokerien, Steinkohlenteer-Raffinerien, Straßenbau, Textilindustrie, Hochofenarbeiter, Härtemittelarbeiter, Hitzearbeiter, Stahlarbeiter, Former, Gießer, Schmiede, Straßen-/Asphaltarbeiter, Maschinenmechaniker, Schweißer, Schneidbrenner, Grubenarbeiter, Sprengmeister, Säger, Drechsler, Werkzeugmacher, Maschinenwerkzeugeinrichter, Maler, Lackierer und Fußbodenleger	Cooker, hardener, temperer, moulder, treater, smith, chimney-sweeper, slater, thatcher, tiler, builder, cooper, melting, breakup, building, construction, production, distillation, gasification, coal, carbon, briquette, black, bitum, tar, lignite, electrode, furnace, metal, aluminium, gas, asphalt, heat, roof, chemicals, printing, graphite, plumbago, electrode, docker, harbour, timber, impregnation, metallurgical, steel, iron, calcium, carbide, car, automobile, garage, mineral, metal, oil, wood, smokehouse, chimney, shoe, boot, silicon, textile, transport, diesel, motor, emission, machine, mechanic, engine, welders, cutters, miners, sawyer, turner, toolmaker, painter, lacquerer, floor layer

Die Verknüpfung der Suchbegriffe erfolgte – im Rahmen der unterschiedlichen Verfügbarkeit in den einzelnen Datenbanken – mittels der Booleschen Operatoren „UND“ / „ODER“ / „NICHT“.

Filterkriterien bei der elektronischen Literaturrecherche

Einige Datenbanken (z. B. PubMed) bieten Kriterien an, nach denen Studien bei der elektronischen Suche „herausgefiltert“ werden können. Von diesen Möglichkeiten sollte für die Recherche zu diesem Review nur sparsam Gebrauch gemacht werden, um eine möglichst umfassende Suche zu erhalten und systematische Verzerrungen (Bias) zu vermeiden.

Keine Filter wurden gesetzt bei:

- „Suchzeitraum“ (d. h. es werden die gesamten Zeiträume, die in den jeweiligen Datenbanken zur Verfügung stehen, berücksichtigt, vgl. Tab. 3.2),
- „Sprachen“, in denen die Studien verfasst sind (d. h. es werden alle Sprachen berücksichtigt).

Da sich die Forschungsfrage auf berufsbezogene Risiken bezieht, wurden die folgenden Filterkriterien gewählt.

Filter wurden gesetzt bei:

- „Menschen“ – d. h. es wurden alle tierexperimentellen Studien herausgefiltert,

- „Alter: Heranwachsende (13-18 Jahre) und Erwachsene (ab 19 Jahre)“ – d. h. es wurden alle Studien, die sich nur auf Kinder beziehen, herausgefiltert,
- „Abstract vorhanden“ – d. h. es wurden alle Studien, die kein Abstract enthielten, herausgefiltert.

Umsetzung und Dokumentation der Suchstrategie

Aus der Zusammenführung der drei zuvor genannten Punkte (Suchbegriffe, Verknüpfungen, Filterkriterien) entstanden so genannte „Suchstrings“, die bei Eingabe in die entsprechenden Datenbanken eine definierte Anzahl von Treffern erbrachten.

Die Reviewgruppe stützte sich bei der Entwicklung der Suchstrings auf die methodische Beratung der öffentlich-rechtlichen Informationsvermittlungsstelle (IVS) der Medizinischen Universitätsbibliothek der Charité. Die Leiterin der IVS, Frau Dr. rer. nat. Menzel, ist eine ausgewiesene Informationsexpertin. Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verweist auf seiner Webseite ebenfalls auf diese Einrichtung.

Aus den verschiedenen, in methodischer Zusammenarbeit mit der IVS entwickelten, Suchstrings traf die Reviewgruppe ihre endgültige Wahl nach inhaltlicher Diskussion per Konsensentscheidung. Die verwendeten Suchstrings sind im Anhang dargestellt (EMBASE vom 01.01.1974 bis 10.01.2011 s. Anh. 1, Tab. 1; Medline über PubMed vom 01.01.1953 bis 2008 s. Anh. 1, Tab. 2; Medline über Ovid von 2008 bis 10.02.2011 s. Anh. 1, Tab. 3).

Zusätzlich konnten relevante Studien über Literaturverzeichnisse (z. B. von Reviews) und Hinweise von Experten identifiziert und in den Studienpool aufgenommen werden.

Sämtliche Treffer aus den drei aufgeführten Informationsquellen (Datenbanken, Reviews, Experten) wurden in einer Literaturdatenbank zusammengeführt und dort dokumentiert. Die hierzu verwendete Software (Reference Manager) erlaubte die Prüfung auf Dubletten und deren Bereinigung. Für die nachfolgenden Bearbeitungsschritte (Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien) konnten auf der Basis dieser Literaturdatenbank die erforderlichen Listen und Dokumente in allgemein verfügbaren Textdateiformaten extrahiert werden.

3.2 Literatúrauswahl

3.2.1 Titel-Abstract-Sichtung

Erfüllten die Studien die Einschlusskriterien, wurden sie in den nachfolgenden Reviewprozess einbezogen. Studien, die die definierten Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden bereits an dieser Stelle des Reviewprozesses ausgeschlossen. Bei der Titel-Abstract-Sichtung wendeten zwei Reviewer die Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig voneinander auf alle Studien an, die durch die Datenbankrecherche und die Handsuche identifiziert werden konnten. Jeder der beiden Reviewer dokumentierte die Ausschlussgründe, so dass ein direkter Vergleich möglich und ein transparentes sowie reproduzierbares Vorgehen gewährleistet wurde. Dabei war die Sichtung für die Reviewer verblindet hinsichtlich der Bewertung des anderen. Bei abweichenden Einschätzungen der Reviewer wurde mindestens ein dritter Reviewer hinzugezogen. Bei einer gemeinsamen Diskussion wurde anschließend ein Konsens

herbeigeführt, der entweder zum Ein- oder Ausschluss der Studie führte. Die maßgeblichen Gründe für den Ausschluss wurden jeweils dokumentiert.

3.2.2 Volltextsichtung

Für die anschließende Volltextsichtung wurden alle eingeschlossenen Publikationen berücksichtigt. Die Volltexte wurden unabhängig und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien durch die beiden Reviewer analysiert. Dieser weitere Schritt war notwendig, da oftmals nur ein Teil der vorab definierten Kriterien (insbesondere die Exposition und das Studiendesign) anhand des Abstracts überprüft werden konnte. Die Volltexte dieser Studien wurden ebenfalls nach der bereits für die Titel-Abstract-Sichtung beschriebenen Vorgehensweise analysiert. Bei uneinheitlichen Bewertungen hinsichtlich des Ein- oder Ausschlusses einer Studie wurde zur Konsensbildung eine interne Diskussion mit mindestens einem dritten Reviewer geführt.

3.3 Beurteilung der Studienqualität

Ein wesentlicher Schritt bei der Anfertigung eines systematischen Reviews ist die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Publikationen (EGGER & SMITH, 2008). Grundlage der Studienbewertung waren dabei die Instrumente vom „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ (SIGN, 2008) und vom „Critical Appraisal Skills Programme“ des britischen staatlichen Gesundheitsdienstes (CASP, 2008). Durch Kombination und Ergänzung der beiden Vorlagen wurde durch die Reviewgruppe jeweils ein methodisches Bewertungsinstrument für Kohortenstudien und eins für Fallkontrollstudien entwickelt und in einer Pilotphase auf die Praxis-tauglichkeit im arbeitsepidemiologischen Kontext erfolgreich erprobt. Die Beurteilung der Studienqualität erfolgte dabei unter Berücksichtigung der internen und externen Validität der einzelnen Studien. Schwerpunkte der Bewertungsprozedur waren Studiencharakteristika hinsichtlich der Rekrutierung, der Expositions- und Outcome-Erhebung, die Berücksichtigung von Confounding und spezifischer Merkmale in Abhängigkeit vom Studiendesign (siehe Anh. 2, Tab. 1 und Anh. 2, Tab. 2).

Zwei Reviewer führten die methodische Studienbewertung unabhängig voneinander durch und dokumentieren ihre Ergebnisse auf dem Bewertungsbogen, der mit einer dreistufigen Bewertung (++, +, -; siehe Tab. 3.5) abgeschlossen wurde. Ein dritter Reviewer glied die Bewertungen miteinander ab und moderierte bei divergierenden Einschätzungen einen Diskussionsprozess mit dem Ziel, einen Konsens zu erreichen.

Tab. 3.5 Studienbewertung nach SIGN (2008, siehe auch Anh. 2, Tab. 1 und Anh. 2, Tab. 2)

++	Alle oder die meisten der Kriterien werden erfüllt. Es ist <u>sehr unwahrscheinlich</u> , dass die Kriterien, die nicht erfüllt wurden, die Schlussfolgerungen der Studie ändern.
+	Einige der Kriterien werden erfüllt. Es ist <u>unwahrscheinlich</u> , dass die Kriterien, die nicht erfüllt wurden, die Schlussfolgerungen der Studie ändern.
-	Wenige oder keine der Kriterien wurden erfüllt. Es ist <u>wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich</u> , dass die Kriterien, die nicht erfüllt wurden, die Schlussfolgerungen der Studie ändern.

3.4 Extraktion der Daten aus den eingeschlossenen Studien

Die Datenextraktion erfolgte über eine tabellarische Darstellung (Evidenztabelle) mit den grundlegenden Kategorien:

- Erstautor, Publikationsjahr,
- Population,
- Expositions- und Zielgrößenerfassung,
- wichtigste Ergebnisse,
- Confounder.

Dieses Vorgehen entsprach den Empfehlungen von SIGN (2008). Dabei wurden die einzelnen Kohorten- und Fallkontrollstudien getrennt voneinander tabellarisch dargestellt. Vergleichbar mit dem Vorgehen der Titel-Abstract- und Volltextsichtung sowie der Studienbewertung wurde die Datenextraktion durch einen Reviewer durchgeführt und durch einen zweiten Reviewer abgeglichen und gegebenenfalls ergänzt. Zur Vorbereitung der Konsensgespräche wurde zusätzlich eine Zusammenfassung der Studienstärken und -schwächen in die erste Version der Extraktionstabellen aufgenommen.

Darüber hinaus wurde eine narrative Zusammenfassung für jede eingeschlossene Studie angefertigt, in der die wichtigsten Vor- und Nachteile sowie die relevanten Ergebnisse der Studie skizziert wurden.

3.5 Zusammenfassung der systematischen Literaturrecherche

Um die recherchierten Studien aus den verschiedenen Informationsquellen und ihren Ein- bzw. Ausschluss für den systematischen Review übersichtlich darzustellen, wurde ein Flussdiagramm (*study-flow-diagram*) erstellt. Darin wurde jeder Schritt – von der ersten Anzahl an Treffern in den Datenbanken über ihre Zusammenführung (Dubletten-Bereinigung) bis hin zum möglichen Ein- bzw. Ausschluss nach kompletter Durchsicht der Volltexte – transparent und leicht nachvollziehbar dargestellt.

Anschließend erfolgte ausgehend von den eingeschlossenen Studien eine qualitative Zusammenfassung der Forschungsevidenz. Diese wurde möglichst objektiv, umfassend und transparent durchgeführt. Weiterhin sollte eine quantitative Zusammenfassung der Forschungsevidenz mit Hilfe einer Metaanalyse stattfinden. Um die Voraus-

setzungen für letzteres Vorgehen zu ermitteln, wurden methodische, inhaltliche und statistische Kriterien geprüft (HIGGINS & GREEN, 2009; NICHOLSEN, 2007; KHAN et al., 2004; EGGER et al., 1998). Bei Identifizierung mehrerer Studien von vergleichbarer methodischer und inhaltlicher Qualität sollte eine statistische Prüfung auf Homogenität durchgeführt werden. Verschiedene Modelle für gepoolte Risikoschätzer wurden anschließend berechnet und im Sinne von Sensitivitätsanalysen miteinander verglichen (z. B. getrennte Metaanalyse für Inzidenz- und Mortalitätsstudien, gesonderte Metaanalyse für Studien mit mindestens akzeptabler methodischer Qualität).

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnis der systematischen Literaturrecherche

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche werden als Flussdiagramm in Abb. 4.1 schematisch zusammengefasst.

Bei der Literatursuche im Jahr 2008 wurden insgesamt 2.752 Treffer erzielt (PubMed n=1.786 und EMBASE n=966). Nach der Bereinigung der Doppelnennungen in den beiden Datenbanken verblieben für die Titel-Abstract-Sichtung 2.368 Treffer. Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien wurden bei dieser Sichtung 2.262 Artikel ausgeschlossen, so dass 106 Treffer für die weitere Bearbeitung herangezogen werden konnten.

Bei der erneuten Literatursuche im Jahr 2011, mit der die neuere Literatur zwischen 2008 und 2011 erfasst bzw. identifiziert werden sollte, wurden in den beiden Datenbanken insgesamt 427 Treffer registriert. Nach Ausschluss der Dubletten verblieben 309 Artikel für die Titel-Abstract-Sichtung. Da dabei wiederum 300 Treffer ausgeschlossen wurden, blieben für die weitere Bearbeitung 9 Artikel übrig.

Aus beiden Literatursuchen im Jahr 2008 und 2011 wurden somit insgesamt 115 Artikel (106 Publikationen aus dem Jahr 2008 und 9 Publikationen aus dem Jahr 2011) einer anschließenden Volltextsichtung durch zwei unabhängige Gutachter unterzogen. Dabei wurden weitere 49 Artikel ausgeschlossen, da sie nach Beurteilung der Volltexte die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Eine umfangreiche Handsuche brachte zunächst 179 Treffer, wovon 68 Artikel aufgrund von Doppelungen, 77 Artikel bei der Titel-Abstract-Sichtung und 12 Artikel im Rahmen des Volltext-Screening exkludiert wurden. Im Ergebnis konnten bei der Handsuche somit n=22 Studien generiert werden.

Eine Zusammenstellung der ausgeschlossenen Studien nach der Volltextsichtung findet sich in Anh. 3, Tab. 1. Auf eine detaillierte Darstellung der Ausschlussgründe wird in diesem Abschlussbericht verzichtet, sie kann auf Wunsch bei den Autoren angefragt werden.

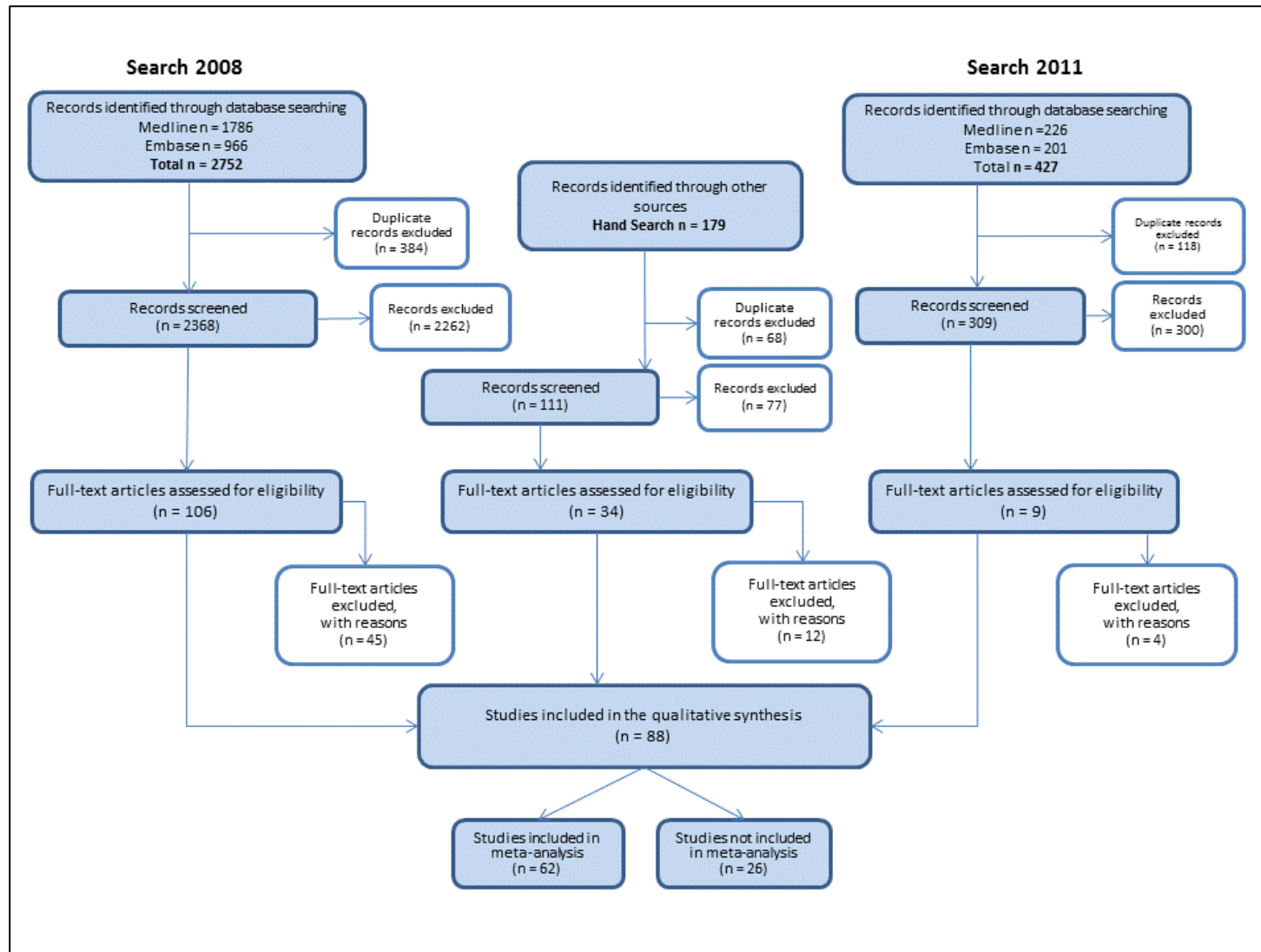


Abb. 4.1 Flussdiagramm der einzelnen Schritte der Studienselktion
(in Anlehnung an das PRISMA Statement, MOHER et al., 2009)

In diesen systematischen Review zum Zusammenhang zwischen beruflicher PAH-Exposition und Larynxkarzinom-Erkrankungen wurden somit insgesamt 88 Volltexte eingeschlossen. Die eingeschlossenen Artikel wurden dabei zwischen 1936 und 2010 veröffentlicht (siehe Abb. 4.2).

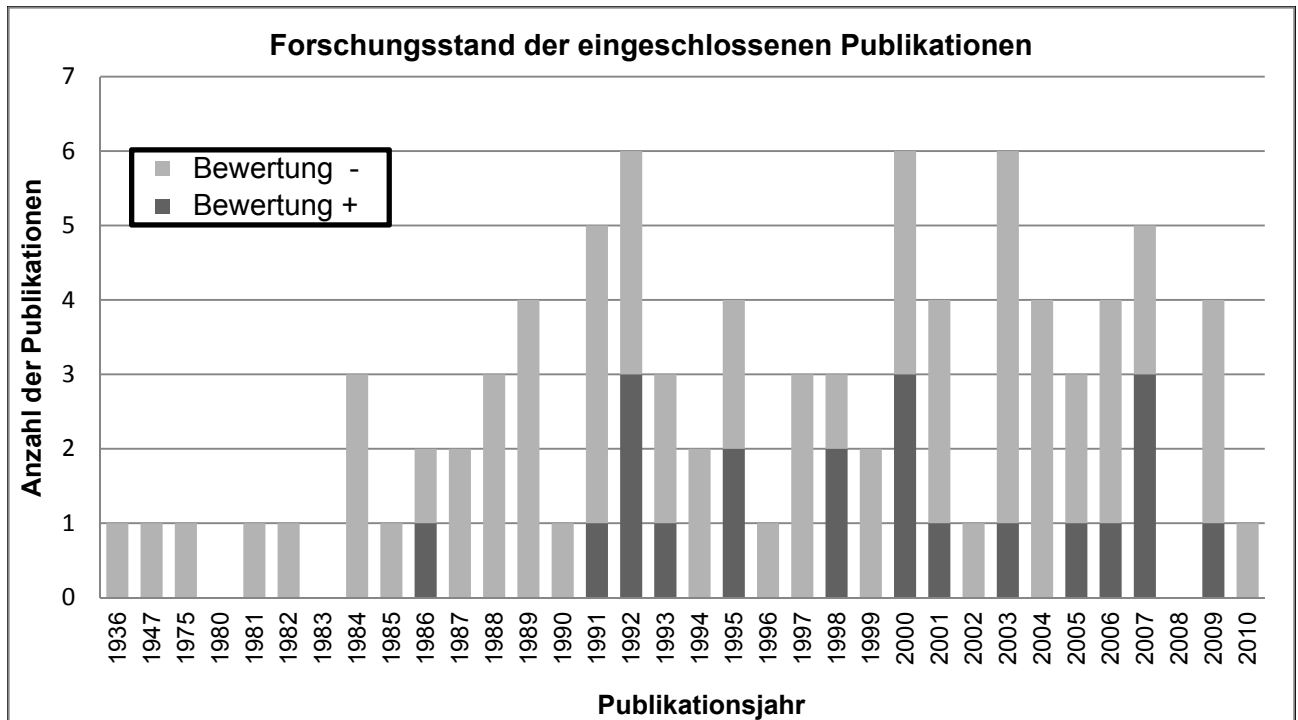


Abb. 4.2 Anzahl der veröffentlichten Artikel, die in das systematische Review eingeschlossen wurden, gegliedert nach ihrer Bewertung

4.2 Die Studienqualität der eingeschlossenen Artikel

Im Ergebnis der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Publikationen durch zwei unabhängige Gutachter lagen 21 Artikel in guter Qualität vor (Bewertung: +). Das entsprach ca. 24 % aller eingeschlossenen Studien. Darunter befanden sich 7 Veröffentlichungen von Fallkontrollstudien und 14 Veröffentlichungen von Kohortenstudien. Studien mit guter Qualität datieren ab dem Publikationsjahr 1986 (siehe Abb. 4.2).

Die restlichen 67 eingeschlossenen Artikel wiesen im Ergebnis der Studienbewertung lediglich eine mangelhafte Qualität auf (Bewertung: -). Davon bezogen sich 11 Publikationen auf Fallkontrollstudien und 56 auf Kohortenstudien. Die erste eingeschlossene Studie mit einer mangelhaften Qualität datierte auf das Publikationsjahr 1936 (siehe Abb. 4.2).

Keine der eingeschlossenen Studien konnte mit dem höchstmöglichen Qualitätscore (++) bewertet werden.

Für alle eingeschlossenen Studien erfolgte eine Extraktion der Daten (PEO-Kriterien, relevante Ergebnisse sowie weitere wichtige Kriterien) in sogenannte Datenextraktionstabellen. Diese befinden sich getrennt nach ihrer Qualität und nach dem Studiendesign in Anhang 4.

4.3 Zusammenfassung der Forschungsevidenz

Im Folgenden sollen zunächst alle eingeschlossenen Studien getrennt für Studien mit akzeptabler und mangelhafter Qualität kurz beschrieben und im Sinne einer qualitativen Synthese zusammengefasst werden. Anschließend wird die Prüfung der Studien hinsichtlich ihrer Eignung für eine Metaanalyse dargestellt. Nach der Literaturrecherche lagen zu einer durchgeführten Studie teilweise mehrere Publikationen vor. Um die Ergebnisse der später durchgeführten Metaanalyse (siehe Kapitel 4.4) nicht zu verzerren, wurden nur jeweils die Ergebnisse der Publikation mit der längsten Follow-up-Zeit bzw. mit der genauesten Expositionsbestimmung für die Metaanalyse berücksichtigt. In den folgenden Kurzbeschreibungen wird explizit darauf hingewiesen, wenn die Ergebnisse einer Publikation nicht in die anschließende Metaanalyse einfließen.

4.3.1 Kurzbeschreibung der Studien mit guter bzw. akzeptabler Qualität (Bewertung +)

Von den 88 eingeschlossenen Studien wurden 21 Artikel mit einer guten Qualität bewertet:

BECHER et al. (2005)

Die Fallkontrollstudie von BECHER et al. (2005) untersuchte 257 Personen mit Larynxkarzinom und 769 Kontrollpersonen in Deutschland (Studienregion: Rhein-Neckar-Odenwald). Dabei wurden die inzidenten Larynxkarzinome zwischen dem 01. Mai 1998 und dem 31.12.2000 rekrutiert und histologisch bestätigt, mit einer Responserate von 89,2 %. Die Kontrollpersonen wurden aus einem Register der Studienregion gezogen und 1:3 nach Geschlecht und Alter gematcht (Responserate 62,4 %).

Die Probanden wurden mittels eines standardisierten Fragebogens zum Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Ernährung und familiären Vorbelastungen befragt. Die Einschätzung zur beruflichen Exposition mit PAH erfolgte einerseits durch eine detaillierte Berufsanamnese mit Einbezug aller Tätigkeiten, die länger als 6 Monate ausgeübt wurden. Basierend auf Checklisten von bestimmten Berufsgruppen oder Industriezweigen, bei denen eine PAH-Exposition bekannt oder vermutet wurde, wurden zusätzlich ergänzende Fragebögen verwendet (*job-specific supplementary questionnaires - JSQ*), um die Lebenszeit-Exposition in Stunden abschätzen zu können. Weiterhin erfolgte die Einschätzung zur beruflichen Exposition mit PAH über direkte Fragen zur Benutzung von PAH-haltigen Substanzen. Sofern die PAH-Exposition mit berufsspezifischen Zusatzfragebögen ermittelt wurde, fand sich bei jemals PAH-Exponierten eine signifikant um den Faktor 2,3 erhöhte OR (95 % CI 1,05-5,2). Sofern die PAH-Exposition mit Substanzlisten erfasst wurde, war die OR nicht signifikant erhöht (OR 1,6, 95 % CI 0,85-3,1). Beschäftigte, die nach beiden Erfassungsmethoden PAH-exponiert waren, wiesen eine stark erhöhte OR von 5,2 (95% CI 1,6-17,1) auf. Zwischen der kumulativen Expositionsdauer und dem OR fand sich ein signifikanter linearer Trend ($p < 0,01$). Sofern die mit Zusatzfragebögen ermittelte PAH-Expositionsdauer klassifiziert wurde, bestand folgende Beziehung: 0 Stunden: OR=1,0 (Referenzkategorie); > 0 – 1.300 Stunden: OR=1,06 (95 % CI 0,28-4,0) und > 1.300 Stunden: OR=3,8 (95 % CI 1,3-11,1).

Neben der hohen Probandenzahl und der Berücksichtigung von Rauchen und

Alkoholkonsum ist die ausführliche Erfassung der beruflichen PAH-Exposition als Stärke der Studie anzusehen, auch wenn diese durch die Selbstangaben einem potentiellen differentiellen Recall unterliegen könnte.

BERRINO et al. (2003)

Die von BERRINO et al. (2003) veröffentlichte Fallkontrollstudie wurde zwischen 1979 und 1982 in Frankreich, Italien, Spanien und der Schweiz durchgeführt. Befragt wurden 1.010 männliche Patienten, bei denen ein Endolarynx- (n=696) bzw. Hypopharynxkarzinom (n=314) neu diagnostiziert worden war. Die Responserate betrug ausgehend von den Krebsregistern der jeweiligen Region zwischen 70 % und 92 %. Die 2.176 männlichen Kontrollpersonen wurden bevölkerungsbezogen aus den jeweiligen Regionen gezogen (Responserate durchschnittlich 74 %). Die Berufsanamnese wurde ab 1944 erhoben für alle Tätigkeiten, die länger als ein Jahr ausgeübt wurden, mit Angabe der Firma und der Ausübung von spezifischen Aufgabenfeldern. Mit Hilfe einer *job-exposure-matrix* (JEM - basierend auf ISCO-ISIC Berufskombinationen) wurden die potentiellen Belastungen für verschiedene Chemikalien abgeschätzt. Für PAH konnte dabei nur eine geringe Spezifität erreicht werden. Bei der Auswertung bezüglich des Endolarynx-Karzinoms ergab sich bei Personen unter 55 Jahren eine adjustierte Odds Ratio (OR) von 0,4 (95 % CI 0,2-1,1) bei einer möglichen PAH-Exposition und eine OR von 0,7 (95 % CI 0,3-1,7) bei einer wahrscheinlichen PAH-Exposition. Die Vorteile der Studie liegen bei der großen Teilnehmerzahl mit den relativ hohen Responseraten sowie in der Adjustierung für multiple Confounder (Alter, Studiengebiet, Rauchen, Alkohol, sozioökonomischer Status). Als Limitation sind die potentielle nichtdifferenzielle Misklassifikation durch die grobe Expositionsabschätzung, der mögliche Recall-Bias und die unvollständige Berufshistorie der über 55-jährigen zu nennen.

DE STEFANIE et al. (1998)

Die von DE STEFANIE et al. (1998) in Uruguay durchgeführte krankenhausbasierte Fallkontrollstudie schloss zwischen 1993 und 1995 112 männliche Patienten mit neu-diagnostizierten und histologisch bestätigten Larynxkarzinomen ein sowie 509 männliche Kontrollpersonen, die an anderen Krebserkrankungen litten (v.a. Kolon-, Rektum- und Prostatakrebs). Eine Stärke der Studie liegt in der sehr hohen Responserate von 96,1 %. Bei der Befragung wurden der sozioökonomische Status, das Rauchverhalten und der Alkoholkonsum sowie die Berufsanamnese erhoben. Damit wurde eine umfangreiche Adjustierung für potentielle Confounder bei der statistischen Auswertung ermöglicht. Weiterhin gab es spezielle Fragen zu spezifischen Substanzen, wie z. B. Asbest. Als Limitation muss erwähnt werden, dass eine Belastung mit PAH dabei nicht explizit berücksichtigt wurde. Bei der Analyse verschiedener Berufsgruppen zeigten Dachdecker eine OR von 0,8 (95 % CI 0,4-1,5) und Metallarbeiter eine OR von 0,9 (95 % CI 0,3-3,8).

EISEN et al. (1992) Kohorte in der Automobil-Industrie

EISEN et al. (1992) untersuchten anhand einer amerikanischen Kohorte aus der Automobil-Industrie den Zusammenhang zwischen der Exposition mit ölhaltigen Kühlschmierstoffen und der Mortalität. Aus drei großen Fabriken wurden insgesamt 46.348 Arbeiter eingeschlossen, die mindestens 3 Jahre vor dem 31.12.1984 in einer der Fabriken arbeiteten. Persönliche Daten (Alter, Geschlecht, Migrationshintergrund, komplette Arbeitshistorie mit Berufsbezeichnung, Abteilung etc.) wurden aus den Verwaltungsunterlagen entnommen. Der Vitalstatus wurde 1985 mit Hilfe des nationalen Todesregisters und der Verwaltungsunterlagen ermittelt. Es wurden 10.159 Mortalitätsfälle mit Angabe des ICD-Codes berichtet, 38 davon aufgrund eines Larynxkarzinoms. Zur Berechnung der SMR wurden die Mortalitätszahlen der US-Bevölkerung als Referenzgruppe herangezogen. In Fabrik I beispielsweise gab es unter den kaukasischen Arbeitern 16 Todesfälle aufgrund von Larynxkarzinomen mit einer SMR von 1,02 (95 % CI 0,58-1,66) und bei den nicht-kaukasischen Arbeitern 7 Todesfälle mit einer SMR von 1,63 (95 % CI 0,65-3,36). Aufgrund der gefundenen Assoziationen schlussfolgern die Autoren, dass weitere detailliertere Auswertungen nötig sind, um z. B. den Einfluss von verschiedenen Kühlschmierstoffen (*straight, soluble, synthetic fluids*) aufdecken zu können. Obwohl es in den einzelnen Fabriken auch fehlende Daten gab, sind die Kohortengröße und die Datengrundlage die Stärken der Studie, vor allem weil die Daten zusätzlich mit Vierteljahresberichten validiert wurden. Als Schwächen der Studie sind die fehlende Adjustierung für relevante Confounder (Rauchverhalten, Alkoholkonsum) und der Einschluss von Stundenarbeitern angesehen. Obwohl keine Adjustierung für relevante Confounder (wie z. B. das Rauchverhalten) erfolgte, wurde diese Studie dennoch als methodisch akzeptabel bewertet, da der Risikoschätzer für nichtmaligne respiratorische Erkrankungen (z. B. Lungenemphysem) in dieser Kohorte unter 1 lag. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch den Confounder Rauchen erscheint somit als unwahrscheinlich. Da von dieser Kohorte auch Ergebnisse mit einer längeren Follow-up-Zeit publiziert wurden (EISEN et al., 2001), bleiben die ermittelten Risikoschätzer dieser Publikation in der Metaanalyse unberücksichtigt.

EISEN et al. (2001) Kohorte in der Automobil-Industrie

Die Publikation von EISEN et al. (2001) stellt ein Update der amerikanischen Kohorte in der Automobil-Industrie dar (EISEN et al., 1992; TOLBERT et al., 1992; EISEN et al., 1994; ZEKA et al., 2004). Das Outcome (Mortalität) wurde 1994 erhoben, weshalb im Vergleich zu den anderen genannten Publikationen aus der Automobil-Industrie-Kohorte ein um 10 Jahre längeres Follow-up berücksichtigt werden konnte. Es wurden insgesamt 46.399 Automobil-Arbeiter in die Auswertung einbezogen. Das adjustierte Relative Risiko, an einem Larynxkarzinom zu versterben, lag bei einer kumulativen Exposition von ölhaltigen Kühlschmierstoffen (*straight metal fluids*) mit $> 3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ bei 1,85 (95 % CI 0,86-3,98). Die lange Follow-up Periode, die Größe der Kohorte sowie die quantitative Einteilung der kumulativen Exposition mit verschiedenen Kühlschmierstoffen, die mit PAH kontaminiert sind, sind dabei die wesentlichen Vorteile der Studie. Obwohl keine Adjustierung für relevante Confounder (wie z. B. das Rauchverhalten) erfolgte, wurde diese Studie dennoch als methodisch akzeptabel bewertet, da der Risikoschätzer für nichtmaligne respiratorische Erkrankungen (z. B. Lungenemphysem) in dieser Kohorte unter 1 lag. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch den Confounder Rauchen erscheint somit als unwahrscheinlich. Als weitere Limitation kann die unbekannte Zusammensetzung der Öle gewertet werden. So könnten neben PAH auch andere Stoffe im Öl karzinogen

wirken, damit wäre der ermittelte Zusammenhang nicht ausschließlich auf PAH-Expositionen zurückzuführen. Da in dieser Publikation das längste Follow-up der Kohorte aus der Automobil-Industrie berichtet wurde, gehen die Ergebnisse dieser Studie in die Metaanalyse ein.

TOLBERT (1992) Kohorte in der Automobil-Industrie

In der Publikation von TOLBERT et al. (1992) wird ebenfalls auf die amerikanische Kohorte aus der Automobil-Industrie eingegangen (siehe EISEN et al., 1992). Dabei liegt der Schwerpunkt in einer getrennten Auswertung verschiedener Maschinenöl-Expositionen in ihrem Zusammenhang mit der Mortalität unter den Fabrikarbeitern. Unter weißen Fabrikarbeitern wurde bei der Exposition mit *straight fluids* eine OR von 1,98 (95 % CI 1,26-2,98) für das Versterben aufgrund eines Larynxkarzinoms ermittelt. Für *soluble fluids* lag die OR bei 1,41 (95 % CI 0,95-2,01) und bei *synthetic fluids* bei 1,57 (95 % CI 0,68-3,09). Bei einer anschließenden Poisson-Regression zeigte sich bei *straight fluids* ein moderater Zusammenhang zwischen der Expositionszeit und der Larynxkarzinom-Mortalität. Obwohl keine Adjustierung für relevante Confounder (wie z. B. das Rauchverhalten) erfolgte, wurde diese Studie dennoch als methodisch akzeptabel bewertet, da der Risikoschätzer für nichtmaligne respiratorische Erkrankungen (z. B. Lungenemphysem) in dieser Kohorte unter 1 lag. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch den Confounder Rauchen erscheint somit als unwahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Publikation werden in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da von dieser Kohorte bereits eine Publikation mit einer längeren Follow-up-Zeit vorliegt (EISEN et al., 2001).

ELCI & AKPINAR-ELCI (2009)

Die Studie von ELCI & AKPINAR-ELCI (2009) enthält die Analyse einer Subgruppe der krankenhaus-basierten Fallkontrollstudie von ELCI et al. (2001) bzw. ELCI et al. (2003). Sie schließt 189 männliche Patienten mit Larynxkarzinomen sowie 536 männliche Patienten mit anderen Tumoren als Kontrollpersonen ein, die aufgrund einer Befragung als Nichttrinker und Nichtraucher eingestuft wurden. Nach einer ausführlichen Berufsanamnese erfolgte eine Expositionseinteilung mittels SOC (*standard occupational classifications*) und SIC (*standard industrial classifications*) für unterschiedliche Stoffe, u. a. auch für PAH. Für den Zusammenhang zwischen einer beruflichen PAH-Belastung und der Erkrankung an einem Larynxkarzinom ergab sich eine OR von 1,5 (95 % CI 1,1-2,2). Die wesentlichen Stärken der Studie liegen in ihrer Größe, in der hohen Datenvollständigkeit und in dem Einsatz einer JEM. Weiterhin wurden nur Nichtraucher und Nichttrinker ausgewertet, weshalb eine Verzerrung durch relevante Confounder ausgeschlossen werden konnte (soweit das durch die Selbstangabe möglich war). Als Limitation ist eine mögliche Fehlklassifizierung der Exposition zu nennen sowie die Durchführung einer krankenhaus-basierten Fallkontrollstudie ohne eine bevölkerungsbasierte Kontrollgruppe.

GIBBS & SEVIGNY (2007b); Part 4

Die Publikation von GIBBS & SEVIGNY (2007b); Part 4 vereint die Kohorten von GIBBS et al. (2007); Part 2 und GIBBS & SEVIGNY (2007a); Part 3, betrachtet also die Beschäftigtenkohorten, die vor 1950 in den aluminium-herstellenden Fabriken in Quebec, Kanada gearbeitet haben, und die Beschäftigtenkohorten, die erst nach 1950 ihre Tätigkeit in den Fabriken aufgenommen haben. Dabei wurden alle inzidenten Karzinomfälle von 1980 bis zum 31.12.1999 dokumentiert. Zu den wesentlichen Stärken der Studie zählt die große Fallzahl mit einer Identifizierung von insgesamt 60

inzidenten Larynxkarzinomen. Weiterhin wird eine komplette Arbeitshistorie erhoben, und es liegen für jedes Tätigkeitsjahr und für jede Tätigkeitsart Expositionsmessungen von Benzo[a]pyrenen vor; dies erlaubte die Berechnung kumulativer Expositionsdosiswerte. Eine Adjustierung für Rauchen erfolgte, für Alkohol lagen keine Daten vor. Die berechneten SIRs der einzelnen Kohorten (Quebec wurde als Referenzpopulation gewählt) wurden in unserer Metaanalyse berücksichtigt, da es sich um „exklusive“ (heißt: unterschiedliche Beschäftigte einbeziehende) Kohorten handelt.

Es fanden sich Hinweise für eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen PAH-Exposition und der Kehlkopfkrebs-Inzidenz, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Bei Beschäftigten mit einer kumulativen BaP-Dosis von 80-<160 [(Mikrogramm / m³) x Jahre] war die SIR für Kehlkopfkrebs signifikant um den Faktor 3,3 erhöht.

GIBBS et al. (2007); Part 2

Die Publikation von GIBBS et al. (2007) bezieht sich auf die historischen Kohorten von GIBBS (1985). Dabei wurden alle männlichen Arbeiter einbezogen, die am oder vor dem 01.01.1950 ihre Beschäftigung in einer von drei aluminium-herstellenden Fabriken aufgenommen hatten (Fabrik A: n=5285 Arbeiter, Fabrik B: n=530 Arbeiter, Fabrik C: n=163 Arbeiter). Als Outcome wurde die Mortalität aufgrund von malignen Ereignissen bis zum 31.12.1999 erhoben. Dabei traten insgesamt 21 Larynxkarzinomfälle auf. Die daraus berechnete SMR betrug 0,91 (95 % CI 0,56-1,39). Als Stärken der Studie sind zu nennen, dass Benzo[a]pyren-Konzentrationen alle 5 Jahre gemessen wurden, so dass der Bias aufgrund falscher Expositionseinteilungen minimiert werden konnte. Weiterhin erfolgte eine Adjustierung für Rauchen, auch wenn die Daten z. T. durch unterschiedliche Fragebögen erhoben wurden. In der Metaanalyse wurden die Ergebnisse nicht berücksichtigt, da in der Publikation von GIBBS & SEVIGNY (2007); Part 4 dieselben Kohorten ausgewertet wurden, allerdings hinsichtlich der Larynxkarzinom-Inzidenz.

GIBBS & SEVIGNY (2007); Part 3

Die Studie von GIBBS & SEVIGNY (2007a) gleicht im Wesentlichen der Publikation von GIBBS et al. (2007); Part 2. Allerdings wurde hier die Mortalität der Arbeiter betrachtet, die erst nach dem 01.01.1950 ihre Beschäftigung in den aluminium-herstellenden Fabriken aufnahmen. Bei 11 Todesfällen aufgrund von Larynxkarzinom wurde eine SMR von 1,57 (95 % CI 0,78-2,81) ermittelt. Auch diese Daten gehen nicht in die Metaanalyse ein, da in der Publikation von GIBBS & SEVIGNY (2007b); Part 4 die gleichen Kohorten ausgewertet wurden, allerdings hinsichtlich der Larynxkarzinom-Inzidenz.

GUSTAVSSON et al. (1995)

Die Kohortenstudie von GUSTAVSSON et al. (1995) wurde in Schweden in einer Fabrik mit Elektrographitherstellung durchgeführt. 901 Arbeiter (807 Männer und 94 Frauen), die länger als 3 Monate zwischen 01.10.1968 und 31.12.1988 beschäftigt waren, wurden in die Kohorte eingeschlossen. Die BaP-Exposition wurde zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und die kumulative BaP-Exposition in µg BaP/m³-Jahre geschätzt. Mit Hilfe des betrieblichen Registers und des schwedischen Krebsregister wurden Inzidenz und Mortalität von Larynxkarzinomen bestimmt. Es wurde nur ein inzidenter Larynxfall dokumentiert, so dass eine SIR mit 10 mit einem breiten 95 %-Konfidenzintervall von 0,25-55,6 berechnet wurde. Weiterhin war

die kumulative BaP-Dosis der Kohorte relativ gering ($33 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ in der höchsten Expositionsgruppe). Das Rauchverhalten der Kohorte wurde nur beschrieben, floss aber nicht als Adjustierungsvariable in die Modelle ein. Stärken der Studie waren die BaP-Messung und die lange Follow-up-Zeit.

GUSTAVSSON et al. (1998)

Die von GUSTAVSSON et al. (1998) durchgeführte Fallkontrollstudie basiert auf allen Männern zwischen 40 und 79 Jahren zweier schwedischer Regionen. Innerhalb dieser Population wurden zwischen 1988 und 1990 alle inzidenten Fälle an Larynxkarzinomen dokumentiert ($n=157$). Die Kontrollpersonen wurden als Zufallsstichprobe ebenfalls aus der genannten Population gezogen. An der Befragung zur Berufsanamnese und zu weiteren Lifestyle-Faktoren nahmen 90 % der Fälle und 85 % der Kontrollpersonen teil. Durch Experten erfolgte eine anschließende Einschätzung der Exposition gegenüber 17 Stoffgruppen, darunter auch PAH. Für Personen, die einer geringen PAH-Exposition ausgesetzt waren, betrug das Relative Risiko (RR)¹ 0,77 (95 % CI 0,46-1,28), während bei einer hohen PAH-Belastung das Relative Risiko auf 1,47 (95 % CI 0,96-2,24) anstieg. Die Stärken der Studie liegen in den vollständigen Informationen zu den Fällen und Kontrollen sowie in der Gewinnung nach Alter und Region gematchter Kontrollpersonen aus der allgemeinen Wohnbevölkerung. Auch sind die historische Einteilung der Exposition gegenüber PAH, die Vollständigkeit des schwedischen Krebsregisters und die Adjustierung mit verschiedenen relevanten Confoundern weitere Stärken der Studie. Die Möglichkeit einer (geringen) Fehlklassifikation besteht bei der Einschätzung der Intensität der Exposition; weiter ist auf darauf hinzuweisen, dass die Interviewer nicht für den Fall-Kontroll-Status „verblindet“ waren.

MOULIN et al. (1995)

Eine Mortalitätsstudie in zwei französischen Fabriken der Edelstahlherstellung mit Kokerei- und Metallbeiz-Anlagen wurde von MOULIN et al. (1995) durchgeführt. Die Kohorte in Fabrik 1 umfasste 6.324 männliche Arbeiter und die Kohorte in Fabrik 2 5.270 männliche Arbeiter, die mindestens ein Jahr zwischen 1960 und 1990 beschäftigt waren. Der komplette berufliche Werdegang wurde aus den Firmendaten entnommen, der Gesundheitszustand aus den jeweiligen Registern. Dabei wurden insgesamt 55 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinom detektiert. Die berechnete Larynxkarzinom-bezogene SMR in Fabrik 1 betrug 1,17 (95 % CI 0,83-1,61), wobei die Mortalitätsraten der regionalen Register als Referenz verwandt wurden. In Fabrik 2 betrug die SMR für Larynxkarzinom 1,28 (95 % CI 0,74-2,05). Da der Rauchstatus nur für 50 % der Kohortenteilnehmer aus Krankenakten recherchiert wurde, kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch Confounding nicht sicher ausgeschlossen werden. Da aber die berechnete SMR bei nichtmalignen Atemwegserkrankungen < 1 betrug, wird ein starkes Confounding durch das Rauchverhalten als unwahrscheinlich angesehen und die Studie insgesamt als methodisch akzeptabel bewertet.

¹ Obwohl die Autoren alle Effektschätzer als „relative Risiken (RR)“ bezeichnen, ist davon auszugehen, dass die berichteten Effektschätzer tatsächlich Odds Ratios (OR) darstellen (denn die Effektschätzer wurden mittels logistischer Regressionsanalyse berechnet). Allerdings ist diese Verwechslung nicht von erheblicher Bedeutung, da die Prävalenzen der untersuchten Ereignisse selten waren (Karzinom) und damit keine große Abweichung zwischen OR und RR zu erwarten ist. Für die von uns durchgeführte Metaanalyse wurden die Effektschätzer dieser Studie als OR betrachtet.

MOULIN et al. (2000)

MOULIN et al. (2000) führten in der Aluminiumindustrie mit Söderberg-Elektroden und Elektrographit-Elektroden eine Kohortenstudie durch. Die Kohorte bezieht 2.133 männliche Arbeiter ein, die mindestens ein Jahr zwischen 1950 und 1994 in einem französischen Werk beschäftigt waren. Die Mortalitätszahlen wurden von 1968 bis 1994 erfasst, und die SMRs wurden basierend auf den regionalen Mortalitätsraten (als externe Referenz) errechnet. Bei den Larynxkarzinomen flossen 7 Sterbefälle in die Analysen ein, und die SMR dafür wurde mit 1,11 (95 % CI 0,45-2,29) angegeben. Angaben zum Rauchverhalten lagen nur für 73 % der Kohorte vor; eine Fehlklassifikation ist wahrscheinlich, da Veränderungen nach dem Ausscheiden aus der Tätigkeit durch den Betriebsarzt nicht aktualisiert wurden. Eine Adjustierung für Rauchen erfolgte nicht. Trotzdem wurde die Studie insgesamt als methodisch akzeptabel bewertet, da bei nichtmalignen respiratorischen Erkrankungen die SMR bei unter 1 lag und somit nicht von einer wesentlichen Verzerrung der Ergebnisse durch Confounding durch Rauchen auszugehen ist.

ROMUNDSTAD et al. (2000a)

ROMUNDSTAD et al. (2000a) modifizierten die Kohortenstudien von ANDERSEN et al. (1982) und ROMUNDSTAD et al. (2000b) bzw. führten eine längere Nachbeobachtung durch. In sechs norwegischen Fabriken, in denen Aluminium mit Söderberg-Elektroden und Elektrographit-Elektroden hergestellt wurde, wurden insgesamt 11.103 männliche Arbeiter eingeschlossen, die zwischen 1920 und 1996 mehr als 3 Jahre in diesem Industriezweig gearbeitet hatten. Mit Hilfe einer JEM wurden die individuelle PAH- und Fluorid-Exposition geschätzt. Mit Hilfe der norwegischen einheitlichen Identifikationsnummer konnten die Teilnehmer der Kohorte mit den Todes- und Krebsregistern verknüpft werden. Insgesamt traten 24 Larynxkarzinomfälle in den Jahren 1953 bis 1996 in der Kohorte auf. Die daraus berechnete SIR betrug 1,3 (95 % CI 0,8-1,9). Wesentliche Stärken der Studie waren die Größe der Kohorte, die lange Follow-up-Zeit (fast 50 Jahre) und die JEM-basierte Schätzung der PAH-Exposition, die durch direkte PAH-Messungen gestützt wurde. Weiterhin wurde für drei Fabriken, in denen das Rauchverhalten von 85 % der Arbeiter vorlag, eine Subanalyse durchgeführt und ein potentiell Confounding beschrieben. Als Einschränkung bei der Studie ist die Veränderung über die lange Zeit bei der Herstellung von Aluminium zu nennen, so dass die PAH-Exposition großen Schwankungen unterliegen kann (abhängig davon, ob die Fabrik bereits seit 1920 existierte oder erst ab 1954).

ROTIMI et al. (1993)

ROTIMI et al. (1993) untersuchten 21.013 Beschäftigte (18.770 Männer und 2.243 Frauen) aus einer Gießerei und zwei Maschinenbaubetrieben in den USA, die zwischen 1973 und 1986 in den Betrieben tätig waren. Durch eine betriebsinterne Datenbank konnte der berufliche Werdegang nachvollzogen werden. Genauere Daten zu individuellen PAH-Expositionen lagen aber nicht vor. Der Gesundheitszustand wurde bis 01.01.1988 aus Mortalitätsregistern entnommen. Aufgrund der geringen Fallzahl an Frauen wurden nur die Männer statistisch ausgewertet. Bei Verwendung der Mortalitätszahlen aus allgemeinen amerikanischen Registern konnte für Larynxkarzinom eine SMR von 0,62 (95 % CI 0,20-1,45) ermittelt werden. Trotz der relativ großen Kohorte gab es einschränkend ein hohes *loss to follow-up* (13 %) durch Personen mit unbekanntem Vitalstatus. Auch die Nichtberücksichtigung von relevanten Confoundern wie Rauchen und Alkoholkonsum sind als Limitation der

Studie zu werten. Da aber die SMR für nichtmaligne Atemwegserkrankungen unter 1 betrug und damit potentiell Confounding durch Rauchen weitgehend ausgeschlossen werden kann, wurde die Studie insgesamt als methodisch adäquat bewertet.

SPINELLI et al. (1991)

Die von SPINELLI et al. (1991) beschriebene Kohorte umfasst 4.212 männliche Arbeiter einer kanadischen Fabrik, die mit Söderberg-Elektroden Aluminium herstellte. Dabei mussten die Arbeiter mehr als 5 Jahre zwischen 1954 und 1985 im Betrieb beschäftigt gewesen sein. Aus den betrieblichen Unterlagen wurde die komplette Tätigkeitshistorie entnommen, und durch Experten erfolgte anschließend eine Einteilung für Expositionen hinsichtlich CTPV (*coal-tar pitch volatiles*) bzw. PAH (Entwicklung einer JEM für *benzene soluble materials* BSM). Die Angaben zur Mortalität bzw. Inzidenz wurden aus verschiedenen Registern entnommen. Zur Bestimmung des Rauchstatus sowie zur Ermittlung weiterer Diagnosen wurden alle aktiven Beschäftigten sowie alle ermittelbaren Personen, die aus dem Werk ausgeschieden waren sowie auch deren Verwandten und ehemaligen Kollegen mittels Fragebogen befragt. Für die Larynxkarzinom-Mortalität (n=2) wurde eine SMR von 1,57 (95 % CI 0,28-4,96) und für die Larynxkarzinom-Inzidenz (n=6) eine SIR von 1,51 (95 % CI 0,66-2,98) ermittelt. Obwohl die Gesamtmortalitätsrate der Kohorte auf einen „*healthy worker effect*“ hinweist, wurde die Studie insgesamt als methodisch adäquat bewertet, vor allem weil eine Adjustierung für das Rauchverhalten erfolgte. Die Ergebnisse dieser Publikation finden keinen Eingang in die Metaanalyse, da von derselben Forschergruppe bereits ein Update der Kohorte publiziert wurde (SPINELLI et al., 2006).

SPINELLI et al. (2006)

Die Publikation von SPINELLI et al. (1996) enthält ein Update der Kohorte von SPINELLI et al. (1991). Dabei wurden alle Arbeiter erfasst, die zwischen 1954 und 1997 mindestens drei Jahre in dem Aluminium-Herstellungsbetrieb tätig waren. Die bestehende BSM-JEM (von SPINELLI et al., 1991) wurde erweitert und eine BaP-JEM generiert, so dass basierend auf den betrieblichen Tätigkeitsangaben eine individuelle Einteilung der Exposition hinsichtlich PAH erfolgen konnte. Die Kohorte wurde bis Ende 1999 mit dem kanadischen Krebsregister verknüpft. Dabei wurden 4 Larynxkarzinom-Sterbefälle detektiert sowie 10 inzidente Larynxkarzinome. Nach Abgleich mit den bevölkerungsbasierten Registern von Kanada ergab sich damit eine SMR von 0,97 (95 % CI 0,27-2,49) bzw. eine SIR von 0,79 (95 % CI 0,38-1,45). Neben der langen Nachbeobachtungszeit ist die Adjustierung für das Rauchverhalten als Stärke der Studie anzusehen. Der Alkoholkonsum wurde nicht berücksichtigt.

STRAIF et al. (2000)

Die Publikation von STRAIF et al. (2000) bezieht sich auf die Kohorte aus der deutschen Gummi-Industrie von WEILAND et al. (1996) bzw. WEILAND et al. (1998). In die Analyse wurden 8.933 männliche Arbeiter eingeschlossen, die ab 1950 mindestens ein Jahr beschäftigt waren und 1981 noch lebten (aktiv oder im Ruhestand). Dies entspricht ca. 75 % der ursprünglichen Kohortenmitglieder. Da ab 1979 für bestimmte Stoffe (z. B. Asbest, Nitrosamine) Messungen in den Betrieben durchgeführt wurden, konnte eine individuelle retrospektive Abschätzung der Exposition erfolgen mit den Kategorien wenig, mittel, hoch. Für Ruß war nur eine dichotome Kategorisierung (exponiert, nichtexponiert) möglich. Die ermittelte Hazard Rate Ratio (HRR) für Larynxkarzinom-Sterbefälle betrug bei ruß-exponierten Beschäftigten

5,3 (95 % CI 1,3-21,4), wobei eine Latenzzeit (*lag time*) von 10 Jahren berücksichtigt wurde. Obwohl eine Adjustierung für potentielle Confounder wie Rauchen fehlte und damit eine Überschätzung der Effekte grundsätzlich möglich ist, wurde die Studie insgesamt als methodisch adäquat bewertet, da bei nichtmalignen respiratorischen Atemwegserkrankungen eine SMR unter 1 ermittelt wurde und damit starkes Confounding ausgeschlossen werden konnte. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass eine Rußexposition in den Betrieben hauptsächlich beim Wiegen und Mixen der Rohsubstanzen auftrat und dass in diesen Abteilungen ebenfalls die höchste Asbestexposition bestand. Somit ist davon auszugehen, dass ein berufliches Confounding durch Asbest in Bezug auf die Beziehung zwischen Rußexposition und Kehlkopfkrebsrisiko besteht.

WORTLEY et al. (1992)

In der Fallkontrollstudie von WORTLEY et al. (1992) wurden in den USA 235 Personen mit neu diagnostizierten Larynxkarzinomen zwischen 1983 und 1987 hinsichtlich ihrer Berufsanamnese, ihres Rauchverhalten und Alkoholkonsum befragt (Response-rate: 80,8 %). Als Kontrollpersonen dienten 547 Personen (Response-rate: 80 %), die mit Hilfe einer zufälligen Telefonnummernwahl rekrutiert wurden und eine vergleichbare Alters- und Geschlechtsverteilung aufwiesen wie die Fälle. Zusätzlich zu der Berechnung der Odds Ratios für verschiedene Berufsgruppen erfolgte eine JEM-basierte Abschätzung der kumulativen Belastung für verschiedene Expositionen (Schneidöle, Asbest etc.). Die OR für eine hohe kumulative Schneidölexposition betrug 1,3 (95 % CI 0,5-2,6) im Vergleich mit einer geringen kumulativen Schneidölexposition. Die Stärke der Studie liegt vor allem in der umfangreichen Adjustierung für verschiedene Confounder (Rauchen, Alkohol, Alter und Bildung). Als Limitation sind mögliche (nichtdifferentielle) Fehlklassifizierungen mittels der JEM zu nennen, da sich eine Berufsbezeichnung nicht mit einer homogenen Exposition gleichsetzen lässt.

ZAGRANISKI et al. (1986)

Von ZAGRANISKI et al. (1986) wurde in den USA zwischen 1975 und 1980 eine krankenhaus-basierte Fallkontrollstudie durchgeführt mit 92 männlichen Patienten mit Larynxkarzinomen (Response: 73 %) sowie 181 männlichen Patienten ohne maligne oder respiratorische Erkrankungen als Kontrollpersonen (Response: 57 %, Matching 1:2 nach Alter, Diagnosejahr, Rauchstatus und Wohnort). Es erfolgte eine umfangreiche Befragung, welche u. a. den kompletten beruflichen Werdegang beinhaltete sowie Angaben zu einzelnen Expositionen. Adjustierte Odds Ratios wurden für verschiedene Industriezweige und Berufe ermittelt. Für Metallschleifer wurde eine OR von 2,1 (95 % CI 1,0-4,7) angegeben. Als Stärken der Studie ist auf die Nonresponder-Analyse sowie auf die Berücksichtigung potentieller Confounder durch Matching und Adjustierung hinzuweisen. Als geringere Einschränkungen sind die niedrige Response-rate und die geringe Anzahl an Fällen zu erwähnen.

Bei qualitativ hochwertigen oder zumindest akzeptablen Studien sind grundlegende methodische Voraussetzungen für einen möglichst unverzerrten Überblick über die vorhandene Evidenz erfüllt. Von den 21 Publikationen mit einer guten Qualität basieren 7 Artikel auf Fallkontrollstudien. 5 von diesen 7 Publikationen ergaben ein erhöhtes Risiko PAH-exponierter Beschäftigter bzw. Beschäftigter in bekanntermaßen PAH-exponierten Berufsgruppen oder Branchen, an Larynxkarzinom zu erkranken bzw. zu versterben. Bei drei dieser Studien erreichten die Ergebnisse hinsichtlich

des erhöhten Larynxkarzinom-Risikos statistische Signifikanz (BECHER et al., 2005; ELCI & AKPINAR-ELCI, 2009; ZAGRANISKI et al., 1986). Lediglich zwei Fallkontrollstudien konnten kein erhöhtes Risiko bei beruflicher PAH-Exposition nachweisen (BERRINO et al., 2003; DE STEFANIE et al., 1998).

Auch bei den positiv bewerteten Kohortenstudien wurden nach Vorliegen einer PAH-Belastung überwiegend erhöhte Risiken hinsichtlich eines Larynxkarzinoms beschrieben. Sieben der neun positiv bewerteten Kohortenstudien haben ein erhöhtes Risiko oder eine Mehrzahl an erhöhten Risiken berichtet, wenn mehrere Expositionsarten untersucht wurden (EISEN et al., 2001; GIBBS et al., 2007; GUSTAVSSON et al., 2000; MOULIN et al., 1995; MOULIN et al., 2000; ROMUNDSTAD et al., 2000; STRAIF et al., 2000).

Zusammenfassend lässt sich in der qualitativen Synthese der Evidenz aus methodisch akzeptablen Studien ein erhöhtes Risiko für eine Larynxkarzinom-Erkrankung bei beruflicher PAH-Exposition feststellen. Entsprechend den 2011 veröffentlichten *Levels of Evidence* des *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011)* findet der vorliegende systematische Review auf der Grundlage der methodisch akzeptablen Studien **Level 3-Evidenz** (Evidenz aus nicht randomisiert-kontrollierten Kohorten- bzw. Follow-up-Studien).

4.3.2 Kurzbeschreibung der Studien mit mangelhafter Qualität (Bewertung -)

Von den 88 eingeschlossenen Veröffentlichungen wurden 67 Artikel mit einer mangelhaften Qualität bewertet. Grundsätzlich besteht bei Studien mit einer mangelhaften Qualität die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse, da insbesondere folgende methodische Kriterien bei diesen Studien nicht oder nur unzureichend Berücksichtigung fanden:

- Zur Vermeidung eines *Selektions-Bias* sollte die Stichprobe klar definiert und beschrieben sein. Darüber hinaus sollten die Studien eine ausreichend hohe Response-Rate (mind. 50 %) bzw. ein möglichst geringes sogenanntes „*loss-to-follow-up*“ aufweisen.
- *Confounder* (Störfaktoren), die sowohl das Outcome wie auch die Exposition (kausal) bedingen, können den beobachteten Zusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße verstärken oder abschwächen. Unbeachtet verursachen Confounder eine Beeinträchtigung der Validität einer Studie. Folglich sollten Störfaktoren zur Vermeidung einer möglichen „Scheinassoziation“ entsprechend berücksichtigt werden. Im vorliegenden Review sollten mindestens das Alter und das Geschlecht als potentielle Confounder (z. B. durch Adjustierung oder Stratifizierung) Berücksichtigung finden. Als weitere sehr wichtige Confounder sind das Rauchverhalten und der Alkoholkonsum anzusehen. Bei Studien, die den Confounder „Rauchen“ in ihren Analysen nicht berücksichtigen (z. B. als Adjustierungsvariable), wurde überprüft, ob der Effektschätzer für nichtmaligne Erkrankungen der Atemwege unter 1 lag. Sofern der vorgenannte Effektschätzer unter 1 lag, wurde eine wesentliche Überschätzung der Ergebnisse durch die fehlende Berücksichtigung des Rauchverhaltens als unwahrscheinlich angesehen; denn wenn in der Gruppe der PAH-exponierten Beschäftigten der Zigarettenkonsum höher als in der Gruppe der nicht PAH-exponierten Beschäftigten gewesen wäre,

wären in dieser Gruppe auch mehr nichtmalige Erkrankungen der Atemwege zu erwarten. Sofern anhand des vorgenannten „indirekten“ Kriteriums eine wesentliche Überschätzung der Risikoschätzer unwahrscheinlich erschien, konnte die Publikation grundsätzlich als methodisch akzeptabel bewertet werden. Fehlte dieses zusätzliche Kriterium in den Studien, die nicht für Rauchen adjustiert haben, so wurden die entsprechenden Studien konsequenterweise mit „mangelhaft“ bewertet.

EISEN et al. (1994) Kohorte der Automobil-Industrie

Die von EISEN et al. (1994) beschriebene Fallkontrollstudie wurde innerhalb der Kohorte der Automobil-Industrie durchgeführt (EISEN et al., 1992). Aufgrund der geringen Anzahl an Larynxkarzinomen in der ursprünglichen Kohorte (n=38 bis zum 31.12.1984) wurde das Follow-up für die Fallkontrollstudie um 5 Jahre verlängert. Letztendlich wurden 108 Larynxkarzinome und 538 Kontrollpersonen (5:1 gematcht mittels *incidence density sampling*) in die Fallkontrollstudie einbezogen. Die individuelle kumulative Exposition mit Kühlschmierstoffen (in mg/m³-Jahren) wurde aus der Länge der Beschäftigung, der Art der Tätigkeit sowie aus verschiedenen Expositions-Messwerten geschätzt. Für *straight machining fluids* wurde für die höchste kumulative Expositions-kategorie von > 0,5 mg/m³-Jahre eine OR von 2,23 (95 % CI 1,25-3,98) berichtet. Durch die gemeinsame Auswertung aller drei Fabriken könnten dabei die Ergebnisse verzerrt sein, da die PAH-Expositionen in den einzelnen Fabriken unterschiedlich hoch gewesen sein kann. Weiterhin erfolgte keine Adjustierung für relevante Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum. Die retrospektive Abschätzung einer kumulativen PAH-Exposition wird ebenfalls als Limitation der Studie angesehen. Die Ergebnisse fließen nicht in die Metaanalyse ein, da die Veröffentlichung von EISEN et al. (2001) eine höhere Studienqualität aufweist und eine längere Follow-up-Zeit berücksichtigt.

ZEKA et al. (2004) Kohorte der Automobil-Industrie

Auch die eingebettete Fall-Kohortenstudie von ZEKA et al. (2004) bezieht sich auf die Kohorte in der Automobil-Industrie (z. B. EISEN et al., 2001). Die aufgetretenen inzidenten Larynxkarzinome zwischen dem 01.01.1985 und dem 01.01.2000 wurden in die Analysen einbezogen (n=78), eine 10 %-Zufallsstichprobe der Kohorte (n=3.110 Männer) diente als Referenzgruppe. Mittels Cox Proportional Hazard Regressionen wurde ein relatives Risiko für *straight machining fluids* von 1,07 (95 % CI 1,01-1,12) ermittelt. Als Stärke der Studie wird die Zufallsauswahl der Vergleichsgruppe und die beobachtete lange Expositions-dauer angesehen. Da bei ZEKA et al. (2004) aber eine relevante Überlappung der Fälle mit denen aus der Publikation von EISEN et al. (2001) auftritt, werden die hier gezeigten Ergebnisse nicht in der Metaanalyse berücksichtigt. Die Publikation von ZEKA et al. (2004) ist zwar aktueller, weist aber aufgrund der Nichtberücksichtigung relevanter Confounder (z. B. Rauchstatus) insgesamt eine schlechtere Studienqualität auf; es erfolgt auch keine Kategorisierung und Auswertung höherer PAH-Expositionen.

ELCI et al. (2001)

Die von ELCI et al. (2001) in der Türkei zwischen 1979 und 1984 durchgeführte Fallkontrollstudie umfasst insgesamt 958 männliche Patienten mit Larynxkarzinomen. Nach der Befragung mit standardisierten Fragebögen bezüglich Berufsanamnese, Rauchstatus, Alkoholkonsum und demographischer Daten verblieben für die Analyse

940 Fälle mit vollständigen Angaben. 1.519 männliche Patienten mit anderer Tumoren, wie z. B. Hodgkin-Lymphome, wurden als Kontrollpersonen eingeschlossen. Die Einteilung der Exposition erfolgte mit Hilfe des SOC (*standard occupational classification*) und SIC (*standard industrial classification*) Kodiersystems. Angegeben werden Odds Ratios für unterschiedliche PAH-exponierte Berufsgruppen: für Gießereiarbeiter beträgt die OR 0,9 (95 % CI 0,3-2,2), für Straßenarbeiter 1,6 (95 % CI 0,9-2,6), für Beschäftigte in der Gummiindustrie 0,9 (95 % CI 0,4-1,8). Hinsichtlich der Adjustierung für relevante Confounder muss limitierend erwähnt werden, dass beim Rauch- und Alkoholstatus keine Angaben zu den konsumierten Mengen gemacht wurden. Somit können Verzerrungen bei den Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin ist die Verwendung einer krankenhaus-basierten Kontrollgruppe ein weiterer Schwachpunkt der Erhebung, da damit ein u. U. erheblicher Selektions-Bias verbunden sein kann. Schließlich fehlen Angaben zur Dauer der Tätigkeiten und zur Expositions-dosis, weshalb die Studienqualität letztendlich als mangelhaft bewertet wurde. Die Ergebnisse fließen nicht in die Metaanalyse mit ein, da im Unterschied zu der hier dargestellten Veröffentlichung bei ELCI et al. (2009) durch die Analyse der Nichtraucher und alkoholabstinenten Personen eine Berücksichtigung der relevanten Confounder erfolgte (siehe oben).

ELCI et al. (2003)

Die Veröffentlichung von ELCI et al. (2003) bezieht sich auf die vorgenannte Krankenhaus-basierte Fallkontrollstudie von ELCI et al. (2001). Als Erweiterung wurde für wichtige, mit Larynxkarzinom assoziierte Substanzen (so auch für PAH) eine Einteilung der Wahrscheinlichkeit einer Exposition und der Expositionsintensität vorgenommen, jeweils in den Kategorien wenig, mittel und hoch. Bei einer geringen PAH-Exposition lag die OR bei 1,4 (95 % CI 1,1-1,7) und bei einer hohen PAH-Exposition bei 1,5 (95 % CI 1,0-2,2). Bei einer hohen Wahrscheinlichkeit einer PAH-Exposition wurde eine OR von 1,3 (95 % CI 1,1-1,7) ermittelt. Trotz der Größe der Fallkontrollstudie und der Adjustierung für Alter, Rauchen und Alkohol können Verzerrungen der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden (siehe Beschreibung bei ELCI et al., 2001). So wurden beispielsweise die Confounder nur ungenügend erhoben. Zum anderen unterliegt die Einteilung der PAH-Exposition aufgrund fehlender Messungen gewissen Limitationen. Die Ergebnisse bleiben für die Metaanalyse unberücksichtigt, da ELCI et al. (2009) mit der Analyse einer Subgruppe von Nichtrauchern und alkoholabstinenten Personen („*never*“ *drinkers*“) der möglichen Verzerrung durch potentielle Confounder besser entgegenwirken.

GIBBS (1985)

GIBBS (1985) untersuchte die Mortalität in drei kanadischen Fabriken, die sich auf die Aluminium-Herstellung mit Söderberg-Elektroden spezialisiert hatten. In den Fabriken A und C (Kohorte 1) wurden 5.406 und in Fabrik B (Kohorte 2) 485 männliche Arbeiter eingeschlossen, die ab 1950 bzw. 1951 in den Fabriken beschäftigt waren. Die Beschäftigungshistorie wurde aus den Verwaltungsunterlagen entnommen und diente zur Einteilung der Beschäftigten in Teer-Exponierte und Nichtexponierte, da bei der Aluminiumherstellung teerhaltige Zwischenprodukte entstehen. Die Mortalitätszahlen wurden 1973 bzw. 1977 erhoben. Als Referenz wurde das Mortalitätsregister von Quebec herangezogen. Für die Teer-Exponierten in Kohorte 1 wurde für die Diagnose von Larynxkarzinomen im Zeitraum 1950 bis 1977 eine SMR von 1,3 ermittelt, während Nichtexponierte eine SMR von 0,8 aufwiesen. In Kohorte 2 lagen keine Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinom vor. Obwohl die Studie eine

relativ große Kohorte betrachtet, können die Effekte potentiell überschätzt sein, da keine Adjustierung für relevante Confounder (Rauchen, Alkohol) erfolgte. Die Ergebnisse dieser Publikation gehen nicht in die Metaanalyse ein, da bei GIBBS & SEVIGNY (2007a, b) ein längeres Follow-up dieser Kohorten berücksichtigt wurde.

ANDERSEN et al. (1982)

Die von ANDERSEN et al. (1982) publizierte Kohortenstudie wurde in vier aluminium-herstellenden Fabriken durchgeführt, in denen u. a. Söderberg-Elektroden verwendet wurden (zwei Fabriken begannen mit ihrer Produktion um 1915 und zwei Fabriken um 1950). Dabei wurden insgesamt 7.410 männliche Arbeiter eingeschlossen, die 1953 noch lebten und mindestens 18 Monate in den Fabriken beschäftigt waren. Ab 1953 bis 1979 wurden die Mortalität sowie die Karzinom-Inzidenz dieser Kohorte unter Zuhilfenahme der norwegischen einheitlichen Identifikationsnummer aus Registern abgelesen und mit den regionalen Mortalitäts- bzw. Inzidenzzahlen verglichen. 7 beobachteten Larynxkarzinomen standen 5,8 erwartete Larynxkarzinome gegenüber, so dass die SIR mit 1,2 angegeben wurde. Limitierend sind die fehlende Information über eine PAH-Exposition und die Nichtbeachtung relevanter Confounder anzuführen, wodurch eine Verzerrung der Effektschätzer als wahrscheinlich erscheint. Die Ergebnisse dieser Studie wurden bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da in der Publikation von ROMUNDSTAD et al. (2000a) mehr Fabriken in die Kohorte eingeschlossen und analysiert wurden und ein längerer Follow-up-Zeitraum vorlag.

ROMUNDSTAD et al. (2000b)

Die von ROMUNDSTAD et al. (2000b) beschriebene historische Kohorte umfasste zwei norwegische Fabriken in der Aluminiumindustrie mit Benutzung von Söderberg-Elektroden. 5.627 Männer arbeiteten ab dem Jahr 1954 bzw. 1957 mehr als 6 Monate in den Fabriken und wurden in die Kohorte eingeschlossen. Die historische Exposition mit PAH und Fluorid wurde teilweise durch direkte Messungen und teilweise mittels einer JEM geschätzt. Als Outcome dieser Kohorte wurde die Karzinominzidenz bzw. -mortalität bis 31.12.1995 aus den Krebsregistern erhoben. Bei Personen, die länger als 3 Jahre beschäftigt waren, wurden 7 Larynxkarzinome beobachtet, entsprechend einer SIR von 1,37 (95 % CI 0,55-2,38). Für 92 % der Subkohortenmitglieder lagen Informationen zum Rauchverhalten vor, allerdings vorwiegend aus den betriebsärztlichen Unterlagen, so dass eine Verzerrung dieser Informationen wahrscheinlich ist. Für Beschäftigte, die weniger als 3 Jahre in den Fabriken tätig waren, lagen keine Informationen zum Rauchstatus vor. Da bei ROMUNDSTAD et al. (2000a) mehr Betriebe in die Kohorte eingeschlossen und länger (bis 31.12.1996) nachbeobachtet wurden, wurden die Ergebnisse dieser Publikation nicht in der Metaanalyse berücksichtigt.

WEILAND et al. (1996)

WEILAND et al. (1996) untersuchten eine historische Kohorte in der deutschen Gummi-Industrie. Eingeschlossen wurden dabei 5 Betriebe mit insgesamt 11.663 männlichen Beschäftigten (aktiv oder im Ruhestand), die im Jahr 1981 noch lebten, mehr als ein Jahr tätig und jünger als 85 Jahre waren. Das früheste Jahr der Anstellung war dabei 1910. Die Nachbeobachtung lief bis 1991. Die komplette Tätigkeits-historie wurde den betrieblichen Unterlagen entnommen, und die Informationen bezüglich der Mortalität aufgrund verschiedener Karzinome entstammte Versicherungsunterlagen bzw. Sterbeurkunden. Insgesamt wurden 13 Larynxkarzinome

beobachtet. Die berechnete SMR betrug 1,29 (95 % CI 0,69-2,21), wobei als Referenz die Mortalitätsraten des Statistischen Bundesamtes dienten. Bei aktiven Beschäftigten wurde weiterhin eine SMR von 1,01 (95 % CI 0,33-2,36) angegeben und bei ehemaligen Beschäftigten im Ruhestand eine SMR von 1,57 (95 % CI 0,67-3,08). Bei der Auswertung hinsichtlich der Länge der Beschäftigung wurde bei den Arbeitern, die länger als 20 Jahre in dem Betrieb tätig waren, eine SMR von 1,30 (95 % CI 0,67-2,26) berichtet. Als Limitation spielte vor allem die fehlende Berücksichtigung potentieller Confounder (Rauchen, Alkoholkonsum) eine Rolle sowie die Einschränkung, dass die Kohortenteilnehmer 1981 noch leben mussten, womit nur eine Analyse der „Überlebenden“ erfolgen konnte. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da in der Publikation von STRAIF et al. (2000) die Kohorte hinsichtlich verschiedener Expositionen (u. a. Ruß) analysiert wurde und damit eine klarere Unterscheidung zwischen PAH-exponierten und nicht PAH-exponierten Beschäftigten getroffen werden konnte.

WEILAND et al. (1998)

Die Publikation von WEILAND et al. (1998) bezieht sich auf die Kohorte der deutschen Gummi-Industrie von WEILAND et al. (1996). Dabei wurde für die vorliegende Analyse zusätzlich eine Einteilung der individuellen Arbeitsbereiche vorgenommen, welche im Dienste der Vergleichbarkeit an die Kategorien der IARC-Evaluation und weiterer Publikationen angelehnt war. Für Beschäftigte, die 1 Jahr oder länger im Arbeitsbereich „Materialherstellung“ tätig waren, ergab sich hinsichtlich der Larynxkarzinom-Sterblichkeit eine SMR von 2,53 (95 % CI 0,93-5,51). Für Beschäftigte, die länger als 10 Jahre in diesem Arbeitsbereich tätig waren, ergab sich eine SMR von 3,30 (95 % CI 1,07-7,69). Die Stärke der Studie liegt in der Größe der Kohorte und in der Wahl der Mortalitätszahlen aus Westdeutschland als Referenz zur Berechnung der SMRs (da alle eingeschlossenen Betriebe auch in dieser Region angesiedelt waren). Eine Berücksichtigung für potentielle Confounder (Rauchen, Alkoholkonsum etc.) erfolgte allerdings nicht, weshalb eine Verzerrung der Ergebnisse wahrscheinlich ist. Da von STRAIF et al. (2000) eine detailliertere Auswertung der Kohorte publiziert wurde, finden die Ergebnisse von WEILAND et al. (1998) keinen Eingang in die Metaanalyse.

ADZERSEN et al. (2003)

Die von ADZERSEN et al. (2003) betrachtete deutsche Kohorte umfasste 17.708 männliche Eisen-Gießereiarbeiter aus 37 Gießereien, die zwischen 1950 und 1985 mindestens 1 Jahr beschäftigt waren. Aus den Verwaltungsunterlagen wurden die individuellen Angaben wie Alter, beruflicher Werdegang, Beginn und Dauer der Beschäftigung extrahiert. Die Daten zur Mortalität wurden zwischen 1950 und 1993 erhoben, 20 Fälle von Larynxkarzinomen wurden dabei insgesamt beobachtet. Bei der Berechnung der SMR dienten die Mortalitätsraten von Westdeutschland der Jahre 1952 bis 1995 als Referenz. Für Larynxkarzinom wurde eine SMR von 1,73 (95 % CI 0,86-5,51) berichtet. Als Stärke der Studie ist auf ihre Größe hinzuweisen; allerdings ist eine Überschätzung der Effekte durch die Nichtbeachtung potentieller Confounder wahrscheinlich.

AHRENS et al. (1991)

AHRENS et al. (1991) führten 1986 in Bremen (Deutschland) eine krankenhausbasierte Fallkontrollstudie durch. Dabei wurden je 100 Männer mit prävalentem Larynxkarzinom und 100 Männer mit anderen Erkrankungen, die nicht mit Rauchen,

Alkohol oder dem Beruf assoziiert waren, eingeschlossen. Anschließend wurde ein Interview mit einem standardisierten Fragebogen zur kompletten Berufsanamnese einschließlich einer Expositions-Checkliste (ohne PAH) und dem Rauch- und Trinkverhalten geführt. Die Berufsangaben wurden nach SOC und SIC kodiert und anschließend mit Hilfe einer JEM in Berufe eingeteilt, die mit einem erhöhten Risiko für Larynxkarzinome behaftet sind. Auf der Grundlage der Selbstangaben zu bestimmten Expositionen ergab sich eine adjustierte OR von 0,6 (95 % CI 0,2-1,9) bei Personen, die gegenüber Steinkohlenteer bzw. Bitumen exponiert waren. Die Stärken der Studie liegen in der hohen Response (>90 % bei den Fällen und >85 % bei den Kontrollen) und in der Berücksichtigung potentieller Confounder. Der Einschluss prävalenter Fälle und die fehlende bevölkerungsbezogene Studienbasis sowie die Selbstangabe bei den beruflichen Expositionen stellen dagegen wesentliche Limitationen der Studie dar.

ANDJELKOVICH et al. (1990)

Eine retrospektive Kohorte (ANDJELKOVICH et al., 1990) wurde in einer amerikanischen Eisengießerei mit 8.147 männlichen und 627 weiblichen Arbeitern durchgeführt, die zwischen 1950 und 1979 mindestens 6 Monate beschäftigt waren. Die Mortalität wurde über einen 35-Jahreszeitraum erhoben (1950-1984). Bei der Berechnung der SMRs wurde die Mortalität der amerikanischen Standardbevölkerung als Referenz herangezogen. Für kaukasische Arbeiter ergab sich bezüglich der Larynxkarzinom-Mortalität eine SMR von 0,39 (95 % CI 0,01-2,19) und für nicht-kaukasische Arbeiter eine SMR von 1,01 (95 % CI 0,20-2,95). Die weiblichen Arbeiter wurden aufgrund der geringen Anzahl bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Als Stärke der Studie ist auf die lange Beobachtungszeit von 35 Jahren hinzuweisen. Es lagen jedoch keine Angaben zum Rauchverhalten vor, so dass eine Verzerrung der Effekte wahrscheinlich ist.

ARONSON et al (1999)

Im Rahmen einer explorativen Studie untersuchten ARONSON et al. (1999) in Kanada eine Kohorte von 457.224 Männern und 242.196 Frauen (ca. 10 % der Erwerbsbevölkerung in Kanada), die zwischen 1965 und 1971 beschäftigt waren. Die Mortalität wurde von 1965 bis 1991 durch Verknüpfung mit dem kanadischen Sterberegister bestimmt. Mittels Regressionsanalysen wurden anschließend die Beziehungen zwischen 670 verschiedenen Berufen und der Mortalität bei 70 spezifischen Erkrankungen gemessen. Dabei wurde jeweils eine Berufsgruppe gegen alle anderen verglichen. Bezüglich der Larynxkarzinom-Mortalität fand sich ein Relatives Risiko von 0,52 (95 % CI 0,16-1,64) bei männlichen Maschineneinrichtern und ein Relatives Risiko von 16,65 (95 % CI 2,26-122,5) bei weiblichen Maschineneinrichtern. Bei männlichen Druckern wurde ein Relatives Risiko von 2,70 (95 % CI 0,38-19,25) berichtet. Ihre Größe stellt eine wesentliche Stärke der Studie dar. Allerdings ist der hypothesen-generierende Ansatz der Autoren durch multiples Testen charakterisiert. Durch die fehlende Berücksichtigung potentieller Confounder ist eine Verzerrung der dargestellten Effekte zu erwarten.

BOFFETTA et al. (2003)

BOFFETTA et al. (2003) untersuchten im Auftrag der IARC bei einer internationalen, multizentrischen Kohorte (Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Israel, Niederlande, Norwegen und Schweden) den Einfluss einer Bitumen-Exposition auf die Mortalität bei Straßenarbeitern und Dachdeckern. Dabei wurden basierend auf

den Verwaltungsdaten der einzelnen Betriebe 29.820 männliche Arbeiter, die durch die Herstellung von Asphalt und die Verarbeitung von Bitumen als Dachdecker und Straßenbauer mit Bitumen exponiert waren, 32.245 nicht mit Bitumen exponierte Arbeiter und 17.757 unklassifizierbare („andere“) Arbeiter analysiert. Der Beginn (1910-1965) und das Ende (1992-1999) der Beschäftigung variierten zwischen den Ländern. Die Mortalität wurde zwischen 1953 und 2000 erhoben, mit einer Beobachtungsdauer von 11,7 Jahren in Frankreich und Deutschland bzw. 21,9 Jahren in Norwegen. Insgesamt wurden 42 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen detektiert. Für die Bitumen-exponierten Arbeiter ergab sich daraus eine SMR von 1,34 (95 % CI 0,82-2,07), während die anderen zwei Gruppen eine SMR von 0,79 (95 % CI 0,38-1,45) bzw. 0,73 (95 % CI 0,38-1,27) aufwiesen. Als Limitation dieser großen und multizentrischen Studie imponiert der hohe Prozentsatz an fehlenden Daten (36 %), die ungenügende Beachtung länderspezifischer Unterschiede bei der Mortalität und Verteilung der Bitumen-exponierten Arbeiter sowie die Nichtberücksichtigung potentieller Confounder (Rauchen, Alkoholkonsum etc.). Obwohl die anschließenden Studien der Subkohorten bzw. der einzelnen Länder (SHAHAM et al., 2003; STÜCKER et al., 2003; PURDUE et al., 2006; BEHRENS et al., 2007; BEHRENS et al., 2009) z. T. längere Nachbeobachtungszeiten berücksichtigten und detailliertere Auswertungen vornahmen, wurde zur Gewährleistung einer möglichst hohen Probandenzahl bei der Metaanalyse der Gesamtschätzer dieser multizentrischen Kohorte verwendet.

SHAHAM et al. (2003)

Basierend auf der multizentrischen Kohorte von BOFFETTA et al. (2003) untersuchten SHAHAM et al. (2003) die israelische Subkohorte der Asphaltarbeiter. Dabei wurden 2.176 Arbeiter eingeschlossen, die in einer großen israelischen Firma zwischen 1913 und 1997 jemals als Straßenarbeiter bzw. Asphaltierer gearbeitet hatten. Basierend auf betrieblichen Unterlagen wurden etwa 54 % dieser Arbeiter in die Gruppe der Bitumen-Exponierten eingestuft. Die Mortalität wurde von 1968 bis 1998 erhoben. Bezüglich der Larynxkarzinom-Mortalität (n=1 Todesfall) ergab sich eine SMR von 0,99 (95 % CI 0,02-5,52). Als Referenz dienten dabei nationale Mortalitätszahlen der WHO. Als Stärken der Veröffentlichung ist auf die lange Nachbeobachtungszeit und die Generierung einer ROC-EM-Matrix (*road construction workers exposure matrix*) zur Abschätzung einer PAH-Exposition hinzuweisen, auch wenn im Falle der Larynxkarzinome keine differenzierte Analyse damit durchgeführt wurde. Allerdings erscheinen eine Fehlklassifikation der PAH-Exposition durch unspezifische Jobkategorien und ein Selektions-Bias im Sinne eines *healthy worker-Effektes* möglich. Weiterhin fehlt eine Adjustierung für Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum. Die Ergebnisse dieser Subkohorte wurden bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da die Daten der multizentrischen Gesamtkohorte von BOFFETTA et al. (2003) in die Analyse einfließen.

PURDUE et al. (2006)

Die schwedische Subkohorte (1971-1993) der multizentrischen Kohorte von BOFFETTA et al. (2003) wurde von PURDUE et al. (2006) analysiert. Ausgehend von den Tätigkeitsangaben von 329.665 männlichen Bauarbeitern wurde mit Hilfe einer JEM die Exposition gegenüber Asphalt und weiteren Gefahrstoffen für die verschiedenen Berufe abgeschätzt. Dabei lagen für 307.799 (93 %) Arbeiter auch Daten zum Rauchverhalten vor. Die Krebsinzidenzen bis 2001 wurden durch Verknüpfung mit dem schwedischen Krebsregister verfügbar. Das anschließend berechnete Relative

Risiko bezüglich des Larynxkarzinoms betrug für jemals gegenüber Asphalt exponierten Arbeitern 0,9 (95 % CI 0,3-2,4) im Vergleich zu Arbeitern, die nie Asphalt-exponiert waren. Als Stärke der Studie ist der Einsatz der JEM zu nennen, auch wenn eine nichtdifferentielle Fehlklassifikation wahrscheinlich ist, da nur Berufstitel in die Expositionseinteilung einfließen und nicht die Angaben von individuellen kompletten Berufsanamnesen. Weiterhin erfolgte eine Adjustierung für Rauchen und für den sozio-ökonomischen Status. Der Confounder Alkohol fand aber keine Beachtung. Die Ergebnisse von PURDUE et al. (2006) fließen zugunsten der Gesamtkohorten-Darstellung bei BOFFETTA et al. (2003) nicht in die Metaanalyse ein.

STÜCKER et al. (2003)

Ausgehend von der internationalen multizentrischen Kohorte von BOFFETTA et al. (2003) werteten STÜCKER et al. (2003) die Subkohorte der Asphaltarbeiter aus, die in vier großen französischen Unternehmen tätig waren. Dabei wurden alle Arbeiter eingeschlossen, die ab 1979 ihre Tätigkeit aufnahmen und mindestens 6 Monate in den Unternehmen beschäftigt waren. Die Mortalität wurde bis 1996 erhoben, so dass eine maximale Nachbeobachtungszeit von 17 Jahren erreicht werden konnte. Bei der Mortalität aufgrund von Larynxkarzinomen ergab sich eine SMR von 1,0 (95 % CI 0,27-2,55) bei Arbeitern, die jemals gegenüber Asphalt exponiert waren. Als Referenz dienten nationale Mortalitätszahlen. Bei einer anschließenden Poisson-Regression mit Adjustierung für Alter und Untersuchungszeitraum wurde das Relative Risiko für exponierte Arbeiter im Vergleich mit nichtexponierten Arbeitern ermittelt (RR=1,94 [95 % CI 0,43-8,65]). Bei einer zusätzlichen Adjustierung für die Dauer der Exposition ergab sich ein relatives Risiko von 2,49 (95 % CI 0,52--11,89). Eine Stärke der veröffentlichten Studie liegt in dem geringen Anteil an fehlenden Daten zur Exposition oder zum Outcome. Allerdings beeinträchtigen Fehlklassifikationen bei der Expositionseinteilung die Aussagekraft der Ergebnisse. So konnten für die Poisson-Regression beispielsweise ca. 26 % der Arbeiter weder der exponierten noch der nicht-exponierten Gruppe zugeordnet werden. Weiterhin lag möglicherweise ein *healthy worker-Effekt* vor, da die Gesamtmortalität der Kohorte geringer war als die der generellen Bevölkerung. Schließlich fehlt eine Adjustierung für weitere wichtige Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum. Die Ergebnisse dieser Studie wurden für die Metaanalyse nicht berücksichtigt, da bei BOFFETTA et al. (2003) die Auswertung der multizentrischen Gesamtkohorte vorgenommen wurde.

BEHRENS et al. (2007)

BEHRENS et al. (2007) untersuchten die westdeutsche Subkohorte der von BOFFETTA et al. (2003) publizierten multizentrischen Kohorte. Dabei wurden 138 Unternehmen mit insgesamt 7.919 männlichen Arbeitern eingeschlossen, die aufgrund ihrer Tätigkeit in potentiell teerexponiert (n=832), gegenüber teerfreiem Bitumen exponiert (n=2.535), nicht exponiert (n=2.737) und in Personen mit „unbekannter Exposition“ (n=1.873) eingeteilt wurden. Die Mortalität wurde bis zum 31.12.1998 erhoben, wobei insgesamt 8 Sterbefälle aufgrund eines Larynxkarzinoms berichtet wurden. Damit konnte für die Gesamtkohorte eine SMR von 3,32 (95 % CI 1,66-6,63) ermittelt werden. Als Referenz dienten die Mortalitätszahlen von Westdeutschland. Für die Arbeiter mit „potentieller Teerexposition“ ergab sich eine SMR von 2,61 (95 % CI 0,37-18,50). Als Stärken der Studie sind das geringe *loss to follow-up* und auf die relativ genaue Abschätzung einer Teer-Exposition zu nennen. Limitierend ist auf die geringe Größe der Kohorte hinzuweisen. Aufgrund der fehlenden Adjustierung für potentielle Confounder erscheint eine Verzerrung der Effekt-

schätzer wahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Subkohorte wurden bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da die Daten der multizentrischen Gesamtkohorte von BOFFETTA et al. (2003) in die Analyse einfließen.

BEHRENS et al. (2009)

Die Publikation von BEHRENS et al. (2009) stellt ein Update der Publikation von BEHRENS et al. (2007) dar. Dabei wurden die 7.919 Arbeiter, die in großen westdeutschen Straßenbauunternehmen tätig waren, für weitere 6 Jahre nachbeobachtet. Die Mortalitätszahlen lagen also bis zum 31.12.2004 vor. Die Anzahl der Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen erhöhte sich in der Gesamtkohorte auf $n=14$, die errechnete SMR betrug 3,74 (95 % CI 2,21-6,31). Für die Arbeiter mit „potentieller Teerexposition“ ergab sich eine SMR von 1,75 (95 % CI 0,25-12,44). Auch bei dieser Studie fehlte die Berücksichtigung relevanter Confounder sowie anderer beruflicher Schadstoffe. Weiterhin sind trotz Beachtung der Berufsbezeichnungen, Berufsbeschreibungen und Arbeitsprozesse Fehlklassifikationen der Exposition durch die ungenügende Dokumentation in den Unternehmen möglich. Die Ergebnisse dieser Subkohorte wurden bei der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da die Probanden in die multizentrische Gesamtkohorte von BOFFETTA et al. (2003) eingingen.

BOUCHARDY et al. (2002)

Diese Kohortenstudie aus der Schweiz bezog Daten von 5 schweizerischen Krebsregistern ein, denen auch Informationen über die Berufe der Krebspatienten vorlagen. Es wurden von 1980 bis 1993 insgesamt 58.134 inzidente Karzinome bei Männern untersucht, die älter als 25 Jahre waren. Davon waren insgesamt 842 inzidente Larynxkarzinome. In der berufsgruppenspezifischen Auswertung (ASCR-Codes) zeigte sich bei Gießerei-Arbeitern eine OR von 0,9 (95 % CI 0,4-2,1) in Bezug auf inzidente Larynxkarzinome. Trotz der umfangreichen Analyse der Registerdaten und der Adjustierung für Alter, Register, Wohnort und Nationalität erscheint eine Verzerrung der Ergebnisse durch die fehlende Berücksichtigung relevanter Confounder wie Rauchen und Alkoholkonsum möglich. Auch der Vergleich jeweils eines Berufs mit allen anderen Berufen (die teilweise ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Larynxkarzinome haben könnten) stellt einen Schwachpunkt der Studie dar.

CAMMARANO et al. (1984)

CAMMARANO et al. (1984) untersuchten die Karzinom-Mortalität bei Arbeitern in einem Wärmekraftwerk in Italien. Die Beschäftigten waren einer PAH-Exposition durch die Verbrennung von PAH-haltigem Erdöl und PAH-haltiger Flugasche ausgesetzt. Ferner bestand in dem Betrieb eine Asbeststaubexposition durch Verwendung von Asbest als Isolierungsmaterial. In die Kohorte wurden 270 männliche Arbeiter eingeschlossen, die zwischen 1960 und 1969 mindestens 6 Monate beschäftigt waren. Die Mortalitätszahlen wurden aus Betriebs- und Gemeindeunterlagen bis 1980 erhoben. Es gab insgesamt 15 Sterbefälle aufgrund maligner Erkrankungen und 2 Sterbefälle durch Larynxkarzinome. Die berechnete SMR betrug 7,4 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Bei Betrachtung der Arbeiter, die länger als 10 Jahre exponiert waren, ergab sich eine SMR von 5,6 (ohne 95 % CI). Als Stärke der Studie ist auf den Vergleich der Fälle mit zwei verschiedenen Referenzgruppen hinzuweisen (Lombardy Krebsregister und Turbigo Gemeinde, wo die meisten Arbeiter wohnten). Allerdings war die Fallzahl in der Kohorte ziemlich gering, es fehlte die Beachtung relevanter Confounder und es gab einen potentiellen *healthy*

worker-Effekt, da die SMR für nichtmaligne Erkrankungen extrem niedrig war. Somit muss in der Tendenz eher von einer Unterschätzung der berechneten Risiken ausgegangen werden. Die Ergebnisse wurden in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da bei einer neueren Publikation die Kohorte länger nachbeobachtet wurde (CAMMARANO et al., 1986).

CAMMARANO et al. (1986)

Diese Publikation stellt ein Update der Kohorte von CAMMARANO et al. (1984) dar, bei der Arbeiter eines italienischen Wärmekraftwerks hinsichtlich ihrer Mortalität untersucht wurden. Die Follow-up-Zeit wurde um 5 Jahre, also bis zum 31.12.1985 erweitert. Insgesamt wurden 2 Larynxkarzinom-Sterbefälle gefunden, es kam also kein neuer Fall in der längeren Nachbeobachtungszeit hinzu. Bei Arbeitern, die länger als 10 Jahre exponiert waren, wurde ein Fall beobachtet, während basierend auf der Referenzgruppe 0,32 erwartet wurden. Dies ergab eine SMR von 3,1 (ohne Angabe des Konfidenzintervalls). Als Stärke der kleinen Kohortenstudie ist der lange Beobachtungszeitraum anzusehen. Allerdings erscheint eine Verzerrung der Studienergebnisse durch die fehlende Berücksichtigung relevanter Confounder wahrscheinlich. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass wahrscheinlich ein Confounding durch eine berufliche Asbeststaubexposition besteht (siehe Beschreibung der Studie von CAMMARANO et al., 1984).

CAUVIN et al. (1990)

CAUVIN et al. (1990) untersuchten mit einer Fallkontrollstudie den Einfluss der beruflichen Exposition auf maligne Erkrankungen des Kopfes und Halses. Als Fälle dienten insgesamt 2.471 männliche Patienten eines Krankenhauses in Paris, von denen 246 ein Karzinom an der Glottis und 219 an der Supraglottis aufwiesen. 147 gesunde Personen oder Personen mit anderen malignen Erkrankungen, für die keine beruflichen Ursachen bekannt sind, wurden als Kontrollgruppe rekrutiert. In einem Interview wurden u. a. die Berufsanamnese einschließlich verschiedener beruflicher Expositionen, das Alter sowie das Rauch- und Trinkverhalten erhoben. Da die anschließende statistische Analyse nur getrennt für Glottis und Supraglottis durchgeführt wurde und die Berechnung der rohen und adjustierten Odds Ratio nur selektiv für die bei einer univariaten Analyse signifikanten Expositionen erfolgte, wurde für das Vorliegen einer Öl-Exposition die rohe Odds Ratio für Larynxkarzinome (Glottis und Supraglottis zusammen) von uns selbst berechnet (OR=2,91 [95 % CI 1,02-8,3]). Eine Adjustierung für relevante Confounder konnte in diesem Fall nicht erfolgen, diese erfolgte lediglich für die getrennte Glottis-Supraglottis-Analyse.

CORNELL & LANDIS (1984)

Die von CORNELL & LANDIS (1984) veröffentlichte Kohortenstudie analysierte Sterbefälle aus 26 amerikanischen Gießereien, um den Zusammenhang zwischen der Exposition mit Nickel-Chrom-Legierungen und der Mortalität zu erforschen. Unter 992 Sterbefällen zwischen 1968 und 1979 waren 851 gegenüber Nickel und Chrom exponierte Arbeiter und 141 nicht-exponierte Arbeiter. Es wurden kein Sterbefall an einem Larynxkarzinom beobachtet bei 2,7 erwarteten Fällen, so dass die daraus berechnete SPMR=0 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls) war. Auf die PAH-Belastung gehen die Autoren nicht ein. Da außerdem keine relevanten Confounder berücksichtigt wurden, ist eine Verzerrung der Effekte wahrscheinlich.

CORNELL (1984)

Eine weitere Kohortenstudie von CORNELL (1984) untersuchte die Mortalität bei kaukasischen männlichen Arbeitern in der Herstellung von Edelstahl. Dazu wurden 4.487 Sterbefälle von 1973 bis 1977 aus 7 amerikanischen Unternehmen analysiert. Dabei traten bei nickelexponierten Arbeitern 8 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen auf im Vergleich zu 4 Sterbefällen bei nicht nickelexponierten Arbeitern. Da keine explizite Berücksichtigung einer PAH-Belastung erfolgte, wurde die SPMR der nicht gegenüber Nickel exponierten Arbeiter für die Metaanalyse herangezogen. Diese betrug 1,14 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Die Schwächen dieser Studie liegen vor allem in der unklaren Dauer der Exposition und in der fehlenden Adjustierung für relevante Confounder wie beispielsweise das Rauchverhalten.

DONATO et al. (2000)

In Italien wurde von DONATO et al. (2000) eine Kohorte von 1.006 männlichen Arbeitern betrachtet, die an der Herstellung von Elektrographitelektroden beteiligt waren. Eingeschlossen wurden dabei alle Arbeiter eines Unternehmens, die im Zeitraum von 1945 bis 1971 mindestens ein Jahr beschäftigt waren. Weitere Angaben zur Exposition wie Arbeitsbeschreibungen oder Berufsbezeichnungen lagen nicht vor. Die Mortalität wurde zwischen 1955 und 1996 erhoben, wobei in dem Zeitraum 4 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen beobachtet wurden. Ausgehend von nationalen Mortalitätszahlen errechnete sich eine SMR von 0,79 (95 % CI 0,21-2,02). Als Schwächen der Studie ist auf die nicht-differentielle Klassifizierung der Exposition, die kleine Kohorte aus nur einem Unternehmen und die Nichtbeachtung relevanter Confounder hinzuweisen.

GUSTAVSSON et al. (1988)

GUSTAVSSON et al. (1988) führten in Schweden eine Kohortenstudie durch, bei der alle männlichen Schornsteinfeger eingeschlossen wurden, die jemals zwischen 1918 und 1980 tätig waren. Durch Nutzung des schwedischen Gewerkschaftsregisters wurden damit fast alle Schornsteinfeger (n=5.542) berücksichtigt. Die berufliche Belastung mit PAH wurde nicht weiter quantifiziert, da Schornsteinfeger bekanntermaßen gegenüber Verbrennungsrückständen von organischen Materialien (Kohle, Koks, Öl etc.) und damit gegenüber PAH exponiert sind. Bei der Erhebung der Karzinomerkrankungen aus dem schwedischen Krebsregister von 1958 bis 1981 wurden 3 Larynxkarzinome beobachtet. Die ermittelte SMR betrug 1,52 (95 % CI 0,31-4,45). Eine Stärke der Studie stellt die relativ große Fallzahl und insbesondere die hohe Vollständigkeit der Erhebung dar. Allerdings fehlt die Berücksichtigung relevanter Confounder, so dass eine Verzerrung der Effektschätzer wahrscheinlich ist. Die Ergebnisse dieser Studie flossen nicht in die Metaanalyse nicht, da bei EVANOFF et al. (1993) eine längere Follow-up-Zeit der Schornsteinfeger-Kohorte berücksichtigt wurde.

EVANOFF et al. (1993)

Die Publikation von EVANOFF et al. (1993) stellt ein Update der Studie von GUSTAVSSON et al. (1988) dar. Dabei wurde die bestehende schwedische Schornsteinfeger-Kohorte über einen längeren Zeitraum (für die Mortalität bis 1990 und für die Inzidenz bis 1987) nachbeobachtet. Zusätzlich wurden die kumulative Exposition aus der Dauer der aktiven Beschäftigung und das Rauchverhalten basierend auf der indirekten Methode von AXELSON (1978) abgeschätzt. Es fanden sich 4 inzidente Larynxkarzinome mit einer berechneten SIR von 1,41 (95 % CI 0,38-3,62), Sterbefäl-

le wurden nicht verzeichnet. Trotz der relativ großen Kohorte konnten somit nur wenige Fälle von Larynxkarzinomen in die Auswertung einbezogen werden. Weiterhin lagen die Berufsangaben nur bis 1980 vor, so dass die Abschätzung der kumulativen Belastung durch eine Unterschätzung der Expositionsdauer einer Verzerrung unterlag.

GIOVANAZZI & D'ANDREA (1981)

Die retrospektive Kohortenstudie von GIOVANAZZI & D'ANDREA (1981) aus Italien untersuchte 494 Arbeiter aus der Aluminium-Herstellung, die ein Alter zwischen 45 und 74 Jahren aufwiesen. Dabei wurden zwei Subgruppen getrennt betrachtet: 212 Arbeiter arbeiteten an den Schmelzöfen (überwiegend mit Söderberg-Elektroden, wofür eine PAH-Exposition bekannt ist) und 282 in anderen Bereichen. Zwischen 1965 und 1979 wurden insgesamt 53 Sterbefälle beobachtet. Ein Larynxkarzinom-Sterbefall wurde unter den Arbeitern beobachtet, die an den Schmelzöfen arbeiteten. Bei einem Erwartungswert von 0,4 (basierend auf nationalen Mortalitätszahlen) ergab sich damit eine SMR von 2,5 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Da die Mortalität bei den Arbeitern aus den anderen Bereichen stets unter der erwarteten Mortalität blieb, kann ein potentieller *healthy worker*-Effekt nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin fehlt die Adjustierung für relevante Confounder wie Rauchen und Alkoholkonsum, so dass eine Verzerrung der Ergebnisse möglich erscheint. Auch die Dauer der Exposition wurde nicht spezifiziert, weshalb die Studie insgesamt als methodisch mangelhaft eingestuft wurde.

GRIMM et al. (1987)

In Deutschland untersuchten GRIMM et al. (1987) eine Kohorte von Schornsteinfegern aus dem Saarland. Eingeschlossen wurden 114 aktive und 27 pensionierte Schornsteinfeger, von denen 44 bis zum Jahre 1986 verstorben waren. Bei einem beobachteten Larynxkarzinom-Fall und einem erwarteten Wert von 0,28 konnten wir eine SMR von 3,6 ermitteln. Da bei dieser Berufsgruppe von einer PAH-Exposition auszugehen ist, erfolgte keine weitere Quantifizierung einer PAH-Belastung. Neben der zu geringen Fallzahl der Kohorte ist als Schwächen der Studie auf die fehlenden statistische Analysen und die fehlende Beachtung relevanter Confounder hinzuweisen.

HANSEN (1989)

Die Kohortenstudie von HANSEN (1989) analysierte in Dänemark den Einfluss einer Bitumen-Exposition auf das Auftreten von inzidenten Karzinomerkrankungen in einer Berufskohorte. Dazu wurden 679 Asphaltarbeiter eingeschlossen, die zwischen 1959 und 1980 jemals als Asphaltarbeiter beschäftigt waren. Eine Belastung mit PAH bei der Verarbeitung von Bitumen wurde laut Literaturangaben als eher gering eingestuft, eine weitere Quantifizierung von PAH erfolgte im Rahmen der Studie nicht. Die Inzidenzen von verschiedenen malignen Erkrankungen wurden zwischen 1959 und 1984 aus regionalen und nationalen Registern entnommen. Es wurden 3 inzidente Larynxkarzinome beobachtet mit einer berechneten SMR von 4,35 (95 % CI 0,90-12,71). Als Schwächen der Studie sind die kleine Fallzahl, die Nichtberücksichtigung früherer Berufe bzw. PAH-Belastungen bei den Kohortenteilnehmern sowie die fehlende Beachtung relevanter Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum zu nennen.

HOSHUYAMA et al. (2006)

HOSHUYAMA et al. (2006) führten eine Kohortenstudie in einem großen chinesischen Eisen- und Stahlwerk durch. Es wurden 149.877 männliche Arbeiter identifiziert, die zum Stichtag 01.01.1980 noch lebten und mindestens 6 Monate in dem Werk beschäftigt waren. Von diesen konnten 98,1 % (121.846 Männer und 25.216 Frauen) mit vollständig vorliegenden Daten in die Analyse einbezogen werden. Die Mortalitätsangaben wurden zwischen 1980 und 1993 aus dem werksinternen Register bzw. aus regionalen Registern extrahiert. Zur Abschätzung der beruflichen Belastung wurden insgesamt 1.583 unterschiedliche Stellenbezeichnungen aus den Verwaltungsunterlagen mit Hilfe einer JEM kodiert und 15 verschiedene Stoffbelastungen abgeschätzt. So waren 5.243 männliche Arbeiter bei der Herstellung von Eisen und Stahl gegenüber PAH exponiert. Ohne zusätzliche Staubbelastung (n=1.067) ergab sich eine *standardized rate ratio* (SRR) von 1,29 (95 % CI 0,42-3,91) und bei einer zusätzlichen Staubbelastung (n=3.409) eine SRR von 4,28 (95 % CI 0,25-7,249). Dabei dienten jeweils die Arbeiter ohne PAH-Belastung als Referenz. Positiv hervorzuheben ist die Kohortengröße. Trotz Adjustierung für Alter und Dauer der Beschäftigung fehlte jedoch die Beachtung weiterer relevanter Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum. Weiterhin erscheint eine Verzerrung der Studienergebnisse durch eine Fehlklassifikation der Exposition wahrscheinlich.

HOWEL et al. (2001)

HOWEL et al. (2001) führten eine Kohortenstudie mit 11.470 männlichen Arbeitern durch, die jemals zwischen 1960 und 1983 in britischen Unternehmen mit der Herstellung von Eisen und Stahl – darunter Kokerei- und Metallbeiz-Betriebe – beschäftigt waren. Die Beobachtungszeit bezüglich inzidenter Karzinomerkrankungen des oberen Luft- und Speisetraktes (*upper aerodigestive tract*, UAT) endete am 31.12.1998. In der gesamten Studienregion wurden 6.407 Neuerkrankungen des UAT (davon 38,7 % Larynxkarzinome) und in der Kohorte n=52 UAT-Tumoren (davon 52 % Larynxkarzinome) identifiziert. Bei n=27 inzidenten Larynxkarzinomen in der Kohorte ergab sich eine SIR von 1,18 (95 % CI 0,78-1,71). Trotz der großen Kohorte und der langen Follow-up-Zeit sind die Effektschätzer vermutlich verzerrt, da nicht für relevante Confounder adjustiert wurde und da die Angaben zur Dauer der Exposition nicht komplett sind. Ebenso fehlt eine Einschätzung der PAH-Belastung.

IMBERNON et al. (1995)

Eine Fallkontrollstudie aus Frankreich wurde basierend auf einer Kohorte von Elektrizitäts- und Gaswerk-Arbeitern von IMBERNON et al. (1995) durchgeführt, um den Einfluss von Asbest auf berufliche Atemwegserkrankungen zu untersuchen. Dabei wurden alle männlichen Arbeiter eingeschlossen, die zwischen 1978 und 1989 beschäftigt waren. Die Identifizierung inzidenter Karzinomerkrankungen stützte sich auf Unternehmensregister. Als Fälle wurden 116 Personen mit Larynxkarzinomen identifiziert. Zu diesen Fällen wurden jeweils 4 Kontrollpersonen gematcht. Auf der Grundlage einer JEM wurde zusätzlich die kumulative Exposition gegenüber verschiedenen Substanzen abgeschätzt. Für eine Exposition gegenüber Steinkohlenteer ergab sich eine Odds Ratio von 2,3 (95 % CI 1,3-3,8). Dabei erfolgte eine Adjustierung für den sozio-ökonomischen Status. Über das Rauch- und Trinkverhalten lagen keine Informationen vor, so dass dafür nicht korrigiert werden konnte. Weiterhin ist die Selektion der Studienteilnehmer (mit einem Ausschluss der Pensionäre) als ein Nachteil der Studie anzusehen.

JI & HEMMINKI (2005)

Um den Zusammenhang zwischen Berufen und Karzinomerkrankungen der oberen Luft- und Speisewege zu erforschen, analysierten JI & HEMMINKI (2005) die Daten des schwedischen Familienregisters und verschiedener Zensuserhebungen (1960-1990). Es wurden alle Personen in die Auswertung einbezogen, die im Berufsleben standen (1.644.958 Männer und 1.154.091 Frauen). Die Berufsangaben wurden dabei nach NYK (*nordic occupational classification*) in 53 Berufsgruppen kodiert. Die Dauer der Exposition wurde durch den Vergleich der Berufsangaben bei den verschiedenen Zensuserhebungen abgeschätzt. Die Tumordaten wurden beim schwedischen Krebsregister bis 2000 abgerufen. Bezüglich einer Erkrankung an Larynxkarzinom betrug die SIR für Männer, die als Drucker mindestens 20 Jahre gearbeitet haben, 1,84 (95 % CI 1,07-2,82) und für Schornsteinfeger 1,90 (95 % CI 0,18-5,46). Bei weiblichen Druckern wurde ausgehend von der Zensuserhebung im Jahre 1960 eine SIR von 0,60 (95 % CI 0,00-2,35) ermittelt. Die wesentlichen Stärken der Studie stellen die große Kohorte, die hohe Datenvollständigkeit sowie die Adjustierung für Alter, Zensusperiode und sozio-ökonomischen Status dar. Da aber wichtige Confounder nicht berücksichtigt werden, sind Verzerrungen der Ergebnisse als wahrscheinlich anzusehen.

KENNAWAY & KENNAWAY (1936)

Die von KENNAWAY & KENNAWAY (1936) veröffentlichte britische Studie wertete die Sterbeurkunden von Männern aus, die zwischen 1921 und 1932 an Lungen- oder Larynxkarzinom verstorben waren. Die Zahl der Sterbefälle an Larynxkarzinomen lag bei n=9472. Um den Zusammenhang zu beruflichen Expositionen zu ermitteln, wurden die Berufsgruppen aus englischen und walisischen Zensusdaten entnommen (Zensuserhebungen 1921 und 1931; 63 Berufsgruppen) und mit den Daten der Sterbeurkunden verknüpft. Die Dauer der Beschäftigung und frühere Tätigkeiten wurden dabei nicht berücksichtigt. Die Berechnung der SMR zeigte für Bediener der Kohlebeschickungsvorrichtung in der Herstellung von Stadtgas sowie Bediener der Befüllungseinrichtung in Kokereien eine SMR von 1,86; für Metallschleifer eine SMR von 1,41 und für Schornsteinfeger eine SMR von 1,92. Konfidenzintervalle wurden nicht angegeben. Obwohl die Größe der Kohorte eine wesentliche Stärke der Studie darstellt, ist eine Verzerrung der Effekte aufgrund fehlender Beachtung wichtiger Confounder wahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da von KENNAWAY & KENNAWAY (1947) ein Update dieser Kohorte vorliegt.

KENNAWAY & KENNAWAY (1947)

Die Publikation von KENNAWAY & KENNAWAY (1947) stellt ein Update der vorgenannten Studie von KENNAWAY & KENNAWAY (1936) dar. Dabei wurden die Sterbeurkunden von 1921 bis 1938 ausgewertet, der Follow-up-Zeitraum wurde also um 6 Jahre verlängert. Insgesamt traten 14.869 Larynxkarzinome auf. Die Berufsgruppen (ohne weitere Angabe der Beschäftigungsdauer und früherer Tätigkeiten) wurden wiederum aus Zensusdaten herangezogen. Folgende SMRs konnten berechnet werden: Bediener der Kohlebeschickungsvorrichtung in der Herstellung von Stadtgas sowie Bediener der Befüllungseinrichtung in Kokereien SMR=2,13; Metallschleifer SMR=1,74; Schornsteinfeger SMR=1,69 und Drucker SMR=1,14. Auch bei diesem Update werden relevante Confounder nicht berücksichtigt, so dass eine Verzerrung der Effektschätzer wahrscheinlich ist.

KVAM et al. (2005)

In der Studie von KVAM et al. (2005) wurde die Karzinominzidenz in einer norwegischen Kohorte von Druckern untersucht. Dabei wurden 10.549 männliche Drucker eingeschlossen, die jemals zwischen 1953 und 1975 Mitglied in der Gewerkschaft für Drucker, Filiale Oslo und Umgebung waren. Von 1953 bis 1998 wurde die Inzidenz hinsichtlich verschiedener Krebserkrankungen erhoben. Insgesamt traten 27 inzidente Larynxkarzinome auf mit einer berechneten SIR von 1,19 (95 % CI 0,78-1,73). Die Population aus Oslo und Umgebung diente dabei als Referenz. Die wesentlichen Vorteile der Studie stellen die Größe der Kohorte und die Berücksichtigung des Rauchverhaltens für eine Subgruppe der Kohorte dar (n=311). Die entsprechenden Daten dieser Subgruppe wurden dabei auf die Gesamtkohorte übertragen. Als Schwäche dieser Studie ist zu erwähnen, dass bei der Kohorte der Druckereiarbeiter detaillierte Angaben zur Exposition fehlen.

MAIER et al. (1992)

MAIER et al. (1992) untersuchen mit einer Krankenhaus-basierten Fallkontrollstudie den Zusammenhang zwischen Larynxkarzinom und Berufstätigkeit in Heidelberg, Deutschland. 164 männliche Patienten mit Larynxkarzinom wurden mit 656 Patienten, die kein Karzinom aufwiesen, verglichen. Die Kontrollen wurden 1:4 für Alter und Wohnort gematcht. Interviewgestützt wurden neben dem Tabak- und Alkoholkonsum das Ausmaß und die Dauer einer beruflichen Exposition gegenüber potentiell gesundheitsgefährdenden Stoffen erfasst. Das ermittelte adjustierte relative Risiko² für Exponierte gegenüber Steinkohlenteer betrug 2,67 (95 % CI 1,1-6,1) im Vergleich zu Nichtexponierten. Obwohl eine hinreichende Adjustierung für relevante Confounder, wie Rauch- und Trinkverhalten, Alter und Wohnort erfolgte, ist in der Studie von MAIER et al. (1992) eine Verzerrung der Expositionseinteilung und damit der berechneten Effekte durch die Selbstangaben als wahrscheinlich anzusehen.

MERLO et al. (2004)

MERLO et al. (2004) untersuchen eine Kohorte von Beschäftigten in der italienischen Elektrographit-Herstellung. Dabei wurden 1.291 männliche Arbeiter eingeschlossen, die zwischen 1950 und 1989 mindestens ein Jahr in dem einbezogenen Werk beschäftigt waren. Da weder qualitative noch quantitative Daten bzgl. der Expositionsdosen verfügbar waren, wurden alle Arbeiter in der Produktion als gleich exponiert hinsichtlich PAH und Silikaten angesehen. Die Karzinommortalität wurde zwischen 1950 und 1997 aus regionalen Registern erhoben. Bei 5 beobachteten Larynxkarzinomen ergab sich eine SMR von 1,32 (95 % CI 0,43-3,07). In der Studie erfolgte keine Adjustierung für Rauchen. Weiterhin erscheint eine nicht-differentielle Fehlklassifikation durch das Fehlen historischer Berufsangaben und Tätigkeitsbeschreibungen möglich. Ebenso fehlen spezifische Abschätzungen der PAH-Belastung.

MOULIN et al. (1988)

In einem Unternehmen der französischen Steinkohlenteerraffinerie untersuchten MOULIN et al. (1988) eine Kohorte von 963 männlichen Arbeitern, die zwischen 1970 und 1984 mindestens ein Jahr in dem Unternehmen beschäftigt waren. Insgesamt

² Die relativen Risiken wurden laut MAIER et al. (1992) mit logistischen Regressionsmodellen berechnet. Dies und das Studiendesign deuten auf die tatsächliche Berechnung von OR als Effektschätzer hin. Daher wurden die angegebenen Effektschätzer im Rahmen unserer Metaanalyse als OR betrachtet.

wurden in dem Zeitraum 109 Sterbefälle verzeichnet, keiner aufgrund eines Larynxkarzinoms. Zur Berechnung der SMR wurden die Mortalitätsangaben der regionalen Population als Referenz herangezogen. Für Larynxkarzinome ergab sich eine SMR von 0,00 (95 % CI 0,00-1,54), da in der Kohorte 2,4 Fälle erwartet wurden. Es fehlt in dieser Studie jedoch eine Quantifizierung der PAH-Exposition. Weiterhin wurden die Todesursachen von Hinterbliebenen erfragt, da ein Zugang zu dem nationalen Register nicht möglich war. Somit ist die Qualität der Mortalitätsdaten sehr fraglich. Schließlich wurde in der Studie keine Adjustierung für relevante Confounder vorgenommen.

MUSCAT & WYNDER (1992)

Eine Krankenhaus-basierte Fallkontrollstudie wurde von MUSCAT & WYNDER (1992) zwischen 1985 und 1990 in den USA durchgeführt, um den Einfluss von Tabak, Alkohol, Asbest und beruflichen Expositionen auf das Auftreten von Larynxkarzinomen zu untersuchen. Als Fälle wurden 194 männliche kaukasische Patienten mit histologisch bestätigten Larynxkarzinomen rekrutiert. Als Kontrollen wurden 184 Personen nach Hospital, Alter und Jahr der Befragung gematcht, die nach Einschätzung der Autoren keine Erkrankungen mit Bezug zum Tabakkonsum aufwiesen (so etwa Lymphome, Magen-Darm-Karzinome). Interviewgestützt wurden demographische Daten, das Rauch- und Trinkverhalten sowie eine detaillierte Berufsanamnese einschließlich der Exposition gegenüber Gefahrstoffen erhoben. Dabei bestand für Personen, die eine Exposition gegenüber Gummiprodukten aus der Gummiherstellung und -verarbeitung angaben, im Vergleich mit Nicht-Exponierten ein relatives Risiko³ von 6,4 (95 % CI 0,8-7,9), an einem Larynxkarzinom zu erkranken. Eine wesentliche Stärke der Studie liegt in der Berücksichtigung relevanter Confounder. Allerdings weisen das gewählte Studiendesign und die potentiell verzerrten Selbstangaben (*recall bias*) deutliche Limitationen auf.

OLSEN & JENSEN (1987)

Den Zusammenhang zwischen Beruf und dem Auftreten von Karzinomen in Dänemark untersuchten OLSEN & JENSEN (1987) im Rahmen einer Kohortenstudie. Aus dem dänischen Krebsregister wurden alle malignen Erkrankungsfälle zwischen 1970 und 1979 identifiziert und mit den Angaben aus dem zentralen Bevölkerungsregister und der Pensionskasse verknüpft. Mit Hilfe der individuellen Identifikationsnummer konnten so Angaben zum Geburtstag, zum Beruf und zum Vitalstatus erhoben werden. Insgesamt wurden in die Analyse 90.651 Karzinompatienten (54.004 Männer und 36.647 Frauen) einbezogen, 1.632 davon waren Larynxkarzinome. Bei Männern, die in der Gummi-Industrie arbeiteten, wurde eine SPIR (*standardized proportional incidence ratio*) von 1,8 (95 % CI 0,75-4,32) ermittelt und bei männlichen Druckern eine SPIR von 1,03 (95 % CI 0,54-1,99). Bei weiblichen Druckern lag die SPIR bei 1,57 (95 % CI 0,51-4,87). Als Stärke der Studie ist die Größe der Kohorte anzusehen. Da aber frühere Berufe bzw. Beschäftigungen sowie wichtige Confounder wie das Rauchen nicht berücksichtigt werden, erscheint eine Verzerrung der Effektschätzer wahrscheinlich.

PUKKALA (1995)

PUKKALA (1995) bezog in seine Kohortenstudie die gesamte finnische Population zwischen 25 und 64 Jahren ein, bei der durch die Zensuserhebung im Jahre 1970

³ Offensichtlich berechnen MUSCAT UND WYNDER (1992) in ihrer Studie tatsächlich Odds Ratios. In unserer Metaanalyse werden die von den Autoren genannten Effektschätzer daher als OR betrachtet.

auch Daten zum Beruf und zum sozialen Status vorlagen. Diese Kohorte wurde von 1971 bis 1985 nachbeobachtet und es wurden 109.000 inzidente Karzinom-erkrankungen aus dem finnischen Krebsregister identifiziert. Davon hatten 1.269 Männer und 104 Frauen ein Larynxkarzinom. Die Berufsangaben wurden nach der *nordic classification of occupation* und der *international classification of occupation* klassifiziert. Die für Sozialstatus adjustierte SIR betrug bei männlichen Gießerei-Arbeitern 1,29 (95 % CI 0,71-2,17) und bei männlichen Druckerei-Arbeitern 0,39 (95 % CI 0,05-1,39). Trotz der großen Fallzahl bestehen hohe Verzerrungsmöglichkeiten durch Selbstangaben bei den Zensusdaten, fehlende Berücksichtigung früherer Tätigkeiten sowie relevanter Confounder. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in die Metaanalyse nicht einbezogen, da bei ANDERSEN et al. (1999) bzw. beim Update von PUKKALA et al. (2009) und KJAERHEIM et al. (2010) mehrere skandinavische Länder zusammen ausgewertet wurden.

ANDERSEN et al. (1999)

Die von ANDERSEN et al. (1999) veröffentlichte Kohortenstudie umfasste ca. 10 Mio. Personen zwischen 25 und 64 Jahren aus Dänemark, Finnland, Schweden, Norwegen und Island. Dabei wurden aus den Zensusdaten von 1970 neben dem Alter der Personen auch die Angaben zum Beruf entnommen und nach ISCO 1958 in 53 Berufsgruppen (plus eine Kategorie: nicht beschäftigt) klassifiziert. Inzidente Krebsdiagnosen wurden von 1971 bis 1991 aus den Krebsregistern der Länder erhoben. Anschließend wurden die Karzinominzidenz bei Männern und Frauen getrennt in den einzelnen Berufsgruppen dargestellt und die SIRs berechnet. Für Gießerei-Arbeiter ergab sich eine SIR von 0,96 (95 % CI 0,73-1,24), wobei unter 77.288 Gießerei-Arbeitern 60 Larynxkarzinome beobachtet wurden. Für Drucker wurde eine SIR von 1,21 (95 % CI 0,95-1,52) berechnet und für Schornsteinfeger eine SIR von 1,17 (95 % CI 0,47-2,41). Diese große und umfangreiche Studie ermöglichte die Auswertung vieler Berufsgruppen mit ausreichender Power. Allerdings wurden in der Analyse frühere bzw. weitere Beschäftigungen sowie relevante Confounder nicht beachtet, insgesamt erscheint eine Verzerrung der Effektschätzer in dieser Studie als wahrscheinlich. Die Ergebnisse wurden in der Metaanalyse nicht berücksichtigt, da von PUKKALA et al. (2009) und KJAERHEIM et al. (2010) von dieser Kohorte ein längerer Follow-up-Zeitraum untersucht wurde.

PUKKALA et al. (2009)

PUKKALA et al. (2009) publizierten ein Update der vorgenannten Studie von ANDERSEN et al. (1999). Durch die Einbeziehung neuerer Zensusdaten (bis 1990) umfasste die Kohorte ca. 14,9 Mio. Personen mit einem Alter zwischen 30 und 64 Jahren. Dabei wurde stets nur die Berufsangabe aus dem ersten Zensus kodiert und in der Analyse berücksichtigt. Aus den nationalen Krebsregistern wurden die inzidenten Karzinom-erkrankungen bis 2005 erhoben, so dass eine maximale Follow-up-Zeit von 45 Jahren erreicht werden konnte. In dieser Zeit wurden bei den Männern 18.488 Larynxkarzinome detektiert. Ermittelt wurden eine SIR bei Gießerei-Arbeitern von 1,29 (95 % CI 1,17-1,43) und eine SIR bei Druckern von 1,21 (95 % CI 1,04-1,41). Bei den Frauen traten im Beobachtungszeitraum 2.678 Larynxkarzinome auf. Frauen in Gießereien wiesen dabei eine SIR von 1,42 (95 % CI 0,17-5,14) und Frauen in Druckereien eine SIR von 2,09 (95 % CI 1,14-3,51) auf. Die Vorteile der Studie liegen im Wesentlichen in der sehr großen Kohorte mit einer hohen Vollständigkeit der Daten bezüglich des Vitalstatus sowie die Erhebung von Confoundern wie Rauchen und Alkoholkonsum (auch wenn diese in die Berechnung der SIRs nicht mit

einfließen). Nachteile liegen vor allem in der fehlenden Beachtung der Expositionsdauer und Expositionsdosis sowie in einer Fehlklassifikation der Berufstätigkeit aufgrund von Berufen bzw. Tätigkeiten, die vor oder nach der Zensuserhebung ausgeübt wurden.

KJAERHEIM et al. (2010)

Die Forschergruppe von KJAERHEIM et al. (2010) publizierte dieselben Ergebnisse wie PUKKALA et al. (2009) basierend auf der gleichen Datengrundlage. Allerdings fokussierten KJAERHEIM et al. (2010) auf die Darstellung von 10 Karzinom-erkrankungen und deren berufliche Risiken. Diese Ergebnisse wurden somit nicht in die Metaanalyse aufgenommen.

PUNTONI et al. (2004)

PUNTONI et al. (2004) untersuchten das Karzinomrisiko bei Hafenarbeitern mit Rußexposition. Dafür wurden 2.101 Hafenarbeiter aus Genua, Italien in die Kohorte eingeschlossen, die jemals zwischen 1933 und 1980 beschäftigt waren. Basierend auf den historischen Tätigkeitsangaben aus den Verwaltungsunterlagen erfolgte dabei eine Einteilung der Rußexposition in niedrig, mittel und hoch. Anschließend wurden von 1986 bis 1996 alle inzidenten Karzinome aus dem regionalen Krebsregister identifiziert. Dabei wurden insgesamt 208 inzidente Krebserkrankungen ermittelt, 14 davon waren Larynxkarzinome. Die errechnete SIR betrug 1,54 (95 % CI 0,84-2,58). Als Referenz dienten die Inzidenzraten der allgemeinen Bevölkerung von Genua. Bei der stratifizierten Analyse hinsichtlich der Expositionsdosis wurde bei Hafenarbeitern mit hoher Rußexposition eine SIR von 1,53 (95 % CI 0,42-3,93) ermittelt. Ein wesentlicher Nachteil der Studie stellt die fehlende Berücksichtigung relevanter Confounder wie Rauchen und Alkoholkonsum dar.

RUSSI et al. (1997)

RUSSI et al. (1997) gingen der Frage nach, ob eine Exposition mit Kühlschmierstoffen mit einem Risiko für Larynxkarzinome assoziiert ist. Dafür erfolgte eine Verlinkung zwischen dem Krebsregister und dem Amt für Statistik von Connecticut, wobei für die Jahre 1984 bis 1991 alle Sterbeurkunden von Personen, die mindestens 50 Jahre alt waren, extrahiert wurden. Als Fälle dienten Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen (n bei Männern = 941). Weiterhin wurden 803 Männer mit Mundhöhlenkrebs bzw. eine Zufallstichprobe (n=3.764) über alle Sterbeurkunden hinweg als Kontrollgruppe herangezogen. Ausgehend von den Berufsangaben aus den Registern erfolgte durch Experten eine Einteilung der Kühlschmierstoff-Exposition (keine Exposition, niedrige Exposition und hohe Exposition). Wurde für die anschließende statistische Auswertung die Kontrollgruppe der Personen mit Mundhöhlenkrebs verwendet, ergab sich eine Odds Ratio von 1,48 (95 % CI 1,01-2,16) bei einer hohen Exposition mit Kühlschmierstoffen, wobei für Alter, Todesjahr und Herkunft adjustiert wurde. Bei der Verwendung der bevölkerungsbasierten Kontrollgruppe wurde dagegen eine OR von 1,05 (95 % CI 0,81-1,35) ermittelt. Bei dieser Studie besteht die Gefahr einer Missklassifikation hinsichtlich der Exposition, einer Verzerrung der Effektschätzer aufgrund der fehlenden Berücksichtigung wichtiger Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum und einer Verzerrung der Effektschätzer aufgrund der Wahl der Kontrollgruppe.

SELDEN et al. (1997)

Bei der von SELDEN et al. (1997) veröffentlichten schwedischen Kohorte von Aluminiumgießereien wurden 6.454 männliche Arbeiter analysiert, die vor 1993 mindestens einen Monat angestellt waren. Eine Messung der Exposition erfolgte nicht. Lediglich die Dauer der Exposition konnte aus den Betriebsunterlagen entnommen werden. Die Kohorte wurde verlinkt mit dem nationalen Krebsregister, um zwischen 1958 und 1992 alle inzidenten Karzinomfälle der Kohorte zu identifizieren. In dem genannten Zeitraum wurden 3 Larynxkarzinome detektiert, verbunden mit einer berechneten SIR von 0,81 (95 % CI 0,17-2,37). In dieser Studie fehlt eine Adjustierung für relevante Confounder, so dass eine Verzerrung der Effektschätzer wahrscheinlich ist. Weiterhin wird der Einschluss der sehr kurzen Expositionszeit (1 Monat) als methodische Schwäche gewertet.

SHANGINA et al. (2006)

SHANGINA et al. (2006) untersuchten mit einer Krankenhaus-basierten Fallkontrollstudie in Osteuropa das berufsbezogene Risiko an Larynx- oder Hypopharynxkarzinom zu erkranken. Zwischen 1999 und 2002 wurden in vier Studienzentren (Polen, Rumänien, Russland und Slowakei) alle männlichen Personen zwischen 15-79 Jahren mit einem histologisch bestätigten Larynx- oder Hypopharynxkarzinom als Fall definiert. Es wurden 316 inzidente Larynxkarzinome eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten 728 männliche Patienten mit anderen Erkrankungen, die nicht mit Rauchen oder Alkoholkonsum assoziiert waren. Diese wurden nach Alter zu den Fällen gematcht. Interviewgestützt wurden detaillierte Informationen zu sozioökonomischen und demographischen Variablen, zum Rauch- und Trinkverhalten sowie Angaben zur kompletten Berufsanamnese einschließlich der Exposition gegenüber Gefahrstoffen erhoben. Mit diesen Angaben konnten für die statistische Auswertung Einteilungen in Expositionsdauer (Jahre), effektiv exponierte (den zeitlichen Anteil exponierter Tätigkeiten berücksichtigende) Dauer (Stunden) und kumulative Exposition (mg/m^3 -Stunden) erfolgen. Für eine Exposition mit Heizkoks wurde eine Odds Ratio von 1,72 (95 % CI 0,63-4,70) ermittelt im Vergleich zu Nicht-Exponierten. Bei einer Exposition mit Kühlschmierstoffen lag die OR bei 1,42 (95 % CI 0,92-2,20). Als Stärke der multizentrischen Studie ist ihre Größe anzusehen. Wesentliche Limitationen liegen in dem gewählten Studiendesign einer Krankenhaus-basierten Fallkontrollstudie sowie in der Durchführung nicht-verblindeter Interviews.

SHERSON et al. (1991)

In Dänemark wurden alle männlichen Gießerei-Arbeiter in eine Kohorte eingeschlossen (SHERSON et al., 1991), die zwischen 1967 und 1969 bzw. 1972 und 1974 bereits Teilnehmer anderer Studien waren. Somit lagen detaillierte Angaben von 6.144 Gießerei-Arbeitern zu ihrer Arbeitshistorie vor. Eine Differenzierung für eine spezifische PAH-Exposition erfolgte nicht. Alle inzidenten Karzinomkrankungen zwischen 1943 und 1977 wurden dem Krebsregister entnommen. Insgesamt wurden 647 Tumore identifiziert, davon waren 16 inzidente Larynxkarzinome. Die für Larynxkarzinom berechnete SIR betrug bei den Gießerei-Arbeitern 1,44 (95 % CI 0,82-2,34). Vorteile der Studie liegen in der relativ großen Kohorte und in einer Analyse der Nichtteilnehmer. Da aber keine Adjustierung für wichtige Confounder wie das Rauchverhalten erfolgte, ist insgesamt eine Verzerrung der Effektschätzer wahrscheinlich.

SIM et al. (2009)

SIM et al. (2009) publizierten eine Studie, bei der die Mortalität und Inzidenz von Karzinomerkrankungen bei Arbeitern in der Aluminiumherstellung mit Elektrographitelektroden sowie der Herstellung von Elektrographitelektroden untersucht wurde. In die Kohorte wurden 4.396 männliche Arbeiter eingeschlossen, die seit 1983 mindestens 3 Monate in zwei australischen Aluminium-herstellenden Betrieben tätig waren. Für eine bessere Einteilung der Exposition erfolgte die Kategorisierung der Tätigkeitsfelder in Büroarbeiter, Wartungs- bzw. Instandsetzungsarbeiter sowie Arbeiter in der Produktion. Weiterhin wurde die Dauer der Exposition – heißt die Dauer der Beschäftigung in den jeweiligen Tätigkeitsfeldern – in die Analyse einbezogen. Informationen zu den Mortalitäts- und Inzidenzzahlen verschiedener Karzinomerkrankungen bis zum Jahr 2002 wurden durch eine Datenverknüpfung mit den australischen Gesundheits- und Krebsregistern bezogen. Für Arbeiter in der Produktion (n=2.868) ergab sich eine SIR von 1,18 (95 % CI 0,38-3,65), basierend auf 3 beobachteten Larynxkarzinomfällen. Eine anschließende Trend-Analyse zeigte eine IRR (*incidence rate ratio*) für die Dauer der Beschäftigung als männlicher Gießerei-Arbeiter (unabhängig vom Tätigkeitsfeld) von 1,0 (95 % CI 0,6-1,7). Ein wesentlicher Nachteil dieser Kohortenstudie liegt in den verschiedenen Datenquellen (Interviews, Daten von Gesundheitssurveys und Betriebsunterlagen), mit denen Angaben zur Tätigkeitsdauer und dem Rauchstatus bei den einzelnen Kohorten-Teilnehmern erhoben wurden. Somit ist von einer potentiellen Fehlklassifikation der Exposition auszugehen. Weiterhin fehlt die Berücksichtigung relevanter Confounder.

SITAS et al. (1989)

In Südafrika wurde eine Kohortenstudie bei männlichen Eisen-Gießereiarbeitern durchgeführt (SITAS et al., 1989). Dabei wurde bei 578 Todesfällen zwischen 1961 und 1983 die Todesursache ermittelt und anschließend die PMR (*proportional mortality ratio*) berechnet. Bei unter 20- bis 64-jährigen Arbeitern wurden 2 Larynxkarzinome beobachtet. Damit ergab sich für diese Erkrankung eine PMR von 1,64 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Die Limitationen dieser Studie liegen zum einen in der kleinen Kohorte. Weiterhin waren Informationen über das Tätigkeitsfeld nur für ca. 72 % der Kohortenmitglieder verfügbar, so dass die durchgeführten Analysen potentiell verzerrt sind. Auch fehlt die Beachtung wichtiger Confounder wie Rauchen und Alkoholkonsum.

SOLIONOVA & SMULEVICH (1993)

Die Mortalität und Inzidenz maligner Tumore in einer Kohorte von Arbeitern in der Gummi-Industrie wurde durch SOLIONOVA & SMULEVICH (1993) untersucht. In die Kohorte wurden 3.670 Männer und 2.492 Frauen eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.1979 und 31.12.1983 für mindestens 10 Jahre in einer großen Gummi-herstellenden Fabrik in Moskau tätig waren. Basierend auf Betriebsunterlagen erfolgte eine Einteilung der Tätigkeitsfelder in Produktion und Nichtproduktion. Der Follow-up-Zeitraum reichte bis zum 31.12.1988, wobei die Outcome-Daten aus zentralen und regionalen Registern entnommen wurden. Bei inzidenten Larynxkarzinomen ergab sich für männliche Arbeiter in der Produktion eine SIR von 1,21 und bei den weiblichen Arbeitern in der Produktion eine SIR von 15,4 (jeweils ohne Angabe des Konfidenzintervalls). Ein Sterbefall aufgrund eines Larynxkarzinoms wurde nicht beobachtet. Wesentliche Vorteile der Studie liegen in der langen Nachbeobachtungszeit bzw. in der langen Expositionsdauer sowie in der Validierung der Registerdaten durch Interviews und Nachfragen bei den Krankenhäusern. Allerdings

liegen Angaben zum Rauch- und Trinkverhalten nur für die weiblichen Arbeiter vor, und diese Angaben wurden bei den Analysen auch nicht zur Adjustierung verwendet. Insgesamt ist eine Verzerrung der Effektschätzer damit wahrscheinlich.

SORAHAN & COOKE (1989)

SORAHAN & COOKE (1989) analysierten eine historische Kohorte von 10.491 männlichen Arbeitern aus 10 britischen Stahl-Gießereien, die zwischen 1946 und 1965 für mindestens ein Jahr beschäftigt waren. Beschäftigte im Management und Büroarbeiter wurden ausgeschlossen. Auf der Grundlage einer detaillierten Tätigkeitsbeschreibung innerhalb der Betriebe erfolgte die Einteilung in 25 verschiedene Kategorien. Quantitative Daten über eine PAH-Belastung lagen nicht vor. Ausgehend von zentralen Registern wurden die Mortalitätszahlen für verschiedene maligne Tumore von 1946 bis 1985 erhoben. Als Referenz dienten die Mortalitätszahlen der allgemeinen Bevölkerung von England und Wales. Bei 8 beobachteten Sterbefällen aufgrund eines Larynxkarzinoms in der Gesamtkohorte wurde eine SMR von 1,16 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls) ermittelt. Als Stärke der Studie ist auf ihre Größe hinzuweisen. Allerdings ist aufgrund der fehlenden Berücksichtigung potentieller Confounder eine Verzerrung der Effektschätzer wahrscheinlich. Die Ergebnisse dieser Studie wurden nicht für die Metaanalyse verwendet, da in der Publikation von SORAHAN et al. (1994) diese Kohorte über einen längeren Follow-up-Zeitraum analysiert wurde.

SORAHAN et al. (1994)

Die Publikation von SORAHAN et al. (1994) stellt ein Update der Studie von SORAHAN & COOKE (1989) dar. Dabei wurden die männlichen Arbeiter (n=10.438) aus 10 britischen Stahl-Gießereien im Vergleich zur Vorpublikation fünf Jahre länger, also bis zum 31.12.1990, nachbeobachtet. In diesem Zeitraum wurden 12 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen beobachtet, so dass eine SMR von 1,33 (95 % CI 0,69-2,32) berichtet wurde. Auch bei dieser Studie fehlt die Berücksichtigung wichtiger Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum, so dass insgesamt eine Verzerrung der dargestellten Effektschätzer wahrscheinlich ist.

SORAHAN et al. (2001)

Bei der britischen Kohortenstudie von SORAHAN et al. (2001) wurde die Mortalität bei Arbeitern untersucht, die in Ruß-herstellenden Betrieben arbeiteten. Dazu wurden aus fünf Betrieben insgesamt 1.147 männliche Arbeiter im Zeitraum zwischen 1951 und 1996 einbezogen, die ihre Beschäftigung vor 1975 aufgenommen hatten und mindestens ein Jahr beschäftigt waren. Bis 1996 wurden für Larynxkarzinome 2 Sterbefälle vermerkt, mit einer berechneten SMR von 2,18 (95 % CI 0,26-7,86). Für weitergehende Betrachtungen hinsichtlich des Auftretens von Lungenkarzinomen wurden die Berufsbezeichnungen aus den Verwaltungsunterlagen in 12 Kategorien eingeteilt, und mit Hilfe einer JEM wurde die kumulative Exposition gegenüber Stäuben bzw. Ruß geschätzt. Diese Abschätzungen sind allerdings sehr ungenau, da für die Kohorte nur unvollständige Daten zu historischen Tätigkeiten und Expositionsangaben vorlagen. Weiterhin stellt die fehlende Berücksichtigung relevanter Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum eine methodische Schwäche der Studie dar.

STERN et al. (2000)

Von STERN et al. (2000) wurden aus amerikanischen Gewerkschaftsunterlagen 11.144 männliche Dachdecker und Abdichter identifiziert, die zwischen 1950 und 1996 verstorben waren. Bei diesen Berufsgruppen wurde von einer Exposition gegenüber Asphalt und/oder Steinkohleteerpech und damit gegenüber PAH ausgegangen. Die Angaben zum Alter, Geschlecht, zur Berufsbezeichnung und zur Todesursache konnten aus den Gewerkschaftsunterlagen entnommen werden. Basierend auf den Mortalitätszahlen wurden anschließend die altersadjustierten PMRs (*proportional mortality ratios*) ermittelt. Dabei diente die amerikanische Bevölkerung als Referenz. Bei 46 beobachteten Fällen wurde für Larynxkarzinome eine PMR von 1,45 (95 % CI 1,06-1,93) errechnet. Eine Stärke der Studie liegt in ihrer Größe. Allerdings sind Verzerrungen der Effektschätzer wahrscheinlich, da bei den retrospektiven Angaben aus den Gewerkschaftsunterlagen sowohl die früheren Tätigkeiten als auch Angaben zur Höhe und Dauer der Exposition fehlen. Weiterhin wurden wichtige Confounder (Rauchverhalten, Alkoholkonsum) und die Exposition mit weiteren Gefahrstoffen nicht berücksichtigt.

SWAEN & SLANGEN (1997)

In den Niederlanden wurde von SWAEN & SLANGEN (1997) eine retrospektive Mortalitätsstudie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen beruflichen Expositionen und Krebserkrankungen aufzudecken. Die Kohorte bestand aus Dachdeckern (n=866) und Arbeitern in Teerschwelereien (n=907) eines großen niederländischen Unternehmens, die mindestens 6 Monate zwischen 1947 und 1980 dort beschäftigt waren. Die Mortalität wurde bis zum Januar 1988 aus regionalen Registern erhoben. Bei einem beobachteten Sterbefall aufgrund eines Larynxkarzinoms ergab sich für die Kohorte eine SMR von 0,59 (95 % CI 0,08-3,29). Lediglich für etwa 40 % der Arbeiter war eine Berufshistorie verfügbar. Weiterhin ist ein *healthy worker-Effekt* anzunehmen, da die Gesamtmortalität unter der Mortalität der nationalen Referenzgruppe liegt. Schließlich kommt es durch die Nichtbeachtung wichtiger Confounder zu einer potentiellen Verzerrung der dargestellten Ergebnisse.

SWAEN et al. (1991)

Um das Krebsrisiko bei der Herstellung von Koks zu untersuchen, führten SWAEN et al. (1991) eine Kohortenstudie durch. Dabei wurden insgesamt 11.399 männliche Arbeiter aus niederländischen Kokereien eingeschlossen, die mindestens sechs Monate zwischen 1945 und 1969 beschäftigt waren. Diese wurden aufgrund der beruflichen Tätigkeitsbeschreibungen, die durch Verwaltungsunterlagen verfügbar waren, in Arbeiter am Koksofen (n=5.659) und in Nicht-Exponierte (n=5.740) eingeteilt. Die Todesursachen wurden bis 1984 aus regionalen Registern entnommen. Im Vergleich zur allgemeinen niederländischen Bevölkerung wiesen die Arbeiter am Koksofen eine erhöhte Gesamtmortalität auf. Bei Larynxkarzinom ergab sich eine SMR von 3,29 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls) bei 4 beobachteten Sterbefällen aufgrund eines Larynxkarzinoms. In der Gruppe der Nicht-Exponierten lag dagegen für das Larynxkarzinom lediglich eine SMR von 0,36 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls) vor. Die Vorteile der Studie liegen in der Kohortengröße und der Vollständigkeit der Daten. Da allerdings die Expositionsdauer für den Einschluss in die Kohorte ziemlich gering war (6 Monate) und bei der statistischen Auswertung nicht für relevante Confounder kontrolliert wurde, ist insgesamt eine Verzerrung der Ergebnisse als wahrscheinlich anzusehen.

SZESZENIA-DABROWSKA et al. (1991)

Die Publikation von SZESZENIA-DABROWSKA et al. (1991) bezieht sich auf eine Kohorte in der Gummi-Industrie. Eingeschlossen wurden dabei 6.978 männliche Arbeiter, die mindestens drei Monate zwischen 1945 und 1973 in einem polnischen Gummi-herstellenden Betrieb tätig waren. Aus Betriebsunterlagen konnten zusätzlich zur Dauer der Beschäftigung auch spezifische Tätigkeitsbeschreibungen entnommen werden. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum 31.12.1985. Bei Auswertung der Gesamtkohorte ergab sich hinsichtlich der Mortalität bei Larynxkarzinomen (n=13) eine SMR von 1,77 (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Für eine unmittelbar in der Gummi-Produktion tätige Subgruppe wurde bei 7 beobachteten Sterbefällen aufgrund eines Larynxkarzinoms eine SMR von 1,56 berechnet (ohne Angabe eines Konfidenzintervalls). Als Stärken der Studie sind die lange Nachbeobachtungszeit und die Einteilung der Kohorte in Gruppen mit verschiedenen Expositions-dosiswerten anzusehen. Schwächen der Studie liegen in dem gewählten Einschluss-kriterium für die Kohorte (Mindestbeschäftigung nur 3 Monate) und in der fehlenden Berücksichtigung wichtiger Confounder.

TOLA et al. (1988)

Die finnische Kohortenstudie von TOLA et al. (1988) untersuchte die Inzidenz maligner Erkrankungen bei Arbeitern aus der Metallverarbeitung und Werften. In die Kohorte wurden insgesamt 12.693 männliche Arbeiter, vor allem Maschinisten, Schweißer, Walzer und Installateure eingeschlossen, die zwischen 1945-1960 mindestens ein Jahr in dem Beruf tätig waren. Aus dem nationalen Krebsregister wurden die Erkrankungsfälle bis zum 31.12.1981 erhoben. Bei den Maschinisten der spanenden und nicht spanenden Metallverarbeitung wurde eine SIR von 0,63 (95 % CI 0,21-1,48) ermittelt. Vorteile der Studie liegen in der vollständigen Nachbeobachtung fast aller Kohortenteilnehmer (99,7 %) und in der Datenqualität hinsichtlich der Expositionsabschätzung (durch Betriebsunterlagen und Interviews). Weiterhin wurde mittels Fragebogen für eine Subgruppe der Raucherstatus erhoben. Als Schwächen der Studie ist auf die unvollständige Erhebung der Karzinominzidenz hinzuweisen, da das finnische Krebsregister erst über Daten ab 1953 verfügt, die Follow-up-Zeit für die Kohorte aber bereits im Jahr 1945 startete. Zusätzlich machen die Ergebnisse einen *healthy-worker*-Effekt wahrscheinlich.

VEYS (2004)

VEYS et al. (2004) führten eine Kohortenstudie in Großbritannien durch. Dabei wurden 6.454 Arbeiter aus der Gummi-Industrie untersucht, die zwischen 1946-1960 für mindestens ein Jahr in einem Gummi-herstellenden Betrieb beschäftigt waren. Aus den Verwaltungsunterlagen wurden das Alter und die Berufsbezeichnungen entnommen. Die Nachbeobachtung der Kohorte erfolgte bis Dezember 1985, wobei die Todesursachen in verschiedenen Datenbanken (Betriebsunterlagen, Register etc.) recherchiert wurden. Es wurden 10 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen beobachtet. Die statistische Auswertung ergab für Larynxkarzinome eine SMR von 1,56 (95 % CI 0,75-2,87), wenn nationale Mortalitätsraten als Referenz herangezogen wurden. Stärken der Studie liegen in der langen Follow-up-Zeit und in der hohen Vollständigkeit der Daten. Schwächen bestehen in der fehlenden Berücksichtigung früherer Berufe/Beschäftigungen und wichtiger Confounder.

WALDRON (1975)

Die von WALDRON (1975) veröffentlichte Studie bezieht 288 Fälle von Skrotalkarzinom in Birmingham, Großbritannien im Diagnosezeitraum von 1936 bis 1971 ein. Von diesen männlichen Patienten bekamen 42 ein Folgekarzinom im Zeitraum von 1936-1972. Die Berufe und beruflichen Expositionen (Öl, Teer etc.) wurden aus dem regionalen Krebsregister entnommen bzw. abgeschätzt. Bei Werkzeugmachern und anderen Beschäftigten mit einer Exposition gegenüber Mineralöldämpfen wurden 2 Larynxkarzinome als Folgeerkrankung beobachtet, gegenüber 0,13 erwarteten. Dabei fehlen in der Publikation die Angabe der Referenzgruppe sowie die Berechnung der SMR. Eine selbst durchgeführte Kalkulation ergab eine SMR von 15,38. Als erhebliche Einschränkung der Studie ist darauf hinzuweisen, dass sich die Risiken auf eine Klientel von Krebspatienten beziehen; es ist davon auszugehen, dass das Risiko für einen Zweitumor nicht mit dem (Ersttumor-)Krebsrisiko in der Bevölkerung vergleichbar ist. Die Studienergebnisse sind daher mit äußerster Zurückhaltung zu interpretieren. Weitere Schwächen der Studie liegen in der fehlenden Erwähnung der Einteilung der Expositionen sowie der Expositionsdauer.

WINGREN (2007)

In der von WINGREN (2007) veröffentlichten Studie wurde die Inzidenz und Mortalität von malignen Erkrankungen in einem schwedischen Gummi-herstellenden Unternehmen untersucht. In die Kohorte wurden 5.745 Arbeiter (5.558 Männer und 187 Frauen) eingeschlossen, die zwischen 1938 und 1981 mindestens einen Monat in dem Unternehmen tätig waren. Die Inzidenz und Mortalität maligner Erkrankungen wurde aus dem schwedischen Krebsregister bzw. Sterberegister zwischen 1958 und 2001 ermittelt. Bei den Männern wurden dabei 11 inzidente Larynxkarzinome (SIR=2,10 [95 % CI 1,05-3,76]) und 3 Sterbefälle aufgrund von Larynxkarzinomen (SMR=2,08 [95 % CI 0,42-6,09]) detektiert. Weiterhin erfolgte eine Einteilung hinsichtlich der Expositionsdauer. Die dabei ermittelten SIRs zeigten jedoch keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Stärke der Studie liegt vor allem in der langen Nachbeobachtungszeit. Als Schwächen ist auf die sehr kurze Zeit der „Mindestexposition“ (von einem Monat) sowie auf die fehlende Adjustierung für relevante Confounder wie Rauchen oder Alkoholkonsum hinzuweisen.

ZHENG et al. (1992)

ZHENG et al. (1992) führten zwischen 1988 und 1990 in Shanghai, China eine Fallkontrollstudie durch. Als Fälle dienten 201 Patienten mit inzidentem Larynxkarzinom (177 Männer und 24 Frauen). Die Kontrollen (269 Männer und 145 Frauen) wurden als Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung Shanghais gezogen, wobei eine Stratifizierung nach Alter und Geschlecht erfolgte. In persönlichen Befragungen wurden von den Studienteilnehmern demographische Faktoren, die Ernährung, das Rauch- und Trinkverhalten sowie eine detaillierte Berufsanamnese einschließlich spezifischer beruflicher Expositionen erhoben. Die für Alter und Rauchstatus adjustierte Odds Ratio betrug für Männer mit einer beruflichen Exposition gegenüber Steinkohlenteerpech 1,3 (95 % CI 0,5-3,2) im Vergleich mit Nicht-Exponierten. Die ORs für weitere Expositionen und Berufszweige wurden ebenfalls angegeben. Die Vorteile der Studie liegen in dem Bevölkerungsbezug, den fehlenden Nichtteilnehmern (Response Rate von 100 %) und der Adjustierung für wichtige Confounder. Allerdings fehlen tiefergehende Analysen bezüglich des Einflusses von beruflichen Expositionen. Weiterhin unterliegt die Selbstangabe beruflicher Expositionen einem hohen Risiko für Verzerrungen.

Zusammenfassend finden 10 von 11 methodisch mangelhafte Veröffentlichungen von Fallkontrollstudien ein erhöhtes Risiko für Larynxkarzinome bei beruflicher Exposition gegenüber PAH. Mehrere dieser Studien (bspw. CAUVIN et al., 1990; MAIER et al., 1992; IMBERNON et al., 1995) finden statistisch signifikante Risikoerhöhungen. Nur bei der Studie von AHRENS et al. (1991) findet sich eine deutlich – aber statistisch nicht signifikante – Risikoerniedrigung (OR=0,6; 95 % CI 0,2-1,9) bei Personen, die gegenüber Steinkohlenteer bzw. Bitumen exponiert waren.

Auch bei den mangelhaften Kohortenstudien zeigten 29 von 38 (knapp 80 %) ein erhöhtes Risiko für Larynxkarzinome bei einer beruflichen PAH-Belastung (ADZERSEN et al., 2003; BOFFETTA et al., 2003; CAMMARANO et al., 1986; CORNELL, 1984; EVANOFF et al., 1993; GIOVANAZZI & D'ANDREA, 1981; GRIMM et al., 1987; HANSEN, 1989; HOSHUYAMA et al., 2006; HOWEL et al., 2001; JI et al., 2005; KENNAWAY et al., 1947; KVAM et al., 2005; MERLO et al., 2004; OLSEN et al., 1987; PUKKALA et al., 2009; PUNTONI et al., 2004; SHERSON et al., 1991; SIM et al., 2009; SITAS et al., 1989; SOLIONOVA et al., 1993; SORAHAN et al., 1994; SORAHAN et al., 2001; STERN et al., 2000; SWAEN et al., 1991; SZESZENIA-DABROWSKA et al., 1991; VEYS, 2004; WALDRON, 1975; WINGREN, 2007), wobei hier nur in Ausnahmefällen ein signifikantes Ergebnis vorlag (wie z. B. bei STERN et al., 2000; PUKKALA et al., 2009).

Insgesamt unterstreicht die qualitative Synthese der Evidenz aus methodisch mangelhaften Studien den oben beschriebenen Befund aus methodisch akzeptablen Studien, dem zufolge sich ein erhöhtes Risiko für eine Larynxkarzinom-Erkrankung bei beruflicher PAH-Exposition feststellen lässt. Die Ergebnisse der methodisch mangelhaften Studien unterstreichen die Einstufung der Evidenz gemäß den 2011 veröffentlichten *Levels of Evidence* des *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011) als **Level 3-Evidenz** (Evidenz aus nicht randomisiert-kontrollierten Kohorten- bzw. Follow-up-Studien).

4.4 Metaanalyse

In der nachfolgenden Metaanalyse erfolgt mit der Bildung eines Gesamt-Risikoschätzers eine quantitative Zusammenfassung der vorliegenden Evidenz zum Zusammenhang zwischen der beruflichen PAH-Exposition und der Diagnose eines Larynxkarzinoms.

Folgende Regeln wurden der Metaanalyse zugrunde gelegt:

1. In der Metaanalyse werden mehrere Effektschätzer pro Studie zugelassen, wenn in die Studie einbezogene Teilpopulationen (z. B. Subkohorten bzw. Beschäftigte in unterschiedlichen Berufsgruppen) keine Überschneidungen aufweisen („exklusiv“ sind). Anders ausgedrückt: Es wurde dafür Sorge getragen, dass in der Metaanalyse keine Personen doppelt gezählt wurden. Soweit dieselben Studienprobanden in mehreren verschiedenen Berufsgruppen enthalten sein können, werden zur Vermeidung einer „doppelten Zählung“ nur die Berufsgruppen mit der höchsten PAH-Belastung zur Metaanalyse herangezogen.
2. Bei der Einteilung der Personen in „exklusive“ BaP-Jahre-Kategorien werden alle Effektschätzer ab 20 BaP-Jahren in die Metaanalyse aufgenommen.
3. Sofern in den Studien die Expositionsdauer angegeben ist, wird nach Möglichkeit die Zahl der BaP-Jahre aus den veröffentlichten Studienangaben geschätzt: so

können etwa bei Berufsgruppen mit einer niedrigen PAH-Exposition (z. B. Beschäftigten in der Gummi-Industrie mit einer geschätzten Expositionshöhe von maximal $1 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$) die Effektschätzer ab einer PAH-Expositionsdauer von 20 Jahren (entsprechen 20 BaP-Jahren) in die Metaanalyse einfließen. Eine analoge Vorgehensweise wird bei Berufsgruppen mit einer mittleren PAH-Exposition (z. B. Dachdecker mit Steinkohlenteerpechverarbeitung mit max. $6 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$) ab einer PAH-Expositionsdauer von >3 Jahren und bei Berufsgruppen mit einer hohen PAH-Exposition (z. B. Aluminiumherstellung mit Söderberg-Elektroden mit max. $15 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$) ab einer PAH-Expositionsdauer von > 1 Jahr angewendet. Sollte bei den Kategorien der Expositionsdauer das Mindestmaß von 20 BaP-Jahren nicht erfüllt sein, wird nur der Effektschätzer der Gesamtkohorte/der gesamten Berufsgruppe in der Metaanalyse berücksichtigt.

Um einen gepoolten Gesamtschätzer über alle Fallkontrollstudien und Kohortenstudien generieren zu können, wurde unter Einbeziehung eines statistischen Experten (Prof. Dr. Peter Schlattmann, MSc., Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation) geklärt, wie mit den unterschiedlichen Effektmaßen bei der Metaanalyse umgegangen werden soll. Dabei wurde festgelegt, dass die Odds Ratio (OR) ebenso wie die standardisierte Mortalitätsrate (SMR), die standardisierte Inzidenzrate (SIR) und die proportionale Mortalitätsrate (PMR) als Schätzer des relativen Risikos aufgefasst werden und daher in einer Metaanalyse gemeinsam quantitativ ausgewertet werden können. Hinsichtlich der Odds Ratios ist von einer guten Abbildung des relativen Erkrankungsrisikos auszugehen, da die Prävalenz der Erkrankung deutlich unter 10 % liegt. Um sämtliche Effektmaße gemeinsam auswerten zu können, sollten diese auf der Skala des natürlichen Logarithmus betrachtet werden. Dazu musste der natürliche Logarithmus der Effektmaße OR bzw. RR sowie SIR bzw. SMR gebildet und die zugehörige Varianz im Falle der SIR bzw. SMR berechnet werden.

Für den Fall, dass in der Publikation keine beobachteten Larynxkarzinome auftraten – wie z. B. bei CORNELL & LANDIS (1984) oder bei MOULIN et al. (1988) – wurde der Wert 0,5 zum beobachteten und erwarteten Wert addiert, um einen Varianzschätzer berechnen zu können. Diese Vorgehensweise lehnte sich an BRESLOW & DAY (1987) an.

Der p-Wert der Heterogenitätsstatistik ($Q=131$, $df 97$, $p=0.011$) weist auf Unterschiede zwischen den Studien hin, obwohl der Anteil an beobachteten Abweichungen durch Heterogenität ($I^2=26,5\%$) relativ niedrig ist (HIGGINS et al., 2003). Da eine wahre Unterscheidung der Studienpopulation nicht auszuschließen ist, wurden dennoch *Random-Effects*-Metaanalysen nach der DerSimonian und Laird Methode (BORENSTEIN et al., 2010) in STATA durchgeführt. Dabei gingen die logarithmierten Effektschätzer (ES) in das Metaanalysen-Paket *metan* ein (HARRIS et al., 2008). Um die Präzision der einzelnen Effektschätzer in der Metaanalyse zu berücksichtigen, wurden auch die oberen und unteren Grenzen der publizierten 95 %-Konfidenzintervalle (bzw. der nachträglich berechneten 95 %-Konfidenzintervalle im Falle von nicht publizierten Angaben) logarithmiert und ebenfalls in das *metan*-Paket eingegeben. Die Zusammenfassung der Effektschätzer⁴ aller identifizierten Studien ergab einen Gesamtschätzer von 1,41 (95 %

⁴ Bei Studien, in denen sowohl Inzidenz als auch Mortalität berichtet wurden, flossen stets die Risikoschätzer für Inzidenz in die Metaanalyse ein.

1,30-1,53), die Effektschätzer der einzelnen Studien lagen alle im Bereich⁵ von 0,16 bis 28,27.

4.4.1 Subgruppenanalyse

Unterschiede in den untersuchten Populationen sowie methodische Unterschiede (z. B. durch die Berücksichtigung von Mortalitäts- und Inzidenzstudien) können zur Heterogenität der hier vorliegenden Daten beitragen. Über die Verwendung eines *Random-Effects-Modells* hinaus soll in mehreren Subgruppenanalysen dem Einfluss solcher Unterschiede zwischen den einzelnen Studien nachgegangen werden.

Bei der „Haupt“-Metaanalyse wurden die Risikoschätzer von inzidenten Larynxkarzinomen und Sterbefällen gemeinsam betrachtet. Die Berücksichtigung von Effektmaßen der Larynxkarzinom-Mortalität kann zu Verzerrung der Ergebnisse führen, da bei einer verhältnismäßig guten Prognose von Larynxkarzinomen über ätiologische Faktoren hinaus auch Einflussfaktoren des Krankheitsverlaufs in den Effektschätzern des Mortalitätsrisikos abgebildet werden können. Daher wurden in einer ersten Subanalyse die Studien mit inzidenten Larynxkarzinomen getrennt von den Studien mit Larynxkarzinom-Sterbefällen untersucht. Bei den inzidenten Larynxkarzinomen konnte ein gepoolter Effektschätzer von 1,47 (95 % CI 1,31-1,65) ermittelt werden. Bei den Studien, welche die Larynxkarzinom-Mortalität untersuchten, ergab sich ein gepoolter Effektschätzer von 1,34 (95 % CI 1,18-1,53). Der Forest Plot dieser Subgruppenanalyse zeigt die Verteilung der einzelnen Effektschätzer sowie den Gesamtschätzer der „Haupt“-Metaanalyse (Abb. 4.3). Im Ergebnis der Subgruppenanalyse findet sich kein Hinweis auf eine wesentliche Verzerrung der Studienergebnisse durch den Einschluss von Mortalitätsstudien.

Neben den epidemiologischen Maßzahlen unterscheiden sich die Studien im Hinblick auf die Güte der Expositions-Erhebung, die Vermeidung von Selektions- und Informations-Bias und die Berücksichtigung von potentiellen Confoundern (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum). Dies führte zu unterschiedlichen Qualitätsbewertungen. Auch in der gesonderten Metaanalyse mit Einbezug ausschließlich der Studien mit einer akzeptablen (+) Studienqualität ergab sich keine wesentliche Änderung des aggregierten Effektschätzers (1,41 (95 % CI 1,20-1,65) (Tab. 4.1). Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass keine Studien mit dem höchstmöglichen Qualitätsscore (++) vorlagen.

⁵ Untere SMR nachberechnet für CORNELL & LANDIS (1984).

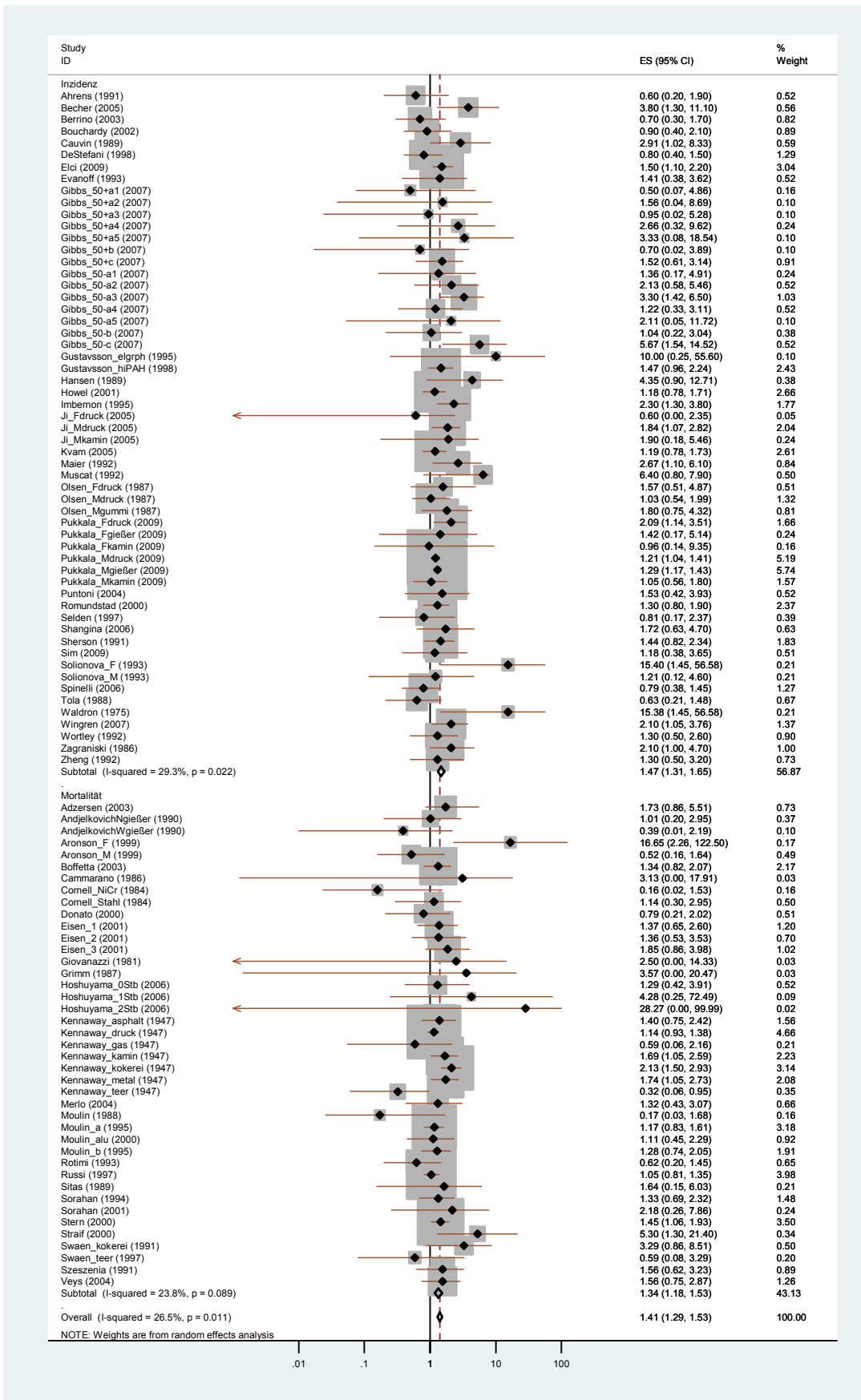


Abb. 4.3 Forest Plot zur Metaanalyse. Alle Studien und Effektschätzer, Subgruppen: Inzidenz / Mortalität

Die identifizierten Studien verwendeten außerdem unterschiedliche Studiendesigns, die mit der Berechnung unterschiedlicher Effektschätzern einhergingen. So sind z. B. Fallkontrollstudien i.d.R. nur in der Lage, das relative Risiko mit Odds Ratios abzuschätzen. Bei seltenen Krankheiten wie Larynxkarzinom stellen die ORs eine gute Approximation des relativen Risikos dar (HUW et al., 1998). Sofern in Fallkontrollstudien Eigenangaben der Probanden die Grundlage der Expositionsabschätzung bilden, kann der damit verbundene „Recall-Bias“ zu einer Überschätzung – theoretisch auch zu einer Unterschätzung – des relativen Erkrankungsrisikos führen. Weiterhin waren einige der identifizierten Fallkontrollstudien krankenhaus-basiert. Wenn sich im Krankenhaus gewonnene Kontroll-Patienten systematisch von der allgemeinen Bevölkerung unterscheiden (wovon in der Regel auszugehen ist), dann kann ein sogenannter „Berkson’s-Bias“ nicht ausgeschlossen werden. In der Tat lag der Gesamtschätzer der Fallkontrollstudien (1,55, [95 % CI 1,20-2,0]) auch etwas höher als der Gesamtschätzer der Kohortenstudien (1,38 [95 % CI 1,27-1,51]). Betrachtet man die jeweiligen Effektschätzer, so wird deutlich, dass der Subgruppen-Effektschätzer (ES) des relativen Risikos höher ist als der Subgruppen-ES der Odds Ratios (Tab. 4.1).

Die dargestellten Subgruppenanalysen sind in der Tabelle 4.1 aufgeführt. Daneben enthält die Tabelle 4.1 auch eine gesonderte Darstellung der hauptsächlichen Berufsgruppen bzw. Branchen. Besonders hohe Effektschätzer finden sich für Tätigkeiten in der Gummiindustrie. Die kompletten Ergebnisse anhand eines Forest Plots und Heterogenitäts-Statistiken befinden sich im Anhang 5.

Tab. 4.1 Effektschätzer (ES) und 95 % Konfidenzintervalle der „Haupt“-Metaanalyse und Subgruppenanalysen.

	Gesamt	nur Inzidenz	nur Mortalität	nur Männer	nur Qualität +
Gesamt	1,41 (1,30-1,53)	1,47 (1,31-1,65)	1,34 (1,18-1,53)	1,37 (1,26-1,49)	1,41 (1,20-1,65)
Subgruppen					
Outcome					
Inzidenz	1,47 (1,31-1,65)	--	--	1,42 (1,26-1,59)	1,48 (1,20-1,82)
Mortalität	1,34 (1,18-1,53)	--	--	1,31 (1,15-1,50)	1,27 (1,01- 1,60)
Studienqualität					
Qualität +	1,41 (1,20-1,65)	1,49 (1,18-1,89)	1,33 (1,11-1,60)	1,36 (1,14-1,62)	--
Qualität -	1,41 (1,28-1,56)	1,42 (1,24-1,63)	1,40 (1,18-1,65)	1,37 (1,25-1,51)	--
Studiendesign					
Fallkontroll	1,55 (1,20-2,00)	1,57 (1,17-2,11)	1,05 (0,81-1,35) ^a	1,50 (1,15-1,97)	1,39 (1,02-1,88)
Kohorte/ Register	1,38 (1,27-1,51)	1,39 (1,23-1,56)	1,37 (1,20-1,57)	1,34 (1,24-1,46)	1,41 (1,17 -1,71)
Effektschätzer					
OR	1,50 (1,17-1,92)	1,51 (1,14-2,00)	1,50 (1,06-2,12)	1,45 (1,12-1,88)	1,39 (1,02-1,88)
RR	1,79 (1,05-3,06)	--	1,79 (1,05-3,06)	1,78 (0,61-5,21)	1,72 (1,10-2,68)
SIR	1,40 (1,24-1,58)	1,40 (1,24-1,58)	--	1,34 (1,20-1,49)	1,59 (1,18-2,16)
SMR	1,34 (1,18-1,53)	--	1,34 (1,18-1,53)	1,34 (1,18-1,53)	1,14 (0,89-1,47)
PMR	1,64 (0,16-6,03) ^b	--	1,64 (0,16-6,03) ^b	1,64 (0,16-6,03) ^b	--
Berufsgruppen/Branchen					
Verschiedene	1,48 (1,17-1,86)	1,49 (1,12-1,97)	1,26 (0,38-4,23)	1,41 (1,11-1,79)	1,47 (0,98-2,20)

Asphalt- oder teerexponierte Beschäftigte u.a. als Dachdecker, Isolierer oder Straßenbauer	1,30 (0,95-1,78)	1,56 (0,90-2,70)	1,15 (0,78-1,69)	1,30 (0,95-1,78)	<i>0,80 (0,40-1,50)^c</i>
Beschäftigte in der Aluminiumherstellung	1,43 (1,13-1,80)	1,47 (1,14-1,90)	1,14 (0,51-2,53)	1,43 (1,13-1,80)	1,48 (1,14-1,94)
Beschäftigte mit Kühlschmierstoff-Exposition	1,55 (1,10-2,20)	1,94 (0,91-4,14)	1,40 (0,95-2,06)	1,48 (0,91-2,42)	1,58 (1,11-2,25)
Gießereiarbeiter	1,27 (1,16-1,38)	1,28 (1,17-1,41)	1,18 (0,95-1,47)	1,27 (1,16-1,38)	1,15 (0,88-1,50)
Beschäftigte in der Elektrographitherstellung	1,33 (0,52-3,38)	<i>10,0 (0,25-55,6)^d</i>	1,06 (0,50-2,22)	1,06 (0,50-2,22)	<i>10,0 (0,25-55,6)^d</i>
Schornsteinfeger	1,42 (1,02-1,98)	1,16 (0,71-1,87)	1,70 (1,08-2,67)	1,44 (1,03-2,00)	--
Druckindustrie	1,24 (1,10-1,39)	1,30 (1,11-1,52)	<i>1,14 (0,93-1,38)^e</i>	1,21 (1,08-1,35)	--
Gummiindustrie	2,41 (1,54-3,79)	2,95 (1,47-5,91)	1,90 (1,05-3,34)	2,11 (1,45-3,05)	<i>5,30 (1,30-21,40)^f</i>
Kokereien	2,21 (1,60-3,05)	--	2,21 (1,60-3,05)	2,21 (1,60-3,05)	--
Region					
Europa	1,42 (1,29-1,55)	1,44 (1,26-1,63)	1,41 (1,23-1,61)	1,38 (1,26-1,50)	1,39 (1,12-1,73)
S. Amerika	<i>0,80 (0,40-1,50)^c</i>	<i>0,80 (0,40-1,50)^c</i>	--	<i>0,80 (0,40-1,50)^c</i>	<i>0,80 (0,40-1,50)^c</i>
N. Amerika	1,45 (1,15-1,82)	1,66 (1,21-2,27)	1,19 (0,81-1,75)	1,39 (1,07-1,81)	1,53 (1,21-1,93)
Asien	1,45 (0,73-2,89)	1,30 (0,51-3,29)	1,66 (0,60-4,61)	1,45 (0,73-2,89)	--
Australien	<i>1,18 (0,38-3,65)^g</i>	<i>1,18 (0,38-3,65)^g</i>	--	<i>1,18 (0,38-3,65)^g</i>	--
Afrika	<i>1,64 (0,16-6,03)^b</i>	--	<i>1,64 (0,16-6,03)^b</i>	<i>1,64 (0,16-6,03)^b</i>	--

OR Odds Ratio, RR Relative Risiko, SIR standardisierte Inzidenzrate, SMR standardisierte Mortalitätsrate, PMR proportionale Mortalitätsrate

a RUSSI et al. (1997): 1,05 (0,81-1,36), b SITAS et al. (1989): 1,64 (0,26-10,24), c DE STEFANIE et al. (1998): 0,80 (0,41-1,55), d GUSTAVSSON et al. (1995): 10,0 (0,67-149,1), e KENNAWAY & KENNAWAY 1947: 1,14 (0,94-1,40), f STRAIF et al. (2000): 5,30 (1,31-21,50), g SIM et al. (2009): 1,18 (0,38-3,66)

Anmerkung:

Die in der Tabelle kursiv geschriebenen Werte stellen die Effektschätzer von jeweils nur einer zugrundeliegenden Studie dar. In der Metaanalyse mit dem Programmpaket „METAN“ ergeben sich die in den Fußnoten a bis g angegebenen Konfidenzintervalle, die von den in den Veröffentlichungen angegebenen „Original-Konfidenzintervallen“ abweichen. Um Missverständnisse zu vermeiden, sind in der Tabelle die veröffentlichten „Original-Konfidenzintervalle“ (und nicht die mit STATA errechneten) angegeben. Dies gilt ausschließlich für Subgruppenanalysen, die genau eine Studie einbeziehen.

4.4.2 Dosis-Wirkungsbeziehung

Um eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung darzustellen, wird die mittlere Benzo[a]pyren (BaP)-Exposition für die Studienteilnehmer je Berufsgruppe geschätzt. Dieser Schätzung liegt eine Experteneinstufung (Prof. Bolm-Audorff) der Höhe der beruflichen Expositionen zu verschiedenen Zeiträumen zu Grunde (Tab. 4.2). Die vier Expositions-Stufen sind als niedrig (0,1-2 µg BaP/m³), mittel (>2-10 µg BaP/m³), hoch (>10-20 µg BaP/m³) und sehr hoch (>20 µg BaP/m³) definiert.

Tab. 4.2 Einstufung der Berufsgruppen nach BaP-Exposition

Berufsgruppe	Zeitraum	BaP-Exposition*
Kokereiarbeiter**	-1980	4
	1981-90	3
	>1990	2
Schornsteinfeger	-1974	2
	>1974	1
Aluminiumherstellung mit Söderbergelektroden	Alle	3
Dachdeckereien mit Verarbeitung von Steinkohlenteerpech	Alle	2
Herstellung von Elektrographit	-1980	3
	1981-90	2
	>1990	1
Herstellung von Stadtgas	Alle	2
Raffination von Steinkohlen- oder Braunkohlenteer	Alle	3
Straßenbau mit steinkohlenteerpechhaltigem Bindemittel	Alle	2
Herstellung von Ruß	Alle	1
Tätigkeiten in Gießereien, Eisen- und Stahlerzeugung	-1990	1
	>1990	0
Tätigkeiten in der Druck- bzw. Gummiindustrie	Alle	1
Automobil-Industrie mit Kühlschmieröl-Exposition	Alle	1
Spanende Metallbearbeitung (Engl.: Metal-Machining)	Alle	1

*1 = niedrig (0,1-2 µg Benzo[a]pyren {BaP}/m³),

2 = mittel (>2-10 µg BaP/m³),

3 = hoch (>10-20 µg BaP/m³),

4 = sehr hoch (>20 µg BaP/m³)

** gilt für Arbeit auf der Ofendecke

Die Einstufung der BaP-Exposition und des exponierten Zeitraums orientiert sich an der Veröffentlichung von BRÜSKE-HOLFELD et al. (1998).

In Tab. 4.3 wird die getrennte Analyse für Berufsgruppen mit niedriger, mittlerer, hoher und sehr hoher PAH-Exposition angegeben. Lediglich zwei Studien wird eine sehr hohe PAH-Exposition zugeordnet (SWAEN et al., 1991 und KENNAWAY & KENNAWAY, 1947), diese Studien weisen einen gepoolten Effektschätzer des relativen Erkrankungsrisikos von 2,21 (95% CI 1,60-3,05) auf. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei der Klassifizierung der Beschäftigten in den einzelnen Studien lediglich die Expositionshöhe, nicht die Expositionsdauer berücksichtigt werden konnte. Damit

dürfte in der Tendenz eine nicht-differentielle Fehlklassifikation der kumulativen PAH-Exposition verbunden sein.

Tab. 4.3 Subgruppenanalyse nach Expositionsstufen

4-Stufige Exposition	ES (95 % CI)
1 niedrig	1,39 (1,24-1,55)
2 mittel	1,45 (1,23-1,72)
3 hoch	1,30 (1,09-1,54)
4 sehr hoch	2,21 (1,60-3,05)

5 Diskussion

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit identifiziert mit einem umfassenden Ansatz Veröffentlichungen, die eine Aussage zum Zusammenhang zwischen beruflichen Expositionen gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) und dem Larynxkarzinom (Kehlkopfkrebs) erlauben. Einbezogen werden sowohl Studien mit einer unmittelbaren Abschätzung der PAH-Exposition als auch Studien, die mit einer PAH-Exposition einhergehende Berufstätigkeiten betrachten. Im Ergebnis der qualitativen Zusammenfassung der Evidenz aus diesen 88 Veröffentlichungen lässt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der beruflichen PAH-Exposition und dem Larynxkarzinom-Erkrankungsrisiko feststellen. Entsprechend den 2011 veröffentlichten *Levels of Evidence* des *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM Levels of Evidence Working Group 2011) findet der vorliegende systematische Review **Level 3-Evidenz** (Evidenz aus nicht randomisiert-kontrollierten Kohorten- bzw. Follow-up-Studien). Die Zusammenfassung der Studien in einer Metaanalyse ergibt einen gepoolten Risikoschätzer von 1,41 (95 % KI 1,30-1,43) für Kehlkopfkarzinome, entsprechend einer etwa 40%igen Risikoerhöhung für beruflich PAH-Exponierte. Dieser Zusammenhang lässt sich in vergleichbarer Größenordnung auch bei Beschränkung auf Inzidenzstudien und bei Beschränkung auf Studien mit einer guten Studienqualität (n=21) bestätigen.

Im Folgenden soll zunächst auf die methodischen Stärken (Kap. 5.1) und Schwächen (Kap. 5.2) des systematischen Reviews eingegangen werden. Anschließend wird diskutiert, inwieweit die vorliegenden Ergebnisse einen kausalen Einfluss einer beruflichen PAH-Exposition auf die Entstehung eines Larynxkarzinoms widerspiegeln (Kap. 5.3.).

5.1 Stärken des systematischen Reviews

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit weist folgende Stärken auf:

- Das methodische Vorgehen einschließlich der Formulierung der Forschungsfrage, der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien und des Suchstrings wurde **a priori** im Studienprotokoll vom 10.06.2008 beschrieben. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass sich im Verlauf der Studie an einem wesentlichen Punkt die Notwendigkeit einer Modifikation des Studienprotokolls ergab: Im ursprünglichen Studienprotokoll wurden Arbeitsplatzmesswerte für PAH als Einschlusskriterium für eine PAH-Exposition („E“ gemäß PEO-Kriterien) gefordert. Nach Sichtung der ersten 20 Volltexte zeigte sich, dass dieses Einschlusskriterium deutlich zu eng gewählt war: Zum einen geben viele qualitativ akzeptable Studien keine Arbeitsplatzmesswerte an (sondern stützen sich bspw. auf Experteneinschätzungen oder Job-Expositions-Matrizes), zum anderen wird in den Studien häufig keine explizite PAH-Einschätzung vorgenommen, obwohl aufgrund der Berufstätigkeit der einbezogenen Beschäftigten von einer PAH-Exposition ausgegangen werden muss. Um diesen Aspekten Rechnung zu tragen, wurden mit der Modifikation des Studienprotokolls vom 19.10.2011 die Einschlusskriterien entsprechend erweitert. Eine Änderung des Suchstrings wurde nicht erforderlich, da dieser bereits sehr weit gefasst war.

- Mit einem **umfassenden Suchalgorithmus** werden in den beiden **Datenbanken Medline und EMBASE** alle bis zum Januar 2011 veröffentlichten Studien ermittelt. Berücksichtigt werden nicht nur Studien, die sich explizit auf eine berufliche PAH-Exposition beziehen. Vielmehr wird auf der Grundlage einer literatur- und expertengestützten Einstufung potentiell PAH-belasteter Tätigkeiten auch nach Studien gesucht, die Beschäftigte in PAH-exponierten Berufsgruppen oder Branchen betrachten. Unter Umständen gehen diese Studien im Abstract (eventuell auch im gesamten Text) nicht auf eine PAH-Exposition ein; daher würden diese Studien bei einer Beschränkung des Suchalgorithmus auf PAH-Expositionen nicht gefunden. Weiterhin ist der zugrunde gelegte Suchalgorithmus nicht auf „Larynxkrebs“ beschränkt, sondern bezieht auch Studien ein, die sich im Abstract auf Krebserkrankungen allgemein beziehen: denn häufig werden in Kohortenstudien erst im Haupttext (nicht im Abstract) die einzelnen Krebsentitäten gesondert aufgeschlüsselt. Bedingt durch die lange Studienlaufzeit wurde zusätzlich zu der im Jahre 2008 durchgeführten elektronischen Suche eine weitere elektronische Suche erforderlich. Diese wurde im Januar 2011 durchgeführt und nutzte denselben Suchstring wie die erste Suche. In der fehlenden Berücksichtigung der Publikationen in der Zeit nach Januar 2011 ist kein wesentlicher Nachteil zu sehen, da sich hohe PAH-Expositionen ganz überwiegend in der (länger zurückliegenden) Vergangenheit finden und demzufolge bereits die zweite Suche im Jahre 2011 nur sehr wenige neue Studien aufdecken konnte.
- Es wurden bei der Suche **keine sprachlichen Begrenzungen** vorgenommen. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die 88 Studien, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und somit in die Evidenzsynthese einbezogen wurden, allesamt in englischer Sprache verfasst sind.
- Titel- und Abstractsichtung ebenso wie die anschließende Volltextsichtung wurden in unserem systematischen Review immer von **zwei Personen unabhängig voneinander** durchgeführt, Diskrepanzen wurden in einer Konsensuskonferenz unter Beteiligung einer erfahrenen dritten Person besprochen; in allen Fällen von Diskrepanzen konnte Konsens über den Ein- bzw. Ausschluss von Studien erzielt werden. Mit diesem Vorgehen weist unser systematisches Review einen deutlichen Vorteil gegenüber dem kürzlich veröffentlichten systematischen Review von PAGET-BAILLY et al. (2012) auf. Die im Rahmen der Volltextsichtung ausgeschlossenen Studien wurden dokumentiert; eine Liste dieser Studien kann auf Wunsch von den Autor/innen des systematischen Reviews bezogen werden. Der Entwurf der Extraktionstabellen wurde von einer Person erstellt, eine weitere Person notierte sich die wichtigsten in die Extraktionstabellen eingehenden Daten handschriftlich und glich diese handschriftlichen Aufzeichnungen mit dem Entwurf der Extraktionstabellen ab. Bei Diskrepanzen wurde im Rahmen von Telefonkonferenzen eine Einigung erzielt. Die im Anhang aufgeführten Extraktionstabellen geben Auskunft über die wichtigsten Charakteristika der einbezogenen Studien.
- Die wissenschaftliche Qualität der eingeschlossenen Studien wurde gemäß einem a priori festgelegten Verfahren **von zwei Reviewern unabhängig voneinander** beurteilt; Diskrepanzen in der **Qualitätsbewertung** wurden von einem dritten Reviewer im Konsens entschieden. Das eingesetzte Instrument der Qualitätsbewertung basiert auf den Instrumenten von SIGN (2008) und CASP (2008)

und hat sich bereits bei der Durchführung mehrerer früherer systematischer Reviews zu gefahrstoff-bezogenen Fragestellungen (z.B. SEIDLER et al., 2012a; SEIDLER et al., 2012b) wie auch zu anderen arbeitsepidemiologischen Fragestellungen bewährt. Es ist darauf hinzuweisen, dass das genannte kürzlich veröffentlichte systematische Review von PAGET-BAILLY et al. (2012) keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien vornimmt. Im Rahmen der qualitativen wie auch der quantitativen Evidenzsynthese wurde in unserem Review überdies berücksichtigt, inwieweit sich die Studienergebnisse bei unterschiedlicher Studienqualität unterscheiden. Tatsächlich ließen sich keine substantiellen Unterschiede in den Ergebnissen der qualitativ akzeptablen und den Ergebnissen der qualitativ mangelhaften Studien finden. Ein wesentlicher Grund für eine Bewertung der Studienqualität als mangelhaft lag in der fehlenden Berücksichtigung des Rauchverhaltens als Confounder. Möglicherweise unterschieden sich in den eingeschlossenen – meist älteren – mangelhaften Studien die „Raucheranteile“ unter den Exponierten gar nicht wesentlich von den Raucheranteilen unter den nicht-Exponierten. Dies könnte die vergleichbaren aggregierten Effektschätzer von qualitativ mangelhaften und qualitativ akzeptablen Studien erklären, muss aber angesichts der fehlenden Nachprüfbarkeit dieses Erklärungsansatzes spekulativ bleiben.

- In der Verknüpfung aller Studien zu einer Metaanalyse („Haupt“-Metaanalyse) wurde ebenso wie in den Subgruppenanalysen das **random-effects-Modell** eingesetzt. Da die in unsere Metaanalyse einbezogenen Studien unterschiedliche Populationen und Exponierte untersucht haben, war die Voraussetzung zur Anwendung eines *fixed-effects*-Modells nicht gegeben. In der quantitativen Zusammenfassung aller Studien („Haupt“-Metaanalyse) findet sich ein Heterogenitätsmaß I^2 von 26,5% und damit formal eine mittlere Heterogenität (an der Grenze zu einer niedrigen Heterogenität). Werden lediglich methodisch akzeptable Studien in die Metaanalyse einbezogen, so findet sich mit einem I^2 von 16% eine formal niedrige Heterogenität. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass das Heterogenitätsmaß I^2 stark davon abhängt, wie sehr sich die Konfidenzintervalle überlappen. Da sich in unserer Metaanalyse teilweise sehr breite Konfidenzintervalle der Einzelstudien finden, spricht auch dies für die Anwendung des prinzipiell „konservativeren“ (soll heißen: zu breiteren Konfidenzintervallen tendierenden) Ansatz des *random-effects*-Modells.
- Die Autoren der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit versichern, **keine Interessenkonflikte** zu haben. Insbesondere geben die Autoren an, nicht in einer wirtschaftlichen Beziehung zu Firmen zu stehen, die PAH-exponierte Beschäftigte haben oder hatten. Weiterhin besteht auch keine finanzielle Abhängigkeit gegenüber Versicherungsträgern, die für beruflich verursachte Larynxkarzinom-Erkrankungen finanziell aufkommen müssten.

5.2 Limitationen des systematischen Reviews

Auf folgende Limitationen bzw. Schwächen unserer systematischen Übersichtsarbeit ist einzugehen:

- Im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit wurde nicht berücksichtigt, inwieweit die **Autoren der einzelnen Studien Interessenskonflikte** hatten. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den einbezogenen Arbeiten überwiegend um ältere wissenschaftliche Veröffentlichungen handelt und dass in älteren Arbeiten zumeist keine Angabe etwaiger Interessenskonflikte gemacht wurde.
- Es wurde von uns kein *funnel plot* zur Beurteilung eines möglichen **Publikations-Bias** erstellt. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass viele von uns einbezogene Studien PAH-exponierte Beschäftigte und Larynxkarzinome lediglich als Nebenfragestellung untersuchen; für solche Studien mit einer anderen Hauptfragestellung (z.B. Lungenkrebs) erscheint ein Publikations-Bias in Abhängigkeit von den Ergebnissen für den Kehlkopfkrebs zunächst einmal eher unwahrscheinlich.
- Bei strenger Orientierung an unseren a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien war eine Studie einzubeziehen (WALDRON, 1975), die sich auf **Zweitkarzinome** in einer „Kohorte“ von 288 Patienten mit Skrotalkarzinom bezieht. Da das Risiko für einen Zweittumor nicht mit dem Ersttumor-Krebsrisiko in der Bevölkerung vergleichbar ist, sind die Ergebnisse dieser – zudem in der Qualitätsbewertung als (äußerst) mangelhaft eingestuft – sehr kleinen Studie für unsere Fragestellung kaum verwertbar. Wir haben daher als Sensitivitätsanalyse unsere „Haupt“-Metaanalyse ohne Einbezug der Studie von WALDRON (1975) wiederholt. Im Ergebnis findet sich keine nennenswerte Veränderung des gepoolten Effektschätzers: Beim Einschluss von WALDRON (1975) beträgt der gepoolte Effektschätzer 1,41 (95% CI 1,30-1,53), beim Ausschluss von WALDRON (1975) 1,40 (95% CI 1,29-1,52). Im Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse hat der Einschluss von WALDRON (1975) keinen Einfluss auf die Ergebnisse unserer Evidenzsynthese.

5.3 Gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber PAH und der Entstehung eines Larynxkarzinoms?

Unsere Forschungsfrage „Besteht in epidemiologischen Studien ein Zusammenhang zwischen beruflichen PAH-Expositionen und Larynxkarzinomen“ ist im Ergebnis unseres systematischen Reviews zu bejahen. Auf der Grundlage der von HILL (1965) erstmals formulierten Kausalitätskriterien wird im Folgenden diskutiert, ob der gefundene Zusammenhang als ein kausaler zu verstehen ist.

1. Stärke der Beziehung

Im vorliegenden systematischen Review findet sich ein relatives Erkrankungsrisiko von etwa 1,4 – mithin eine Risikoerhöhung für ein Larynx-Karzinom von etwa 40% - für PAH-exponierte Beschäftigte bzw. für Beschäftigte mit zunehmender PAH-Exposition. Soweit die einbezogenen Studien mehrere Expositions- bzw. Tätigkeitskategorien berücksichtigen, wurden in die Metaanalyse nur diejenigen Expositions-kategorien aufgenommen, die gemäß grober Abschätzung eine kumulative PAH-Exposition von $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ überschritten (siehe unter 4.4). Allerdings erlaubte die überwiegende Mehrzahl der Studien eine derartige Abschätzung der kumulativen PAH-Exposition nicht; bei diesen Studien ist davon auszugehen, dass unter den Exponierten auch sehr gering Exponierte sind. Wenn sich in der Gesamtanalyse somit ein Effektschätzer des relativen Risikos (von 1,4) findet, der deutlich unter dem in der Arbeitsepidemiologie bedeutsamen „Verdopplungsrisiko“ (also einem relativen Risiko von 2,0) liegt, dann muss eine Interpretation der Höhe dieses Effektschätzers die sehr heterogene Expositions-lage der einbezogenen Studien berücksichtigen. In Anbetracht dieser heterogenen Expositions-lage und in Anbetracht einer unteren 95%-Konfidenzgrenze deutlich über 1 (nämlich bei 1,3 in der „Haupt“-Metaanalyse) ist der Zusammenhang als stark anzusehen.

2. Konsistenz der Beziehung

Die im vorliegenden systematischen Review gefundene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen PAH-Expositionen und Larynxkarzinom beruht auf einer hohen Anzahl von Primärstudien ($n=88$). Der Fund eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zeigt sich in mehreren Sensitivitätsanalysen (mit Berücksichtigung der Studienqualität, der Outcome-Definition, des Geschlechts der Beschäftigten, der Studienregion) als sehr robust. Damit ist von einer hohen Konsistenz der Beziehung auszugehen.

In ihr kürzlich veröffentlichtes systematisches Review beziehen PAGET-BAILLY et al. (2012) 29 Studien ein. 26 dieser 29 Studien sind auch in unser systematisches Review eingeschlossen worden (2 davon mit einer anderen Veröffentlichung derselben Studie); dies spricht für eine hohe Sensitivität unserer Literatursuche. Auf der anderen Seite fehlen bei PAGET-BAILLY et al. (2012) viele PAH-bezogene Studien, die in dem vorliegenden systematischen Review einbezogen wurden. Auf der Grundlage der 29 eingeschlossenen Studien errechnen PAGET-BAILLY et al. (2012) einen gepoolten Effektschätzer von 1,29 (95% 1,10-1,52). Bei PAGET-BAILLY et al. (2012) geht immer nur ein Risikoschätzer pro Studie in die Metaanalyse ein, während im vorliegenden systematischen Review die Risikoschätzer für mehrere Expositions-kategorien einfließen konnten (soweit sicherzustellen war, dass keine Probanden „doppelt“ gezählt wurden). Dieses unterschiedliche Vorgehen könnte teilweise erklären, warum PAGET-BAILLY et al. (2012) einen etwas niedrigeren gepoolten Effektschätzer errechnen als wir im vorliegenden systematischen Review. Insgesamt ist das von PAGET-BAILLY et al. (2012) veröffentlichte Ergebnis aber mit unserem Studienergebnis vereinbar, und es unterstreicht die Konsistenz des Zusammenhangs zwischen PAH-Expositionen und Larynxkarzinomen.

Grundsätzlich sind auch die Ergebnisse der IARC-Monographie 92 (IARC, 2010a) mit unseren Studienergebnissen vereinbar: Für mehrere in unserer Studie als PAH-exponiert eingestufte Berufstätigkeiten führt die IARC-Monographie Kohortenstudien auf, die einen Zusammenhang mit der Diagnose eines Larynxkarzinoms

finden. Drei Fallkontrollstudien – so die IARC-Monographie mit Bezug auf die auch in das vorliegende systematische Review einbezogenen Studien von GUSTAVSSON et al. (1998), ELCl et al. (2003) und BECHER et al. (2005) – zeigten konsistent signifikante Zusammenhänge mit der Exposition gegenüber PAH (IARC, 2010a, S. 758). Allerdings trifft die IARC-Monographie keine zusammenfassende Aussage zum Zusammenhang zwischen PAH-Exposition und Larynxkarzinom beim Menschen.

3. Spezifität des Effekts

Spezifität des Effekts würde streng genommen bedeuten, dass PAH-Exposition „spezifisch“ zu Larynxkarzinomen und nicht zu anderen Erkrankungen (wie z.B. Lungenkrebs) führt und dass Larynxkarzinome „spezifisch“ durch PAH-Expositionen und nicht durch andere Kanzerogene verursacht werden; HILL (1965) spricht auch von „Eins-zu-Eins-Beziehungen“. Dieses Kausalitätskriterium war für die Aufklärung der bakteriellen Ätiologie von Krankheiten in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts von Bedeutung, kann aber im heutigen Zeitalter der multifaktoriellen Genese der meisten Erkrankungen kaum noch erfüllt werden. So relativiert HILL (1965) selbst bei der Einführung seiner Kausalitätskriterien stark die Bedeutung des Spezifitätskriteriums und verweist beispielhaft auf die Folgen des Rauchens und auf die Multikausalität von Krankheiten.

4. Zeitliche Sequenz

Eine kausale Beziehung setzt grundsätzlich voraus, dass der potentiell verursachende Faktor (hier die PAH-Exposition) dem von dem Faktor verursachten Effekt (hier dem Larynxkarzinom) zeitlich vorausgeht. Diese Bedingung lässt sich in Querschnittsstudien nicht gewährleisten, die daher aus dem vorliegenden systematischen Review ausgeschlossen waren. Bei der Beurteilung der zeitlichen Sequenz bei Krebserkrankungen ist zu berücksichtigen, dass von der subklinischen „Existenz“ eines Tumors bis zu seiner klinischen Manifestation (Diagnose) Jahre vergehen können, ohne dass ein als ursächlich angesehener Faktor (hier die PAH-Exposition) in der Zwischenzeit noch einen ursächlichen Einfluss auf die klinische Manifestation des Tumors hat. Werden Expositionen im zeitlichen Intervall zwischen der subklinischen Entstehung des Tumors und der klinischen Manifestation mit in die Abschätzung der Exposition einbezogen, so kann dies zu Verzerrungen der Effektschätzer führen. Eine Möglichkeit der Berücksichtigung dieses zeitlichen Intervalls liegt in Latenzzeit-Analysen, wie sie beispielsweise STRAIF et al. (2000) durchführen. Insgesamt erscheint eine leichte tendenzielle Unterschätzung des Zusammenhangs zwischen der PAH-Exposition und dem Larynxkarzinom durch die fehlende Berücksichtigung einer symptomfreien Latenzzeit (und dem damit verbundenen fehlenden Ausschluss von PAH-Expositionen während dieser Latenzzeit) dadurch möglich, dass die meisten in den vorliegenden systematischen Review einbezogenen Studien keine Latenzzeit-Analysen vornehmen.

5. Dosis-Wirkungs-Beziehung

Nur wenige Studien erlauben eine Aussage zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Höhe und Dauer der PAH-Exposition und dem Risiko einer Larynxkarzinom-Entstehung:

Lediglich in einer Studie finden sich Angaben über den Zusammenhang zwischen der Dauer der PAH-Exposition und dem Kehlkopfkrebsrisiko. BECHER et al. (2005) berichten in ihrer Fallkontrollstudie ein stark erhöhtes OR von 5,2 (95 % CI 1,6-17,1)

für Beschäftigte, die sowohl in berufsspezifischen Zusatzfragebögen als auch in einer Substanzliste eine PAH-Exposition angaben. Zwischen der kumulativen Expositionsdauer und dem OR fand sich ein signifikanter linearer Trend ($p < 0,01$). Sofern die mit Zusatzfragebögen ermittelte PAH-Expositionsdauer kategorisiert wurde, bestand folgende Beziehung: 0 Stunden: OR=1,0 (Referenzkategorie); >0 – 1.300 Stunden: OR=1,06 (95 % CI 0,28-4,0) und >1.300 Stunden: OR=3,8 (95 % CI 1,3-11,1).

In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen der PAH-Expositionshöhe und dem Kehlkopfkrebsrisiko untersucht. RUSSI et al. (1997) teilte in einer totenschein-basierten Fallkontrollstudie die Höhe der beruflichen Exposition mit Kühlschmierstoffen in niedrig, hoch und fehlend ein. Sofern Populationskontrollen verwendet wurden, fand sich kein Zusammenhang zwischen der PAH-Expositionshöhe und der OR. Sofern Probanden mit Mundbodenkarzinom als Kontrollen verwendet werden, fand sich bei hochgradig gegenüber Kühlschmierstoff exponierten Beschäftigten eine signifikant um den Faktor 1,48 (95 % CI 1,01-2,16) erhöhte OR. Der Trend war grenzwertig signifikant ($p = 0,08$). Eine berufliche Kühlschmierstoffexposition kann als Surrogatmarker für eine berufliche PAH-Exposition gelten, weil Mineralöle – insbesondere solche, die nur geringfügig gereinigt wurden – früher eine relevante PAH-Verunreinigung aufwiesen. Die IARC hat Mineralöle, die in der Metallverarbeitung verwendet wurden, als krebserzeugend beim Menschen wegen der hautkrebs-erzeugenden Wirkung eingestuft (IARC, 1984).

Mehrere Studien befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen der PAH-Dosis oder Surrogatmarkern und dem Kehlkopfkrebsrisiko:

- GIBBS & SEVIGNY (2007b) geben getrennt für den Beschäftigungsbeginn vor 1950 (Prä-1950-Kohorte A) und nach 1950 (Post-1950-Kohorte A) die Larynxkarzinom-Inzidenz von 5.285 Beschäftigten einer aluminium-herstellenden Fabrik in Quebec an. Im Folgenden soll auf die Ergebnisse der „Prä-1950-Kohorte A“ eingegangen werden, da sie vergleichsweise deutlich größer war: Im Expositionsbereich zwischen 0 und unter $40 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$ Benzo(a)pyren liegt die SIR zwischen 101,0 (bei $>0 - <20 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$) und 136,1 (bei $>20 - <40 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$). Im Expositionsbereich $>40 - <80 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$ wird bei geringen Fallzahlen ($n=4$) eine statistisch nicht signifikante SIR von 212,6 gefunden, im Expositionsbereich $>80 - <160 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$ ergibt sich eine statistisch signifikant auf 330,0 (95 % CI 142,5-650,2) erhöhte SIR. Im Expositionsbereich über $160 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$ finden sich bei wiederum geringen Fallzahlen statistisch nicht signifikante SIR von 121,5 (bei $>0 - <20 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$) und 210,5 (bei $>320 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$). Die Autoren weisen darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen der PAH-Dosis und dem Kehlkopfkrebsrisiko nicht signifikant ($p > 0,10$) sei. Es ist darauf hinzuweisen, dass die statistisch signifikant erhöhte SIR im Expositionsbereich zwischen 80 und $160 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$ etwas überschätzt sein könnte, da sich auch unter den nicht bzw. gering PAH-Exponierten eine leichte SIR-Erhöhung andeutet.
- EISEN et al. (2001) geben eine statistisch fast signifikante (linearer Trendtest $p = 0,075$) positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Exposition gegenüber mineralhaltigen Kühlschmierstoffen (*straight metal fluids*) und der Larynxkarzinom-Mortalitätsrisiko an; in der höchsten Expositionskategorie von $>3 \text{mg}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$ findet sich eine SMR von 1,85 (95 % CI 0,86-3,98). Erneut ist davon auszugehen, dass eine berufliche Exposition gegenüber Mineralölen als Surrogatmarker für eine berufliche PAH-Exposition anzusehen ist (IARC, 1984).
- WORTLEY et al. (1992) geben einen Expositionsscore u.a. für Schneidöle an, der

die Expositionshöhe ebenso wie die Expositionsdauer berücksichtigt. Für die höchste Expositionskategorie von Schneidölen gemäß diesem sehr groben Instrument findet sich eine Odds Ratio von 1,3 (5 % CI 0,5-2,6) für inzidente Larynxkarzinome. Eine belastbare Aussage zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der PAH-Exposition und dem Larynxkrebs-Erkrankungsrisiko ist aus der Studie von WORTLEY et al. (1992) nicht ableitbar.

- In der Fallkontrollstudie von GUSTAVSSON et al. (1998) wurde die PAH-Exposition im Rahmen einer Experteneinstufung in Abhängigkeit von der Expositionshöhe, der Expositionswahrscheinlichkeit und der Expositionsdauer in eine niedrige, hohe und fehlende PAH-Exposition eingestuft. Im Vergleich zu einer fehlenden PAH-Exposition (OR 1,0) lag die OR bei niedriger PAH-Exposition bei 0,77 (95 % CI 0,46-1,28) und war bei hoher PAH-Exposition grenzwertig signifikant um das 1,47-fache erhöht (95 % CI 0,96-2,24).
- Im vorliegenden systematischen Review erfolgte eine Expertenabschätzung der Höhe der PAH-Exposition in den einzelnen Berufsgruppen bzw. Branchen. Lediglich zwei Studien bei Kokereiarbeitern (SWAEN et al., 1991 und KENNAWAY & KENNAWAY, 1947) erreichten die höchste Expositionsstufe („sehr hoch“), die SMR errechnete sich als 3,29 (95 % CI 0,85-8,51) bzw. im Ergebnis der Subgruppenanalyse ergab sich für die sehr hoch exponierten Kokereiarbeiter ein Effektschätzer von 2,21 (95 % CI 1,60-3,05). Für die geringen, mittleren und hoch PAH-exponierten Berufstätigkeiten ergaben sich gleichbleibend Effektschätzer um die 1,4. Insgesamt gibt die Einstufung der Berufstätigkeit entsprechend der Höhe der PAH-Exposition keine eindeutige Ableitung einer positiven Dosis-Wirkungs-Beziehung.

In der Zusammenschau weisen die Studien von GIBBS & SEVIGNY (2007b), BECHER et al. (2005) und EISEN et al. (2001) auf eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung hin, die durch den hohen Risikoschätzer von 2,21 (95 % CI 1,60-3,05) in der gemeinsamen Betrachtung der Studien von SWAEN et al. (1991) und KENNAWAY & KENNAWAY (1947) bei sehr hoch PAH-exponierten Kokereiarbeitern unterstützt wird.

6. Biologische Plausibilität und 7. Kohärenz

An industriellen Arbeitsplätzen werden PAH überwiegend über die Atemwege, daneben auch über die Haut aufgenommen. „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Bezo[a]pyren-Jahren [(Mikrogramm/m²) x Jahre]“ kann in Deutschland unter der Ziffer 4113 BKV als Berufskrankheit anerkannt werden. Bereits seit 1925 können Erkrankungen an Hautkrebs durch Ruß, Paraffin, Anthracen, Pech und verwandte Stoffe ebenfalls als Berufskrankheit anerkannt werden (aktuell unter der Ziffer 5102 BKV); als kanzerogenes Agens in den genannten Stoffen sind polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe anzusehen.

Bei inhalativer Aufnahme passieren PAH den Kehlkopf. Es ist daher biologisch plausibel, dass sich die gesicherte Kanzerogenität der PAH nicht erst im Bereich der Lunge, sondern bereits zuvor im Bereich des Kehlkopfs manifestiert.

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe wirken in Zellexperimenten genotoxisch und in Tierversuchen krebserzeugend u.a. im Bereich der Haut und Atemwege. PAH-Metabolite können mit der DNA eine kovalente Bindung eingehen und verursachen in Zellkulturen Schwesterchromatidaustausch, Chromosomen-

aberrationen und Punktmutationen (BOLM-AUDORFF, 1998; IARC, 2010a). Damit ist eine kanzerogene Wirkung von PAH auf den Kehlkopf als kohärent anzusehen.

8. Experimentelle Evidenz

Bei kanzerogenen Stoffen verbieten sich randomisierte kontrollierte Studien aus ethischen Gründen. Zwar haben berufliche PAH-expositionen in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen. Ein Rückschluss vom zeitlichen Verlauf der Kehlkopfkrebs-Inzidenz auf eine berufliche Ätiologie ist aber nicht möglich, da Kehlkopfkrebs als multifaktoriell verursachte Erkrankung wesentlich auch außerberufliche Ursachen (Rauchen, Alkoholkonsum) hat.

9. Analogie

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe stellen ein wesentliches Kanzerogen im Tabakrauch dar, und Tabakrauch wiederum ist der wesentliche Risikofaktor für Lungenkrebs ebenso wie für Kehlkopfkrebs. Im Analogieschluss ist schwer vorstellbar, dass berufliche PAH-Exposition nur zu Lungenkrebs und nicht zu Kehlkopfkrebs führen sollte. Insgesamt sind die von HILL (1965) formulierten Kausalitätskriterien für den Zusammenhang von beruflicher PAH-Exposition und der Entstehung von Kehlkopfkrebs ganz überwiegend als erfüllt anzusehen.

6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit findet starke Evidenz für einen Zusammenhang zwischen beruflicher PAH-Exposition und der Entstehung eines Larynxkarzinoms. Auf der Grundlage einer ausführlichen Diskussion der Hillschen Kausalitätskriterien (HILL 1965) ist dieser Zusammenhang als ein kausaler anzusehen. Damit ist die grundlegende Eignung einer beruflichen PAH-Exposition zu bejahen, ein Larynxkarzinom zu verursachen. Nur wenige Studien erlauben die Analyse des Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs. Diesbezüglich am aussagekräftigsten erscheint die Studie von GIBBS & SEVIGNY (2007b), die im Expositionsbereich zwischen 80 und 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Benzo(a)pyren x Jahren ein statistisch signifikant auf etwa das Dreifache erhöhtes Kehlkopfkrebs-Risiko findet. Wenn entsprechend der Legaldefinition der BK Nr. 4113 BKV für Lungenkrebs bei 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Benzo(a)pyren x Jahren von der Erreichung des Verdopplungsrisikos ausgegangen wird⁶, dann ist die angegebene Studie von GIBBS & SEVIGNY (2007b) mit einer Verdopplungsdosis für Kehlkopfkrebs in vergleichbarer Größenordnung vereinbar.

⁶ Es ist darauf hinzuweisen, dass eine Erweiterung der Berufskrankheit 4113 BKV um das Kehlkopfkrebsrisiko der Frage einer beruflichen Verursachung des Kehlkopfkrebsrisikos durch mineralöl-haltige Kühlschmierstoffe u.E. nur unzureichend gerecht werden würde. Denn in Betrieben mit Verwendung von mineralöl-haltigen Kühlschmierstoffen wurden nach unserer Einschätzung kaum PAH-Messungen durchgeführt, so dass sich die Einwirkung einer bestimmten PAH-Dosis, z.B. von 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Benzo(a)pyren x Jahren, im Einzelfall kaum nachweisen ließe. Der Zusammenhang zwischen mineralöl-haltigen Kühlschmierstoffen und dem Kehlkopfkrebs wird aus der Einstufung von wenig gereinigten Mineralölen als humankanzergen durch die IARC (1984) gestützt. Ferner spricht für den Zusammenhang insbesondere die Studie von TOLBERT et al. (1992) mit einer SMR von 1,98 (95 % CI 1,26-2,98) bei Beschäftigten mit einer Exposition gegenüber mineralöl-haltigen Kühlschmierstoffen in der Automobilherstellung und einem nahezu signifikanten Trend zwischen der kumulativen Einwirkung mit mineralöl-haltigen Kühlschmierstoffen und Sterbefällen an Kehlkopfkrebs in der Studie von EISEN et al. (2001, siehe Anhang 4, Tab. 2). Wir gehen davon aus, dass durch unseren sensitiven Suchstring und zusätzliche Handsuche die wesentlichen Studien zu mineralöl-haltigen Kühlschmierstoffen gefunden wurden. Wenn Überschneidungen zwischen Probanden nicht sicher auszuschließen waren, bezogen wir in die Metaanalyse allerdings immer diejenige Berufstätigkeit mit der höchsten anzunehmenden PAH-exposition ein. So wurden beispielsweise bei der Fallkontrollstudie von IMBERNON et al. (1995) die Beschäftigten mit jemals aufgetretener Exposition gegenüber Steinkohlenteer, nicht die Beschäftigten mit jemals aufgetretener Exposition gegenüber Mineralölen (mit einer OR von 1,4; 95 % CI 0,8-2,5) in die Metaanalyse einbezogen. Die Autorinnen und Autoren dieses Berichts prüfen, ob eine gesonderte Metaanalyse von Beschäftigten mit einer Exposition gegenüber mineralöl-haltigen Kühlschmierstoffen sinnvoll ist und würden ggf. eine zusätzliche eigenständige Veröffentlichung zu diesem Thema erstellen.

Literaturverzeichnis

Adzersen, K.-H.; Becker, N.; Steindorf, K.; Frentzel-Beyme, R.: Cancer mortality in a cohort of male German iron foundry workers. *American Journal of Industrial Medicine* 43 (2003), 3, 295-305

Ahrens, W.J.: Alcohol, smoking, and occupational factors in cancer of the larynx: A case-control study. *American Journal of Industrial Medicine* 20 (1991), 4, 447-493

Andersen, A.; Barlow, L.; Engeland, A.; Kjaerheim, K.; Lynge, E.; Pukkala, E.: Work-related cancer in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 25 (1999), SUPPL. 2

Andersen, A.; Dahlberg, B.E.; Magnus, K.; Wannag, A.: Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. *Int.J Cancer* 29 (1982), 3, 295-298

Andjelkovich, D.A.; Mathew, R.M.; Richardson, R.B.; Levine, R.J.: Mortality of iron foundry workers: I. Overall findings. *Journal of occupational medicine.: official publication of the Industrial Medical Association* 32 (1990), 6, 529-540

Aronson, K.J.H.: Surveillance of potential associations between occupations and causes of death in Canada, 1965-91. *Occupational and Environmental Medicine* 56 (1999), 4, 265-269

Axelson, O.: Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 4 (1978), 1, 98-102

Becher, H.; Ramroth, H.; Ahrens, W.; Risch, A.; Schmezer, P.; Dietz, A.: Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int.J Cancer* 116 (2005), 3, 451-457

Behrens, T.; Schill, W.; Wild, P.; Frentzel-Beyme, R.; Ahrens, W.: Mortality in a German cohort of asphalt workers with potential bitumen exposure. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 4 (2007), SUPPL. 1, 201-208

Behrens, T.; Schill, W.; Ahrens, W.: Elevated cancer mortality in a German cohort of bitumen workers: extended follow-up through 2004. *Journal of Occupational & Environmental Hygiene* 6 (2009), 9, 555-561

Berrino, F.; Richiardi, L.; Boffetta, P.; Esteve, J.; Belletti, I.; Raymond, L.; Troschel, L.; Pisani, P.; Zubiri, L.; Ascunce, N.; Guberan, E.; Tuyns, A.; Terracini, B.; Merletti, F.: Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. *Cancer causes & control : CCC* 14 (2003), 3, 213-223

Boffetta, P.; Jourenkova, N.; Gustavsson, P.: Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 8 (1997), 3, 444-472

Boffetta, P.; Burstyn, I.; Partanen, T.; Kromhout, H.; Svane, O.; Langard, S.; Järholm, B.; Frentzel-Beyme, R.; Kauppinen, T.; Stücker, I.; Shaham, J.; Heederik, D.; Heikkilä, P.; Hooiveld, M.; Johansen, C.; Randem, B.; Schill, W.: Cancer mortality among european asphalt workers: An international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *American Journal of Industrial Medicine* 43 (2003), 1, 28-39

Bolm-Audorff, U.: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, In: Konietzko, J; Dupius, H. (Herausgeber): *Handbuch der Arbeitsmedizin (Erg.lfg. 1998)*, 1-31

Bolm-Audorff, U.: Dose response relationship between occupational PAH exposure and lung cancer – an overview. *Cent. Eur. J. Public Health. Suppl.* 4 (1996) 40

Borenstein, M.; Hedges, L.; Higgins, J.; Rothstein, H.: Introduction to meta-analysis. Repr ed. Chichester. Wiley 2010.

Bosetti, C.; Boffetta, P.; La Vecchia, C.: Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann. Oncol.* 18 (2007), 3, 431-446

Bouchardy, C.; Schüler, G.; Minder, C.; Hotz, P.; Bousquet, A.; Levi, F.; Fisch, T.; Torhorst, J.; Raymond, L.: Cancer risk by occupation and socioeconomic group among men - A study by The Association of Swiss Cancer Registries. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 28 (2002), SUPPL. 1, 1-88

Breslow, N.E.; Day, N.E.: Statistical Methods in Cancer Research - The Design and Analysis of Cohort Studies Volume II. International Agency for Research on Cancer (IARC), Scientific Publications No. 82, Lyon 1987

Brüske-Holfeld, I.; Bolm-Audorff, U.; Möhner, M.; Jöckel, K.H.; Heinrich, J.; Kreienbrock, L.; Kreuzer, M.; Wichmann, H.E.: Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, In: Jöckel, K.H., Brüske-Holfeld, I., Wichmann, H.E. (Hg.): *Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition*, Landsberg, Ecomed-Verlagsgesellschaft, 1998, S. 128 – 148

Bucher, H.C.: Kritische Bewertungen von systematischen Reviews und Meta-Analysen. In: Kunz, R.; Ollenschläger, G.; Raspe, H. (Hrsg.): *Lehrbuch Evidenz-basierte Medizin in Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Köln: Deutsche Ärzte-Verlag 2007, 149-158

Cammarano, G.; Crosignani, P.; Berrino, F.; Berra, G.: Cancer mortality among workers in a thermoelectric power plant. *Scand.J Work Environ.Health* 10 (1984), 4, 259-261

Cammarano, G.; Crosignani, P.; Berrino, H.; Berra, G.: Additional follow-up of cancer mortality among workers in a thermoelectric power plant. *Scandinavian journal of work, environment & health* 12 (1986), 6, 631-632

Cauvin, J.M.; Guenel, P.; Luce, D.; Brugere, J.; Leclerc, A.: Occupational exposure and head and neck carcinoma. *Clinical Otolaryngology* 15 (1990), 439-445

Cornell, R.G.: Mortality patterns among stainless-steel workers. 2. IARC Sci.Publ. (1984), 53, 65-71

Cornell, R.G.; Landis, J.R.: Mortality patterns among nickel/chromium alloy foundry workers. 1. IARC Sci.Publ. (1984), 53, 87-93

Critical Appraisal Skills Programme (CASP): Public Health Resource Unit (2008)

De Stefani, E.; Boffetta, P.; Oreggia, F.; Kogevinas, M.; Mendilaharsu, M.: Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. American Journal of Industrial Medicine 33 (1998), 6, 537-542

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.:

http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_kehlkopfkrebs_definition,108190.html. Zugriff am: 02.07.2013

Donato, F.; Monarca, S.; Marchionna, G.; Rossi, A.; Cicioni, C.; Chiesa, R.; Colin, D.; Boffetta, P.: Mortality from cancer and chronic respiratory diseases among workers who manufacture carbon electrodes. Occupational and Environmental Medicine 57 (2000), 7, 537-542

Egger, M.; Schneider, M.; Smith G.D.: Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. BMJ 316 (1998), 7125, 140-144

Egger, M.; Smith, G.D.: Principles of and procedures for systematic reviews, In: Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. London: BMJ Books 2008, 23-42

Eisen, E.A.: Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry I: A standardized mortality ratio analysis. American Journal of Industrial Medicine 22 (1992), 6, 809-824

Eisen, E.A.: Exposure-response models based on extended follow-up of a cohort mortality study in the automobile industry. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 27 (2001), 4, 240-249

Eisen, E.A.; Tolbert, P.E.; Hallock, M.F.; Monson, R.R.; Smith, T.J.; Woskie, S.R.: Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. III: A case-control study of larynx cancer. Am.J Ind.Med. 26 (1994), 2, 185-202

Elci, O.C.: Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 27 (2001), 4, 233-239

Elci, O.C.; Akpinar-Elci, M.; Blair, A.; Dosemeci, M.: Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. J Occup.Environ.Med. 45 (2003), 10, 1100-1106

Elci, O.C.; Akpinar-Elci, M.: Occupational exposures and laryngeal cancer among non-smoking and non-drinking men. International Journal of Occupational & Environmental Health 15 (2009), 4, 370-373

Evanoff, B.A.G.: Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: An extended follow up study. *British Journal of Industrial Medicine* 50 (1993), 5, 450-459

Gibbs, G.W.: Mortality of aluminum reduction plant workers, 1950 through 1977. *J Occup.Med.* 27 (1985), 10, 761-770

Gibbs, G.W.; Armstrong, B.; Sevigny, M.: Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *J Occup.Environ.Med.* 49 (2007), 10, 1105-1123

Gibbs, G.W.; Sevigny, M.: Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 3: monitoring the mortality of workers first employed after January 1, 1950. *J Occup.Environ.Med.* 49 (2007a), 11, 1269-1287

Gibbs, G.W.; Sevigny, M.: Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers, part 4: cancer incidence. *J Occup.Environ.Med.* 49 (2007b), 12, 1351-1366

Giovanazzi, A.; D'Andrea, F.: Causes of death among workers in an aluminum electrolytic reduction plant. *La Medicina del lavoro* 72 (1981), 4, 277-282

Grimm, H.G.; Lorenz, M.; Haedicke, B.; ua: Bösartige Erkrankungen des Respirationstraktes bei den Schornsteinfegern des Saarlandes. *Ergo-Med* 11 (1987), 3, 68-73

Gustavsson, P.; Gustavsson, A.;Hogstedt, C.: Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *British Journal of Industrial Medicine* 45 (1988), 11, 777-781

Gustavsson, P.; Bellander, T.; Johansson, L.;Salmonsson, S.: Surveillance of mortality and cancer incidence among Swedish graphite electrode workers. *Environ.Res.* 70 (1995), 1, 7-10

Gustavsson, P.; Jakobsson, R.; Johansson, H.; Lewin, F.; Norell, S.;Rutkvist, L.E.: Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occupational & Environmental Medicine* 55 (1998), 6, 393-400

Hansen, E.S.: Cancer incidence in an occupational cohort exposed to bitumen fumes. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 15 (1989), 2, 101-105

Harris, R.; Bradburn, M.; Deeks, J.; Harbord, R.; Altman, D.; Sterne, J.: Fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata Journal.* (2008) 8, 3-28

Higgins, J.P.T.; Green, S.: *Cochrane Handbook for systematic Reviews.* The Cochrane Collaboration 2009

Higgins, J.P.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G.: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327 (2003), 7414, 557-560

Hill, A.B.: The environment and disease: association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine (1965), 58, 295–300

Hoshuyama, T.; Pan, G.; Tanaka, C.; Feng, Y.; Yu, L.; Liu, T.; Liu, L.; Hanaoka, T.; Takahashi, K.: Mortality of iron-steel workers in Anshan, China: A retrospective cohort study. International Journal of Occupational and Environmental Health 12 (2006), 3, 193-202

Howel, D.; O'Brien, S.; Murphy, E.; Chinn, D.J.; McCrone, C.; French, J.M.; Blain, P.G.: Upper aerodigestive tract cancers in former employees at an iron and steel works. Occupational Medicine 51 (2001), 5, 336-342

Huw, T.O.D.; Lain, K.C.; Tavakoli, M.: When can odds ratios mislead? BMJ. 1998 03/28 316

International Agency for Research on Cancer (IARC): Alcohol drinking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer 44 (1988)

International Agency for Research on Cancer (IARC): Polynuclear aromatic hydrocarbons, Part 2, Carbon blacks, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization 33 (1984)

International Agency for Research on Cancer (IARC): Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization 92 (2010a)

International Agency for Research on Cancer (IARC): Carbon black, titanium dioxide, and talc. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization 93 (2010b)

International Agency for Research on Cancer (IARC): Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization 100 Pt F (2012)

Imbernon, E.; Goldberg, M.; Bonenfant, S.; Chevalier, A.; Guenel, P.; Vatre, R.; Dehaye, J.: Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos: A case-control study in a cohort of workers in the electricity and gas industry. American Journal of Industrial Medicine 28 (1995), 3, 339-352

International Agency for Research on Cancer (IARC): Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Monograph, 2006

Ji, J.; Hemminki, K.: Occupation and upper aerodigestive tract cancers: A follow-up study in Sweden. Journal of Occupational and Environmental Medicine 47 (2005), 8, 785-795

Kauppinen, T.; Toikkanen, J.; Pukkala, E.: From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 33 (1998), 409-417

Kennaway, E.L.; Kennaway, N.M.: A Further Study of the Incidence of Cancer of the Lung and Larynx. *British Journal of Cancer* 1 (1947), 3, 260-298

Kennaway, N.M.; Kennaway, E.L.: A Study of the Incidence of Cancer of the Lung and Larynx. *The Journal of hygiene* 36 (1936), 2, 236-267

Khan, K.S.; Kunz, R.; Kleijnen, J.; Antes, G.: Systematische Übersichten und Meta-Analysen. Heidelberg: Springer Verlag 2004

Kjaerheim, K.; Martinsen, J.I.; Lynge, E.; Gunnarsdottir, H.K.; Sørensen, P.; Tryggvadottir, L.; Weiderpass, E.; Pukkala, E.: Effects of occupation on risks of avoidable cancers in the Nordic countries. *European Journal of Cancer* 46 (2010), 14, 2545-2554

Kunz, R.; Khan, K.S.; Kleijnen, J.; Antes, G.: Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen. Einführung in Instrumente der evidenzbasierten Medizin für Ärzte, klinische Forscher und Experten im Gesundheitswesen. 2. Aufl. Bern: Hans Huber 2009

Kvam, B.M.N.: Cancer in the Norwegian printing industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 31 (2005), 1, 36-43

Maier, H.; Gewelke, U.; Dietz, A.; Thamm, H.; Heller, W.-D.; Weidauer, H.: Laryngeal cancer and occupation - Results of the Heidelberg case-control study. *HNO* 40 (1992), 2, 44-51

Maier, H.; Tisch, M.: Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol. Suppl* 527 (1997), 160-164

Maier, H.; Tisch, M.; Kyrberg, H.; Conradt, C.; Weidauer, H.: Occupational hazardous substance exposure and nutrition. Risk factors for mouth, pharyngeal and laryngeal carcinomas? *HNO* 50 (2002), 8, 743-752

Merlo, D.F.; Garattini, S.; Gelatti, U.; Simonati, C.; Covolo, L.; Ceppi, M.; Donato, F.: A mortality cohort study among workers in a graphite electrode production plant in Italy. *Occupational & Environmental Medicine* 61 (2004), 2

Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62 (2009), 10, 1006-1102

Moulin, J.J.: A mortality study among workers in a French aluminium reduction plant. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 73 (2000), 5, 323-330

Moulin, J.J.; Lafontaine, M.; Mantout, B.; Belanger, A.; Michel, M.; Wild, P.; Clavel, T.; Fournier, M.; Fontana, J.M.: [Mortality due to bronchopulmonary cancers in workers of 2 foundries]. *Rev.Epidemiol.Sante Publique* 43 (1995), 2, 107-121

Moulin, J.J.; Mur, J.M.; Wild, P.; Demonchy, A.; Eloy, E.; Jeannot, A.: [Epidemiologic study of the mortality among the employees of a coal tar distillery]. *Rev.Epidemiol.Sante Publique* 36 (1988), 2, 99-107

Muscat, J.E.; Wynder, E.L.: Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 69 (1992), 9, 2244-2251

Nicholson, P.J.: How to undertake a systematic review in an occupational setting. *Occup. Environ Med* 64 (2007), 353-358

Norpoth, K.-H.: Extrapulmonale Krebserzeugung durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), In: Deutsche Forschungsgemeinschaft: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Forschungsbericht, Weinheim: Wiley-VCH-Verlag, 2004, S.125-147

OCEBM Levels of Evidence Working Group: "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Zugriff am: 30.06.2013

Olsen, J.H.; Jensen, O.M.: Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scandinavian journal of work, environment & health* 13 (1987), SUPPL. 1, 1-91

Paget-Bailly, S.; Cyr, D.; Luce, D.: Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 54 (2012), 1, 71-84

Pukkala, E.: Cancer Risk by Social Class and Occupation. 7 (1995)

Pukkala, E.; Martinsen, J.I.; Lynge, E.; Gunnarsdottir, H.K.; Sparen, P.; Tryggvadottir, L.; Weiderpass, E.; Kjaerheim, K.: Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica* 48 (2009), 5, 646-790

Puntoni, R.; Ceppi, M.; Gennaro, V.; Ugolini, D.; Puntoni, M.; La Manna, G.; Casella, C.; Merlo, D.F.: Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. *Cancer causes & control : CCC* 15 (2004), 5, 511-516

Purdue, M.P.J.: Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 32 (2006), 4, 270-275

Romundstad, P.; Andersen, A.; Haldorsen, T.: Cancer incidence among workers in six Norwegian aluminum plants. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 26 (2000a), 6, 461-469

Romundstad, P.; Haldorsen, T.; Andersen, A.: Cancer incidence and cause specific mortality among workers in two Norwegian aluminum reduction plants. *American Journal of Industrial Medicine* 37 (2000b), 2, 175-183

Rotimi, C.; Austin, H.; Delzell, E.; Day, C.; Macaluso, M.; Honda, Y.: Retrospective follow-up study of foundry and engine plant workers. *American Journal of Industrial Medicine* 24 (1993), 4, 485-498

Russi, M.; Dubrow, R.; Flannery, J.T.; Cullen, M.R.; Mayne, S.T.: Occupational exposure to machining fluids and laryngeal cancer risk: Contrasting results using two separate control groups. *American Journal of Industrial Medicine* 31 (1997), 2, 166-171

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): SIGN 50: A guidelines developers' handbook. Annex C (2008)

Seidler, A.; Euler, U.; Müller-Quernheim, J.; Gaede, K.I.; Latza, U.; Groneberg, D.; Letzel, S.: Systematic review: Progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med* (2012a), 62, 506-13

Seidler, A.; Jähnichen, S.; Hegewald, J.; Fishta, A.; Krug, O.; Rüter, L.; Strik, C.; Hallier, E.; Straube, S.: Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* (2012b)

Selden, A.I.; Westberg, H.B.; Axelson, O.: Cancer morbidity in workers at aluminum foundries and secondary aluminum smelters. *Am.J Ind.Med.* 32 (1997), 5, 467-477

Shaham, J.; Knecht, Y.; Burstyn, I.; Kromhout, H.; Ferro, G.; Partanen, T.; Boffetta, P.: Epidemiologic study of cancer mortality among Israeli asphalt workers. *American Journal of Industrial Medicine* 43 (2003), 1, 69-78

Shangina, O.; Brennan, P.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Mates, D.; Fabianova, E.; Fletcher, T.; t'Mannetje, A.; Boffetta, P.; Zaridze, D.: Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in Central and Eastern Europe. *American Journal of Epidemiology* 164 (2006), 4, 367-375

Sherson, D.; Svane, O.; Lynge, E.: Cancer incidence among foundry workers in Denmark. *Archives of Environmental Health* 46 (1991), 2, 75-81

Sim, M.R.; Del Monaco, A.; Hoving, J.L.; MacFarlane, E.; McKenzie, D.; Benke, G.; de Klerk, N.; Fritschi, L.: Mortality and cancer incidence in workers in two Australian prebake aluminium smelters. *Occupational & Environmental Medicine* 66 (2009), 7, 464-470

Sitas, F.; Douglas, A.J.; Webster, E.C.: Respiratory disease mortality patterns among South African iron moulders. *Br.J Ind.Med.* 46 (1989), 5, 310-315

Solionova, L.G.S.; Smulevich, V.B.: Mortality and cancer incidence in a cohort of rubber workers in Moscow. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 19 (1993), 2, 96-101

Sorahan, T.; Cooke, M.A.: Cancer mortality in a cohort of United Kingdom steel foundry workers: 1946-85. *British Journal of Industrial Medicine* 46 (1989), 2, 74-81

Sorahan, T.; Faux, A.M.; Cooke, M.A.: Mortality among a cohort of United Kingdom steel foundry workers with special reference to cancers of the stomach and lung, 1946-90. *Occupational & Environmental Medicine* 51 (1994), 5, 316-322

Sorahan, T.; Hamilton, L.; van, T.M.; Gardiner, K.; Harrington, J.M.: A cohort mortality study of U.K. carbon black workers, 1951-1996. *American Journal of Industrial Medicine* 39 (2001), 2, 158-170

Spinelli, J.J.; Band, P.R.; Svirchev, L.M.; Gallagher, R.P.: Mortality and cancer incidence in aluminum reduction plant workers. *J Occup.Med.* 33 (1991), 11, 1150-1155

Spinelli, J.J.: Cancer risk in aluminum reduction plant workers (Canada). *Cancer Causes and Control* 17 (2006), 7, 939-948

Stern, F.B.; Ruder, A.M.; Chen, G.: Proportionate mortality among unionized roofers and waterproofers. *Am.J Ind.Med.* 37 (2000), 5, 478-492

Straif, K.; Keil, U.; Taeger, D.; Holthenrich, D.; Sun, Y.; Bungers, M.; Weiland, S.K.: Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *American Journal of Epidemiology* 152 (2000), 4, 297-306

Stücker, I.; Meguellati, D.; Boffetta, P.; Cenee, S.; Margelin, D.; Hemon, D.: Cohort mortality study among French asphalt workers. *American Journal of Industrial Medicine* 43 (2003), 1, 58-68

Swaen, G.M.; Slangen, J.: Mortality in a group of tar distillery workers and roofers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 70 (1997), 2, 133-137

Swaen, G.M.; Slangen, J.; Volovics, A.; Hayes, R.B.; Scheffers, T.; Sturmans, F.: Mortality of coke plant workers in The Netherlands. *British Journal of Industrial Medicine* 48 (1991), 2, 130-135

Szeszenia-Dabrowska, N.; Wilczynska, U.; Kaczmarek, T.; Szymczak, W.: Cancer mortality among male workers in the Polish rubber industry. *Polish Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 4 (1991), 2, 149-157

Tola, S.; Kalliomaki, P.L.; Pukkala, E.; Asp, S.; Korkala, M.L.: Incidence of cancer among welders, platers, machinists, and pipe fitters in shipyards and machine shops. *British Journal of Industrial Medicine* 45 (1988), 4, 209-218

- Tolbert, P.E.; Eisen, E.A.; Pothier, L.J.; Monson, R.R.; Hallock, M.F.; Smith, T.J.:** Mortality studies of machining-fluid exposure in the automobile industry. II. Risks associated with specific fluid types. *Scand.J Work Environ.Health* 18 (1992), 6, 351-360
- Veys, C.A.:** A study of mortality patterns at a tyre factory 1951-1985: A reference statistic dilemma. *Occupational Medicine* 54 (2004), 5, 330-335
- Waldron, H.A.:** Proceedings: The carcinogenicity of oil mist. *British Journal of Cancer* 32 (1975), 2, 256-257
- Weiland, S.K.:** Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-91. *Occupational and Environmental Medicine* 53 (1996)
- Weiland, S.K.:** Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 1. Mortality from respiratory cancers. *Occupational and Environmental Medicine* 55 (1998), 5, 317-324
- Wingren, G.; Axelson, O.:** Cancer incidence and mortality in a Swedish rubber tire manufacturing plant. *American Journal of Industrial Medicine* 50 (2007), 12, 901-909
- Wortley, P., V.:** A case-control study of occupational risk factors for laryngeal cancer. *British Journal of Industrial Medicine* 49 (1992), 12, 837-844
- Wright, L.:** CANCERLIT[®] Retired, NCI and NLM Collaborate to Improve Access to Cancer-Related PubMed Citations. *NLM Tech Bull.* 331 (2003)
- Zagraniski, R.T.; Kelsey, J.L.;Walter, S.D.:** Occupational risk factors for laryngeal carcinoma: Connecticut, 1975-1980. 1. *American Journal of Epidemiology* 124 (1986), 1, 67-76
- Zeka, A.; Eisen, E.A.; Kriebel, D.; Gore, R.;Wegman, D.H.:** Risk of upper aerodigestive tract cancers in a case-cohort study of autoworkers exposed to metalworking fluids. *Occupational and Environmental Medicine* 61 (2004), 5, 426-431
- Zheng, W.B.; Blot, W.J.; Shu, X.-O.; Gao, Y.-T.; Ji, B.-T.; Ziegler, R.G.; Fraumeni, J.F.:** Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *American Journal of Epidemiology* 136 (1992)

Abkürzungsverzeichnis

BaP	Benzo[a]pyren
BKV	Berufskrankheiten-Verordnung
BSM	benzene soluble materials
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CTPV	coal-tar pitch volatiles
D	Studiendesign
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
E	Exposition
EbM	Evidence-based Medicine
ES	Effektschätzer
HR	Hazard Rate
HRR	Hazard Rate Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ISCO	International Standard Classification of Occupations
ISIC	International Standard Industrial Classification
IVS	Informationsvermittlungsstelle
JEM	Job Exposure Matrix
JSQ	Job-Specific Supplementary Questionnaires
MWF	metal-working fluids
NYK	Nordic Occupational Classification
O	Ereignis (Outcome)
OR	odds ratio
P	(Untersuchungs-) Population
PAH	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PMR	proportionale Mortalitätsrate
RR	relatives Risiko
SIC	standard industrial classifications
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIR	standardisierte Inzidenzrate
SMR	standardisierte Mortalitätsrate
SOC	standard occupational classifications
SPIR	standardisierte proportionale Inzidenzrate
SRR	standardisiertes Ratenverhältnis
UAT	upper aerodigestive tract

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 4.1 Flussdiagramm der einzelnen Schritte der Studienselektion (in Anlehnung an das PRISMA Statement, MOHER et al., 2009)	21
Abb. 4.2 Anzahl der veröffentlichten Artikel, die in das systematische Review eingeschlossen wurden, gegliedert nach ihrer Bewertung	22
Abb. 4.3 Forest Plot zur Metaanalyse. Alle Studien und Effektschätzer, Subgruppen: Inzidenz / Mortalität	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 3.1 Liste der Ein- und Ausschlusskriterien	12
Tab. 3.2 Liste der berücksichtigten elektronischen Datenbanken	14
Tab. 3.3 Liste der Suchbegriffe in deutscher und englischer Sprache	14
Tab. 3.4 ergänzende Suchbegriffe nach Personengruppen mit berufsbedingt erhöhtem PAH-Expositionsrisiko in deutscher und englischer Sprache	15
Tab. 3.5 Studienbewertung nach SIGN (2008, siehe auch Anh. 2, Tab. 1 und Anh. 2, Tab. 2)	18
Tab. 4.1 Effektschätzer (ES) und 95 % Konfidenzintervalle der Haupt“-Metaanalyse und Subgruppenanalysen.	61
Tab. 4.2 Einstufung der Berufsgruppen nach BaP-Exposition	63
Tab. 4.3 Subgruppenanalyse nach Expositionsstufen	64

Anhang

Anhang 1 Darstellung der Suchstrings

Anh. 1, Tab. 1 Suchstring für EMBASE

#	Suchbegriffe
1	exp Larynx Tumor/
2	(larynx or laryngeal or glottis or glottic or subglottis or subglottic or supraglottis or supraglottic).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
3	(cancer* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or malignan*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
4	2 and 3
5	1 or 4
6	exp Polycyclic Aromatic Hydrocarbon/
7	(polycyclic aromatic hydrocarbon* or benzanthracene* or benzanthracene derivative* or benzopyrene* or benzopyrene derivative* or benzofluoranthene* or benzopyrene* or benzoperylene* or benzofluoranthene* or chrysene* or chrysene derivative* or coronene* or dibenzanthracene* or dibenzanthracene* or dibenzopyrene* or 7,12 dimethylbenzanthracene* or dimethylbenzaanthracene* or fluoranthene* or indenopyrene* or 3-methylcholanthrene* or naphthacene derivative* or perylene* or polycyclic aromatic hydrocarbon derivative* or pyrene* or pyrene derivative*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
8	pah.mp.
9	(polycyclic and aromatic and hydrocarbon*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
10	6 or 7 or 8 or 9
11	(employ* or work* or occupation*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
12	(cooker* or furnace* or (metal* and smelting*) or (heat* and treater*) or hardener* or temperer* or moulder* or smith* or (asphalt* and worker*) or chimney-sweep* or (chimney and sweep*) or roof* or slater* or thatcher* or tiler* or gas or aluminium).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
13	(breakup or break* or aluminium or building or construction* or boat-builder* or cooper* or bitum* or tar or lignite or briquet* or (carbon and black) or (carbon and electrode*) or (coal and gasification) or chemical or roof* or tiler* or thatcher or slate* or printing or (graphit* and electrode*) or (Plumbago and electrode*) or fireproof or refractory or fire-proof or flameproof or flame-proof or fish* or gas or casting or foundry or gum or (rubber and industr*) or docker* or (port and operation) or harbour or timber or impregnation or metallurgic* or steel or iron or insulat* or (calcium and carbide) or car or automobile* or garage or cork* or paint* or metal* or (mineral and oil* and refiner*) or optical or parquet or wood or smokehouse* or chimney* or shoe* or boot* or (silicon and carbide) or coal or (coke and production) or road* or textile* or transport* or diesel or cooker* or furnacemen or (heat and treater*) or hardener* or temperer* or moulder* or smith* or (asphalt and worker*) or (machine* and mechanic*) or (engine* and mechanic*) or welder* or (flame* and cutter*) or miner* or (shot and firer*) or shoffirer* sawyer* or turner* or toolmaker* or (machine-tool* and setter*) or painter* or lacquerer* or (floor and layer*)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]

14	12 or 13
15	(cohort* or follow-up or longitudinal or case-control or case-referent or case-cohort or review* or systematic or evaluation).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
16	5 and 10 and 11 and 14 and 15
17	5 and 10 and (11 or 14) and 15
18	17 not 16
19	5 and 10 and (11 or 14)
20	19 not 17
21	5 and 10
22	21 not (16 or 18 or 20)
23	3 and 10 and 11 and 14 and 15
24	23 not (16 or 18 or 20)
25	3 and 11 and 14 and 15
26	25 not (16 or 18 or 20 or 24)
27	26 and 12
28	(GlaxoSmithKline or SmithKline).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer]
29	27 not 28
30	5 and 11 and 14 and 15
31	30 not (16 or 18 or 20 or 24 or 29)
32	5 and (11 or 14) and 15
33	32 not (16 or 18 or 20 or 24 or 29)
34	3 and 10 and 11 and 15
35	34 not (16 or 18 or 20 or 24 or 29)

Anh. 1, Tab. 2 Suchstring für Medline via PubMed vom 01.01.1953 bis 2008

#	Suchbegriffe
3	Search "Larynx"[Mesh] AND "Neoplasms"[Mesh]
4	Search "Larynx"[Mesh] AND "Neoplasms"[Mesh] AND ((Humans[Mesh]))
5	Search (larynx OR laryngeal OR glottis OR glottic OR subglottis OR subglottic OR supraglottic) Limits: Humans
16	Search (polycyclic aromatic hydrocarbon* OR benzanthracene* OR benzanthracene derivative* OR benzopyrene* OR benzopyrene derivative* OR benzofluoranthene* OR benzopyrene* OR benzoperylene* OR benzofluoranthene* OR chrysene* OR chrysene derivative* OR coronene* OR dibenzanthracene* OR dibenzopyrene* OR 7,12 dimethylbenzanthracene* OR dimethylbenzanthracene* OR fluoranthene* OR indenopyrene* OR 3-methylcholanthrene* OR naphthacenes derivative* OR perylene* OR polycyclic aromatic hydrocarbon derivative* OR pyrene* OR pyrene derivative*) Limits: Humans
18	Search pah
19	Search (polycyclic AND aromatic AND hydrocarbon*)
20	Search (employ* OR work* OR occupation*)
22	Search (cooker* OR furnace* OR (metal* AND smelting*) OR (heat* AND treater*) OR hardener* OR temperer* OR moulder* OR smith* OR (asphalt* AND worker*) OR chimney-sweep* OR (chimney AND sweep*) OR roof* OR slater* OR thatcher* OR tiler* OR gas OR aluminium) Limits: Humans
23	Search 22 Limits: Humans, All Adult: 19+ years, Adolescent: 13-18 years
25	Search (breakup OR break* OR aluminium OR building OR construction* OR boat-builder* OR cooper* OR bitum* OR tar OR lignite OR briquet* OR (carbon AND black) OR (carbon AND electrode*) OR (coal AND gasification) OR chemical OR roof* OR tiler* OR thatcher OR slate* OR printing OR (graphit* AND electrode*) OR (Plumbago AND electrode*) OR fireproof OR refractory OR fire-proof OR flameproof OR flame-proof OR fish* OR gas OR casting OR foundry OR gum OR (rubber AND industr*) OR docker* OR (port AND operation) OR harbour OR timber OR impregnation OR metallurgic* OR steel OR iron OR insulat* OR (calcium AND carbide) OR car OR automobile* OR garage OR cork* OR paint* OR metal* OR (mineral AND oil* AND refiner*) OR optical OR parquet OR wood OR smokehouse* OR chimney* OR shoe* OR boot* OR (silicon AND carbide) OR coal OR (coke AND production) OR road* OR textile* OR transport* OR diesel OR cooker* OR furnacemen OR (heat AND treater*) OR hardener* OR temperer* OR moulder* OR smith* OR (asphalt AND worker*) OR (machine* AND mechanic*) OR (engine* AND mechanic*) OR welder* OR (flame* AND cutter*) OR miner* OR (shot AND firer*) OR shotfirer* sawyer* OR turner* OR toolmaker* OR (machine-tool* AND setter*) OR painter* OR lacquerer* OR (floor AND layer*))
27	Search (25) OR (22)
28	Search (cohort* OR follow-up OR longitudinal OR case-control OR case-referent OR case-cohort OR review* OR systematic OR evaluation)
29	Search (((18) OR (16)) OR (19))
30	Search dna[mh] AND crick[au] AND 1993[dp]
33	Search (cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinom* OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic* OR malignan*) Limits: Humans
35	Search Polycyclic Aromatic Hydrocarbon
36	Search (5) AND (33) Limits: Humans
37	Search (3) OR (36) Limits: Humans
38	Search (((((37) AND (29)) AND (20)) AND (27)) AND (28))
39	Search (((37) AND (29) AND ((20) OR (27)) AND (28)))

40	Search (39) NOT (38)
41	Search ((37) AND (29) AND ((20) OR (27)))
42	Search (41) NOT (39)
43	Search (37) AND (29)
44	Search ((43) NOT (((38) OR (40)) OR (42)))
45	Search (((33) AND (29)) AND (20)) AND (27)) AND (28)
46	Search (((45) NOT (38)) OR (40)) OR (42)
47	Search (33) AND (20) AND (27) AND (28)
48	Search (#47) NOT ((#38) OR (#40) OR (#42) OR (#46))
49	Search (#48) AND (#22)
50	Search GlaxoSmithKline OR SmithKline
51	Search (#49) NOT (#50)
52	Search (#33) AND (#29) AND (#20) AND (#28)
53	Search (#52) NOT ((#38) OR (#40) OR (#42) OR (#46) OR (#51))

Anh. 1, Tab. 3 Suchstring für Medline via Ovid von 2008 bis 10.02.2011

#	Suchbegriffe
1	exp Larynx/
2	(larynx or laryngeal or glottis or glottic or subglottis or subglottic or supraglottis or supraglottic).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
3	(cancer* or tumor* or tumour* or carcinom* or neoplasm* or neoplasia* or neoplastic or malignan*).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
4	2 and 3
5	1 or 4
6	exp Polycyclic Hydrocarbons, Aromatic/
7	(polycyclic aromatic hydrocarbon* or benzanthracene* or benzanthracene derivative* or benzopyrene* or benzopyrene derivative* or benzofluoranthene* or benzopyrene* or benzoperylene* or benzofluoranthene* or chrysene* or chrysene derivative* or coronene* or dibenzanthracene* or dibenzanthracene* or dibenzopyrene* or 7,12 dimethylbenzanthracene* or dimethylbenzaanthracene* or fluoranthene* or indenopyrene* or 3-methylcholanthrene* or naphthacene derivative* or perylene* or polycyclic aromatic hydrocarbon derivative* or pyrene* or pyrene derivative*).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
8	pah.mp.
9	(polycyclic and aromatic and hydrocarbon*).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
10	6 or 7 or 8 or 9
11	(employ* or work* or occupation*).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
12	(breakup or break* or aluminium or building or construction* or boat-builder* or cooper* or bitum* or tar or lignite or briquet* or (carbon and black) or (carbon and electrode*) or (coal and gasification) or chemical or roof* or tiler* or thatcher or slate* or printing or (graphit* and electrode*) or (Plumbago and electrode*) or fireproof or refractory or fire-proof or flameproof or flame-proof or fish* or gas or casting or foundry or gum or (rubber and industr*) or docker* or (port and operation) or harbour or timber or impregnation or metallurgic* or steel or iron or insulat* or (calcium and carbide) or car or automobile* or garage or cork* or paint* or metal* or (mineral and oil* and refiner*) or optical or parquet or wood or smokehouse* or chimney* or shoe* or boot* or (silicon and carbide) or coal or (coke and production) or road* or textile* or transport* or diesel or cooker* or furnacemen or (heat and treater*) or hardener* or temperer* or moulder* or smith* or (asphalt and worker*) or (machine* and mechanic*) or (engine* and mechanic*) or welder* or (flame* and cutter*) or miner* or (shot and firer*) or shotfirer* sawyer* or turner* or toolmaker* or (machine-tool* and setter*) or painter* or lacquerer* or (floor and layer*)).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
13	(cooker* or furnace* or (metal* and smelting*) or (heat* and treater*) or hardener* or temperer* or moulder* or smith* or (asphalt* and worker*) or chimney-sweep* or (chimney and sweep*) or roof* or slater* or thatcher* or tiler* or gas or aluminium).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
14	12 or 13
15	(cohort* or follow-up or longitudinal or case-control or case-referent or case-cohort or review* or

	systematic or evaluation).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
16	5 and 10 and 11 and 14 and 15
17	5 and 10 and (11 or 14) and 15
18	17 not 16
19	5 and 10 and (11 or 14)
20	19 not 17
21	5 and 10
22	21 not (16 or 18 or 20)
23	3 and 10 and 11 and 14 and 15
24	23 not (16 or 18 or 20)
25	3 and 11 and 14 and 15
26	25 not (16 or 18 or 20 or 24)
27	13 and 26
28	(GlaxoSmithKline or SmithKline).mp. [mp=protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
29	27 not 28
30	5 and 11 and 14 and 15
31	30 not (16 or 18 or 20 or 24 or 29)
32	5 and (11 or 14) and 15
33	32 not (16 or 18 or 20 or 24 or 29)
34	3 and 10 and 11 and 15
35	34 not (16 or 18 or 20 or 24 or 29)
36	16
37	limit 36 to yr="2008 - 2011"
38	18
39	limit 38 to yr="2008 - 2011"
40	20
41	limit 40 to yr="2008 - 2011"
42	24
43	limit 42 to yr="2008 - 2011"
44	29
45	limit 44 to yr="2008 - 2011"
46	35
47	limit 46 to yr="2008 - 2011"

Anhang 2 Checklisten zur Studienbewertung

Anh. 2, Tab. 1 Checkliste für Fall-Kontroll-Studien

Checklist Case Control study	
Study identification# (Include author, title, year of publication, journal title, pages)	
Guideline topic#:	
Key Question No#:	
Checklist completed by#:	
A/ Are the results of the study valid?*	
1. Did the study address a clearly focused issue?* A question can be focused in terms of: <ul style="list-style-type: none"> - the population studied - the risk factors studied - whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect? 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
2. Did the authors use an appropriate method to answer their question?* Consider: <ul style="list-style-type: none"> - is a case control study an appropriate way of answering the question under the circumstances? (is the outcome rare or harmful?) - did it address the study question? 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
3. Were the cases recruited in an acceptable way?* HINT: We are looking for selection bias which might compromise the validity of the findings: <ul style="list-style-type: none"> - Are the cases defined precisely?* - Were the cases representative of a defined population (geographically and/or temporally)?* - Was there an established reliable system for selecting all the cases?* - Are they incident or prevalent?* - Is there something special about the cases?* - Is the time frame of the study relevant to the disease/exposure?* - Was there a sufficient number of cases selected?* - Was there a power calculation?* 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
4. Were the controls selected in an acceptable way?* HINT: We are looking for selection bias which might compromise the generalisability of the findings: <ul style="list-style-type: none"> - Were the controls representative of a defined population (geographically and/or temporally)?* - Was there something special about the controls?* - Was the non-response high?* (not acceptable: <50% by review authors) - Could non-respondents be different in any 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No

* CASP at the Public Health Resource Unit, Oxford are producer and provider of this tool

<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004 <http://www.sign.ac.uk>

<p>way?*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Are they matched, population based or randomly selected?* - Was there a sufficient number of controls selected?* 	
<p>5. Are the cases and controls taken from comparable populations?#</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
<p>6. What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?#</p>	
<p>7. Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences?</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
<p>8. Was the exposure accurately measured to minimise bias?*</p> <p><i>HINT: We are looking for measurement, recall or classification bias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Was the exposure clearly defined and accurately measured?* - Did the authors use subjective or objective measurements?* - Do the measures truly reflect what they are supposed to measure? (have they been validated?)* - Were the measurement methods similar in cases and controls?* - Did the study incorporate blinding where feasible?* - Is the temporal relation correct?* (does the exposure of interest precede the outcome?)* 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
<p>9. A. What confounding factors have the authors accounted for?*</p> <p>List the other ones you think might be important, that the authors missed (genetic, environmental and socio-economic)</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
<p>9. B. Have the authors taken account of the potential confounding factors in the design and/or in their analysis?*</p> <p><i>HINT: Look for restriction in design, and techniques, e.g. modeling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors.*</i></p>	
<p>B/ What are the results?</p>	
<p>10. What are the results of this study?*</p> <p><i>Consider:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - What are the bottom line results?* - Is the analysis appropriate to the design?* - How strong is the association between exposure and outcome (look at the odds ratio)?* - Are the results adjusted for confounding and might confounding still explain the association?* - Has adjustment made a big difference to The OR?* 	

* CASP at the Public Health Resource Unit, Oxford are producer and provider of this tool
<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004 <http://www.sign.ac.uk>

<p>11. How precise are the results?* How precise is the estimate of risk?*</p> <p><i>Consider:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Size of the <i>P</i>-value* - Size of the confidence intervals* - Have the authors considered all the important variables?* - How was the effect of subjects refusing to participate evaluated?* 	
<p>12. Do you believe the results?*</p> <p><i>Consider:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Big effect is hard to ignore!* - Can it be due to chance, bias or confounding?* - Are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable?* - Consider Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose-response gradient, strength, biological plausibility, fit with other available evidence)* 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
<p>C / Will the results help to answer my key question? What is the overall assessment of the study?</p>	
<p>13. How was this study funded?#</p> <p><i>List all sources of funding quoted in the article, whether Government, voluntary sector, or industry.</i></p>	
<p>14. Does this study help to answer your key question?#</p> <p><i>Hint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Summarise the main conclusions of the study and indicate how it relates to the key question? 	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/> No
<p>15. How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding, and to establish a causal relationship between exposure and effect? #</p> <p>Code ++, +, or –</p>	
<p>Coding system #:</p>	
<p>++</p>	<p>All or most of the criteria in section A have been fulfilled. Where they have not been fulfilled the conclusions of the study or review are thought <u>very unlikely</u> to alter.</p>
<p>+</p>	<p>Some of the criteria in section A have been fulfilled. Those criteria that have not been fulfilled or not adequately described are thought <u>unlikely</u> to alter the conclusions.</p>
<p>-</p>	<p>Few or no criteria in section A fulfilled. The conclusions of the study are thought <u>likely or very likely</u> to alter.</p>

* CASP at the Public Health Resource Unit, Oxford are producer and provider of this tool
<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004 <http://www.sign.ac.uk>

Anh. 2, Tab. 2 Checkliste für Kohorten-Studien

Checklist COHORT Study			
Study identification# (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic#:			
Key Question No#:			
Checklist completed by#:			
A/ Are the results of the study valid?*			
1* Did the study address a clearly focused issue?*	Yes <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p><i>HINT: A question can be focused in terms of:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - the population studied - the risk factors studied - the outcomes considered - is it clear whether the study tried of detect a beneficial or harmful effect? 			
2* Did the authors use an appropriate method to answer their question?*	Yes <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p><i>HINT:</i> <i>Consider</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Is a cohort study a good way of answering the question under the circumstances? - Did it address the study question? 			
3* Was the cohort recruited in an acceptable way?*	Yes <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p><i>Hint: We are looking for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Was the cohort representative of a defined population? - Was there something special about the cohort? - Was everybody included who should have been included? 			
4* Was the exposure accurately measured to minimize bias?*	Yes <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p><i>Hint: We are looking for measurement or classification bias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Did they use subjective or objective measurements? - Do the measures truly reflect what you want them to (have they been validated)? - Where all the subjects classified into exposure groups using the same procedure? 			
5* Was the outcome accurately measured to minimize bias?*	Yes <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<p><i>Hint: We are looking for measurement or classification bias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Did they use subjective or objective measurements? - Do the measures truly reflect what you want them to (have they been validated)? 			

* CASP at the Public Health Resource Unit, Oxford are producer and provider of this tool

<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004 <http://www.sign.ac.uk>

<ul style="list-style-type: none"> - Has a reliable <u>system</u> been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)? - Were the measurement methods similar in the different groups? - Were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)? 			
<p>6A*Have the authors identified all important confounding factors?*</p> <p>List the ones you think might be important, that the authors missed.</p> <p>B*Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?*</p> <p><i>Hint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Look the restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors. 	<p>Yes</p> <input type="checkbox"/>	<p>Can't tell</p> <input type="checkbox"/>	<p>No</p> <input type="checkbox"/>
<p>7A*Was the follow up of subjects complete enough?*</p> <p>B*Was the follow up of subjects long enough?*</p> <p><i>Hint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - The good or bad effects should have had long enough to reveal themselves - The persons that are lost to follow-up may have different outcomes than those available for assessment - In an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcomes of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort? 	<p>Yes</p> <input type="checkbox"/>	<p>Can't tell</p> <input type="checkbox"/>	<p>No</p> <input type="checkbox"/>
B / What are the results?			
<p>8* What are the results of this study?*</p> <p><i>Hint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - What are the bottom line results? - Have they reported the rate or the proportion between the exposed/ unexposed, the ratio/the rate difference? - How strong is the association between exposure and outcome (RR)? - What is the absolute risk reduction (ARR)? 	<p>9* How precise are the results?</p> <p>How precise is the estimate of the risk?</p> <p><i>Hint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Size of the confidence intervals 		
<p>10* Do you believe the results?*</p> <p><i>Hint:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Big effect is hard to ignore! - Can it be due to bias, chance or confounding? - Are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable? - Consider Bradford Hills criteria (eg time 	<p>Yes</p> <input type="checkbox"/>	<p>Can't tell</p> <input type="checkbox"/>	<p>No</p> <input type="checkbox"/>

* CASP at the Public Health Resource Unit, Oxford are producer and provider of this tool

<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004 <http://www.sign.ac.uk>

<i>sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency).</i>			
C / Will the results help to answer my key question? What is the overall assessment of the study?			
11* Do the results of this study fit with other available evidence?*	Yes <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
12# How was the study funded?# <i>List all sources of funding quoted in the article, whether Government, voluntary sector, or industry.</i>			
13# Does this study help to answer your key question?# <i>Hint:</i> - Summarise the main conclusions of the study and indicate how it relates to the key question?			
14# How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding, and to establish a causal relationship between exposure and effect? <i>Code ++, +, or -</i>			
Coding system #:			
++	All or most of the criteria in section A have been fulfilled. Where they have not been fulfilled the conclusions of the study or review are thought <u>very unlikely</u> to alter.		
+	Some of the criteria in section A have been fulfilled. Those criteria that have not been fulfilled or not adequately described are thought <u>unlikely</u> to alter the conclusions.		
-	Few or no criteria in section A fulfilled. The conclusions of the study are thought <u>likely or very likely</u> to alter.		

* CASP at the Public Health Resource Unit, Oxford are producer and provider of this tool
<http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm>

adapted from Scottish Intercollegiate Guidelines Network, March 2004 <http://www.sign.ac.uk>

Anhang 3 Index der ausgeschlossenen Studien

Anh. 3, Tab. 1 ausgeschlossene Studien nach Sichtung der Volltexte (n=61)

Lfd. Nr.	Publikation
1	Barbieri, P.G.: [To-day exposure to occupational carcinogens and their effects. The experience of the rubber industry, iron metallurgy, asphalt work and aviculture]. <i>Epidemiologia e prevenzione</i> 33 (2009), 4-5 Suppl 2, 94-105
2	Battista, G.; Belli, S.; Comba, P.; Fiumalbi, C.; Grignoli, M.; Loi, F.; Orsi, D.; Paredes, I.: Mortality due to asbestos-related causes among railway carriage construction and repair workers. <i>Occupational Medicine</i> 49 (1999)
3	Bender, A.P.; Parker, D.L.; Johnson, R.A.; Scharber, W.K.; Williams, A.N.; Marbury, M.C.; Mandel, J.S.: Minnesota highway maintenance worker study: Cancer mortality. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 15 (1989), 545-556
4	Bergdahl, I.A.; Järholm, B.: Cancer morbidity in Swedish asphalt workers. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 43 (2003), 1, 104-108
5	Berger, J.; Manz, A.: Cancer of the stomach and the colon-rectum among workers in a coke gas plant. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 22 (1992), 6, 825-834
6	Bertrand, J.P.; Chau, N.; Patris, A.; Mur, J.M.; Pham, Q.T.; Moulin, J.J.; Morviller, P.; Auburtin, G.; Figueredo, A.; Martin, J.: Mortality due to respiratory cancers in the coke oven plants of the Lorraine coalmining industry (Houilleres du Bassin de Lorraine). <i>Br.J Ind.Med.</i> 44 (1987), 8, 559-565
7	Bhargava, K.; Smith, L.W.; Mani, N.J.; Silverman S Jr; Malaowalla, A.M.; Bilimoria, K.F.: A follow up study of oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. <i>Indian J Cancer</i> 12 (1975), 2, 124-129
8	Boffetta, P., I; Burstyn, I.; Partanen, T.; Kromhout, H.; Svane, O.; Langard, S.; Järholm, B.; Frentzel-Beyme, R.; Kauppinen, T.; Stücker, I.; Shaham, J.; Heederik, D.; Ahrens, W.; Bergdahl, I.A.; Cené, S.; Ferro, G.; Heikkilä, P.; Hooiveld, M.; Johansen, C.; Randem, B.G.; Schill, W.: Cancer mortality among european asphalt workers: An international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 43 (2003), 1, 18-27
9	Boffetta, P.; Autier, P.; Boniol, M.; Boyle, P.; Hill, C.; Auqrenqo, A.; Masse, R.; Thé, Gd.; Valleron, A.J.; Monier, R.; Tubiana, M.: An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. <i>Journal of Occup. Environ. Med.</i> 52 (2010), 4, 399-406
10	Boffetta, P.; Richiardi, L.; Berrino, F.; Estéve, J.; Pisani, P.; Crosignanin, P.; Raymond, L.; Zubiri, L.; Del Moral, A.; Lehmann, W.; Donato, F.; Terracini, B.; Tuyns, A.; Merletti, F.: Occupation and larynx and hypopharynx cancer: An international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. <i>Cancer Causes and Control</i> 14 (2003), 3, 213-223
11	Boffetta, P.B., I; Burstyn, I.; Partanen, T.; Kromhout, H.; Svane, O.; Langard, S.; Järholm, B.; Frentzel-Beyme, R.; Kauppinen, T.; Stücker, I.; Shaham, J.; Heederik, D.; Ahrens, W.; Bergdahl, I.A.; Cené, S.; Ferro, G.; Heikkilä, P.; Hooiveld, M.; Johnson, R.A.; Randem, B.G.; Schill, W.: Cancer mortality among European asphalt workers: An international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 43 (2003), 1, 28-39
12	Brown, L.M.; Mason, T.J.; Pickle, L.W.; Stewart.P.A.; Buffler, P.A.; Burau, K.; Ziegler, R.G.; Fraumeni, J.F.Jr.: Occupational risk factors for laryngeal cancer on the Texas Gulf Coast. <i>Cancer Research</i> 48 (1988), 7, 1960-1964
13	Burch, J.D.; Howe, G.R.; Miller, A.B.; Semenciw, R.: Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case-control study 1. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 67 (1981), 6, 1219-1224
14	Bye, T.; Romundstad, P.R.; Ronneberg, A.; Hilt, B.: Health survey of former workers in a

Lfd. Nr.	Publikation
	Norwegian coke plant: Part 2. Cancer incidence and cause specific mortality. <i>Occup. Environ. Med.</i> 55 (1998), 9, 622-626
15	Cadez, E.: Ergebnisse langjähriger Untersuchungen über den Einfluss von Schadstoffen auf die Gesundheit von Schornsteinfegern. <i>Staub, Reinhaltung der Luft : air quality control</i> 43 (1983), 116-117
16	Carta, P.; Cocco, P.L.; Flore, C.; Pau, M.; Grussu, M.; Cherchi, P.: [Mortality in workers of a primary aluminum foundry in Portovesme in Sardinia]. <i>Med.Lav.</i> 83 (1992), 5, 530-535
17	Chau, N.; Bertrand, J.P.; Mur, J.M.; Figueredo, A.; Patris, A.; Moulin, J.J.; Pham, Q.T.: Mortality in retired coke oven plant workers. <i>British journal of industrial medicine</i> 50 (1993), 2, 127-135
18	Chevalier, A.; Goldberg, M.; Godard, C.; Guenel, P.; Callet, B.; Antonini, B.; Medard, A.; Coing, F.: [Cancer incidence among active male workers at Electricite de France-Gaz de France]. <i>Rev.Epidemiol.Sante Publique</i> 44 (1996), 1, 25-36
19	Flanders, W.D.; Rothman, K.J.: Occupational risk for laryngeal cancer. <i>Am.J.Public Health</i> 72 (1982), 4, 369-372
20	Forastiere, F.; Pupp, N.; Magliola, E.; Valesini, S.; Tidei, F.; Perucci, C.A.: Respiratory cancer mortality among workers employed in thermoelectric power plants. <i>Scan. J. Work Environ. Health</i> 15 (1989), 6, 383-386
21	Friesen, M.C.; Benke, G.; Del Monaco, A.; Dennekamp, M.; Fritschi, L.; de Klerk, N.; Hoving, J.L.; MacFarlane, E.; Sim, M.R.: Relationship between cardiopulmonary mortality and cancer risk and quantitative exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, fluorides, and dust in two prebake aluminum smelters. <i>Cancer causes & control : CCC</i> 20 (2009), 6, 905-916
22	Gibbs, G.W.; Horowitz, I.: Lung cancer mortality in aluminum reduction plant workers. <i>J Occup.Med.</i> 21 (1979), 5, 347-353
23	Goldberg, P.; Leclerc, A.; Luce, D.; Morcet, J.F.; Brugère, J.: Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupation: Results of a case-control study. <i>Occup. Environ. Med.</i> 54 (1997), 7, 477-482
24	Gustavsson, P.; Gustavsson, C.; Hogstedt, C.: Excess mortality among Swedish chimney sweeps. <i>British journal of industrial medicine</i> 44 (1987), 11, 738-743
25	Haguenoer, J.M.; Cordier, S.; Morel, C.; Lefebvre, J.L.; Hemon, D.: Occupational risk factors for upper respiratory tract and upper digestive tract cancers. <i>British journal of industrial medicine</i> 47 (1990), 6, 380-383
26	Hansen, E.S.: Mortality from cancer and ischemic heart disease in Danish chimney sweeps: a five-year follow-up. <i>Am.J Epidemiol.</i> 117 (1983), 2, 160-164
27	Hansen, E.S.; Olsen, J.H.; Tilt, B.: Cancer and non-cancer mortality of chimney sweeps in Copenhagen. <i>Int.J Epidemiol.</i> 11 (1982), 4, 356-361
28	Harrington, J.M.: Office of Population Censuses and Surveys: Occupational Health Decennial Supplement. <i>Occup. Environ. Med.</i> 52 (1995), 623
29	Hobbesland, A.; Kjuus, H.; Thelle, D.S.: A study of mortality among 14 730 male workers in 12 Norwegian ferroalloy plants: Cohort characteristics and the main causes of death. <i>Occup. Environ. Med.</i> 53 (1996), 8, 540-546
30	Hooiveld, M.; Spee, T.; Burstyn, I.; Kromhout, H.; Heederik, D.: Lung cancer mortality in a Dutch cohort of asphalt workers: Evaluation of possible confounding by smoking. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 43 (2003), 1, 79-87
31	Jansing, P.-J.; Lamprecht, J.: Multifactorial genesis of laryngeal carcinoma in an oil hardening plant. <i>Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin</i> 27 (1992), 4, 137-139
32	Jarvholm, B.; Lillienberg, L.; Sallsten, G.; Thiringer, G.; Axelson, O.: Cancer morbidity

Lfd. Nr.	Publikation
	among men exposed to oil mist in the metal industry. J. Occup. Med. 23 (1981), 5, 333-337
33	Kauppinen, T.; Heikkilä, P.; Partanen, T.; Virtanen, S.V.; Pukkala, E.; Ylöstalo, P.; Burstyn, I.; Ferro, G.; Boffetta, P.: Mortality and cancer incidence of workers in Finnish road paving companies. Am. J. Ind. Med. 43 (2003), 1, 49-57
34	Koskela, R.S.; Hernberg, S.; Karava, R.; Jarvinen, E.; Nurminen, M.: A mortality study of foundry workers. Scand. J Work Environ. Health 2 Suppl 1 (1976), 73-89
35	Laforest, L.; Luce, D.; Goldberg, P.; Bégin, D.; Gérin, M.; Demers, P.A.; Brugère, J.; Leclerc, A.: Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: A case-control study in France. Occup. Environ. Med. 57 (2000), 11, 767-773
36	Lagorio S.; Forastiere, F.; Iavarone, I.; Rapiti, E.; Vanacore, N.; Perucci, C.A.; Caree, A.: Mortality of filling station attendants. Scan. J. Work Environ. Health 20 (1994), 5, 331-338
37	Letzel, S.; Letzel, H.; Blümner, E.; Hartung, M.; Hendrichs, A.; Koch, B.; Lehnert, G.; Sommerburg, C.; Zwahr, G.: Verlaufsbeobachtung von 573 Fällen einer anerkannter Teerhautreizkrankung gemäß BK-NR. 5102. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (1991), 89-93
38	Lewis, R.J.; Schnatter, A.R.; Drummond, I.; Murray, N.; Thompson, F.S.; Katz, A.M.; Jorgensen, G.; Nicolich, M.J.; Dahlman, D.; Theriault, G.: Mortality and cancer morbidity in a cohort of Canadian petroleum workers. Occup. Environ. Med. 60 (2003), 12, 918-928
39	Maier, H.; Dietz, A.; Gewelke, U.; Heller, W.D.: Occupation and risk for oral, pharyngeal and laryngeal cancer. A case-control study. Laryngorhinootologie 70 (1991), 2, 93-98
40	Maier, H.; Dietz, A.; Zielinski, D.; Jünemann, K.H.; Heller, W.D.: Risk factors associated with squamous epitheliomas of the mouth, oropharynx, hypopharynx and larynx. Deutsche Medizinische Wochenschrift 115 (1990), 22, 843-850
41	Maier, H.; Opelz, G.; Mytellenious, T.; Conradt, C.; Kyrberg, H.; Tisch, M.: Plattenepithelkarzinome des oberen Atemungs- und Verdauungstraktes. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) 2000. BK-Report 2/2000
42	Maier, H.; Tisch, M.; Dietz, A.; Conradt, C.: Construction workers as an extreme risk group for head and neck cancer. HNO 47 (1999), 8, 730-736
43	Maier, H.; Tisch, M.; Enderle, G.; Dietz, A.; Weidauer, H.: Occupational exposure to paint, lacquer and varnish and cancer risk in the upper aerodigestive tract. HNO 45 (1997), 11, 905-908
44	Manz, A.; Berger, J.; Waltsgott, H.: Zur Frage des Berufskrebses bei Beschäftigten der Gasindustrie- Kohortenstudie. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Unfallforschung. Wirtschaftsverlag 1983. Forschungsbericht Nr. 352
45	Marsh, G.M.; Youk, A.O.; Stone, R.A.; Buchanich, J.M.; Gula, M.J.; Smith, T.J.; Quinn, M.M.: Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: I. 1992 Fiberglass cohort follow-up: Initial findings. J. Occup. Environ. Med. 43 (2001), 9, 741-756
46	Milham S Jr: Mortality in aluminum reduction plant workers. J. Occup. Med. 21 (1979), 7, 475-480
47	Moulin, J.J.; Wild, P.; Mur, J.M.; Lafontaine, M.; Lefer, M.; Mercier-Gallay, M.; Villemot, P.; Whebi, V.; Coulon, J.P.: Risk of lung, larynx, pharynx and buccal cavity cancers among carbon electrode manufacturing workers. Scand. J Work Environ. Health 15 (1989), 1, 30-37
48	Muscat, J.E.; Wynder, E.L.: Diesel exhaust, diesel fumes, and laryngeal cancer. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 112 (1995), 3, 437-440
49	Nadon, L.; Siemiatycki, J.; Dewar, R.; Krewski, D.; Gérin, M.: Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Am. J. Ind. Med. 28 (1995), 3, 303-324

Lfd. Nr.	Publikation
50	Neumeyer-Gromen, A.; Razum, O.; Kersten, N.; Seidler, A.; Zeeb, H.: Diesel motor emissions and lung cancer mortality - Results of the second follow-up of a cohort study in potash miners. <i>Int. J. Cancer</i> 124 (2009), 8, 1900-1906
51	Petrelli, G.; Menneiti-Ippolito, F.; Spila-Alegiani, S.; Magarotto, G.; Taroni, F.: Mortality among workers of three thermoelectric power plants in Northern Italy: A retrospective cohort study. <i>Med. Lav.</i> 85 (1994), 5, 397-401
52	Provencher, S.; Labrèche, F.P.: A study of cancer incidence at a metal factory: Practical implications for public health. <i>Can. J. Public Health</i> 85 (1994), 5, 330-334
53	Randem, B.G.; Langard, S.; Dale, I.; Kongerud, J.; Martinsen, J.I.; Andersen, A.: Cancer incidence among male Norwegian asphalt workers. <i>Am. J. Ind. Med.</i> 43 (2003), 1, 88-95
54	Sathiakumar, N.; Delzell, E.; Hovinga, M.; Macaluso, M.; Julian, J.A.; Larson, R.; Cole, P.; Muir, D.C.: Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. <i>Occup. Environ. Med.</i> 55 (1998), 4, 230-235
55	Solenova, L.G.: Cancer morbidity in rubber workers. <i>Vopr. Onkol.</i> 38 (1992), 10, 1174-1182
56	Szeszenia-Dabrowska, N.; Strzelecka, A.; Wilczynska, U.; Szymczak, W.: Occupational neoplasms in Poland in the years 1971-1994. <i>Med. Pr</i> 48 (1997), 1, 1-14
57	Tola, S.: Epidemiology of lung cancer in foundries. <i>J. Toxicol. Environ. Health</i> 6 (1980), 5-6, 1195-1200
58	Tornqvist, S.; Norell, S.; Ahlbom, A.; Knave, B.: Cancer in the electric power industry. <i>British journal of industrial medicine</i> 43 (1986), 3, 212-213
59	Turner, H.M.; Grace, H.G.: An investigation into cancer mortality among males in certain Sheffield trades. <i>J. Hyg. (Lond.)</i> 38 (1938), 1, 90-103
60	Van Den Eeden, S.K.; Friedman, G.D.: Exposure to engine exhaust and risk of subsequent cancer. <i>J. Occup. Med.</i> 35 (1993), 3, 307-311
61	Zemla, B.; Day, N.; Swiatnicka, J.; Banasik, R.: Larynx cancer risk factors. <i>Neoplasma</i> 34 (1987), 2, 223-233

Anhang 4 Datenextraktionstabellen

Anh. 4, Tab. 1 Datenextraktionstabelle der Fall-Kontroll-Studien mit guter Studienqualität (Bewertung: +)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
BECHER et al. (2005)	Germany	population-based CC (1:3 frequency-matched for age & gender)	236 male, 21 female Germans aged 62.5 (up to 80) yrs. Response rate=89.2%	702 male, 67 female Germans aged 62.7 yrs. Response rate=62.4%	Method 1 based on complete occupational history (for jobs held at least 6 months), exposure checklist and 34 job-specific supplementary questionnaires (JSQ) Method 2 based on direct questions on use of specific substances	Larynx cancer histological confirmed and diagnosed 1998-2000	Method 1: Adj. OR=2.3 (95% CI 1.05-5.2; 19 exp. cases, 15 exp. controls) >=1,300 hrs. of exposure: Adj. OR=3.8 (95% CI 1.3-11.1; 15 cases, 7 controls); Method 2: Adj. OR=1.6 (95% CI 0.85-3.1; 25 exp. cases, 29 exp. controls) Concordant expo. acc. to method 1 & 2: Adj. OR =5.2 (95% CI 1.6-17.1; 13 exp. cases, 6 exp. controls), linear trend for exposure duration (p<0.01) Job group (longest held job, OR>1.5 are given): Road construction workers: adj. OR=5.5 (95% CI 1.3-22.4) Paper mill workers, printers: adj. OR=2.8 (95% CI 0.90-8.7) Chemical workers: adj. OR=2.6 (95% CI 1.06-6.5) Metal production and processing workers: adj. OR=2.3 (95% CI 0.95-5.7)
BERRINO et al. (2003) [same study as BOFFETTA, 2003]	France, Italy, Spain, Switzerland	population-based CC	1010 male cases with known occ. exposure; of these 315 cases <55 yrs. (with complete occupational history); Response rate 75% (Spain & Italy), 92% (Geneva), 70% (Calvados)	2176 male controls with known occ. exposure; of these 819 controls <55 yrs.; average response rate 74% (56-95%)	A posteriori JEM to 16 industrial chemicals (based on ISCO-ISIS combinations) for all jobs held at least 1 yr. after 1944 (coding was performed blindly for case-control status) JEM validation: poor specificity for PAH Main analyses: job period with highest exposure as a proxy for the whole occ. history; Exposure (any category) 65-75% except in Geneva (44%)	Endolarynx cancer (glottic and supraglottic sites, n=696), epilarynx analysed together with hypopharynx	Endolarynx, age<55 yrs. (n=213): adj. OR for possible PAH exposure=0.4 (95% CI 0.2-1.1), OR for probable PAH exposure=0.7 (95% CI 0.3-1.7) Endolarynx and hypopharynx, age<55 yrs., adj. OR for any exposure=0.7 (95% CI 0.3-1.4), adj. OR for any exposure since 20+ yrs. and for 10+ yrs. =0.8 (95% CI 0.4-1.7), adj. (but not for exposure to other occ. agents) OR for any exposure=1.4 (95% CI 0.9-2.2) Endolarynx and hypopharynx, age>=55 yrs., adj. (but not for exposure to other occ. agents) OR for any exposure=1.0 (95% CI 0.7-1.3), "crude" OR (adj. only for age and centre)=1.5 (95% CI 1.2-1.9) Elevated OR for solvent and asbestos exposure
DE STEFANI et al. (1998)	Uruguay	Hospital-based CC	112 male larynx cancer patients of the 5 major hospitals in Montevideo	509 male patients with cancers not related to tobacco and	Job titles Self-reported agents in the workplace did not include PAH. Duration of exposure: at least 1 year	Laryngeal cancer with subanalyses for glottis cancer (ICD-O 161.0, n=16) and supraglottic cancer (ICD-O 161.1,	Occupations with potential PAH exposure: Roofer: OR=0.8 (95% CI 0.4-1.5) Metal workers: OR=0.9 (95% CI 0.3-3.8) Site-specific sub analysis, glottis cancer (stat. sig. results):

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
			aged 30-75 yrs.	alcohol exposure (main diagnoses: colon/rectum and prostate cancer)	employment in the same occupation.	n=39)	Metal workers: OR=6.5 (95% CI 1.1-38.9)
ELCI et al. (2009)	Turkey	Hospital based CC	189 male	536 controls (46 patients with Hodgkin's, 51 with soft tissue sarcoma, 240 with non- melanoma skin cancer, 73 with cancer of testis, 34 with bone cancer, 15 with breast cancer and 77 benign pathologies)	Occupational exposure including PAH exposure	Laryngeal cancer (according to ICD-O)	Age adjusted OR of laryngeal cancer and PAH exposure: All cases (n=189): OR=1.5 (95% CI 1.1-2.2), 77cases/168 controls Supraglottic cases (n=86): OR=1.8 (95% CI 1.1-2.9), 38cases/168 controls Glottic cases (n=47): OR=1.5 (95% CI 0.8-2.7), 19 cases/168 controls Other cases (n=56): OR=1.2 (95% CI 0.7-2.2), 77cases/168 controls
GUSTAVSSON et al. (1998)	Sweden (2 popula- tion areas amount- ing 37% of the Swedish popula- tion)	Population based case control	157 male larynx cancer cases, aged 40-79 living in 2 regions of Sweden during 1988-90. Response rate 90%	641/756 controls aged 40-79 selected from the population. Response rate 85%	Data collection was done through interviews. 17 specific occ. exposure factors were assessed by an occ. hygienist. Duration of exposure: over 1 year over life time. 44.3% were exposed to PAHs.	Histologically confirmed squamous cell carcinomas of head and neck incl. larynx cancer (ICD-9)	PAH Low: RR=0.77(95% CI 0.46-1.28) High: RR=1.47 (95% CI 0.96-2.24) Asbestos Low: RR=1.21(95% CI 0.73-2.02) High: RR=1.69 (95% CI 1.05-2.74)
WORTLEY et al. (1992)	USA	CC	235 cases diagnosed between September 1983 and February 1987 (from the total of 291 cases found, 235 (80,8%) were successfully interviewed)	547 controls identified by random digit dialing and selected to be similar in age and sex distribution to the cases (with at least twice as many in each 5 yr. age and sex band).	occupational risk factors Duration of exposure: at least 6 months JEM for cutting oils and other agents	Incident Laryngeal cancer Data source: Cancer surveillance system of Fred Hutchinson Cancer Research Centre in Seattle; WA (a population based cancer registry). Coded according to ICD.	OR for laryngeal cancer and occupation metal and plastic working machine operator (24 cases/31 controls) all years OR: - ever employed OR=2.6 (95% CI 1.3-4.9); <10 yrs OR=3.0; >10 yrs OR=0,8 Induction period: - ever employed OR=2.4 (95% CI 1.2-4.5); <10 yrs OR=3.1; >10yrs OR=0,4 metal and plastic process machine operator (4 cases/4 controls): all years OR: - ever employed OR=1.5 (95% CI 0,3-7,3);

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
			Eligible: persons diagnosed with cancer of larynx, 20-74 yrs. old and that were residents of the 3 largest counties in this area	95% of the households were successfully screened and 80% of the eligible subjects were interviewed leaving 547 for analysis. Information collected: life time occupational histories, smoking, drinking habits, job titles, description of tasks, nature of industry.			<p>Induction period: - ever employed OR=1.4 (95% CI 0,3-7,2) Printing machine operators (4 cases/8 controls) all years OR: - ever employed OR=0.9 (95% CI 0,2-3,7); - <10 yrs: OR=0.3 - >10 yrs: OR=1.6 Induction period - ever employed OR=0.9 (95% CI 0,2-3,7); - <10 yrs: OR=0.7 - >10 yrs: OR=1.1 Welders, cutters (6 cases/ 15 controls) all years OR: - ever employed OR=0.7 (95% CI 0.2-2.4); - <10 yrs: OR=0.4 - >10 yrs: OR=2.0 Induction period - ever employed OR=0.6 (95% CI 0.2-2.0); - <10 yrs: OR=0.4 - >10 yrs: OR=2.0 Handmoulding, casting, grinding (6 cases/ 27 controls) all years OR: - ever employed OR=0.5 (95% CI 0.2-1.4); - <10 yrs: OR=0.5 - >10 yrs: OR=0.0 Induction period - ever employed OR=0.5 (95% CI 0.1-1,4); - <10 yrs: OR=0.5 - >10 yrs: OR=0.0 Cutting oils high exposure peak (10 cases/23 controls): OR=1.0 (0.3-2.4) exposure score >20 (13 cases/15 controls): OR=1,3 (95% CI 0,5-2,6)</p>
ZAGRANISKI RT et al. (1986)	USA	hospital based CC 1:2 matched (hospital yr, calendar yr of admission, decade of birth, residence, smoking status, type of tobacco)	92 larynx cancer of white males, (response 73%) mean age 59,5yrs.	181 general surgery patients without cancer and respiratory diseases (response 57,1%) mean age 58,7 yrs.	self reported occupational history, name of employer, physical and chemical exposures, smoking, alcohol use, hobby related materials, protective clothing	histological confirmed cases of larynx cancer 1975-80 in 2 hospitals in New Haven, Connecticut	<p>rubber products (10,9% cases/ 7,7% controls): OR=2.0 (95% CI 0.7-6.1) smelting/foundries (10,9% cases/ 6,1% controls): OR=1,4 (95% CI 0.5-4.6) metal products (47,8% cases/ 49,1% controls): OR=1.0 (95% CI 0.5-1.8) printing industry (7,6% cases/ 10,5% controls): OR=0.9 (95% CI 0.3-2.6) metal grinder (19,6% cases/ 14,9% controls) OR=2.1 (95% CI 1.0-4.7)</p>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
							metal platers OR=1.3 (95% CI 0.4-4.9) sheet metal worker OR=1,3 (0,3-4,8) brake repairmen OR=1,2 (0,3-4,6) asbestos worker OR=1,1 (0,4-2,9) asphalt worker OR=1,0 (0,3-3,4)

Anh. 4, Tab. 2 Datenextraktionstabelle der Kohortenstudien mit guter Studienqualität (Bewertung: +)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
EISEN et al. (1992) nicht in Meta-analyse	USA	Cohort study	Automobile manufacturing workers exposed to metal working fluids in three auto parts manufacturing facilities (plants)	46,348	Employed 1938-1971	Almost 1 million yrs. of follow up	At least three years	All cause mortality (including mortality from laryngeal cancer (ICD- 161) and lung cancer (ICD-162)). Data source on vital status: Social Security Administration, National Death Index, plant records and union copies of state mortality files	SMR for selected causes of death among white male autoworkers (Plant1) Laryngeal cancer: O=16, SMR=1.02, 95%CI: 0.58-1.66 Lung cancer: O=320, SMR=1.02, 95%CI: 0.91-1.14 SMR for selected causes of death among black male autoworkers (Plant1) Laryngeal cancer: O=7, SMR=1.63, 95% CI: 0.65-3.36 Lung cancer: O=77, SMR=1.05, 95% CI: 0.83-1.31 SMR for selected causes of death among white male autoworkers (Plant2) Laryngeal cancer: O=15, SMR=1.85, 95% CI: 1.03-3.05 Lung cancer: O=213, SMR=1.16, 95% CI: 1.01-1.32 Effect of lagging start of follow up on SMR for white male autoworkers (Plant2) Laryngeal cancer: 3 yrs: 1.85 (15), 20 yrs.: 2.14 (11), 30 yrs.: 3.10 (6) Lung cancer: 3 yrs: 1.16 (213), 20 yrs.: 1.26 (160), 30 yrs.: 1.14 (59) SMR for selected causes of death among white male autoworkers (Plant3) Laryngeal cancer: O=2, SMR=0.77, 95% CI: 0.09-2.79 Lung cancer: O=60, SMR=0.85, 95% CI: 0.70-1.17
EISEN et al. 2001	USA	Cohort study	Automobile manufacturing workers exposed to metal working fluids in three plants	46399 workers	Employed prior to Jan. 1985	From 1941 to 1994 (10 yrs. longer than the original study). Only 4% lost to be followed up.	At least three years	All cause mortality (including mortality from laryngeal cancer (ICD 161) and lung cancer (ICD 162)). Data source on vital status: Social Security Administration, National Death	SMR for white male autoworkers according to US mortality rates Cancer of larynx: - 1940-1994: N=44, SMR=1.16, 95% CI: 0.85-1.56 - 1985 – 1994: N=11, SMR=1.02, 95% CI: 0.51-1.83 Cancer of lungs: - 1940-1994: N=1002, SMR=1.08, 95% CI: 1.02-1.15 - 1985 – 1994: N=401, SMR=1.16, 95% CI:

Source (First author, publica- tion year)	Coun- try	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of compa- nies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
							Index, plant records and union copies of state mortality files	<p>1.05-1.28 SMR for African American male autoworkers according to US mortality rates Cancer of larynx: - 1940-1994: N=11, SMR=1.26, 95% CI: 0.63-2.25 - 1985 – 1994: N=4, SMR=0.96, 95% CI: 0.26-2.47 Cancer of lungs: - 1940-1994: N=153, SMR=0.78, 95% CI: 0.80-1.11 - 1985 – 1994: N=74, SMR=0.90, 95% CI: 0.71-1.13 Adj. RR of cancer mortality in relation to cumulative exposure to straight metalworking fluids Laryngeal cancer * 0 mg/m³-yrs: N=18, RR=1.00, 95% CI:- * 0-1 mg/m³-yrs: N=13, RR=1.37, 95% CI: 0.65-2.60 * >1-3 mg/m³-yrs: N=6, RR=1.36, 95% CI: 0.53-3.53 * >3 mg/m³-yrs: N=11, RR=1.85, 95% CI: 0.86-3.98 Lung cancer * 0 mg/m³-yrs: N=526, RR=1.00, 95%CI:- * 0-1 mg/m³-yrs: N=274, RR=0.85, 95%CI: 0.73-0.99 * >1-3 mg/m³-yrs: N=132, RR=0.84, 95% CI: 0.69-1.03 * >3 mg/m³-yrs: N=191, RR=0.97, 95% CI: 0.81-1.15 Adj. RR of cancer mortality in relation to cumulative exposure to grinding with soluble metalworking fluids Laryngeal cancer * 0 mg/m³-yrs: N=10, RR=1.00, 95% CI:- * >0-2 mg/m³-yrs: N=10, RR=0.88, 95% CI: 0.36-2.12 * >2-12 mg/m³-yrs: N=15, RR=1.57, 95% CI: 0.70-3.50 * >12 mg/m³-yrs: N=13, RR=1.80, 95% CI: 0.76-4.34</p>	

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								<p>Lung cancer</p> <p>* 0 mg/m³-yrs: N=327, RR=1.00, 95% CI:-</p> <p>* >0-2 mg/m³-yrs: N=329, RR=0.88, 95% CI: 0.76-1.04</p> <p>* >2-12 mg/m³-yrs: N=263, RR=0.82, 95% CI: 0.69-0.96</p> <p>* >12 mg/m³-yrs: N=204, RR=0.80, 95% CI: 0.67-0.96</p> <p>Adj. RR of cancer mortality in relation to cumulative exposure to synthetic metalworking fluids (MWF)</p> <p>Laryngeal cancer</p> <p>* Straight MWF:</p> <p>Beta: -0.005, Standard error: 0.010, RR=0.94, 95%CI: 0.73-1.21</p> <p>* Soluble MWF:</p> <p>Beta: -0.004, Standard error: 0.005, RR=0.89, 95%CI: 0.71-1.27</p> <p>* Synthetic MWF:</p> <p>Beta: -0.013, Standard error: 0.049, RR=0.92, 95%CI: 0.52-1.64</p>	
<p>GIBBS et al. (2007), Part 2</p> <p>[same study with GIBBS & SEVIGNY (2007b), Part 4 and GIBBS & SEVIGNY (2007a), Part 3]</p> <p>nicht in Meta-analyse</p>	Canada	Retrospective cohort	Aluminium smelter workers of plants A, B and C	- Cohort (plant A): 5285 men - Cohort (plant B): 530 men - Cohort (plant C): 163 men	Cohort (plant A, B, C): hired on or before Jan. 1, 1950	No information	Cumulative exposure to PAH [(µg/m ³) years]	<p>Cancer mortality including mortality from laryngeal cancer).</p> <p>Data source: Quebec Cancer Registry</p>	<p>SMR for mortality from cancer of larynx in total = 0.91 (n=21, 95% CI: 0.56-1.39). For Cohort A: SMR = 0.88 (n=18, 95% CI: 0.52-1.39). For cohort B: SMR = - (n=0, 95% CI: 0.0-1.80). For cohort C: SMR = 4.94 (n=3, 95% CI: 1.02-14.45)</p> <p>There was no significant trend between cumulative exposure to benzo[a]pyrene and SMR (p>0.2) : 0 [(µg/m³) years]= 0.76 (0.09-2.74, n=2), 0-<20 [(µg/m³) years]= 1.08 (0.056-1.89, n=12), 20-<40 [(µg/m³) years]=0.65 (0.02-3.64, n=1), 40-<80 [(µg/m³) years]=0.53 (0.01-2.93, n=1), 80-<160 [(µg/m³) years]=0.79 (0.09-2.85, n=2), 160-<320 [(µg/m³) years]=0.96 (0.20-2.81, n=3), 320- [(µg/m³) years]= - (0-9.7, n=0)).</p> <p>SMR for cancer of the lung, trachea and bronchus in total: 1.35 (n= 538, 95% CI 1.25-1.48, subcohort A SMR=1.34 (n=457, 95% CI 1.20-1.44), subcohort B SMR=1.53 (n=57, 95% CI 1.16-1.99), subcohort C SMR=2.29 (n=24, 95% CI 1.44-3.34). There was a significant</p>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								trend between cumulative exposure to benzo[a]pyrene and SMR ($p < 0.001$): 0[($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=0.61 (n=28, 95% CI 0.41-0.88), 0-<20 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=1.07 (n=196, 95% CI 0.92-1.23), 20-<40 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=1.88 (n=49, 95% CI 1.39-2.48), 40-<80[($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=1.42 (n=46, 95% CI 1.04-1.89), 80-<160 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=2.19 (n=96, 95% CI 1.78-2.68), 160-<320 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=1.83 (n=104, 95% CI 1.49-2.22), 320- [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]=2.70 (n=19, 95% CI 1.63-4.22).	
GIBBS & SEVIGNY (2007a), Part 3 [same study with GIBBS & SEVIGNY (2007b), Part 4 and GIBBS et al. (2007), Part 2] nicht in Meta-analyse	Canada	Retro-spective cohort		- Cohort A (plant A): 7285 (6697 men, 588 women) - Cohort B (plant B): 1138 (1082 men, 56 women) - Cohort C (plant C): 1421 (1379 men, 42 women) -cohort D: 610 (568 men, 42 women)	employed after Jan. 1, 1950	39-50 years hired before Dec. 1999, 30-40 years if hired before 1969, 20-30 years if hired before 1979	Cumulative exposure to PAH [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]	All cause cancer mortality for the combined cohorts and sub-cohorts	Mortality from cancer of larynx for the combined and sub-cohorts: Cohort ABC post 1950: SMR = 1.57 (n=11, 95% CI: 0.78-2.81). Cohort A post1950: SMR = 1.87 (n=8, 95% CI: 0.81-3.69). Cohort B post1950: SMR = 1.82 (n=1, 95% CI: 0.05-10.16). Cohort C post1950: SMR =0.91 (n=2, 95% CI: 0.11-3.30). Cohort D post1950: SMR = - (n=0, 95% CI: 0.0-36.89). There was no significant trend between cumulative exposure to benzo[a]pyrene in the combined cohorts ($p > 0.2$): 0 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]: SMR=1.31 (n=2, 95% CI: 0.38-11.28) 0-<20 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]: SMR=1.93 (n=7, , 95% CI: 0.77-3.79) 20.0-<40 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]: SMR=1.55 (n=1, 95% CI: 0.04-8.64) 40.0-<80 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]: SMR= - (n=0, , 95% CI: 0.0-5.72) 80.0-<160 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]: SMR=1.16 (n=1, , 95% CI: 0.03-6.48) 160.0- <320 [($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years] : SMR= - (n=0, 95% CI: 0.0-8.49) 320.0-[($\mu\text{g}/\text{m}^3$) years]: SMR= - (n=0, , 95% CI: 0.0-25.2) Mortality from cancer of the lung, trachea and bronchus was significantly increased only after a latency time of more than 20 years: cohort A,B

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								and C SMR=1.22, n=120, 95%CI 1.01-1.46). There was no significant trend between cumulative exposure to benzo[a]pyrene and mortality (p>0.2).	
GIBBS & SEVIGNY (2007b), Part 4 [same study with GIBBS et al. (2007), Part 2 and GIBBS & SEVIGNY (2007a), Part 3]	Canada	Cohort	Aluminum smelter workers of plants A, B and C	- Cohort (plant A): 7285 (6697 men, 588 women) - Cohort (plant B): 1138 (1082 men, 56 women) - Cohort (plant C): 1421 (1379 men, 42 women)	Cohort (plant A): employed on Jan. 1950 till 1999, - Cohort (plant B): employed on Jan. 1951 till 1999 - Cohort (plant C): employed on Jan. 1950 till 1999 In all 3 plants: duration of employment = at least 1 year	19 years (1980 gu–1999)	Exposure for at least 1 year to an aluminum smelter environment. Cumulative exposure to PAH [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]	Cancer risk incidence and mortality (including laryngeal cancer). Data source: Quebec Cancer Registry SIR for incident cancer of larynx = 1.32 (n=60, CI not given). pre-1951 sub-cohort B (SIR=1.04, 95% CI 0.215-3.038), pre-1950 sub-cohort C (SIR=5.67, 95% CI 1.54-14.52, n=4, P<0.05) post-1951 sub-cohort B (SIR=0.698, 95% CI 0.017-3.891) post-1950 sub-cohort C (SIR=1.52, 95% CI 0.6-3.14) SIR for incident cancer of larynx by benzo[a]pyrene exposure category showed that risk might increase by increasing cumulative exposure to benzo[a]pyrene, but the trend is not significant (p>0.1).: - Pre-1950 cohort A: 0 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years] SIR= 1.30(n= 4, 95% CI 0.35-3.33), 0-<20 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 1.01 (n=12, 95% CI 0.52-1.76), 20- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 1.36(n=2, 95% CI 0.16-4.91), 40- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 2.13(n=4, 95% CI 0.57-5.46), 80 - [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 3.30(n= 8, 95% CI 1.42-6.50), 160 - [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 1.21(n= 4, 95% CI 0.33-3.11), 320 - [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 2.10 (n=1, 95% CI 0.05-11.72) - Post 1950 cohort A: 0 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: SIR = 6.56 (n=1, 95% CI 0.16-36.56, 0 - [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 0.86 (n= 1, 95% CI 0.02-4.80), 20- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]:- (n= 0, 95% CI 0-6.95) , 40- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 1.56 (n=1, 95% CI 0.04-8.69), 80- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 0.95 (n=1, 95% CI 0.02-5.28 , 160- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 2.66 (n=2, 95% CI 0.32-9.62) , 320- [$\mu\text{g}/\text{m}^3$ years]: 3.33 (n= 1, 95% CI 0.08-18.54) SIR for cancer of the lung, bronchus and trachea: 1.20 (n= 519, 95% CI not given). A statistically significant excess incidence was found only in the pre-1950 cohorts A (SIR 1.43, n= 317, 95% CI 1.09-1.36), B (SIR 1.48 n= 45, 95%CI 1.08-1.99) and C (SIR 2.12, n= 16, 95%	

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								CI 1.21-3.45), but not in the post 1950-cohorts A,B and C.	
GUS-TAVSSON et al. (1995)	Sweden	cohort	1 company manufacturing graphite electrodes	901 workers (807 men and 94 women)	Duration of employment: >3 months between 1.Oct., 1968 and 31.Dec. 1988.	Follow up: for a maximum of 21 years	BaP measurement (different times) PAH exposure in a Swedish company manufacturing graphite electrodes. Data source: company registers; cancer cases were identified from the Swedish Cancer Registry	All cancer (including larynx cancer) incidence (1969-1988) and mortality (1969-1989)	SIR for larynx cancer = 10.0 (n=1, 95% CI: 0.25-55.64). The cumulative benzo[a]pyrene dose of the larynx cancer case was low (0.9 [(µg/m³) years]), SIR for lung cancer=1.80 (n=2, 95% CI 0.22-6.51)
MOULIN (1995)	France	Cohort	Two factories producing stainless steel	6324 male workers from factory 1 and 5270 workers from factory 2	01.01.1960 – 31.12.1990	Up to about 30 yrs	Occupational exposure; among others PAH exposure among coke workers Duration of exposure: at least 1 yr. Information on job histories was taken from the company files.	mortality from broncho-pulmonary cancers Data on vital status was taken from birth place registries.	<p>* Larynx ICD 161</p> <ul style="list-style-type: none"> - factory 1: O=38, SMR=1.17, 95%CI: 0.83-1.61 - factory 2: O=17, SMR= 1.28, 95%CI: 0.74-2.05 <p>* Lung ICD 162</p> <ul style="list-style-type: none"> - with regard to occupation <u>Foundry workers</u> - factory 1: O=9, SMR=0.91, 95% CI:0.42-1.72 - factory 2: O=2, SMR=0.91, 95% CI: 0.11-3.30 - with respect to duration of employment in the selected occupations <u>among foundry workers</u> - factory 1: duration of exposure ≤9 yrs O=3, SMR=0.61; duration of exposure ≥10 yrs O=1, SMR=0.34 - factory 2: duration of exposure ≤9 yrs O=-, SMR=- duration of exposure ≥10 yrs O=-, SMR=- <u>among coke workers</u> - factory 1: all durations of exposure O=7, SMR=1.89; - factory 2: all durations of exposure O=-, SMR=-
MOULIN (2000)	France	Cohort study	French aluminium reduction plant	2133 men	1950-1994	Between 1 Jan. 1968-31 Dec. 1994. Mean follow up: 16.5 years	PAH Duration of exposure: at least 1 year from 1950-1994	All cancer mortality including mortality from laryngeal cancer (ICD8, ICD9).	<p>Mortality from:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Larynx ca.: SMR=1.11, obs.=7, 95% CI: 0.45-2.29) * Lung, bronchus: SMR=0.63, obs.=19, 95% CI:

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								Data taken from the death certificates.	0.38-0.98)
ROMUND-STAD et al. (2000a)	Norway	Cohort	six aluminum plants	11 103 men	from 1953 to 1996	Almost 50 yrs (1953 to 1996)	PAH exposure in aluminum smelters (include also PAH-measurements) Duration of exposure = more than 3 years giving 272 554 person-years during follow-up.	Cancer incidence Dates of death or emigration were found by linkage to the population register of Norway.	SIR for larynx cancer : 1.3, (n=24, 95% CI 0.8-1.9) SIR for lung cancer 1.0,(n=189, 95% CI: 0.9-1.2). There was no significant trend between cumulative benzo[a]pyrene dose and lung cancer mortality. The relationship by cumulative benzo[a]pyrene dose and larynx cancer mortality is not shown.
ROTIMI et al. (1993)	USA	historical cohort (retrospective follow up study)	a foundry and two engine manufacturing plants	21013 workers (18770 men and 2243 women)	employed any time between 01.01.1973-31.12.1986	mean duration of employment 15 yrs. (men) and 10 yrs. (women) 80% of cohort follow up ≥10 yrs	occupational exposure-job title (use of work history file of all US states) no data of PAH level	cancer mortality in men (woman-little power) larynx cancer (n=5) lung cancer (n=224)	men mortality: larynx cancer SMR=0,62 (95% CI 0,20-1,45) lung cancer SMR=1,13 (95% CI 0,99-1,29)
SPINELLI et al. (1991) nicht in Meta-analyse	Canada	historical cohort	Aluminum Reduction Plant Workers	4212 men	1954-1985	Cancer mortality and incidence is measured over a 30-year period	Exposure to coal-tar pitch volatiles (PAH exposure). Duration of exposure: at least 5 yrs. working	Mortality and cancer incidence (ICD 9). Causes of death were obtained from the BC Division of Vital Statistics. Cancer diagnosis was obtained from the Alberta Cancer Registry.	Larynx cancer mortality: SMR= 1.57 (n=2, 95% CI 0.28-4.96), larynx cancer incidence: SIR 1.51 (n=6, 95% CI 0.66-2.98). The trend between cumulative PAH-exposure and larynx cancer SIR or SMR was not reported. Lung cancer mortality: SMR=0.93 (n=32, 95% CI 0.68-1.25), lung cancer incidence: SIR=0.97 (n=37, 95% CI 0.73-1.28). There was no significant trend between cumulative PAH-exposure and lung cancer SIR.
SPINELLI et al. (2006)	Canada	historical cohort	aluminum reduction plant (n=1)	6423 male workers	1954-1997, employed for at least tree yrs.	Until 31.12.1999 872 lost to follow up (13,6%)	work history (job title, department, start and stop date for each job) BSM JEM (benzene soluble material job exposure matrix) and BaP JEM	cancer incidence 1970-1999, cancer mortality 1957-1999 (n=1079)	Larynx cancer mortality: SMR=0.97 (n=4, 95% CI 0.27-2.49), larynx cancer incidence: SIR =0.79 (n=10, 95% CI 0.38-1.45). Trend between cumulative benzo[a]pyrene dose and larynx cancer incidence was not reported. Lung cancer mortality: : SMR=1.07 (n=120, 95% CI 0.89-1.28), lung cancer incidence: SIR =1.10 (n=147, 95% CI 0.93-1.30)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
							(benzo(a)pyrene) 7 categories each		There was a significant trend between cumulative benzo[a]pyrene dose and lung cancer incidence ($p < 0.001$) with $RR = 1.97$ ($n = 32$, 95% CI 1.16-3.34) in the highest exposure group with ≥ 80 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] years]
STRAIF et al. (2000)	Germany	cohort	rubber industry (5 plants)	8933 male rubber workers	hired during or after 1950 and alive on 01.01.1981	31.12.1991	development of exposure categorization (nitrosamine, asbestos, talc and carbon black) for carbon black only exposed/unexposed	stomach, lung and larynx mortality	<u>Larynx cancer (ICD 161)</u> $n = 8$; $SMR = 1.17$ (95% CI 0.5-2.3) <u>lung cancer (162)</u> $n = 154$; $SMR = 1.23$ (95% CI 1.04-1.44) exposure to carbon black: Hazard Rate (lagged 10 yrs) <u>larynx cancer</u> ($n = 4$): $HR = 5.3$ (95% CI 1.3-21.4)
TOLBERT et al. (1992) nicht in Meta-analyse	USA	Cohort	Automobile industry (two automotive plants)	33 619 workers	Until 31 December 1984	Follow-up began at the start of exposure to the agent of interest or three years after the date of hire. The earliest start of follow-up was 1941. The end of follow-up was 1984	At least 3 yrs. machining-fluid exposure (three major types of machining fluid were distinguished: straight, soluble, and synthetic fluids). A worker had to have had a minimum of two weeks' employment in an exposed job.	All cause mortality Information on vital status through 1984 was obtained from the Social Security Administration and through the National Death Index.	Exposure-specific SMR for selected causes of death by type of machining-fluid exposure among the white males: <u>Ever exposed to straight oils</u> Larynx cancer: $N = 23$, $SMR = 1.98$, 95% CI: 1.26-2.98 Lung cancer: $N = 251$, $SMR = 1.02$, 95% CI: 0.90-1.15 <u>Ever exposed to soluble oils</u> Larynx cancer: $N = 30$, $SMR = 1.41$, 95% CI: 0.95-2.01 Lung cancer: $N = 478$, $SMR = 1.07$, 95% CI: 0.97-1.17 <u>Ever exposed to synthetic fluids</u> Larynx cancer: $N = 8$, $SMR = 1.57$, 95% CI: 0.68-3.09 Lung cancer: $N = 116$, $SMR = 1.01$, 95% CI: 0.83-1.21 There was a modest evidence of a relationship between exposure time and larynx cancer mortality in a poisson modelling in straight oil exposed workers with exposure time (rate ratio for workers with a exposure time of ≥ 7.5 years 2.02, $n = 11$, 95%CI 0.86-4.75)

Anh. 4, Tab. 3 Datenextraktionstabelle der Fallkontrollstudien mit mangelhafter Studienqualität (Bewertung: -)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
AHRENS et al. (1991)	Germany	Hospital-based CC	85 prevalent male larynx cancer patients of Central Hospital St. Jürgen, Bremen, aged 60.0 (42-78) yrs. Response rate $\geq 90\%$	100 male hospital controls aged 60.2 (43-81) yrs. (smoking-, alcohol-, or work-related diseases excluded) Response rate $\geq 85\%$	Self-reported job, branch, PAH exposure (checklist), (not specifically PAH-related) JEM based on Simonato & Saracci (1983). Duration of employment: at least ½ year.	Histologically confirmed primary cancer of the larynx first diagnosed 1984-86; recruitment in 1986	Adj. OR=0.6 (0.2-1.9) for coal tar/ bitumen exposure (self-reported)
CAUVIN et al. (1990)	France	CC	total: 2471 male cases: glottis (n=246) and supraglottis (n=219)	147 men: healthy or other cancer or another histological type	interview: previous occupations and occupational exposure (25 categories)	Larynx: glottis (ICD-8 161.1-4) and supraglottis (161.5-6) and hypopharynx and mouth	Only significant results were reported: for supraglottis: <u>Oil exposition:</u> OR (crude)=3,4 (95% CI 1,1-10,4) OR (adj.)=4,2 (95% CI 1,06-16,4) metal and rubber exposure was not significant – no OR analysis own analysis for oil exposition: crude OR for glottis + supraglottis (based on table 3): OR=2.91 (95% CI 1.02-8.3)
EISEN et al. (1994) nicht in Meta-analyse	USA,	Case control	108 larynx cancer cases detected prior to Jan. 1, 1990	538 (5:1 matched controls) selected from the original control by incidence density sampling (matched by year of birth in 5-year categories, plant, race and gender)	Automobile workers exposed to metal working fluids or so called machining fluids (MF) for at least 3 years (hourly employers), until Jan. 1, 1985, in 3 plants (Plant I producing gears and axles for rear wheel drive vehicles, II producing transmissions, III producing manufactures steering gears). Past exposures to machining fluids were measured based on air sampling measurements and were expressed as mg/m^3 -years, review of historic records, interviews with plant personnel. Average duration of employment: 20 years (in both cases and controls).	Larynx cancer (incident cases were identified from the Detroit and Michigan state cancer registers).	For all plants together (10 year lags): Strait machine fluids which are PAH exposed (MF): Adj. OR=1.00 ($0\text{mg}/\text{m}^3$ -years), OR=0.90 (>0 - $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.47-1.70), OR=1.54 (>0.1 - $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.86-2.78), OR=2.23 ($>0.5\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:1.25-3.98) Soluble MF: Adj. OR=1.00 ($0\text{mg}/\text{m}^3$ -years), OR=1.34 (>0 - $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95%CI:0.6-3.02), OR=1.22 (>2.0 - $6.0\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.52-2.86), OR=1.16 ($>6.0\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.49-2.71) Grinding MF: Adj. OR=1.00 ($0\text{mg}/\text{m}^3$ -years), OR=0.90 (>0 - $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.49-1.65), OR=0.85 (>0.5 - $3.0\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.46-1.55), OR=1.13 ($>3.0\text{mg}/\text{m}^3$ -years, 95% CI:0.63-2.01) Result: association of larynx cancer and straight MF is biologically possible

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
ELCI (2001) nicht in Meta-analyse	Turkey	Hospital based case control study	7631 cancer cases (men only)	Patients of the oncology department between 1979 and 1984	Data collection is done by trained interviewers using a standardized questionnaire	Laryngeal cancer (tumor location is classified according to ICD-O, occupations and industries were coded according to SOC and SIC)	Risk of laryngeal cancer among: * Foundry workers: OR=0.9 (cases=7, 95% CI: 0.3-2.2) * Welders: OR=0.5 (cases=7, 95% CI: 0.2-1.3) * Furnace, oven operators: OR=0.8 (cases=8, 95% CI: 0.3-2.1) Risk of laryngeal cancer by industry * Highway construction: OR=1.6 (cases=38, 95% CI: 0.9-2.6) * Rubber production: OR=0.9 (cases=12, 95% CI: 0.4-1.8)
ELCI et al. (2003) nicht in Meta-analyse	Turkey (where the incidence rate of laryngeal cancer is almost double of the world rate)	Hospital based case control	940 male laryngeal cancer cases. Mean age = 52.9±10.3	1519 male hospital controls (with Hodgkin disease, soft tissue sarcoma, testis, bone, breast, skin tumors and noncancer subjects –benign) sharing similar etiologic factor with laryngeal cancer. Mean age = 47.1 ± 15.4	PAH (was the most prevalent exposure among cases – 40%) based on a JEM and questionnaire, where occupational history, tobacco and alcohol use, demographic information were obtained by a questionnaire. For each occupation and industry (which were coded under a modification of SOC (Standard Occ. Classification) and SIC (Standard Industrial Classification) system) exposure intensity and probability levels of PAH exposure were assigned. intensity and probability level for PAH final: no exposure (score 0), low (score 1-2), medium (score 3-4), high (6-9) tobacco (limited cases 46,6%, controls 32%), alcohol (limited cases 13,6%, controls 7,3%)	Risk for cancer of larynx from 1979 to 1984. Coded according to ICD-O to classify tumors by location.	<u>PAH exposure:</u> OR (all cases) =1.3 (95% CI: 1.1-1.6) OR (supraglottic)=1.3 (95% CI: 1.1-1.7), OR (glottic)=1.4 (95% CI: 1.0-1.9) OR(others)=1.3 (95% CI: 0.9-1.7) <u>Intensity of PAH exposure</u> Low: OR (all cases)=1.4 (95% CI: 1.1-1.7) OR (supraglottic)=1.2 (95% CI 0.9-1.6, OR(glottic)=1.8 (95% CI 1.3-2.5), OR(others)=1.3(95% CI 0.8-1.8) Medium: OR (all cases)=1.3 (95%CI: 1.0-1.6) OR (supraglottic)=1.4 (95% CI 1.0-1.9, OR(glottic)=1.0 (95% CI 0.6-1.6), OR(others)=1.4 (95% CI 1.0-2.0) High: OR (all cases)=1.5 (95% CI: 1.0-2.2) OR (supraglottic)=1.7 (95% CI 1.1-2.8, OR(glottic)=1.1 (95% CI 0.5-2.3), OR(others)=1.2 (95% CI 0.6-2.3) <u>Probability of PAH exposure</u> Low: OR (all cases)=1.4 (95% CI: 1.0-1.8) OR (supraglottic)=1.2 (95% CI 0.8-1.8, OR(glottic)=1.7 (95% CI 1.1-2.8), OR(others)=1.4 (95% CI 0.9-2.1) Medium: OR (all cases)=1.4 (95%CI: 1.1-1.7) OR (supraglottic)=1.4 (95% CI 1.1-1.9, OR(glottic)=1.4 (95% CI 0.9-2.0), OR(others)=1.3 (95% CI 0.9-1.8) High: OR (all cases)=1.3 (95% CI: 1.0-1.7) OR (supraglottic)=1.3 (95% CI 0.9-1.9, OR(glottic)=1.2 (95% CI 0.9-1.9), OR(others)=1.3 95% CI (0.8-1.2)
IMBER-NON et al. (1995)	France	Case Control Study between nested within a cohort	About 170 000 men active in the company during the study period. The study covered: - cancer of	Four controls per case are matched for the year of birth, active in the company and cancer-free at the	Exposure was evaluated using a JEM which was based on information obtained from a group of experts	Occupational Respiratory Cancer	Association Between Lung Cancer, Laryngeal Cancer, and Some Selected Occupational Exposures, Evaluated Using the Job-Exposure Matrix (Ever/Never Exposed), in the Cohort of Workers in the Electric and Gas Company of France, 1978-1989

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
		of male workers employed between 1978 and 1989	pleura (ICD 163, n=12), - cancer of the lung (ICD 162, n=310), - cancer of larynx (ICD 161, n=116)	date of diagnosis of the case			<p>* <u>Cancer of larynx:</u> Mechanical oils: OR=1.4, 95% CI: 0.8, 2.5 Cutting oils: OR=1.4, 95% CI: 0.6, 3.2 Coal tar: OR=2.3, 95% CI:1.3, 3.8</p> <p>* <u>Lung cancer:</u> Mechanical oils: OR=1.2, 95% CI 0.8, 1.8 Cutting oils: OR=1.9, 95% CI: 1.2, 3.2 Coal tar: OR=1.3, 95% CI: 0.9, 1.8</p>
MAIER et al. (1992)	Heidelberg, Germany	Hospital based CC	164 male patients (92% blue collars) diagnosed on 1.2.1988-30.5.1988 and 1.11.1988-1.5.1989.	656 (Adj. for sex, age, area of residence, matched 1:4)	Exposed to coal-tar (among others). Data collection was done through interviews. Mean duration of exposure to tar and black coal: 21 years.	Laryngeal cancer (platen epithelial cancer)	<p>Tar and black coal exposure: (cases=1.6%, controls=0.6%) * unadj. RR=2.79 (95% CI 1.3-5.5) * adj. RR=2.67 (95% CI 1,1-6,1)</p> <p>Tar and black coal exposure of the patients with glottis and supra-glottis larynx cancer: Glottis: adj. RR=1.22 (95% CI:0.2-5.0) Supra-glottis: adj. RR=6.11 (95%CI:1.7-21.5)</p>
MUSCAT (1992) [same study with #2503]	New York, Illinois, Michigan, Pennsylvania - US	Hospital based CC (four hospitals)	194 patients that were white men	184 controls. Control subjects were matched randomly by hospital, age (+/- 5 yrs) and yr of interview.	Duration of occupational exposure: at least 1 yr Data source: interviews done from 1985-1990	Ca of larynx confirmed by histology	<p>Exposure to Rubber: N cases=6, N controls=1, RR=6.4, 95% CI 0.8-7.9 Automobile mechanics: N cases=13, N controls=6, RR=2.4, 95% CI 0.7-7.9</p>
RUSSI (1997)	Connecticut, US	CC	total (men and women): 1133 laryngeal cancer cases only men: 941 larynx cases Eligible cases were ≥50yrs old	total (men and women): 1220 oral cancer controls and 4532 population controls only men: 803 oral cancer controls and 3764 population controls 1. oral cancer control group (ICD-O codes 141, 143-145). Eligible controls were Connecticut residents ≥50 2. a stratified	occupational exposure to machining fluids Data source: death certificate-based linked Connecticut Tumor Registry and Connecticut Division of Vital Statistics death data	laryngeal cancer It was coded in accordance with the International Classification of Diseases for Oncology (ICD- 161). The registry routinely conducted follow-up on all cases, including linkage with the Division of Vital Statistics mortality file.	<p>Laryngeal Cancer and Machining Fluid Exposure Oral Cancer Controls, Connecticut Tumor Registry: 1935-1991 * No exposure: N cases= 728, N controls= 637, OR=1.00, 95%CI: - * Low exposure: N cases=79, N controls= 65, OR=1.00, 95% CI: 0.70-1.42 * High exposure: N cases=81, N controls= 50, OR=1.48, 95% CI: 1.01-2.16 p-value for trend = 0.08; 'Odds ratios adjusted for age, year of death, and race.</p> <p>Laryngeal Cancer and Machining Fluid Exposure Population Controls, Connecticut Tumor Registry: 1935-1991 * No exposure: N cases= 728, N controls= 637, OR=1.00, 95%CI: - * Low exposure: N cases=79, N controls= 328, OR=0.98, 95% CI: 0.75-1.27 * High exposure: N cases=81, N controls= 315, OR=1.05, 95% CI: 0.81-1.35 p-value for trend = 0.82; 'Odds ratios adjusted for age, year of</p>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
				random sample of all deaths among Connecticut residents during 1984-1991, frequency matched to cases in a 4:1 ratio by sex, race, age at death, and yr of death.			death, and race.
SHANGINA et al. (2006)	4 European countries (Poland, Romania, Russia, and Slovakia)	multi-center case-control study conducted during 1999–2002	Male cancer cases (316 laryngeal cancer, 34 hypopharyngeal cancer) Inclusion criteria: All persons aged 15–79 years with incident cases of histologically or cytologically confirmed laryngeal or hypopharyngeal cancer	728 male hospital controls for occupational exposure to 73 suspected carcinogens Hospital controls were selected from a pre-specified list of diseases that excluded other cancers and diseases related to tobacco or alcohol. Controls were matched to cases by age (+/- 3yrs).	occupational exposure	Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer Risk Laryngeal cancer included cancer in any of the topographic subcategories of code C32 of the ICD for Oncology (20)—glottis, supraglottis, subglottis, laryngeal cartilage, overlapping lesion of the larynx, and larynx, unspecified.	Odds ratio for laryngeal cancer according to ever exposure to selected agents, * coal combustion: N controls=24, N cases=19, OR=1.44, 95% CI: 0.72- 2.86 * coke combustion: N controls=12, N cases=10, OR=1.72, 95% CI: 0.63-4.70 * Arc welding: N controls=167, N cases=56, OR=0.78, 95% CI: 0.54-1.14 * Gas welding: N controls=103, N cases=42, OR=0.89, 95% CI: 0.58-1.37 * Lubricating oil: N controls= 161, N cases= 90, OR= 1.19, 95% CI: 0.84-1.69 * Cutting fluids: N controls= 82, N cases= 44, OR= 1.42, 95% CI: 0.92- 2.20
ZHENG et al. (1992)	Shanghai, China	Population based CC study	201 incident cases (177 males, 24 females) aged 20-75 yrs diagnosed with laryngeal cancer from 1Jan.1988 – 28 Feb. 1990	414 controls (269 males, 145 females)	Exposure to demographic factors, smoking, alcohol, diet, Occupation during 1988-1990,	Larynx cancer	Usual occupations and occupational exposures and risk of laryngeal cancer among males <i>Occupations</i> * Metal refining and processing workers: N cases=10, N controls=15, OR1=1.2, OR2=1.2, 95% CI: 0.4-2.3 * Chemical, rubber, and leather workers: N cases=6, N controls=11, OR1=1.0, OR2=1.1, 95%CI: 0.3-3.6 <i>Occupational exposure</i> * Coal dust: N cases=38, N controls=32, OR1=1.8, OR2=2.6, 95% CI 1.4-4.8 * Metal dust: N cases=49, N controls = 62, OR1=1.2, OR2=1.2, 95% CI 0.7-2.0 *pitch: N cases=38, N controls=32, OR1=1.3, OR2=1.3, 95%

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population		Exposure	Outcome	Results
			No. of cases; age (age range)	No. of control subjects age (age range)			
							CI 0,5-3,2 Note: OR1= adj. for age, OR2=adj. for age and smoking

Anh. 4, Tab. 4 Datenextraktionstabelle der Kohortenstudien mit mangelhafter Studienqualität (Bewertung: -)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
ADZER-SEN et al. (2003)	Germany	historical cohort	Iron foundries (n=37)	17,708 male German production workers (blue collars only), mean age 27.0 yrs.	First employed 1950-85 for at least 1 yr. (mean duration of employment 11 yrs.)	25.63 yrs.	Exposure at least 1 year to an iron foundry environment acc. to expert judgment. Mean duration of exposure: 11 yrs.	Larynx cancer mortality 1950-93 (ICD-9 161) n=20 observed, n=24.8 estimated; Source: death certificates	larynx (n=20): SMR=1,731 (95% CI 0,855-5,505) 1980 or later: SMR=1,556 (95% CI 0,906-2,492; n=17 larynx cancer deaths) lung (n=322): SMR=1,639 (95% CI 1,239-2,230) 1980 or later: SMR=1,517 (95% CI 1,344-1,707; n=277 lung cancer deaths)
ANDERSEN et al. (1982) nicht in Meta-analyse	Norway	historical cohort	Primary aluminium industry (n=2 old and 2 new plants)	7,410 males (less than 1% of the male labor force in Norway)	Alive at the beginning of the follow-up period in 1953, employed before 1970 employed for at least 18 months	Follow up for mortality and cancer incidence: 27 yrs.	All male workers included; department of longest employment registered. Duration of employment: at least 18 months	Larynx cancer incidence acc. to Norwegian cancer registry records N=7 observed, N=5.8 expected	SIR for larynx=1.2 (O/E; statistically non-significant, CI not given) SIR for lung cancer=1.6 (statistically significantly elevated)
ANDERSEN et al. (1999) nicht in Meta-analyse	Nordic countries (Denmark, Finland, Norway, and Sweden)		Different occupations	The study covers the 10 million people, men and women, aged 25-64 years at the time of the 1970 censuses in Denmark (2.3 million), Finland (2.1 million), Norway (1.8 million), and Sweden (3.8 million), and the 1 million incident cancer cases diagnosed among these people during the subsequent 20 years.	1970 census In all 4 countries, person-years at risk were accumulated from 1 January 1971 until the date of emigration, date of death or 31 December 1987 in Denmark, 1989 in Sweden, 1990 in Finland, and 1991 in Norway.	1. In Denmark, the study population was followed for deaths and emigrations until 31 December 1987 by linkage with the Central Population Register. 2. In Finland: follow up for deaths and emigrations until 31 December 1990 by linkage with files of Statistics Finland. 3. In Norway: follow up for deaths and	E=occupational exposure Duration of employment: approximately 50 yrs. Information on occupation for each economically active member of the household was provided in free text in self-administered questionnaires. A common classification with 53 occupational groups and an additional category of economically inactive persons was used. A conversion to ISCO 1958 was done.	Cancer incidence coded under ICD-7 1. in Denmark: cancer registration (1971-1987) based on notifications from clinical hospital departments, supp. with notifications from practicing specialists or death certificates. 1971 - 1977 cancer cases were coded according to an extended version of ICD-7 and after 1978 to ICD-0 version 1 (ICD-0, version 1) 2. Finland: cancer registration in 1971-1990 based on	Smelters and metal foundry workers, men (N=77 288) 1971-1991, by country and cancer site <u>Denmark</u> Larynx (ICD 161): O=10, SIR=0,92 Lung (ICD 162): O=171, SIR=1,50 <u>Finland</u> Larynx (ICD 161): O=16, SIR=0,97 Lung (ICD 162): O=300, SIR=1,39 <u>Norway</u> Larynx (ICD 161): O=11, SIR=0,93 Lung (ICD 162): O=153, SIR=1,34 <u>Sweden</u> Larynx (ICD 161): O=23, SIR=0,99 Lung (ICD 162): O=235, SIR=1,18 <u>Total</u> Larynx (ICD 161): O=60, SIR=0,96 95% CI: 0,73-1,24 Lung (ICD 162): O=859, SIR=1,34 95% CI: 1,25-1,43 Printers and related workers, men (N=44 002) 1971-1991, by country and cancer site. <u>Denmark</u> Larynx (ICD 161): O=23, SIR=1,21 Lung (ICD 162): O=248, SIR=1,23

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population			Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration			
				The included population was born between 1906 and 1945		emigrations until 31 December 1991 by linkage with the Central Population Register. 4. In Sweden: follow up for deaths until 31 December 1989 by linkage with the cause of death register, but not for emigration.		<p>similar data sources as in Denmark. The incident cancer cases were coded according to ICD-7 and to MOTNAC 1951.</p> <p>3. Norway: cancer registration in 1971-1991 based on the same data sources as in Finland coded according to ICD-7 to MOTNAC 1968.</p> <p>4. Sweden: cancer registration in 1971-1982 based on reports from hospital clinicians and from hospital pathologists. Reporting from private practices was included from 1983 on. Coding was done according to ICD-7 until 1986 and ICD-9 from 1987 on.</p> <p><u>Finland</u> Larynx (ICD 161): O=11, SIR=1,23 Lung (ICD 162): O=86, SIR=0,73</p> <p><u>Norway</u> Larynx (ICD 161): O=9, SIR=0,86 Lung (ICD 162): O=122, SIR=1,18</p> <p><u>Sweden</u> Larynx (ICD 161): O=30, SIR=1,37 Lung (ICD 162): O=218, SIR=1,15</p> <p><u>Total</u> Larynx (ICD 161): O=73, SIR=1,21 95% CI: 0,95-1,52 Lung (ICD 162): O=674, SIR=1,10 95% CI: 1,02-1,19</p> <p>Printers and related workers, women (N=14 321) 1971-1991, by country and cancer site</p> <p><u>Denmark</u> Larynx (ICD 161): O=3, SIR=3,13 Lung (ICD 162): O=32, SIR=1,85</p> <p><u>Finland</u> Larynx (ICD 161): O=2, SIR=2,79 Lung (ICD 162): O=29, SIR=1,87</p> <p><u>Norway</u> Larynx (ICD 161): O=1, SIR=4,13 Lung (ICD 162): O=13, SIR=1,63</p> <p><u>Sweden</u> Larynx (ICD 161): O=1, SIR=1,07 Lung (ICD 162): O=34, SIR=1,49</p> <p><u>Total</u> Larynx (ICD 161): O=7, SIR=2,45 95% CI: 0,99-5,05 Lung (ICD 162): O=108, SIR=1,70 95% CI: 1,41-2,05</p> <p>Chimney sweeps, men (N=3612) 1971-1991, by country and cancer site</p> <p><u>Denmark</u> Larynx (ICD 161): O=2, SIR=2,51 Lung (ICD 162): O=17, SIR=2,06</p> <p><u>Finland</u> Larynx (ICD 161): O=2, SIR=0,90 Lung (ICD 162): O=35, SIR=1,15</p> <p><u>Norway</u> Larynx (ICD 161): O=1, SIR=0,78</p>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								<p>Lung (ICD 162): O=14, SIR=1,09 <u>Sweden</u> Larynx (ICD 161): O=2, SIR=1,19 Lung (ICD 162): O=18, SIR=1,28 <u>Total</u> Larynx (ICD 161): O=7, SIR=1,17 95% CI: 0,47-2,41 Lung (ICD 162): O=84, SIR=1,28, 95% CI: 1,02-1,58</p>	
ANDJEL-KOVICH et al. (1990)	USA	historical cohort	Gray iron foundry	8147 men and 627 women US general population as the standard reference population	From 1950 to 1979	35-year period of observation	PAH duration of exposure /employment: at least 6 months	Vital status as of Dec 31, 1984 was determined for 97.6% of cohort members. Death certificates were obtained for 97.9% of known deaths.	<p>White Men: * Larynx (ICD 161): O=1, E=2.6, SMR=0,39, 95% CI: 0,01-2,19 * Trachea, bronchus and lung (ICD 162): O=72, E=58.8, SMR=1,23, 95% CI: 0,96-1,54 Non-white Men: * Larynx (ICD 161): O=3, E=3.0, SMR=1,01, 95% CI 0,20-2,95 * Trachea, bronchus and lung (ICD 162): O=67, E=50.8, SMR=1,32, 95% CI: 1,02-1,67</p>
ARONSON et al. (1999)	Canada	historical cohort	10% of the labor force in Canada 1965-71	457,224 men and 242,196 women	Employed in Canada between 1965 and 1971	26 yrs.	670 occupational titles (reference group: all white collar resp. blue collar occupations)	Larynx cancer mortality 1965-91 through linkage of cohort with Canadian mortality database (completeness about 96%)	<p>Selection (of over 26,000 occupations, cause specific, sex and age group specific RR): RR for male metal fitters and assemblers <=64yrs.=4.85 (2.65-8.89; n=11 deaths) auf CD bzw. vollst. Results: only men: *Metalworking machine operator (in occupation n=4315; larynx deaths n=3) RR=0,52 (95% CI 0,16-1,64) *printers (in occupation n=339; larynx deaths n=1) RR=2,70 (95% CI 0,38-19,25) *Furnacemen and heaters (metal) (in occupation n=654; larynx deaths n=3) RR=3,04 (95% CI 0,97-9,46) *blacksmiths, forgemen, hammermen (in occupation n=318; larynx deaths n=1) RR=1,76 (95% CI 0,24-12,57) *metal treating occupations (in occupation n=854; larynx deaths n=1) RR=0,89 (95% CI 0,12-6,39) only women: Metalworking machine operator (in occupation n=470; larynx deaths n=1) RR=16,65 (95% CI 2,26-122,5)</p>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
BEH-RENS et al. (2007) nicht in Meta-analyse	Germany (west)	historical cohort	138 asphalt-processing companies	7,919 male German workers, mean age at entry 32.1 yrs.	Intended: employed 1975 or later (or earlier, if company stated that no coal tar had been added to asphalt mixes; earliest observation started in 1965) In fact: 62.3% of included companies admitted to still have used coal tar after the observational period has begun	10.7 yrs. Mortality follow up was completed for 98.5% of subjects.	Personal occupational histories from company records Based on company questionnaires, subjects were classified as potentially tar-exposed (n=832); bitumen-exposed (tar-free, n=2,535); unexposed (n=2,737); unknown exposure (n=1,873). Duration of exposure: at least 1 year.	Larynx cancer mortality till 1998 (ICD-9 161) n=8 observed Source: death certificates	Larynx cancer SMR=3.32 (95% CI 1.66-6.63) Lung cancer SMR=1.91 (95% CI 1.49-2.44); Alcoholism SMR=1.97 (95% CI 1.22-3.17) Larynx: bitumen-exposed, tar-free (n=2) SMR=2.99 (95% CI 0.75-11.94); unexposed (n=4) SMR=4.43 (95% CI 1.66-11.80); with unknown exposure (n=1) SMR=2.19 (95% CI 0.31-15.57); potentially tar-exposed (n=1) SMR=2.61 (95% CI 0.37-18.50)
BEH-RENS et al. (2009)	West Germany	Cohort	Asphalt workers of a west German company	7919 male manual workers	Employed after January 1, 1975 (a number of employers that started working before 1975 were also enrolled. The cohort closed on December 31, 1997	6 years follow up (mortality follow up stopped on December 31, 2004)	At least 1 year employment	Cancer mortality (data was taken from the death certificates and coded according to ICD-9)	Larynx cancer: n=14, SMR=3,74 (95% CI 2,21-6,31) exposure groups: Bitumen exposed, tar free (n=5): SMR=4.73 (95% CI 1.97-11.37) unexposed (n=5): SMR=3.65 (95% CI 1.52-8.77) Potentially tar exposed (n=1): SMR=1.75 (95% CI 0.25-12.44) Unknown exposure (n=3): SMR=4.0 (95% CI 1.29-12.39) Lung cancer: SMR >1-2 (entire cohort or subcohorts) road pavers (n=5): SMR=6.57 (95% CI 2.74-15.79)
BOFFETTA et al. (2003)	Denmark, Finland, France, Germany, Israel,	historical cohort	roofing, road paving and asphalt mixing companies: No. of companies varied from 1 in	29,820 male workers exposed to bitumen; 32,245 ground and building construction	First year of employment 1910-30 in all countries but Denmark (1953) and Germany	16.7 yrs. (11.7 yrs. in France and Germany to 21.9 yrs. in Norway); Loss to follow-up 0,7%+0,5%	3 main groups classified by job titles (bitumen workers, building and ground construction workers (and other	Larynx cancer mortality, n=42 observed Expected cases: acc. to WHO mortality data bank lung cancer n=795	Larynx cancer SMR bitumen workers=1.34 (95% CI 0.82-2.07, n=20), building or ground construction workers=0.79 (95% CI 0.38-1.45, n=10), other workers=0,73 (0,38-1,27) Lung cancer SMR

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
	Netherlands, Norway, Sweden		Israel to 138 in Germany	workers unexposed to bitumen; 17,757 workers not classifiable as bitumen workers (45,049 workers excluded because of missing data); Coal tar-free subcohort of 17,443 bitumen workers and 30,273 construction workers	(1965); last year of employment varied from 1992 in Sweden to 1999 in Germany and NL Obligatory: at least one full season of employment in target companies	(emigration)	worker)	bitumen workers=1.17 (95% CI 1.04-1.30, n=330), building or ground construction workers=1.01 (95% CI 0.89-1.15, n=249), other workers=1,01 (0,88-1,15)	
BOU-CHARDY et al. (2002)	Switzerland		Different occupations	58 134 incident cancer cases (men \geq 25 years of age)	1980–1993		Occupational exposure Occupation was coded in the Swiss mortality statistics since the late 19th century.	Cancer risk Cancer registers provided diagnostic information of higher quality and detail than death certificates, and they relate cancer risk more accurately than mortality data. The coordinating office of ASCR established a common system of classification (ASCR Classification of Occupations) that is compatible with the classifications in use in the registries.	Cancer risk by site and occupation <u>Cancer of larynx (ICD 161)</u> , N=842 * 061 Foundry workers: N=6, OR ^e =1.3, 95% CI: 0.6–3.0, OR=0.9, 95% CI: 0.4–2.1 * 171 Chimney sweeps: N=-, OR=-, 95% CI: -, OR=-, 95%CI: - <u>Lung cancer (ICD 162)</u> , N=9106 * 061 Foundry workers: N=111, OR=2.0, 95% CI: 1.6–2.5, OR=1.4, 95% CI: 1.1–1.8 * 171 Chimney sweeps: N=11, OR=1.7, 95% CI: 0.8-3.3, OR=1.3, 95% CI: 0.7–2.7

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
CAMMARANO et al. (1984) nicht in Meta-analyse	Italy (Milan)	historical cohort	thermoelectric power plant	270 male workers; mean age at employment 28.5 yrs.	1960-1969 employed for at least 6 months	Till 1980; mean 19 yrs. between beginning of exposure and cancer death	Workers at the thermoelectric power plant; measures of the Institute of Occ. Health of the University of Pavia show the presence of PAH particularly in fuel oil and fly ash analyses	Larynx cancer (ICD-7 161) acc. to death register: 2 reference populations: 1. Lombardy Cancer registry and 2. death register of the Turbigo municipality (where most of the workers lived)	all Larynx cancer SMR (own calculation)=7.4 (O=2, E=0.27; no CI): * <10 yrs. exposed =11.1 (O=1, E=0.09; no CI) * >=10 yrs. exposed =5.6 (O=1, E=0.18; no CI)
CAMMARANO et al. (1986) [längeres follow up von CAMMARANO et al. (1984)]	Turbigo, Milan, Italy	Cohort	A thermoelectric power plant	See also Cammarano G, 1984	See also Cammarano G, 1984	Extended follow up until 31. Dec. 1985	At least 10 yrs. of exposure to PAH	Cancer mortality (21 cancers) coded according to ICD9	Same study as Cammarano G, 1984. <u>>10 yrs exposure:</u> Site-specific cancer mortality until 31.Dec. 1980: Larynx (161): O=1, E=0.19 Lung (162): O=2, E=1.71 Site-specific cancer mortality until 31.Dec. 1985: Larynx (161): O=1, E=0.32 SMR (own calculation)=3,1 (95%CI 0,0013-17,85) Lung (162): O=5, E=2.83
CORNELL (1984)	USA	historical cohort	stainless steel former workers (companies n=7)	4487 deaths of white former workers	5-yrs. period up to the end of 1977		occupation: potential exposure to nickel or not did not include PAH	deaths caused by larynx carcinoma (n=12) or bronchus/lung/trachea cancers (n=280)	<u>Larynx:</u> SPMR all=0,88 (ns.) SPMR=0,79 (Ni. n=8) and 1,14 (no Ni. n=4) (own calculation for 95% CI 0,297-2,948) <u>lung:</u> SPMR all=0,92 (ns.) SPMR=0,97 (Ni. n=218) and 0,80 (no Ni. n=62)
CORNELL & LANDIS (1984)	USA	historical cohort	foundry workers (foundries n=26)	992 deaths of foundry workers (851 exposed, 141 unexposed to nickel/chromium)	1968-1979		occupation: potential exposure to nickel/chromium or not at any time did not include PAH	deaths caused by larynx carcinoma (n=0) or bronchus/lung/trachea cancers (n=60) (Source: national mortality data)	<u>Larynx:</u> SPMR (exposed to Ni/Cr)=0,00 (n=0 obs., n=2,67 expected) <u>Lung:</u> SPMR exposed=1,05 (n=60 obs., n=56,95 expected) white men: 40-64 age group: exposed: n=20 obs., n=24,93 expected; unexposed: n=4 obs., n=2,44 expected white men: 65-99 age group: exposed: n=28 obs., n=18,88 expected (sign.); unexposed: n=2 obs., n=2,05 expected

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
DONATO et al. (2000)	Italy	historical cohort	carbon (graphite) electrode production plant (n=1)	1006 male workers	1945-1971, employed for at least 1 yr.	1955-1996, mean follow up (39,5 yrs. (1,5-51,9 yrs.) 44 were lost (4,4%)	personal files from plant register – hire and resignation, no further data on job title etc.	register: larynx (n=4), lung (n=34)	Larynx SMR=0,79 (95% CI 0,21-2,02) Lung: SMR=0,77 (95% CI 0,53-1,08) RR for duration of employment=0,9 (95% CI 0,36-2,25; 10-19 yrs) RR=0,59 (95% CI 0,22-1,61; 20 yrs.) RR for first employment=1,38 (95% CI 0,39-4,80; 10-19 yrs) RR=2,06 (95% CI 0,49-8,72; 20 yrs.)
EVANOFF et al. (1993)	Sweden	historical cohort	chimney sweeps	5542 male, in trade union organized (nearly 95% of all Swedish chimney sweeps)	employed at any period 1918-1980	mortality: 1951-30.6.1990 (98,2%) incidence: 1958-87 mean duration of employment: 12 yrs. (median 9 yrs.)	occupational exposure-cumulative exposure (only until 1980)	mortality (ICD-8): larynx (n=0), lung cancer (n=53) incidence (ICD-7?): larynx (n=4), lung cancer (n=53), (Source: Swedish National Cancer Registry +register living population in Sweden)	<u>mortality:</u> no larynx cases lung cancer: SMR=2,06 (95% CI 1,54-2,69) increased sign. with cumulative exposure adj. for smoking: lung mortality SMR=1,61 (95% CI 1,20-2,10) <u>incidence:</u> larynx cancer: SMR=1,41 (95% CI 0,38-3,62) lung cancer 162.1 SMR=2,09 (95% CI 1,55-2,76) 162.2 SMR=4,69 95% CI (0,94-13,70)
GIBBS et al. (1985) nicht in Meta-analyse	Canada	historical cohort	aluminum smelter (n=3)	5406 men (cohort 1, plant A and C), 485 men (cohort 2, plant B)	1.1.1950 or 1.1.1951	through 31.12.1973 or 31.12.1977 23 men (cohort 1) and 9 men (cohort 2) were lost to follow up, 93% (c1) and 87% (c2) known cause of death	work history from service records - standard job coding system tar exposure classified by job title (same operation conditions): A-no exp., B-some tar exp., C-definite tar exp.	vital status (company pension files and population register Quebec (+telephone check) ICD (1965)	cohort 1: larynx cancer <u>1950-73</u> SMR never exposed=1,151 (obs. 2 exp. 1,8) ever exposed=1,575 (obs. 6 exp. 3,8) <u>1950-1977</u> SMR never exposed=0,844 (obs. 2 exp. 2,4) ever exposed=1,311 (obs. 7 exp. 5,3) lung cancer 1950-73 SMR never exposed=1,201 (obs. 24 exp. 20) ever exposed=1,336 (obs. 62 exp. 46,4) 1950-1977 SMR never exposed=1,015 (obs. 30 exp. 29,6) ever exposed=1,429 (obs. 101 exp. 70,7) sign. SMR increased with yrs. of exposure and yrs. of tar exposure cohort 2: no larynx cancer deaths
GIOVANA ZZI & D'ANDREA (1981)	Italy (Trento)	Retro-spective cohort	Aluminum Plant	494 male workers 45-74 yrs. old - potroom workers: n. = 212 - other departments or	From 01 Jan. 1965 to 31 Dec. 1979		PAH exposure during aluminum production with the Söderberg method	All cause mortality Data source for causes of mortality: certificates of death and hospital folders (ICD 8). These data are confirmed from	Mortality from laryngeal ca. : * Furnace department: Obs=1.0, A _N =0.4, A _T =0.6, X ² =0.6, p=n.s. (own calculation SMR=2,5 95%CI 0,001-14,331) * other departments: Obs=0, A _N =0.5, A _T =0.9, X ² =0.5, p=n.s.

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
				control group: n=282				employers of the municipality registry offices. Data on study population are taken from company files.	
GRIMM et al. (1987)	Germany	historical cohort	chimney sweeps, Saarland	114 active workers, 27 retiree	1.1.1967-31.12.1986 (reference day 01.12.1986)	mean duration of employment 40,6 yrs.	occupational exposure, no quantification of individual level (PAH mentioned)	larynx cancer mortality (n=1) lung cancer mortality (n=6)	observed vs. expected cases: more observed cases for larynx cancer (ns) lung: obs. and exp. equal no analysis; O=1, E=0,2801 own calculation: SMR=3,6
GUS-TAVSSON et al. (1988) nicht in Meta-analyse	Sweden	historical cohort	chimney sweeps	all male, in trade union organized (nearly 95%)	employed at any period 1918-1980	1958-1981; mean duration of employment: 12 yrs.	occupational exposure, no quantification of individual level (PAH mentioned)	larynx (n=3) and lung cancer (n=34) incidence (Source: Swedish National Cancer Registry)	larynx cancer: SMR=1,52 (95% CI 0,31-4,45) lung cancer: SMR=2,07 (95% CI 1,44-2,90)
HANSEN (1989)	Denmark	Historical Cohort	Asphalt workers	679 men	1959-1980	1959-1984	Exposure to bitumen fumes (PAH)	Cancer incidence	Site-specific cancer incidence, standardized morbidity for the 547 mastic asphalt workers aged 40- 89 years: * Larynx cancer (161): O=3, SMR=4,35, 95% CI 0,90-12,71 * Lung cancer (162): O=27, SMR=3,44, 95% CI 2,27-5,01
HOSH-UYAMA et al. (2006)	China (Anshan)	Historical Cohort	Anshan Iron and Steel Company ("Angang") (one of the largest plants in China)	From initial 149 887 male workers, 147062 were enrolled (526 were followed up). Response rate: 98.1%		14 years follow up (01.01.1980-31.12.1993)	Foundry iron-steel workers/PAH exposure. Duration of employment/exposure: at least 6 months. 1583 job titles (according to the coding manual of personal data) and exposure to 15 agents (incl. PAH). JEM. * 5243 male workers (4.3%) were exposed to PAH.	All cause mortality (classified under ICD-). Deaths during 1980-1993 (collected from the company registry) and death certificates.	SRR for cancer of larynx (ICD 161) by PAH exposure * SRR (no dust exposure)=1,29 (95% CI: 0,42-3,91; n=1067) * SRR (one dust exposure)=4,28 (95% CI: 0,25-7,249; n=3409) * SRR (two or more dust exposures) = 28,27 (95% CI: 0,0 -> 99,99; n=769)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
HOWEL et al. (2001)	UK	Historical Cohort	Consett Iron and Steel plant (the plant stopped working in 1980)	11 470 male workers.	January 1960-September 1983 (demolition)	Ended on 31.12.1998. Average follow up per person was 29 years (in 5 year bands)	Iron and steel works	Risk for upper aerodigestive tract cancers (lip, mouth, tongue, fauces, oropharynx, hypopharynx, larynx), mainly cancer of larynx (ICD-9 codes). Information source on vital status: NHS and IOM.	Larynx (ICD 161) incidence during 1960-1998: N=6407 (38.7% of the study area), n=52 (52% of the occupational cohort) SIR=1,18 (95% CI:0,78-1,71; obs.=27, exp.=23.0)
JI & HEMMIN-KI (2005)	Sweden	Follow up cohort	Occupational exposure	1 644 958 men and 1 154 091 women (31% with larynx cancer)	Data is taken from the Swedish Family-Cancer Database, data of witch originated from the Swedish Cancer Registry (operating since 1958 and covering approximately 3.3 million men and 2.8 million women)	From 1.01.1960-31.12.2000 (in 10-year bands)	53 Occupations (available in 10-year intervals) including printers and chimney sweeps (coded according to NYC). Duration of exposure: occupation through 2 and 3 consecutive censuses during 1960-1970-1980	Upper aerodigestive tract cancer of larynx (diagnosis coded according to ICD-7)	SMR for men and larynx cancer * SIR for printers (1960 Census)=1.20 (95% CI 0.87-1.59, Observed=44) * SIR for chimney sweeps (1960 Census)=1.38 (95% CI: 0.43-2.85, Obs.=5) * SIR for printers (1960 - 1970 Census) =1.41 (95% CI 0.95-1.96, Obs. = 30) * SIR for chimney (1960 - 1970 Census) =1.33 (95% CI 0.25-3.25, Obs.=3) * SIR for printers (1960 – 1970-1980 Census) =1.84 (95% CI 1.07-2.82, Obs. = 17) * SIR for chimney sweeps (1960 – 1970-1980 Census) =1.90 (95% CI: 0.18-5.46, Obs.=2) SMR for women and larynx cancer * SIR for printers (1970 Census) =0.60 (95% CI 0.00-2.35, Obs. = 1)
KENNAWAY & KENNAWAY (1936) nicht in Meta-analyse	United Kingdom	historical cohort	all occupational groups in England and Wales	18275 death certificates	1921-1932		occupation, no duration and no previous employments (63 groups)	larynx (n=9472) and lung (n=8808) mortality	<u>gas stokers and coke-oven chargers:</u> larynx (n=20) SMR=1,86 (no CI) lung (n=37) SMR=3,42 <u>metal grinders:</u> larynx (n=10): SMR=1,41 lung (n=19): SMR=2,29 <u>paviours, street masons, concretors, asphalters:</u> larynx (n=9): SMR=1,54 lung (n=12): SMR=2,09 <u>chimney sweeps:</u> larynx (n=15): SMR=1,92 lung (n=11): SMR=1,70 <u>gas producemen:</u>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								larynx (n=2): SMR=0,88 lung (n=4): SMR=1,62 <u>gas-works labourers:</u> larynx (n=32): SMR=1,04 lung (n=46): SMR=1,62 <u>printer:</u> larynx (n=71): SMR=1,16 lung (n=61): SMR=1,02 <u>tar distillery workers and coke-oven workers</u> larynx (n=3): SMR=0,60 lung (n=2): SMR=0,29	
KENNAWAY (1947)	United Kingdom	historical cohort	all occupational groups in England and Wales	38418 death certificates	1921-1938		occupation, no duration and no previous employments	larynx (n=14869) and lung (n=23549) mortality <u>gas stokers and coke-oven chargers:</u> larynx (n=37) SMR=2,13 (no CI) lung (n=85) SMR=2,84 <u>metal grinders:</u> larynx (n=19) SMR=1,74 lung (n=39) SMR=1,76 <u>paviours, street masons, concretors, asphalters:</u> larynx (n=13): SMR=1,40 lung (n=26): SMR=1,63 <u>chimney sweeps:</u> larynx (n=21): SMR=1,69 lung (n=21): SMR=1,19 <u>gas producemen:</u> larynx (n=2): SMR=0,59 lung (n=12): SMR=2,02 <u>gas-works labourers:</u> larynx (n=43): SMR=0,90 lung (n=96): SMR=1,29 <u>printer:</u> larynx (n=104): SMR=1,14 lung (n=177): SMR=1,19 <u>tar distillery workers and coke-oven workers</u> larynx (n=3): SMR=0,32 lung (n=8): SMR=0,52	
KJAER-HEIM et al. (2010) nicht in Meta-analyse	Nordic countries (Denmark, Finland, Iceland,	historical cohort	Workers of one or more national censuses in Denmark, Finland, Iceland,	Aged 30-64 yrs old	Between 1960 and 1990	From inclusion until 2003/2005	Occupational exposure for different carcinogens	Cancer incidence (grouped in 49 categories, 29 morphological or site specific subgroups, 10 major can-cer	Men: <u>Smelting workers:</u> Larynx: O=374, SIR=1.3 (95% CI 1.2-1.4) Lung: O=4227, SIR=1.3 (95% CI 1.3-1.4) <u>Printers:</u> Larynx: O=173, SIR=1.2 (95% CI 1.0-1.4) Lung: O=1826, SIR=1.2 (95% CI 1.1-1.3)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
	Norway, Sweden)		Norway or Sweden					sites). Data source: National Cancer Registration. <u>Chimney sweeps:</u> Larynx: O=13, SIR=1.1 (95% CI 0.6-1.8) Lung: O=212, SIR=1.5 (95% CI 1.3-1.7) Women: <u>Smelting workers:</u> Larynx: O=2, SIR=1.4 (95% CI 0.2-5.1) Lung: O=62, SIR=1.4 (95% CI 1.1-1.8) <u>Printers:</u> Larynx: O=14, SIR=2.1 (95% CI 1.1-3.5) Lung: O=361, SIR=1.7 (95% CI 1.5-1.9)	
KVAM et al. (2005)	Norway (Oslo and nearby areas)	Cohort study	Printing industry	10 549 male workers	From 1953 through 1998 The study population included all workers who were union members at any time between January 1953 to January 1975	Started on 1 st January 1953. 318 443 person-years of observation were accumulated, 4240 persons died, and 1652 incident cancer cases were registered.	common exposures in the printing industry	Cancer incidence	* Larynx (ICD 161) - skilled workers: N=6553, O=9, SIR=0.65, 95% CI 0.30-1.24 - unskilled: N=4000, O=18, SIR= 2.03, 95% CI 1.20-3.21 - total: N=10549, O=27, SIR=1.19, 95% CI 0.78-1.73 * Lung (ICD 162) - skilled workers: N=6553, O=150, SIR=1.12, 95% CI 0.95-1.31 - unskilled: N=4000, O=130, SIR= 1.49, 95% CI 1.25-1.76 - total: N=10549, O=280, SIR=1.26, 95% CI 1.12-1.42
MERLO et al. (2004)	Italy (province of Brescia)	Cohort	Graphite electrode production plant	1291 males	Employed between 1 Jan. 1950 and 31 Dec. 1989	1950 to 1997	Workers were exposed to coal tar, silica and graphite dusts. Duration of exposure: at least 1 year.	All cancer mortality (causes of death were coded according to ICD-9)	Mortality among graphite electrode manufacturing workers: * cancer of larynx: SMR=1.32 (95% CI 0.43-3.07, Obs. = 5, Exp.=3.8) * from cancer of lungs: * SMR=0.97 (95% CI 0.67-1.37, Obs. = 32, Exp.=32.89)
MOULIN et al. (1988)	France	Cohort	A coal tar distillery.	963 men (12 428 person years) Reference population = death rates of the local population	01.01.1970-31.12.1984 Subjects that died before 01.01.1970 but that died during the monitoring period are also enrolled in the study.		PAH exposure in coal tar pitch Duration of exposure: at least one year For employee dates of birth and employment begin and termination were recorded	All cause mortality	Laryngeal cancer (reference population = national population) * PMR (1970-1984): O/E = 0/3.4, PMR=0.00, 95% CI 0.00-1.09 * SMR (1970-1984): O/E= 0/2.4, SMR=0.00, 95% CI 0.00-1.54 Lung cancer (reference population = national population) * PMR (1970-1984): O/E= 0/8.7, PMR=0.00, 95% CI 0.00-0.42 * SMR (1970-1984): O/E= 0/4.3, PMR=0.00, 95% CI 0.00-0.86

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								Laryngeal cancer (local reference population) * SMR (1971-1982): O/E= 0/3.53, SMR=0.00, 95% CI 0.00-1.05 Broncho-pulmonary cancer (local reference population) * SMR (1971-1982): O/E= 5/9.39, SMR=0.53, 95% CI 0.17-1.24	
OLSEN & JENSEN (1987)	Denmark	historical cohort	all occupational groups in Denmark	90651 cancer patients	1970-1979	1964-1970/79	register based occupational history	register: all cases of cancer larynx n=1632 (1071 men) lung n=21039 (12166 men)	<u>Larynx cancer</u> : men; 9 main branches SPIR manufacturing=1,06 (95% CI 0,94-1,19) industrial chemicals SPIR=1,81 (95% CI 1,07-3,05), metal industries SPIR=0,98 (95% CI 0,81-1,19) special branches, men: * manufacture of metal products (n=18) SPIR=0,90 (95% CI 0,57-1,43); * rubber industry (n=5) SPIR=1,8 (95% CI 0,75-4,32); * basic iron/steel industry (n=9) SPIR=1,63 (95% CI 0,85-3,12); * printing/publishing (n=9) SPIR=1,03 (95% CI 0,54-1,99) special branches, women: * printing/publishing (n=3) SPIR=1,57 (95% CI 0,51-4,87) <u>Lung cancer</u> : SPIR manufacturing=1,06 (95% CI 1,02-1,10) transport equipment and metal industries SPIR=1,09 (95% CI 1,03-1,15).
PUKKALA (1995) nicht in Meta-analyse	Finland	historical cohort	Different occupations	109000 cancer cases for both gender. Data source on Finnish population: census based on a self-completed questionnaire (organized by Statistics Finland)	1971-1985	Follow up period: 01.01.1971-31.12.1985 and was divided in three 5-year parts: 1971-75, 1976-80, 1981-85	Branch of industry	Cancer mortality and risk for more than 400 occupational categories. Classification of occupations in 1970 Population Census was based on the Nordic Classification of occupations (1963) and the International Classification of Occupations of ILO	<u>Cancer of larynx, men for selected branches of industry 1971-1985</u> * Smelting, metal and foundry work: O=14, crude SIR=1.36, crude 95% CI: 0.75-2.29, adjusted SIR=1.29, adjusted 95% CI: 0.71-2.17 * Printing: O=2, crude SIR=0.41, crude 95% CI: 0.05-1.49 adjusted SIR=0.39, adjusted 95%CI: 0.05-1.39 <u>Lung cancer, men for selected branches of industry 1971-1985</u> * Smelting, metal and foundry work: O=177, crude SIR=1.42, crude 95%CI: 1.22-1.64, adjusted SIR=1.36, adjusted 95%CI: 1.161-1.56 * Printing: O=50, crude SIR=0.90, crude 95% CI: 0.67-1.18 adjusted SIR=0.84, adjusted 95%CI: 0.62-1.10

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
							(1958) and ICD-7. The 1970 Population Census was linked with the annual death files of Statistics Finland from 1971-1985.	Lung cancer, females for selected branches of industry 1971-1985 * Printing: O=12, crude SIR=1.63, crude 95% CI: 0.84-2.85 adjusted SIR=1.83, adjusted 95% CI: 0.94-3.19	
PUKKALA et al. (2009)	5 Nordic countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden)	historical cohort	Different occupations with PAH exposure such as: - Smelting workers - Printers - Chimney sweeps-	The study covers 14.9 million people aged 30-64 yrs born between 1896 and 1960 (2.0 million from Denmark, 3.4 million from Finland, 0.1 million from Iceland, 2.6 million from Norway and 6.8 million from Sweden).	45 years of cancer incidence in the 1960, 1970, 1980/1981 and/or 1990 censuses in Denmark, Finland, Iceland, Norway.	2.8 million incident cancer cases followed-up until about 2005.	Occupational exposure (53 occupational categories)	Cancer incidence (49 different primary cancers including the cancer of larynx, lung cancer etc.). Data collection: National cancer registration through self-administered questionnaires centrally coded and computerised in the national statistical offices. Coding of occupations was free text information on education, occupation, industry, name and address of employer at census time. In Finland, Norway and Sweden, occupation was coded according to an adoption of ISCO-58, in Iceland according to ISCO-68 (converted to ISCO-58), in Denmark according to a special national nomenclature. The source of data on	Laryngeal cancer among men in Nordic countries and SIR 1961-2005, by country and occupation: - Smelting workers Denmark: O= 130, SIR=1.32 Finland: O=40, SIR=1.32 Iceland: O=1, SIR=0.90 Norway: O=60, SIR=1.33 Sweden: O=143, SIR=1.24 Total: O=374, SIR=1.29, 95% CI: 1.17 - 1.43 - Printers Denmark: O=44, SIR= 1.05 Finland: O=25, SIR=1.33 Iceland: O=0, SIR=0 Norway: O=29, SIR=1.12 Sweden: O=75, SIR=1.36 Total: O=173, SIR=1.21, 95% CI: 1.04 - 1.41 - Chimney sweeps Denmark: O=2, SIR=1.16 Finland: O=4, SIR=1.09 Iceland: O= -, SIR= - Norway: O= [2.19], SIR=0.00 Sweden: O=7, SIR=1.46 Total: O=13, SIR= 1.05, 95% CI: 0.56 - 1.80 Laryngeal cancer among women in Nordic countries and SIR 1961-2005, by country and occupation: - Smelting workers Denmark: O= [0.41], SIR= 0.00 Finland: O=1, SIR=2.88 Iceland: O=[0.00], SIR=0.00 Norway: O=1, SIR=9.54 Sweden: O=[0.54], SIR=0.00 Total: O=2, SIR=1.42, 95% CI: 0.17 - 5.14 - Printers

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
							<p>dates of death and emigration in all countries was the Central Population Register.</p> <p>Denmark: O=3, SIR= 1.40 Finland: O=3, SIR=2.08 Iceland: O=[0.06], SIR=0.00 Norway: O=4, SIR=4.19 Sweden: O=4, SIR=1.91 Total: O=14, SIR=2.09, 95% CI 1.14 - 3.51</p> <p>- Chimney sweeps Denmark: O= [0.00], SIR=0.00 Finland: O=[0.01], SIR=0.00 Iceland: O= -, SIR= - Norway: O= [0.00], SIR=0.00 Sweden: O=[0.00], SIR=0.00 Total: O=[0.02], SIR= 0.00, 95% CI 0.00 - 183.92</p> <p>Lung cancer among men in Nordic countries and SIR 1961-2005, by country and occupation: - Smelting workers Denmark: O= 1 488, SIR=1.38 Finland: O=586, SIR=1.28 Iceland: O=16, SIR=1.18 Norway: O=715, SIR=1.50 Sweden: O=1 422, SIR=1.27 Total: O=4227, SIR=1.34, 95% CI 1.30 - 1.38</p> <p>- Printers Denmark: O=545, SIR= 1.20 Finland: O=236, SIR=0.91 Iceland: O=9, SIR=1.16 Norway: O=325, SIR=1.21 Sweden: O=711, SIR=1.33 Total: O=1826, SIR=1.20, 95% CI 1.14 - 1.26</p> <p>- Chimney sweeps Denmark: O=30, SIR=1.58 Finland: O=62, SIR=1.14 Iceland: O= -, SIR= - Norway: O= 41, SIR=1.77 Sweden: O=79, SIR=1.71 Total: O=212, SIR= 1.49, 95% CI 1.30 - 1.70</p> <p>Lung cancer among women in Nordic countries and SIR 1961-2005, by country and occupation: - Smelting workers Denmark: O= 21, SIR= 1.96 Finland: O=14, SIR=1.23 Iceland: O=[0.10], SIR=0.00</p>		

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								<p>Norway: O=5, SIR=1.31 Sweden: O=22, SIR=1.14 Total: O=62, SIR=1.37, 95% CI 1.05 - 1.75 - Printers Denmark: O=74, SIR= 1.33 Finland: O=72, SIR=1.49 Iceland: O=8, SIR=2.46 Norway: O=54, SIR=1.69 Sweden: O=153, SIR=2.12 Total: O=361, SIR=1.71, 95% CI 1.54 - 1.90 - Chimney sweeps Denmark: O= [0.11], SIR=0.00 Finland: O=[0.32], SIR=0.00 Iceland: O= -, SIR= - Norway: O= [0.15], SIR=0.00 Sweden: O=[0.03], SIR=0.00 Total: O= [0.61], SIR= 0.00, 95% CI: 0.00-6.06</p>	
PUNTONI et al. (2004)	Genova, Italy	historical cohort	dockyard workers	2101 longshoremen employers	Duration of employment: 1 Jan. 1933 - 1 Jan. 1980	The follow-up period ranged between 1 January, 1986 and 1 January, 1996.	Carbon black exposure, classification was done according to each worker lifetime occupational history as recorded in the employees register obtained from the Genova Dockyard Authority.	Cancer risk Cancer incidence was ascertained by record linkage with the Genova Cancer Registry for the follow-up period 1986–1996.	<p>* Larynx (ICD 161): O=14, E= 9.10, SIR=1,54; 95% CI 0,84–2,58 * Lung (ICD 162): O=53, E=49.13, SIR=1,08; 95%CI: 0,81–1,41 <u>stratified by level of exposure to carbon black</u> * <u>Larynx (ICD 161):</u> Low exposure to carbon black: O= 5, SIR=1,33 (95% CI 0,43–3,1)1 Moderate exp. to carbon black: O=5, SIR=1,82 (95% CI 0,59–4,25) High exposure to carbon black: O=4, SIR=1,53 (95% CI 0,42–3,93) * <u>Lung (ICD 162):</u> Low exposure to carbon black: O=20, SIR=0,99 (95% CI 0,60–1,53) Moderate exp. to carbon black:: O=18, SIR=1,25 (95% CI 0,74–1,98) High exposure to carbon black: O=15, SIR=1,03 (95% CI 0,58–1,70)</p>
PURDUE et al. (2006) nicht in Meta-analyse	Sweden	Cohort study	Swedish construction industry	227 squamous cell carcinomas of the larynx identified among 307 799 male workers	1971 - 2001		A JEM was developed to assign the exposures (including asphalt carcinogens).	Histologically confirmed SCC of Larynx coded under ICD-7 161 (among other head and neck cancers)	Relative incidence of larynx among ever asphalt workers: RR=0.9 (N=4, 95% CI 0.3-2.4)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
ROMUND MUNDSTAD et al. (2000b) nicht in Meta-analyse	Norway	Historical Cohort (divided into two sub-cohorts based on the length of employment)	Two Aluminum Reduction Plants operating since 1954 and 1957 respectively	5627 men who contributed 139,554 person-years to the investigation of cancer incidence and 5611 men who contributed 128,020 personyears to the investigation of cause specific mortality	1954-1995	Observation period: 01.01.1954 – 31.12.1995	Duration of exposure: at least 6 months	Cancer Incidence and Mortality Data source: Cancer Registry of Norway (analysis of cancer incidence was based on the ICD-7 code)	by Length of Employment in the Follow-up from 1954-1995: <u>Less than 3 years of employment (51,076 person-years):</u> Larynx (ICD 161): O=0, E=1.3, SiR=0.00, 95% CI 0.00-2.82 Lung (ICD 162): O=15, E=12.1, SiR=1.24, 95%CI 0.69-2.04 <u>More than 3 years of employment (88,468 person-years)</u> Larynx (ICD 161): O=7, E=5.1, SiR=1.37, 95% CI 0.55-2.38 Lung (ICD 162): O=46, E=49.3, SiR=0.93, 95% CI: 0.68-1.24
SELDEN et al. (1997)	Sweden	cohort	7 aluminum foundries and 3 secondary aluminum (scrap) smelters	6454 blue collar workers	1958–1992		Duration of exposure: at least one month	Cancer incidence (ICD-7)	Cancer Incidence Ratio in Male Workers at Aluminum Foundries and Secondary Aluminum Smelters (1958–1992) * Larynx (ICD 161): Obs.=3, Exp.=3,71, SIR=0,81, 95% CI 0,17–2,37 * Lung and pleura: Obs.=51, Exp.=34,16, SIR=1,49, 95% CI 1,11–1,96
SHAHAM et al. (2003) nicht in Meta-analyse	Israel	Cohort	Asphalt workers	2,176 workers (129 women and 2,550 men) Employers histories were obtained from company records.	1913–1997	1968–1998 Mean period of follow up was 21.2 years	exposure to bitumen fumes Employment histories were coded according to a classification of jobs and were grouped in 3 groups. A total of 45,404 person-years of observation were accumulated by cohort members of which 22,823 person-years were by bitumen workers, job class 1, 11,402 person-years by building or ground construction	Cancer mortality 8)TH icd REVISION9	<u>Larynx cancer:</u> * Bitumenworker (ever employment): O=1, SMR=0.99, 95% CI 0.02-5.52 * Building construction workers (only employment): O=0, SMR=0.00, 95% CI 0.00-7.17 * Other workers: O=0, SMR=0.00, 95% CI 0.00 – 6.74

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
							workers, job class 2 or 3, and 11,179 person-years by workers in the 'other' group		
SHERSON et al. (1991)	Denmark	historical cohort	all iron (n=57) and steel (n=1) foundries and all metal foundries (n=53)	6144 male workers	source: two surveys 1967-69 and 1972-74	follow up ≥10 yrs: 50%	detailed work history (source: Danish Labour Inspection Services), no data of PAH level	cancer incidence: larynx cancer (n=16) lung cancer (n=166)	larynx cancer SMR=1,44 (95% CI 0,82-2,34) lung cancer SMR=1,30 (1,12-1,51) lung cancer: SMR 2,13 (95% CI 1,19-3,52) increased employment ≥30 yrs (n=48 lung cancers) - increased SMR 1,85 (95% CI 1,39-2,45)
SIM et al. (2009)	State of Victoria; Australia	Cohort study	Two prebake aluminium smelters	4396 males (88.6%) and 565 females (11.4%)	Employed since 1 January 1983 (The smelters commenced producing aluminium in 1962 and 1986)	Cancer cases identified until end of 2002 (about 25% of person-yrs dated 1998)	Former or current employees employed at least 90 days. Duration of exposure taken into consideration: 3 months - <10 yrs, 10-20 yrs, >20 yrs	Cancer incidence and mortality For the majority of cancer cases the data source was Victoria cancer register. Mortality data source: Australian Bureau of Statistics	SIR and 95% CI for cancer of larynx by men: All smelter employees N=4396, O=3, E=3.93, SIR (95% CI 0.76 (0.25-2.37) Ever production N=2841, O=3, E=2.55, SIR 1.18 (95% CI (0.38-3.65) Ever maintenance N=995, O=1, E=1.01, SIR (95%CI): 0.99 (0.14 to 7.05) Ever office N=1205, O=1, E=1.37, SIR 0.73 (95% CI 0.10-5.18) IRR of cancer of Larynx for the duration of employment by males: 1.0 (95% CI 0.6 to 1.7) Note: lung cancer is evaluated together with cancers of bronchus and trachea.
SITAS et al. (1989)	South Africa	Historical cohort	iron moulders	578 dead members of the Iron Moulders Society	between 1961 and 1983	-	Duration of exposure: at least 1 year	Cancer risk (study population is compared to the general population). Data source: Iron Moulders Society.	PMR analysis stratified by age <u>Ca of larynx</u> * Age 20-64 yrs: N=372, O=2, E=1,22, O/E=1,64, Poisson 1 sided p= 0.35 * Age ≥65 yrs: N=206, O=0, E=0,55, O/E=-, <u>Ca of trachea, bronchus, lung:</u> * Age 20-64 yrs: N=372, O=13, E=15,48, O/E=0,84, Poisson 1 sided p= 0.31 * Age ≥65 yrs: N=206, O=15, E=8,75, O/E=1,71, Poisson 1 sided p= 0-0,3 PMR analysis stratified by age and job type (journeymen) <u>Ca of larynx</u> * Age 20-64 yrs: N=189, O=0, E=0,69, O/E=-, Poisson 1 sided p*= -

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
								<p>* Age ≥65 yrs: N=142, O=0, E=0,4, O/E=-, Ca of trachea, bronchus, lung: * Age 20-64 yrs: N=142, O=10, E=8,77, O/E=1,14, Poisson 1 sided p= 0.38 * Age ≥65 yrs: N=142, O=12, E=6,19, O/E=1,94, Poisson 1 sided p= 0.25 PMR analysis stratified by age and job type (production moulders) Ca of larynx * Age 20-64 yrs: N=74, O=0, E=0,19, O/E=-, * Age ≥65 yrs: N=14, O=0, E=0,04, O/E=-, Ca of trachea, bronchus, lung: * Age 20-64 yrs: N=74, O=2, E=2,31, O/E=0,87, Poisson 1 sided p*= 0.59 * Age ≥65 yrs: N=142, O=1, E=0,62, O/E=1,62, Poisson 1 sided p= 0.46</p>	
SOLI-ONOVA & SMULEVICH (1993)	Moscow, Russia	Population based cohort study	Rubber industry	3670 workers (1178 men and 2492 women)	1 Jan. 1979 – 31. Dec. 1983	From 1 Jan. 1979 – 31. Dec. 1988	Duration of exposure: at least 10 years	Mortality and cancer incidence.	<p>male workers: Mortality Lung cancer (ICD 162): SMR=1,25 (Obs.=21, Exp.=16.7, 95% CI 0,77-1,91) Incidence Larynx cancer (ICD 161): Production: SIR=1,21 (Obs.=2, Exp.=1.6); Nonproduction: SIR=0 (Obs.= -, Exp.=0.0); Total: SIR=0,88 (Obs.=2, Exp.=2.2); Lung cancer (ICD 162): Production: SIR=1,60 (Obs.=17, Exp.=10.6); Nonproduction: SIR=1,31 (Obs.=6, Exp.=4.5); Total: SIR=1,52 (Obs.=23, Exp.=15.1) female workers Mortality Larynx cancer (ICD 161): SMR=18,20 (Obs.=2, Exp.=0.11, 95% CI 2.20-65.60) Lung cancer (ICD 162): SMR=0,54 (Obs.=2, Exp.=3.7, 95% CI 0.06-1.94) Incidence Larynx cancer (161): Production: SIR=15,40 (Obs.=2, Exp.=0.13); Nonproduction: SIR=0 (Obs.= -, Exp.=0.0); Total: SIR=14,30 (Obs.=2, Exp.=0.14); Lung cancer (ICD 162): Production: SIR=0,69 (Obs.=2, Exp.=2.8); Nonproduction: SIR=0 (Obs.= -, Exp.=0.0); Total: SIR=0,59 (Obs.=2, Exp.=3.3)</p>

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
SO-RAHAN & COOKE (1989) nicht in Meta-analyse	United Kingdom	historical cohort	steel foundries (n=10, 9 in England, 1 in Scotland)	10491 male workers	first employed in the period 1946-1965, employed for at least 1 yr	follow up until 31.12.1985	detailed job history (source: Steel Castings Research and Trade Association) no data of PAH level	cancer larynx cancer (n=8) lung cancer (n=441)	larynx cancer SMR=1,16 (ns) lung cancer SMR=1,47 (sign.) lung: risk for foundry workers SMR 1,57, fettling shop SMR 1,68, maintenance SMR 1,25 (all sign.)
SO-RAHAN et al (1994) [same study as SO-RAHAN & COOKE (1989)]	United Kingdom	historical cohort	steel foundries (n=10, 9 in England, 1 in Scotland)	10438 male workers	first employed in the period 1946-1965, employed for at least 1 yr	follow up until 31.12.1990	detailed job history (source: Steel Castings Research and Trade Association) no data of PAH level	cancer larynx cancer (n=12) lung cancer (n=551)	larynx cancer SMR=1.33 (95% CI 0.69-2.32) lung cancer SMR=1.46 (95% CI 1.34-1.58) lung cancer: risk for foundry workers SMR 1.52, fettling shop SMR 1.69, maintenance SMR 1.24 (all sign.)
SO-RAHAN et al. (2001)	UK	cohort	Carbon black workers of 5 factories	1147 manual male workers	1951-1996		12 months or more	Mortality among carbon black workers coded to the ICD. Mainly lung cancer and non-malignant respiratory diseases were considered.	male manual workers Laryngeal cancer 161 (ICD-8) Obs=2, E=0.9, SMR=2,18 (95% CI 0.26-7.86) Lung and bronchus cancer 162(ICD-8) Obs=61, E=35.3, SMR=1,73 (95% CI 1.32-2.22)
STERN et al. (2000)	US (state of California)	cohort	The United Union of Roofers, Waterproofers, and Allied Workers (UURWAW) which is one of the 15 building and construction trades departments in the AFL-CIO (including about 25,000 firms)	11.144 male dead employers (10.042 white males (90%) and 1.102 (10%) nonwhite males. Initially, the study population was 11370 men; 72 deceased members (0.6%) had no death certificate → a total of 11,298	study members that died between January 1, 1950, and December 31, 1996.	-	Roofers exposed to asphalt and /or coal tar pitch fumes → PAH	All cause mortality Data source: death benefits file maintained by the UURWAW. If death certificates were not available, copies from the vital statistics office of the state where the member had died were obtained. All causes of death were coded according to ICD. Cases that died outside the US were excluded from	Cancer of larynx (ICD 161): n=46, PMR=1,45, 95% CI 1.06-1.93 Cancer of trachea, bronchus, lung (ICD 162): n=1071, PMR=1.39, 95% CI 1.31-1.48 Laryngeal cancer (ICD 161): by Decade of First Membership in Union - <1935: OBS=5, PMR= 2,13 - 1935-1944: OBS=9, PMR=1,44 - 1945-1954: OBS=21, PMR= 1,71 - 1955-1964: OBS= 5, PMR= 0,99 - 1965-1974: OBS=4, PMR=1,42 - >1975: OBS=1, PMR=- by Decade of Death - 1950-59: OBS= 4, PMR= 1,60 - 1960-69: OBS=15, PMR= 2,38 - 1970-79: OBS=11, PMR=1,23 - 1980-89: OBS=11, PMR=1,28

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
				remained. 152 members were excluded as date of entering the union could not be determined and 2 members died after the study end date. Also the 8 female members were excluded from the analyses				the study. - 1990-96: OBS=5, PMR= 0,94 by Age at Death - <40: OBS=0, PMR=- - 40-49: OBS=5, PMR=3,12 - 50-59: OBS=7, PMR=0,81 - 60-69: OBS=17, PMR=1,50 - 70-79: OBS=13, PMR=1,89 - >80: OBS=4, PMR=2,12	
STÜ-CKER et al. (2003) nicht in Meta-analyse	France	Historical Cohort	Asphalt workers from 4 large French companies	15,011 male manual workers A reference group was composed of 6,675 subjects (i.e., 61,856 persons-years) who had been employed only in building or ground construction.	15.03.1979–31.03.1996	17 years for a total of 175,062 persons-years	Duration of exposure: at least 6 months	All cause mortality Causes of death are reported according to the 9th revision of the ICD.	<u>Larynx (ICD 161)</u> ever asphalt work: O=4, E=4.01, SMR=1.00, 95% CI 0.27-2.55 never asphalt work: O=10, E=16.08, SMR=0.62, 95% CI 0.30-1.14 Only building and ground construction: O=3, E=5.82, SMR=0.52, 95% CI 0.10-1.51 duration of exposure (ever Asphalt Workers): >10yrs. exposure: O=2, E=2.12, SMR=0,94, (, 95% CI 0.11-3.40) <10yrs. exposure: O=2, E=1.89, SMR=1,06 (, 95% CI 0.12-3.81) RR Exposed Workers vs. Non-exposed (Only Building and Ground Construction Workers): Model 1 (Adjusted for age and calendar period): RR=1.94, 95% CI: 0.43-8.65 Model 2 (Adjusted for age, calendar period, and duration of employment): RR=2.49, 95% CI: 0.52-11.89 Model 3 (Adjusted for age, calendar period, and length of follow-up): RR=1.46, 95%CI: 0.32-6.63 RR Duration of Exposure, French Asphalt Workers (exp and unexp.): Model 1 <10 yrs: RR=2.05 (95% CI 0.34-12.29) ≥ 10 yrs: RR=1.83 (95% CI 0.31-10.95) Model 2

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
									<10 yrs: RR=2.35 (95% CI 0.39-14.16) ≥ 10 yrs: RR=2.72 (95% CI 0.38-19.65) Model 3 <10 yrs: RR=2.14 (95% CI 0.36-12.86) ≥ 10 yrs: RR=1.7 (95% CI 1 0.28-10.31)
SWAEN et al. (1991)	The Netherlands	Historical Cohort	Coke plant workers	11399 male workers	Employed between 1945 and 1969	Follow up until 1984	At least 6 months	Mortality Data source on causes of mortality: Central Bureau of Statistics and coded under ICD-9; occupational history: personal files of the company; vital status: from the municipal population registries	Cause specific mortality among plant (exposed) and non-exposed workers Cancer of larynx Non exposed workers: O=1, SMR=0,36 Coke oven workers: O=4, SMR=3,29 Byproduct workers: O=2, SMR=0,82 Cancer of trachea and lung Non exposed workers: O=107, SMR=0,87 Coke oven workers: O=62, SMR=1,29 Byproduct workers: O=104, SMR=1,00
SWAEN & SLAN-GEN (1997)	The Netherlands	Historical Cohort	Tar distillery workers and roofers	In total = 1773 male workers: 907 tar distillery workers and 866 roofers	Duration of employment: between January 1947 and January 1980	Follow up until Jan 1988 A total number of 49 375 person-years at risk were generated giving an average period of follow-up of 27.8 years	Duration of employment: at least one half-year	All cause mortality Cause of death (converted into ICD-9) was provided from the Central Bureau of Statistics	Larynx cancer: O=1, E=1.7, SMR= 0,591 (ICD 0,08-3,286) - among tar distillery workers: O=0, E=1.0, SMR= -, 95%CI: - - among roofers: O=1, E= 0.7, SMR=1.359 (95%CI: 1.9-7.948)
SZESZEN IA-DABROWSKA et al. (1991)	Poland	cohort study	Rubber industry	6978 male workers (90% accessibility)	1945-1973	1945-31 Dec. 1985	Duration of exposure: at least 3 months	Cancer mortality risk (including ca. of larynx and lung ca. The cause of death was coded according to 9. ISCDICD)	Cancer mortality Larynx (ICD 161) SMR=1,765 (Obs.=13, Exp.=7.4) - Age at 1st employment <40 yrs. Larynx: SMR= 1,475 (N=6), Lung: SMR=1,527 (N=55) - Age at 1st employment >40 yrs. Larynx: SMR= 2,137 (N=7), Lung ca.: SMR=1,352 (N=46) Department: - directly engaged in production

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
									Larynx: SMR= 1.559 (N=7), Lung: SMR=1.502 (N=64) sign. - lacquering, product building, automatic operation workshops Larynx: SMR= 5.909 (N=6) sign. Lung: SMR=1.259 (N=12)
TOLA et al. (1988)	South and south-western Finland	Retro-spective cohort	Enrolled workers: Welders but also platers, machinists, and pipe fitters in 5 shipyards and machine shops	Total population= 12 693; this includes 1689 welders	1945 - 1960	Total number of person-years was 304 682 (181 493 in the shipyards and 123 189 in the machine Shops). Follow up was 99.7%complete . Duration of follow up: until death or to 31 December 1981	Duration of exposure: at least 1 year	Cancer incidence Data source: Finnish Cancer Registry. Cancer diagnosis was coded according to ICD-7	shipyard workers Cancer of larynx (ICD 161): O=24, E=20.0, SIR=1,20 (0.77-1.79) * Lung cancer (ICD 162-163, excl mesothelioma): O=227, E= 192.1, SIR= 1.18 (95% CI 1.03-1.35) machine shop workers Cancer of larynx (ICD 161): O=8, E=11.6, SIR=0,69 (95% CI 0.30-1.36) maschinists O=5, E=7,9, SIR=0.63 (95% CI 0.21-1.48) * Lung cancer (ICD 162-163, excl mesothelioma): O=110, E= 118.8, SIR= 0.93 (95% CI 0.76-1.12) Larynx cancer (years 1953-81) Shipyard welders: O= 2, E= 2.7, SIR= 0.74 (95% CI 0.09-2.68) Machine shop welders: O=1, E=1.0, SIR=1.00 (0.02-5.57)
VEYS (2004)	West Midlands, UK	cohort study	Rubber workers	6454 men	1 Jan. 1946 – 31 Dec. 1960	1965-31 Dec. 1985 (only 0.5% was not followed up)	Duration of exposure: at least 1 year	Cancer mortality (a total of 2658 deaths were recorded) using ICD-8 coding	Laryngeal cancer (ICD 161): SMR _{National} =1.56 (Obs.=10, 95% CI 0.75-2.87); SMR _{local} = - (95%CI: -) Lung cancer (ICD 161): SMR _{National} =1.20 (Obs.=329, 95% CI 1.08-1.34); SMR _{local} =0.94 (95% CI 0.84-1.05)
WAL-DRON (1975)	United Kingdom	historical cohort	all occupational groups in Birmingham	288 male cases of scrotal cancer	1936-1971	1936-1972	occupation (4 groups) exposure to oil (1), to pitch/tar (2), uncertain exposure to carcinogens (3) and unknown occupation (4)	register: second primary tumors (n=42) expected n=17	Larynx cancer: exposure to oil: obs n=2, exp=0,13, p<0,05 own calculation: SMR=15,38 lung cancer: obs n=11, exp=2,67, p<0,001
WEILAND et al. (1996)	Germany	historical cohort	rubber industry (n=5)	11663 male workers (active + retired)	01.01.1981-31.12.1991, employed for at	99%, since 1911, 75% of cohort	complete work history – cost centre codes (6	insurance data – vital status cases of cancer	<u>larynx cancer all (n=13)</u> : SMR=1.29 (0.69-2.21) Retired (n=8) SMR=1.57 (95% CI 0.67-3.08)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
nicht in Meta-analyse				N=7536 active workers and N=4127 retired	least 1 yr.	were hired after 1950	categories-IARC) preparation of materials (I), production of technical rubber goods (II) or tyres (III), storage/dispatch (IV), maintenance (V), others (VI)	Active (n=5) SMR=1.01 (95% CI 0.33-2.36) >20 yrs since hire (n=12); SMR=1.30 (95% CI 0.67-2.26) Retired (n=8) SMR=1.64 (95% CI 0.71-3.22) Active (n=4) SMR=0.91 (95% CI 0.25-2.34)	
WEILAND et al. (1998) nicht in Meta-analyse	Germany	cohort	Rubber industry (5 plants)	11 663 blue collar male Workers: work areas I-VI	All cohort members were hired between 1911 and 1981 Enrolled workers were actively employed or retired on 1 January 1981.	Follow up period: 1 January 1981 to 31 December 1991. Follow up ended at the age of 85 years, at death, date of loss to follow up	Duration of employment: at least one year	Mortality Data source: Health insurance data, personnel files of the participating plants, German population registries – health insurance data or death certificates (for the vital status). Cause of death was coded under ICD-9.	<u>larynx (ICD-161):</u> all areas: SMR=1.29 (95% CI 0.69-2.21) Hired >1960: work area I "preparation of materials" Obs=3, SMR=5.4 (95% CI 1.10-15.58), work area II "technical rubber goods" Obs=1, SMR=1.12; work area III "tyres" Obs=0, SMR=0 Hired 1950-1959: work area I Obs=2, SMR=1.86 (95% CI 0.23-6.73), work area II Obs=2, SMR=1.10 (95% CI 0.13-3.98), work area III Obs=1, SMR=0.84 Hired <1950: work area I Obs=1, SMR=1.11, work area II Obs=2, SMR=1.55 (95% CI 0.19-5.59), work area III Obs=3, SMR=2.94 (95% CI 0.61-8.59) Employed for 1–9 yrs: work area I Obs=1, SMR=1.16, work area II Obs=3, SMR=2.28 (95% CI 0.47-6.66), work area III Obs=3, SMR=4.24 (95% CI 0.87-12.38) Employed for >10 yrs: work area I Obs=5, SMR=3.30 (95% CI 1.07-7.69), work area II Obs=1, SMR=0.41, work area III Obs=1, SMR=0.49 Total employment (>1 y): work area I Obs=6, SMR=2.53 (95% CI 0.93-5.51), work area II Obs=4, SMR=1.06 (95% CI 0.29-2.71), work area III Obs=4, SMR=1.46 (95% CI 0.40-3.73) <u>lung (ICD-162):</u> Total employment (>1 y): work area I Obs=80, SMR=1.62 (95% CI 1.29-2.02), work area II Obs=99, SMR=1.34 (1.09-1.63), work area III Obs=68, SMR=1.27 (95% CI 0.99-1.61)

Source (First author, publication year)	Country	Study design	Population				Exposure	Outcome	Results
			Branch; no. of companies	No. of subjects	Time of cohort enumeration	Follow up (mean, range)			
WIN-GREN (2007)	Sweden	Cohort	Rubber Tire Manufacturing Plant	5,745 Individual; 5,558 males (96.7%), and 187 females (3.3%) with more than 1 month of employment sometime during 1938 through 1981, were eligible as cohort members No. of person-years: 154117.8; males: 150490.3 (97.6%) and females: 3627.5 (2.4%)	Men and women employed at the rubber-tire plant for >one month sometime between 1938 and December 1981	January 1 st 1958- December 31 st 2001 849 Subjects (12.9%) lost to follow up.	Duration of exposure: at least 1 month during 1938 through 1981	Cancer Incidence and Mortality (according to ICD-7) Data source: Swedish Cancer Register and Swedish Causes of Death Register (information on cancer mortality)	Male (101485.5 Person-Years) Larynx cancer incidence (ICD 161): O=11, E= 5.23, SIR= 2.10, 95% CI 1.05-3.76 Larynx cancer mortality: O=3, E= 1.44, SIR= 2.08, 95% CI 0.42-6.09 lung cancer incidence (ICD 162.1): O=79, E= 48.72, SIR= 1.62, 95% CI 1.28-2.02 lung cancer mortality: O=72, E= 46.62, SIR= 1.54, 95% CI 1.21-1.94 Duration of Employment Larynx cancer (ICD 161): <6months: SIR=1.32 (95% CI 0.16- 4.77) 6 months-2.5 yrs: SIR=3.37 (95% CI 1.09-7.87) >2.5-10 yrs: SIR=2.79 (95% CI 0.57-8.15) >10 yrs: SIR=0.86 (95% CI 0.02- 4.81)
ZEKA et al. (2004) nicht in Meta-analyse	Michigan, USA	case-cohort study	Autoworkers from three automobile plants	46 400 workers For the cohort 31 100 hourly workers alive on 1 January 1985 were identified A subcohort of 3110 males was selected as the referent group in the case-cohort analyses using a 10% random sampling of the whole MWF male cohort alive on 1 January 1985	1 January 1938 - 1 January 1985	Follow up started in 1941 and ended in 1994.	Hourly workers had at least a three years exposure to metalworking fluids A Cox proportional hazards model was used to estimate MWF exposure effects.	Incidence of aerodigestive cancers Incident cases of aerodigestive cancers were identified from the Michigan Cancer Registry (from 1 January 1985 through 1 January 2000).	<u>rate ratios</u> - Larynx SCC (n=78): Soluble: for total time RR=0.97 (95% CI 0.91-1.04); in the recent 10 yrs RR=1.22 (95% CI 0.56-2.66), 10-20 yrs RR=0.72 (95% CI 0.46-1.14), 20+yrs RR=1.00 (95% CI 0.93-1.07) Straight: for total time RR=1.07 (95% CI 1.01-1.12), in the recent 10 yrs RR=0.12 (95% CI 0.01-1.89), 10-20 yrs RR=1.42 (95% CI 0.97-2.07), 20+ yrs RR=1.06 (95% CI 0.99-1.13) Synthetic: for total time RR=1.03 (95% CI 0.76-1.39), in the recent 10 yrs RR= - (-), 10-20 yrs RR=1.25 (95% CI 0.30-5.22), 20+ yrs RR=1.09 (95% CI 0.75-1.56)

Anhang 5 Ausgewählte Subgruppen bzw. Subgruppenanalysen (Forest Plots)

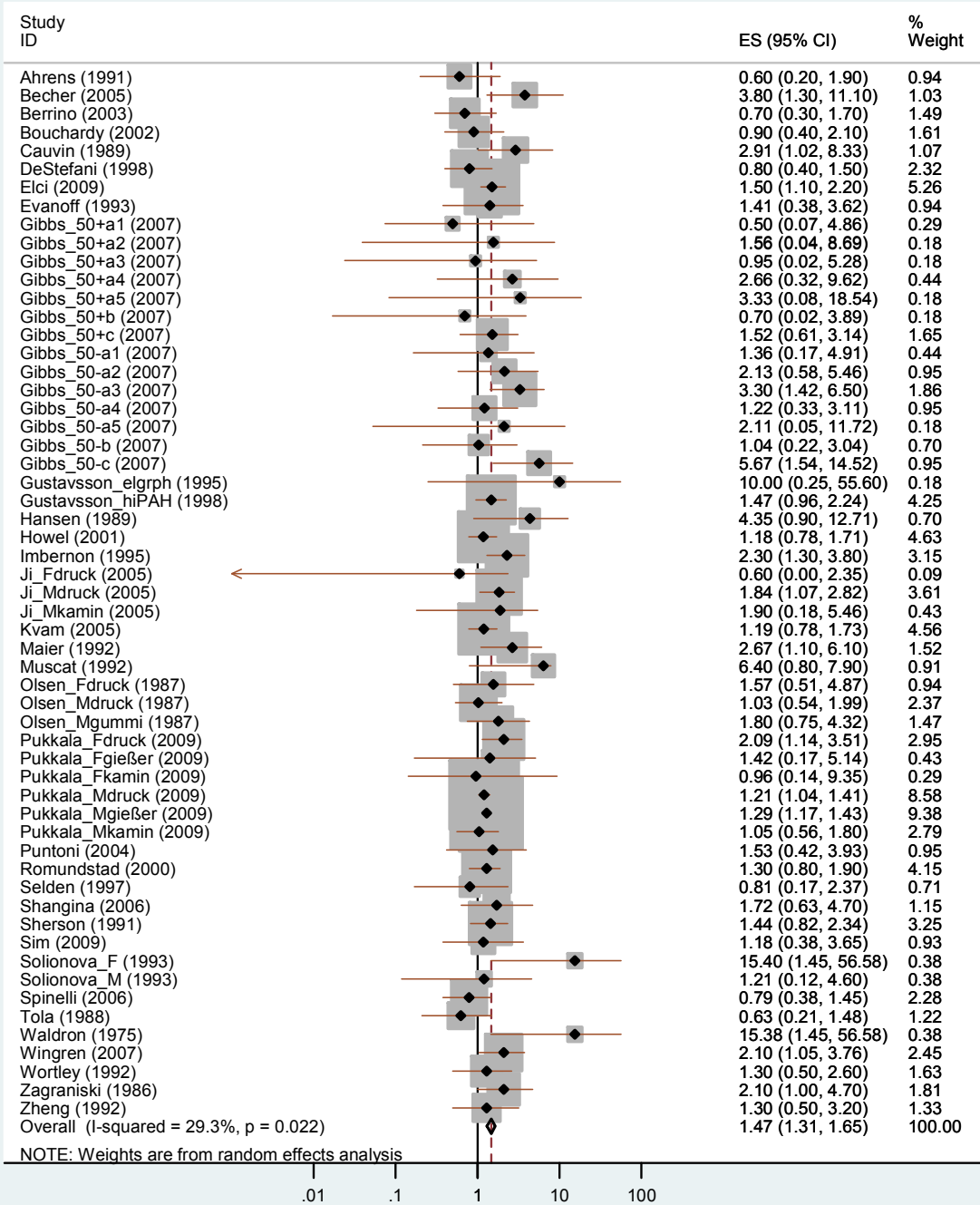
Folgender Anhang beinhaltet Forest Plots mit Heterogenitätstatistik (I^2) sowie eine Auswahl der in Tabelle [Tab. 4.1] gelisteten Subgruppen bzw. Subgruppenanalysen. Einige Studien untersuchten mehrere unterschiedliche Personengruppen von beruflich PAH-Exponierten; aus diesen Studien gingen mehrere Effektschätzer in die Metaanalyse ein. Die nachfolgende Legende dient der eindeutigen Identifizierung die in den Forest Plots dargestellten Schätzern bei Studien, von denen mehrere Effektschätzer in die Metaanalyse eingingen.

Anh. 5, Tab. 1 Kennzeichnungs-Legende⁷

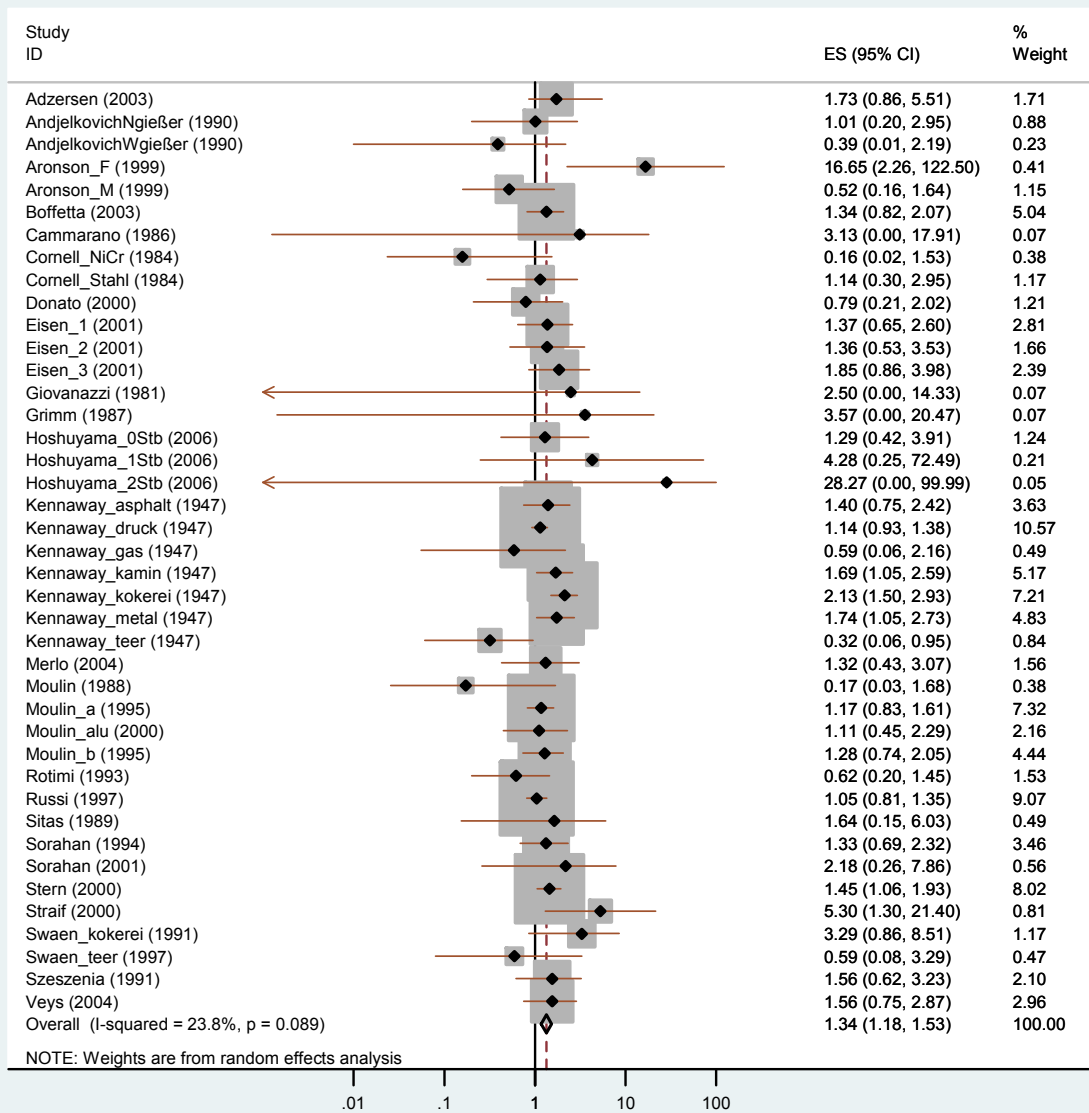
Effektschätzer Bezeichnung	Bedeutung
Eisen_1	MWF 0-1 [mg/m ³] x Jahre
Eisen_2	>1-3 [mg/m ³] x Jahre
Eisen_3	>3 [mg/m ³] x Jahre
Gibbs_50-a1	Fabrik A, vor 1950, BaP 20-<40 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50-a2	Fabrik A, vor 1950, BaP 40-<80 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50-a3	Fabrik A, vor 1950, BaP 80-<160 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50-a4	Fabrik A, vor 1950, BaP 160-<320 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50-a5	Fabrik A, vor 1950, BaP ≥320 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50+a1	Fabrik A, nach 1950, BaP 20-<40 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50+a2	Fabrik A, nach 1950, BaP 40-<80 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50+a3	Fabrik A, nach 1950, BaP 80-<160 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50+a4	Fabrik A, nach 1950, BaP 160-<320 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50+a5	Fabrik A, nach 1950, BaP ≥320 (µg/m ³) x Jahre
Gibbs_50-b	Fabrik B, vor 1950
Gibbs_50+b	Fabrik B, nach 1950
Gibbs_50-c	Fabrik C, vor 1950
Gibbs_50+c	Fabrik C, nach 1950
Gustavsson_elgrph	Elektrographitherstellung
Gustavsson_hiPAH	hohe PAH-Exposition
Moulin_a	Fabrik A
Moulin_b	Fabrik B
Moulin_alu	Aluminiumindustrie
Kennaway_metal	Metallschleifer
AndjelkovichWgießer	Gießereiarbeiter (white men)
AndjelkovichNgießer	Gießereiarbeiter (non-white men)
Aronson_F	Frauen

⁷ Für Studien die mehrere Effektschätzer berichteten (z.B. für mehrere Berufe, Expositionen) sind Zusatzabkürzungen am Name des Erstautors hinzugefügt worden.

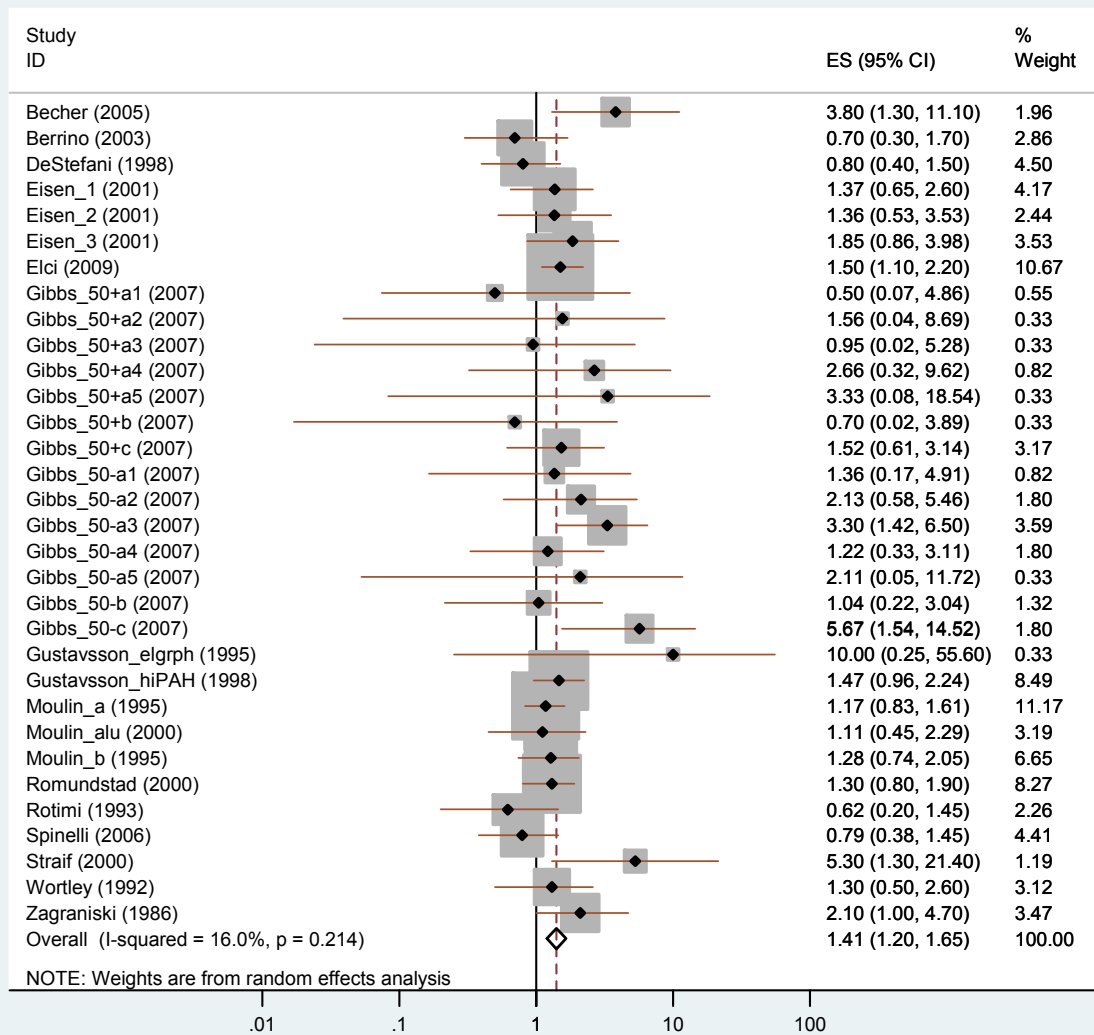
Effektschätzer Bezeichnung	Bedeutung
Aronson_M	Männer
Cornell_NiCr	Ni/Cr Gießer
Cornell_Stahl	Stahl Herstellung
Kennaway_kamin	Schornsteinfeger
Hoshuyama_0Stb	0 Staubarten
Hoshuyama_1Stb	1 Staubarten
Hoshuyama_2Stb	2 oder mehr Staubarten
Ji_Mkamin	Schornsteinfeger (Männer)
Ji_Fdruck	Drucker (Frauen)
Ji_Mdruck	Drucker (Männer)
Kennaway_gas	Gas-Hersteller
Kennaway_teer	Steinkohlenteer-raffinerien und Kokereien
Kennaway_asphalt	Straßenbauarbeiter und Asphaltierer
Kennaway_metal	Metallschleifer
Kennaway_kamin	Schornsteinfeger
Kennaway_kokerei	Bediener der Kohlebeschickungsvorrichtung in der Herstellung von Stadtgas sowie Bediener der Befüllungseinrichtung in Kokereien
Kennaway_druck	Drucker
Olsen_Fdruck	Drucker (Frauen)
Olsen_Mgummi	Gummi-Herstellung (Männer)
Olsen_Mdruck	Drucker (Männer)
Pukkala_Fdruck	Drucker (Frauen)
Pukkala_Fgießer	Gießereiarbeiter (Frauen)
Pukkala_Mkamin	Schornsteinfeger (Männer)
Pukkala_Fdruck	Drucker (Frauen)
Pukkala_Mdruck	Drucker (Männer)
Pukkala_Mgießer	Gießereiarbeiter (Männer)
Olsen_Mgummi	Gummi-Herstellung (Männer)
Solionova_F	Frauen
Swaen_teer	Teerschwelerei, Dachdecker
Swaen_kokerei	Kokereiarbeiter



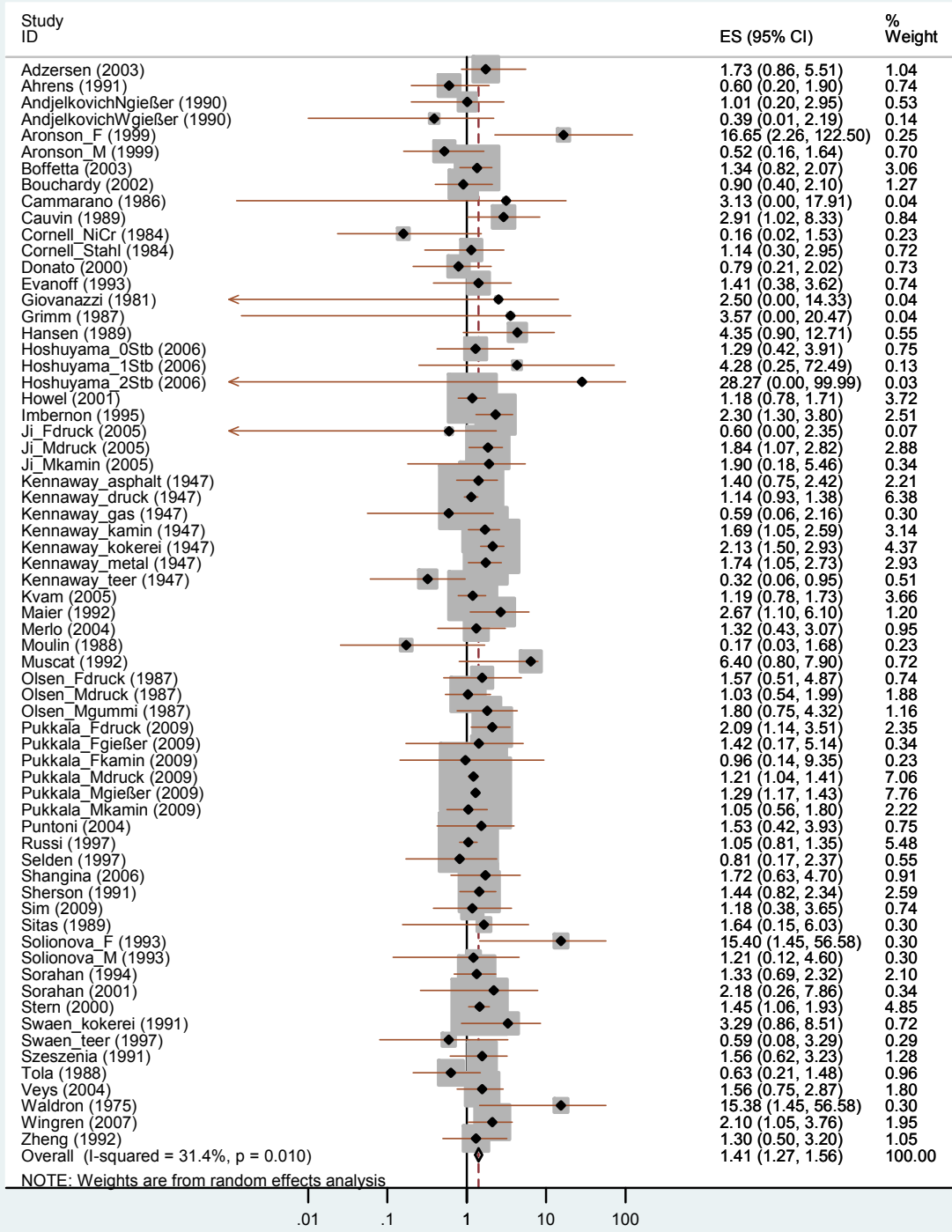
Anh. 5, Abb. 1 Forest Plot, Inzidenz Studien (bzw. Effektschätzer)



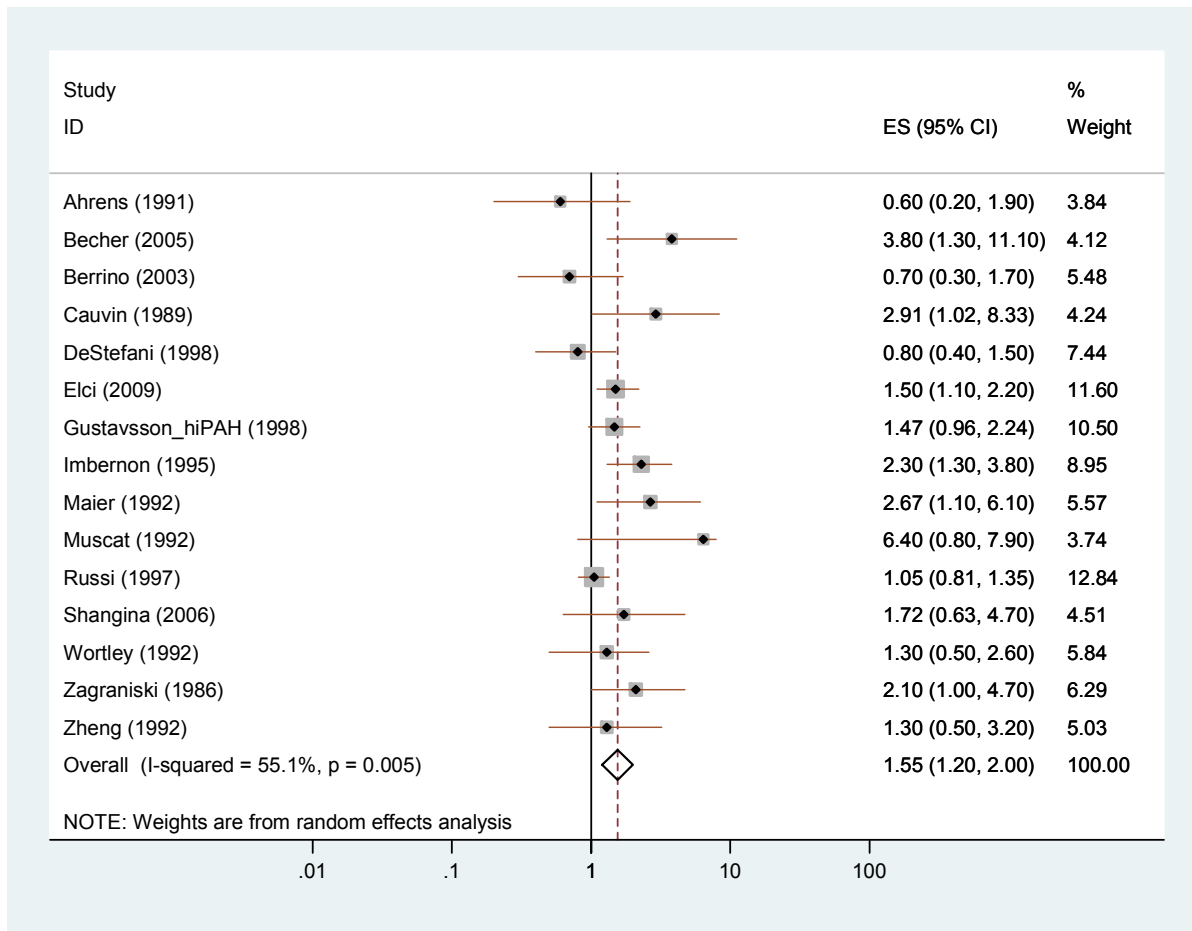
Anh. 5, Abb. 2 Forest Plot, Mortalität Studien (bzw. Effektschätzer)



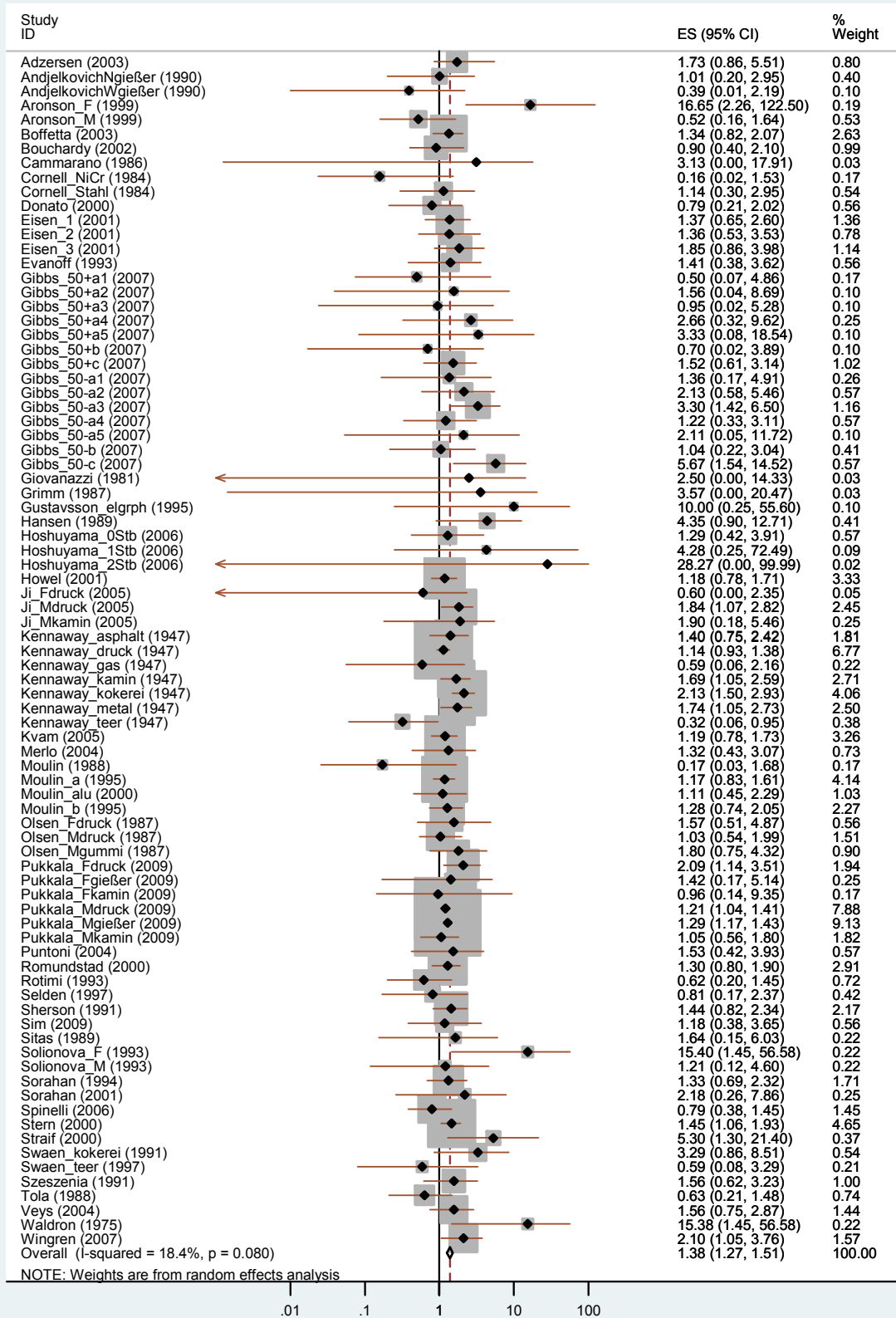
Anh. 5, Abb. 3 Forest Plot, Qualität (+) Studien (bzw. Effektschätzer)



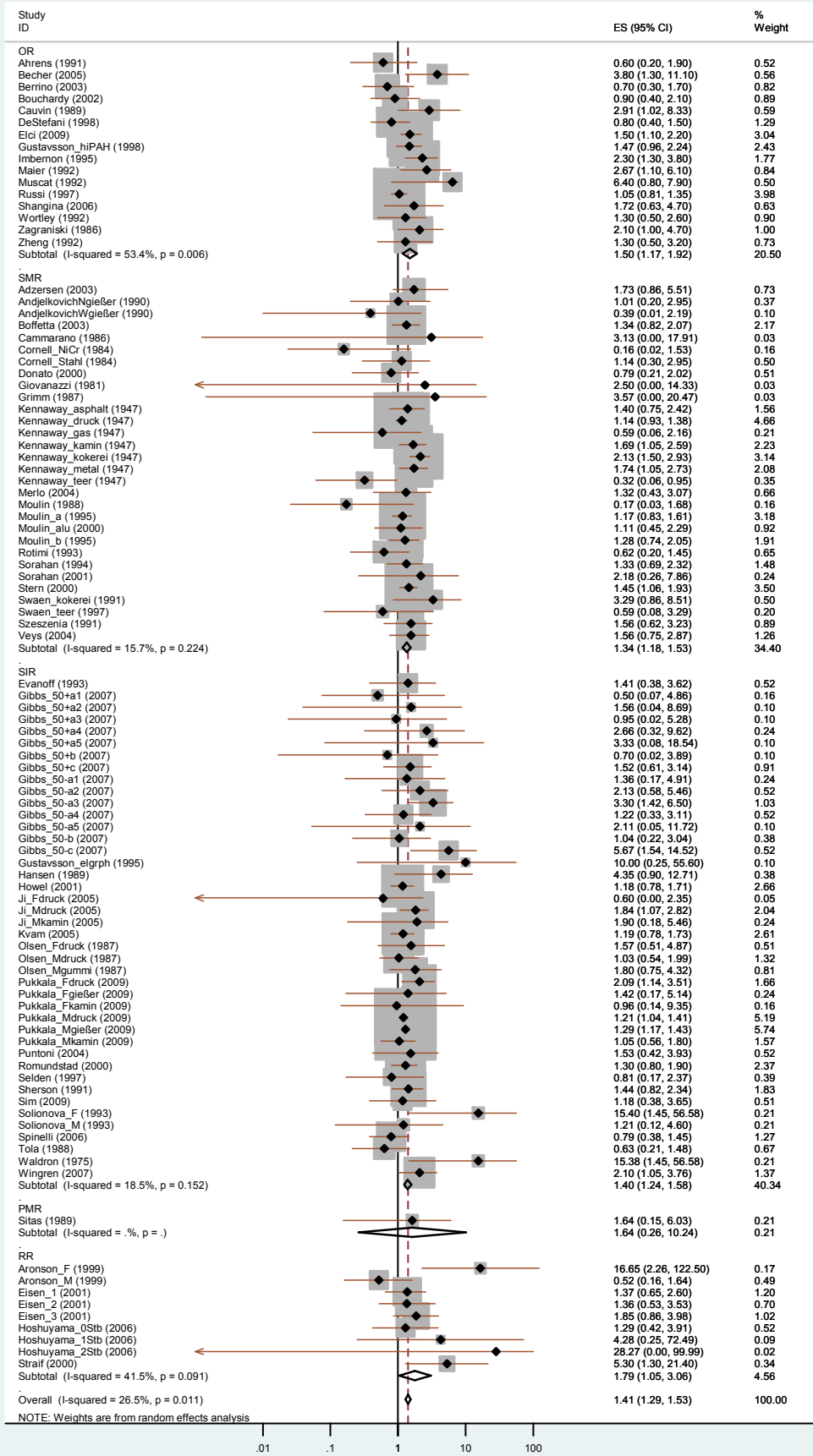
Anh. 5, Abb. 4 Forest Plot, Qualität (-) Studien (bzw. Effektschätzer)



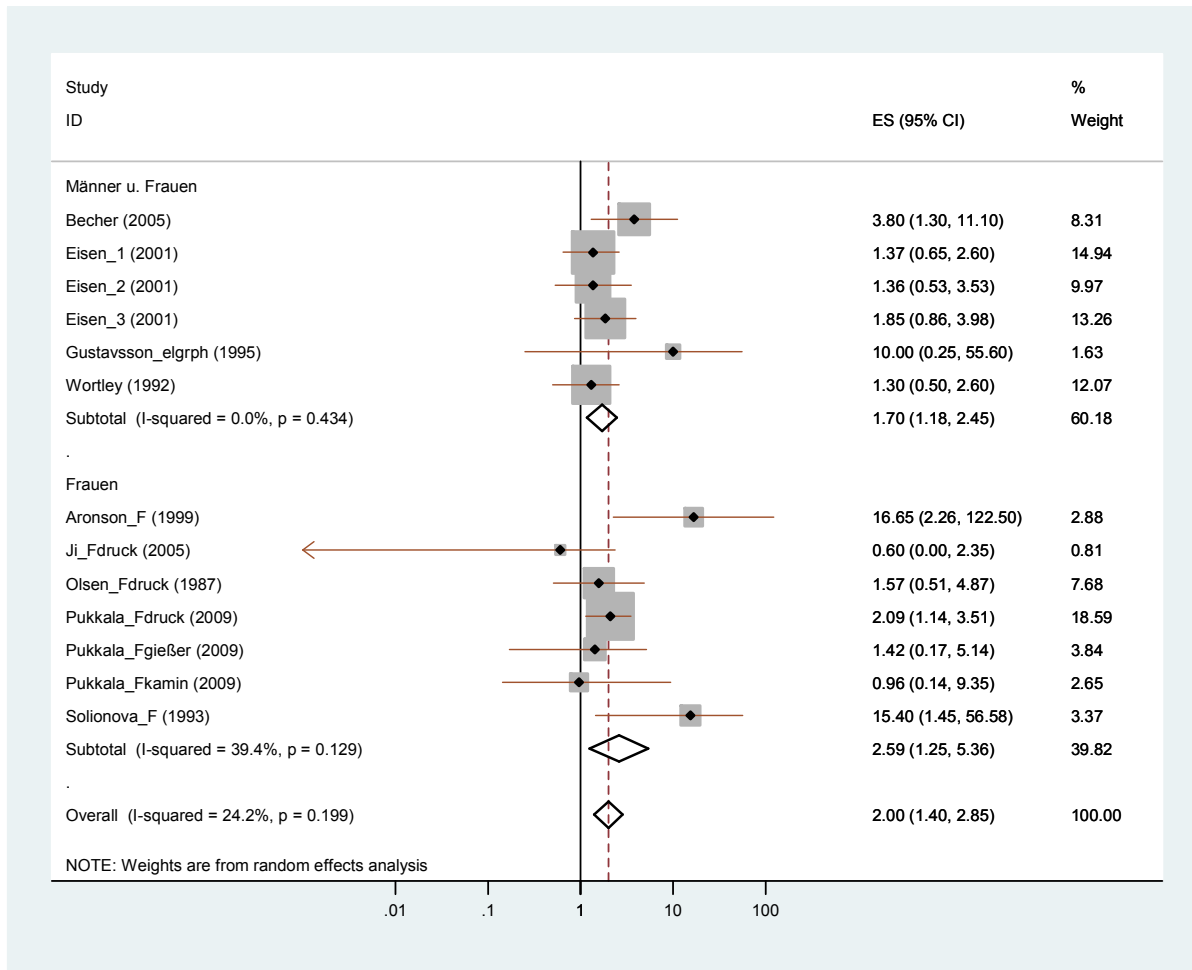
Anh. 5, Abb. 5 Forest Plot, Fall-Kontroll-Studien



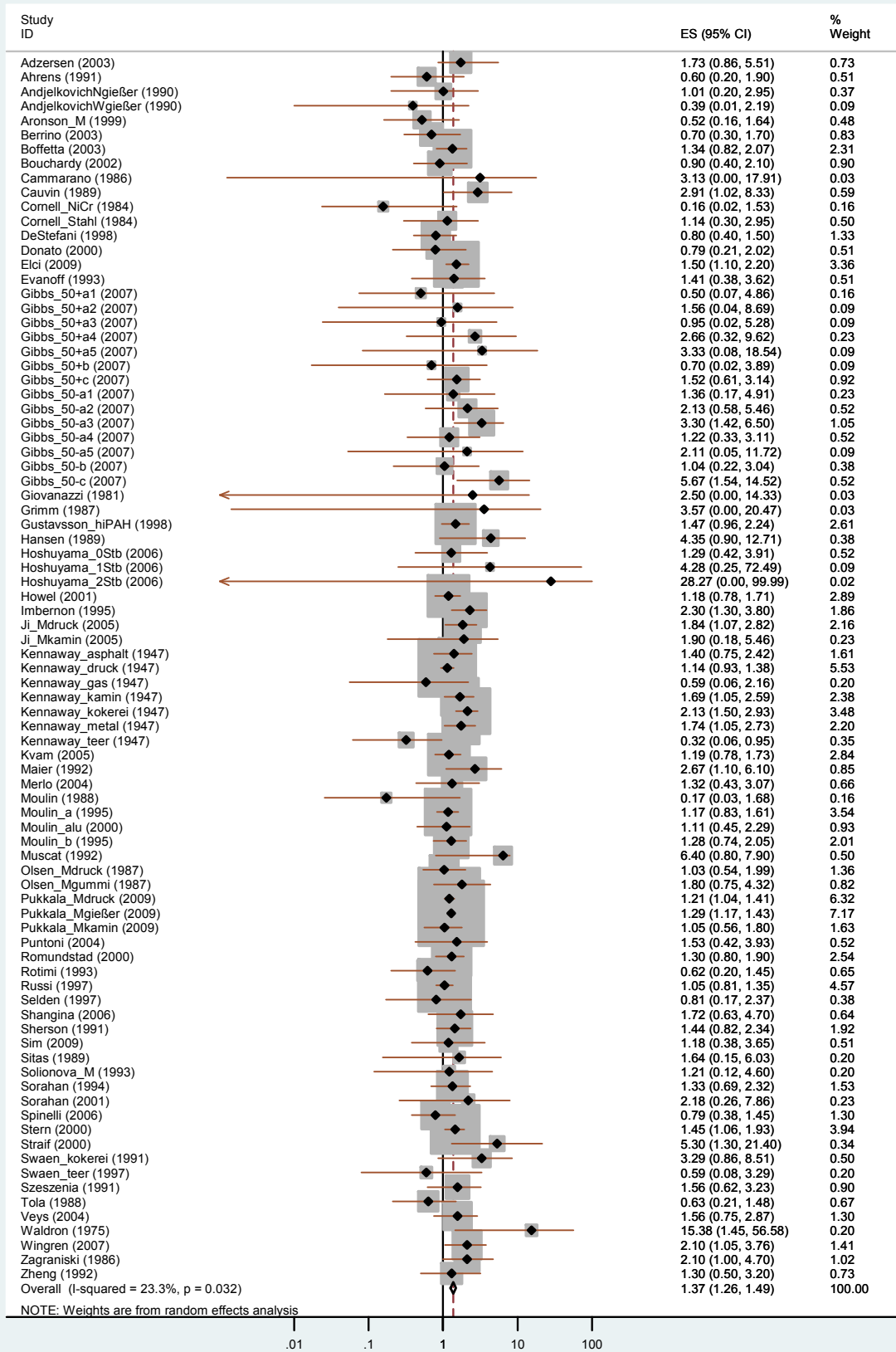
Anh. 5, Abb. 6 Forest Plot, Kohortenstudien



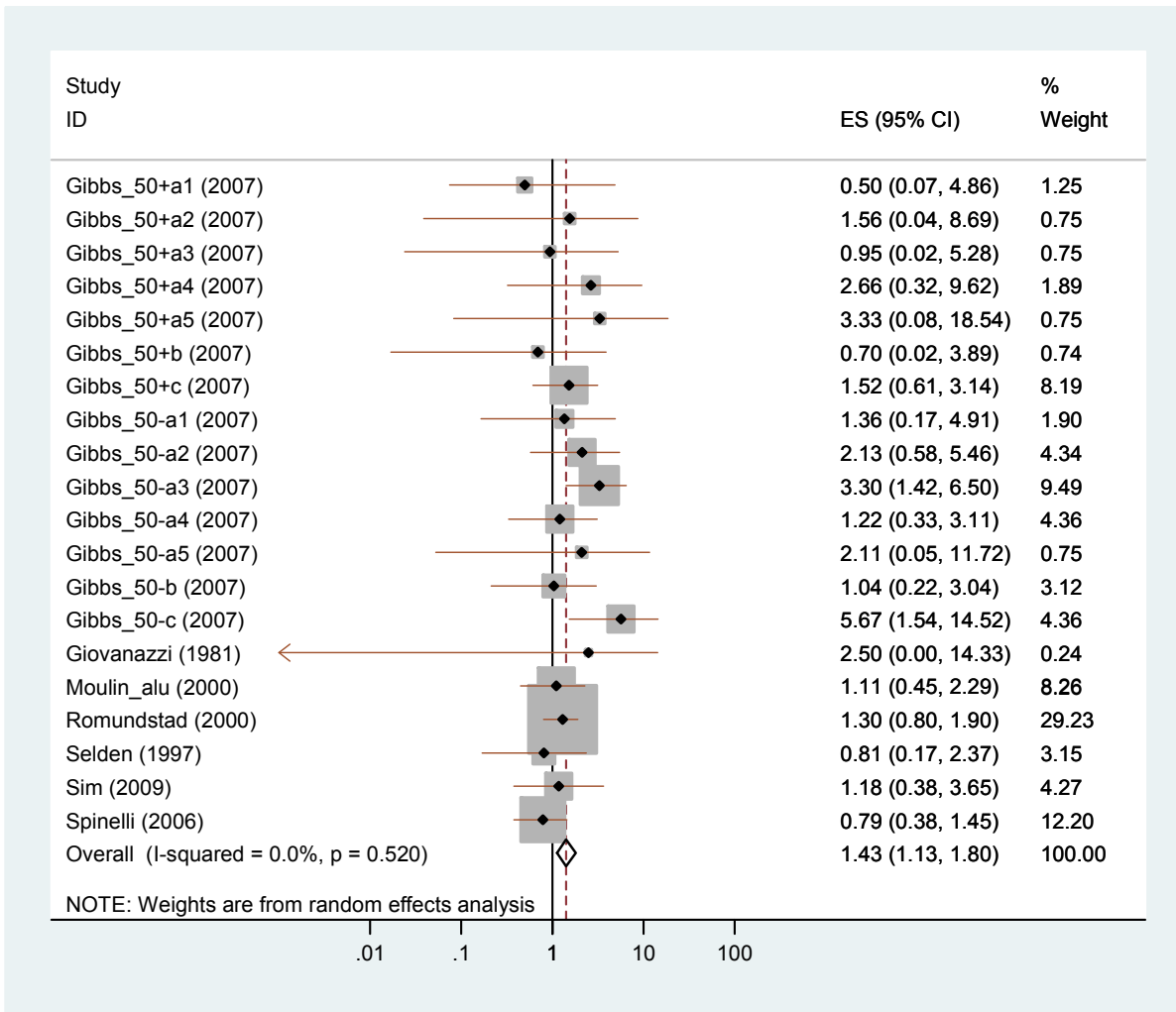
Anh. 5, Abb. 7 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer) nach Art der Effektschätzer



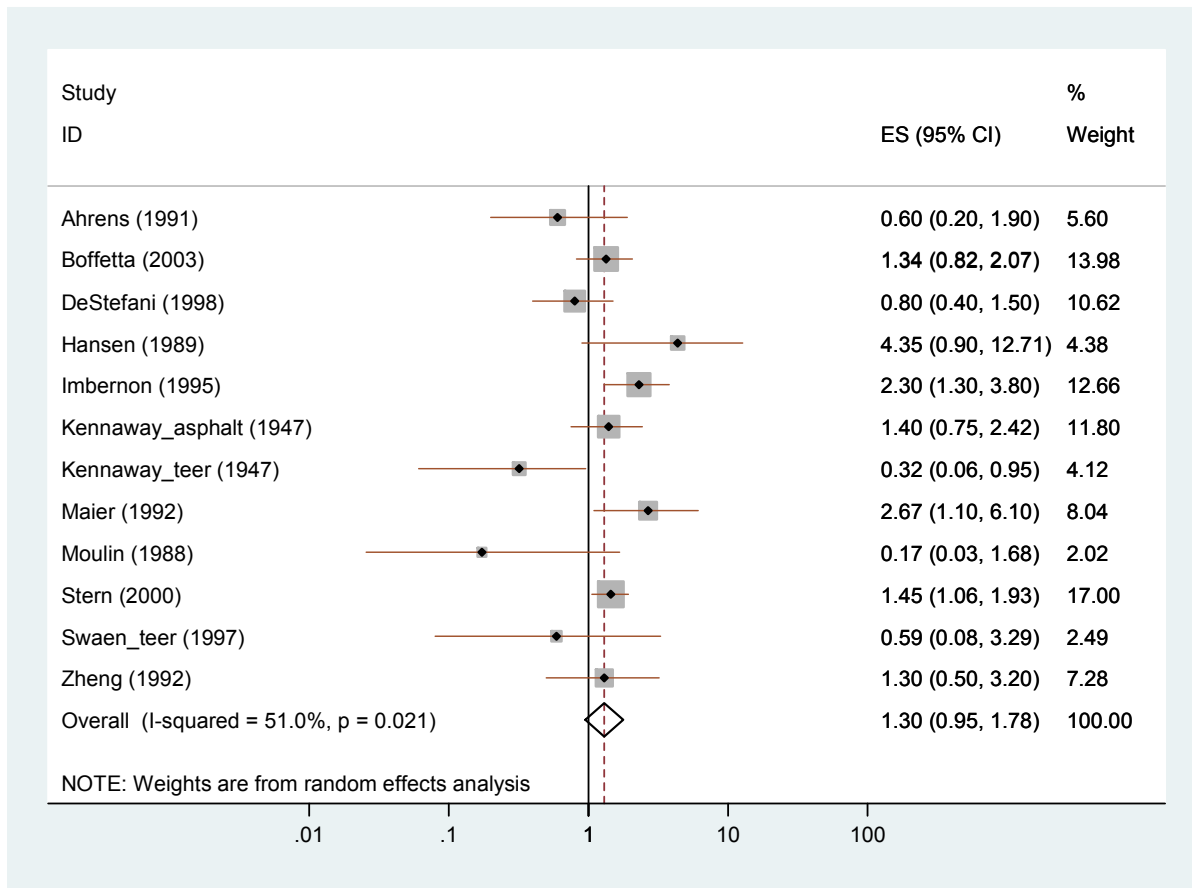
Anh. 5, Abb. 8 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer) bei Frauen



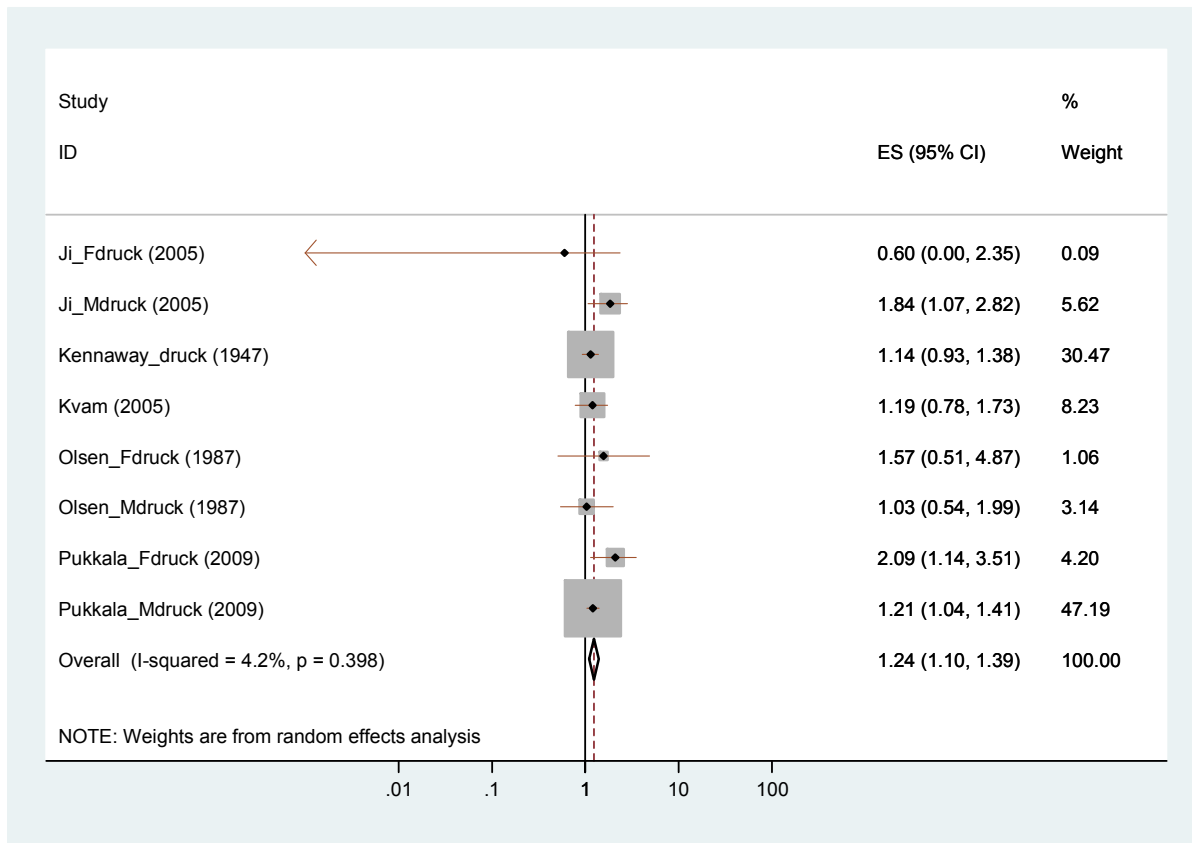
Anh. 5, Abb. 9 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer) bei Männern



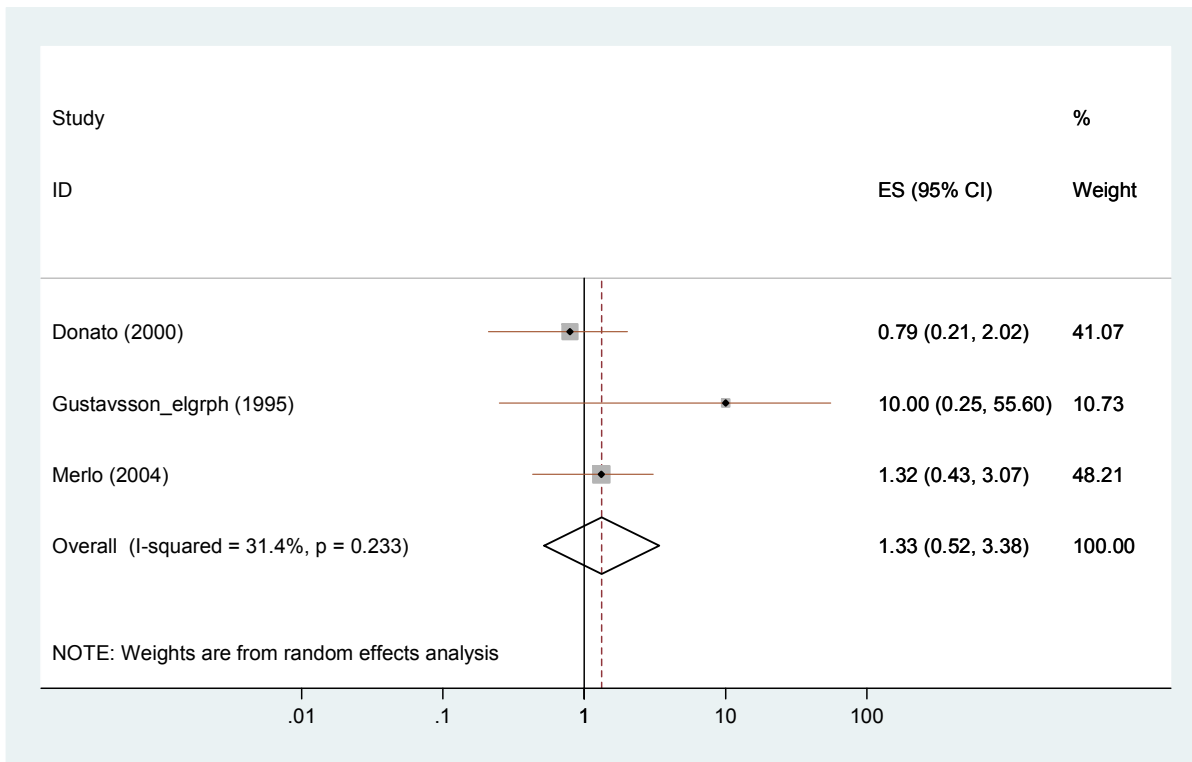
Anh. 5, Abb. 10 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Aluminium-Herstellung



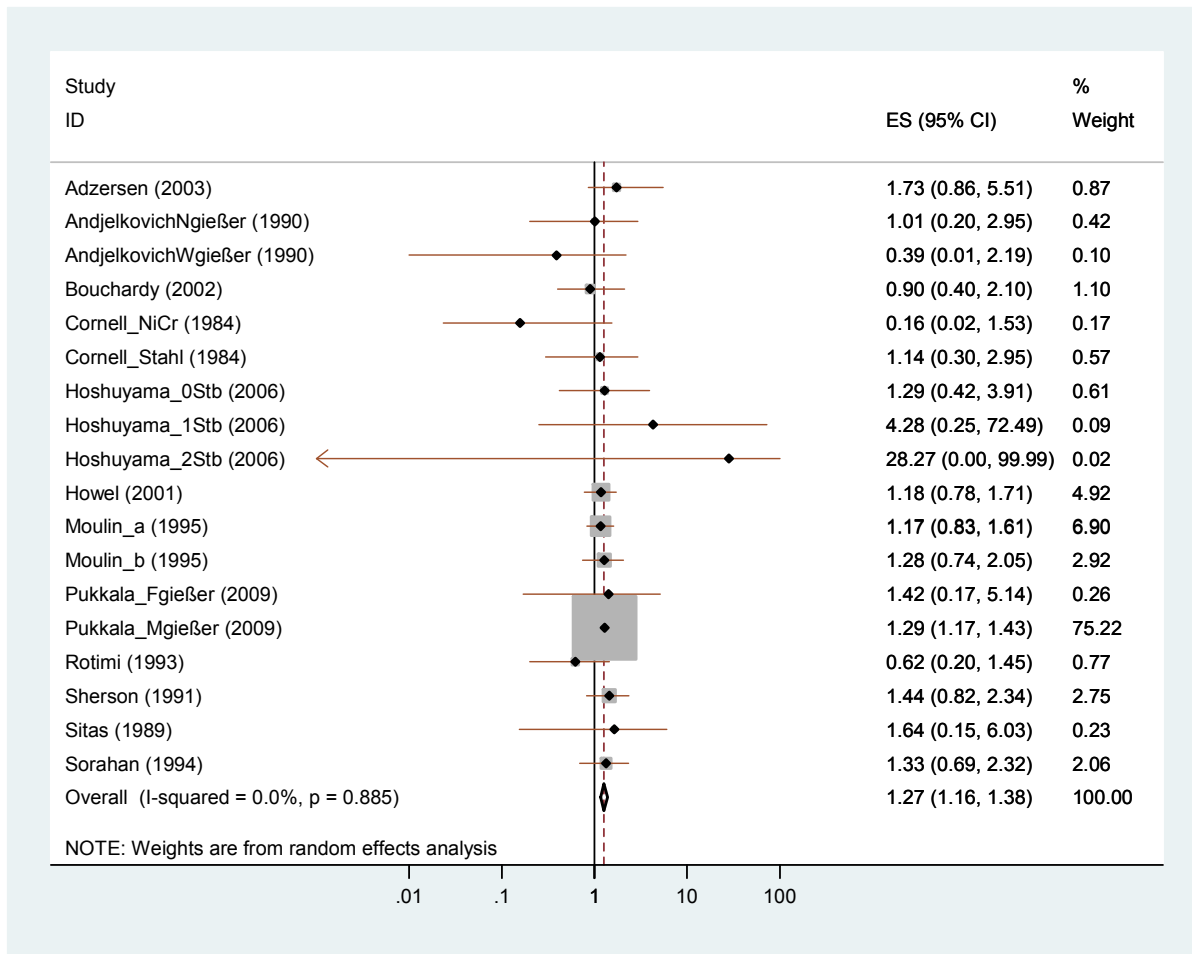
Anh. 5, Abb. 11 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer) : Asphalt/Teer-Exponierte



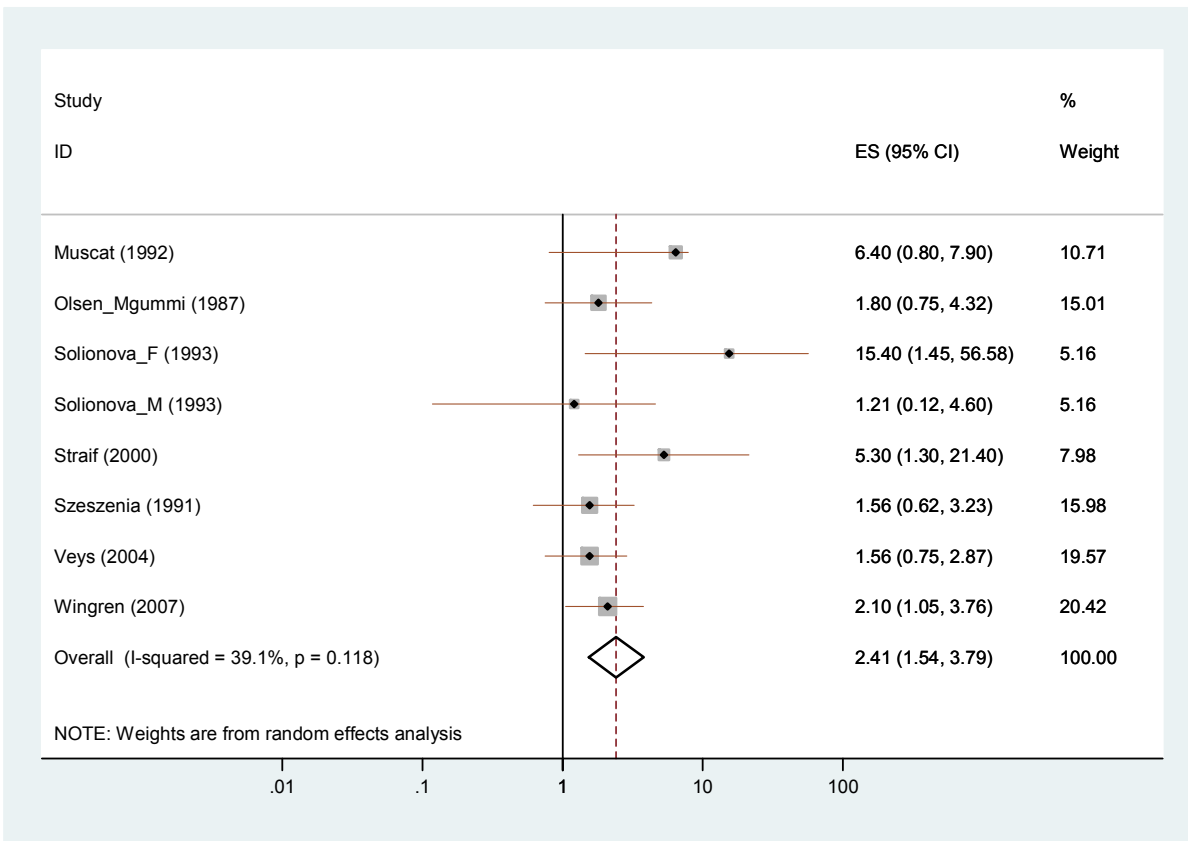
Anh. 5, Abb. 12 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Drucker



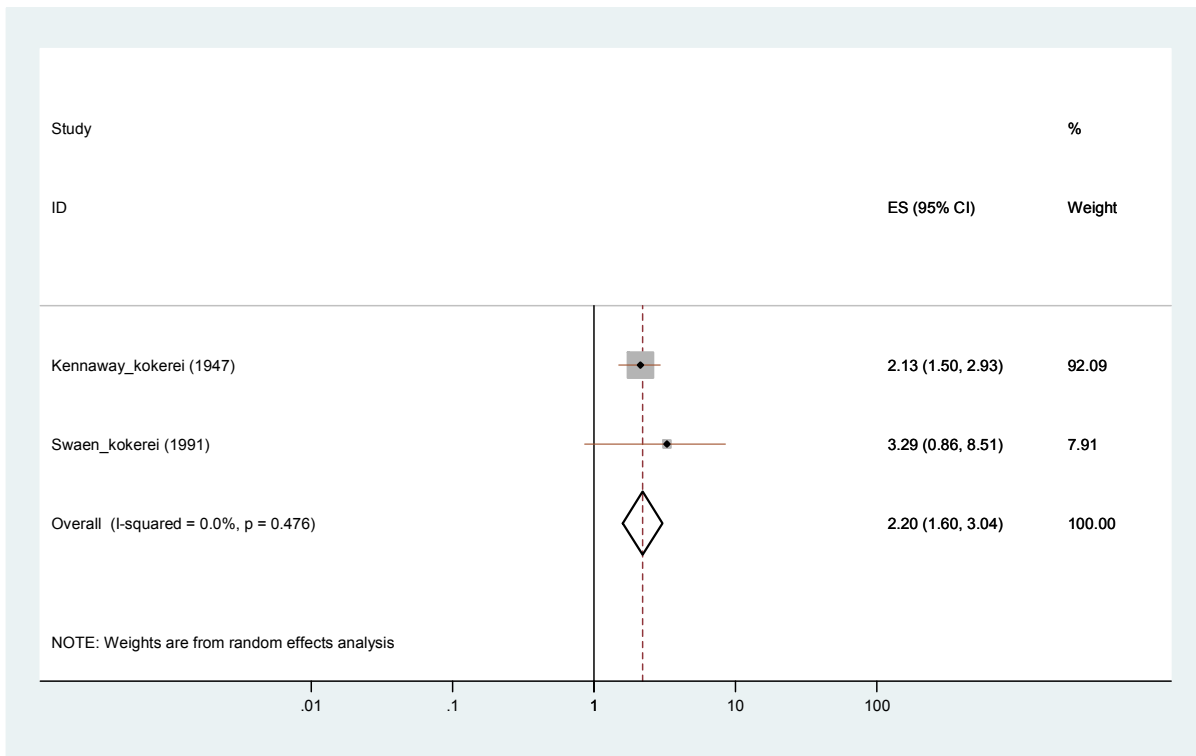
Anh. 5, Abb. 13 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Electrographit-Herstellung



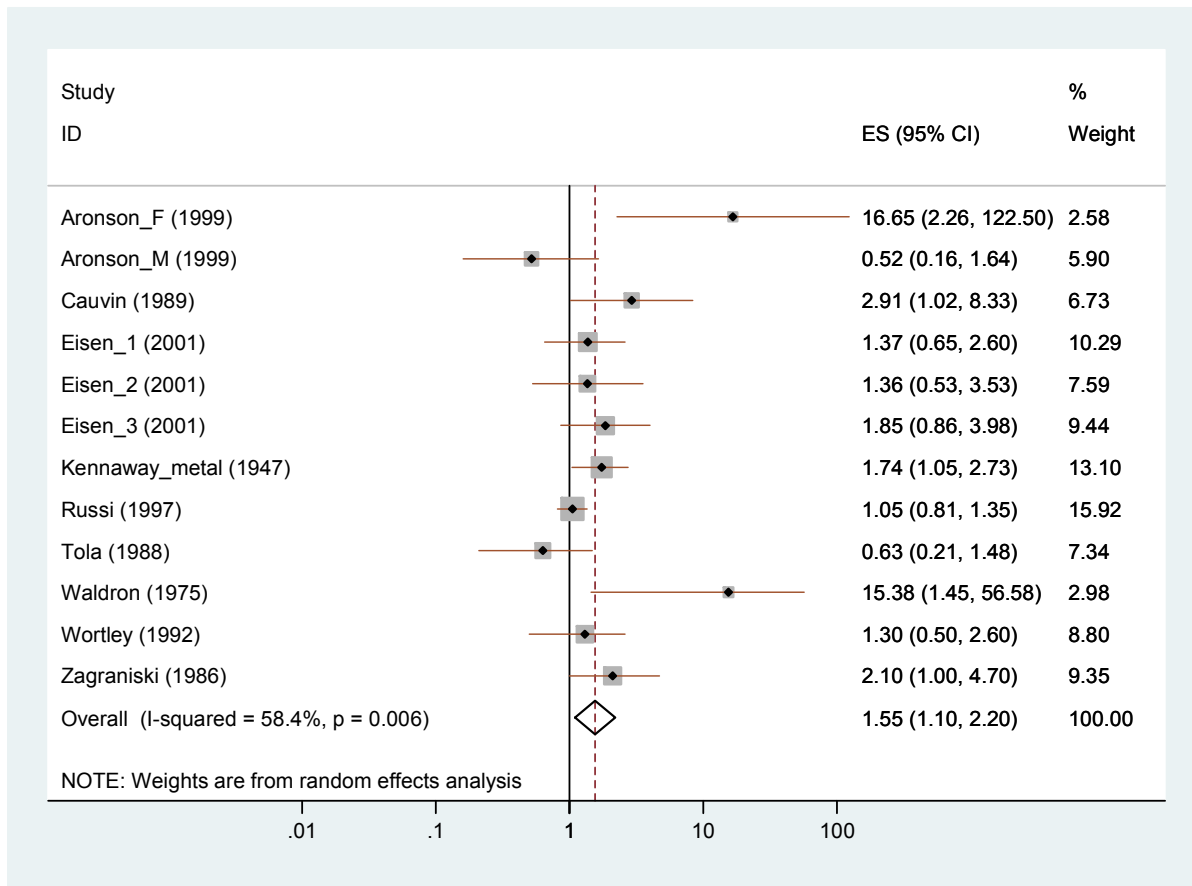
Anh. 5, Abb. 14 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Gießerei



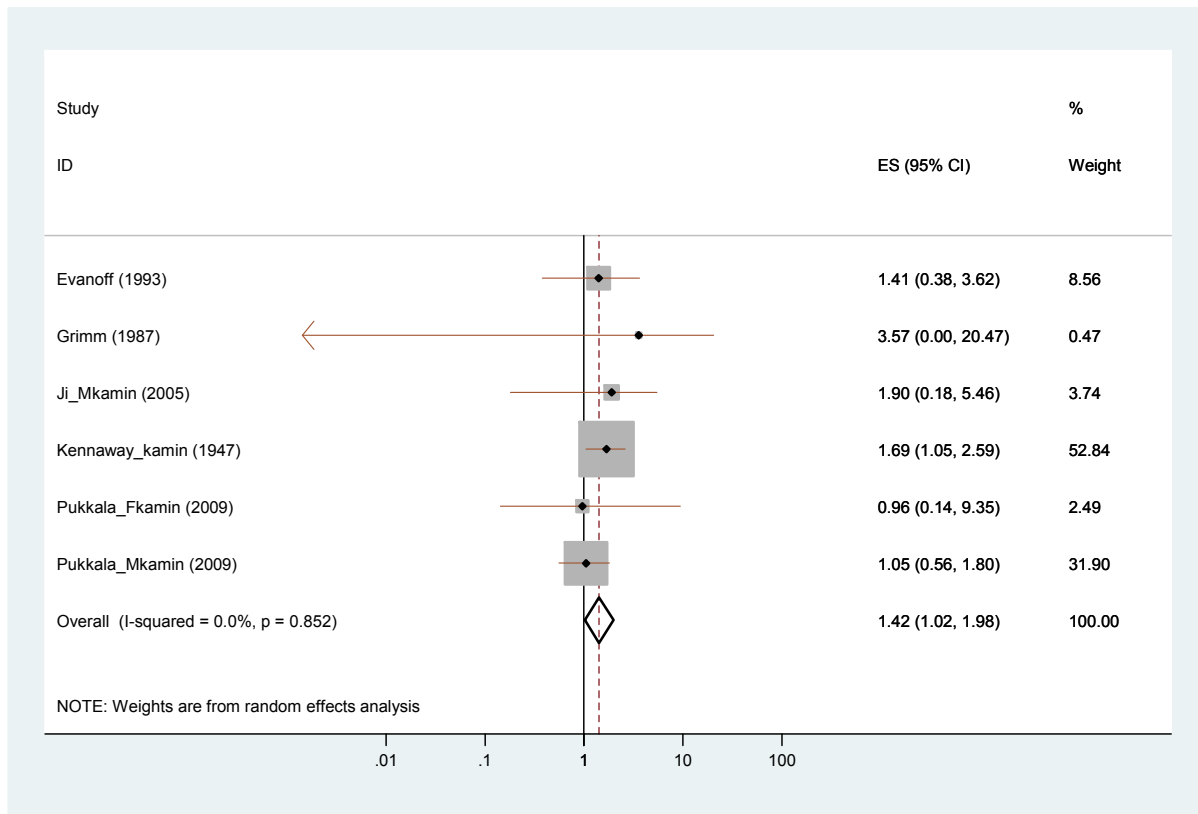
Anh. 5, Abb. 15 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Gummi-Herstellung



Anh. 5, Abb. 16 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Kokereiarbeiter



Anh. 5, Abb. 17 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): MWF-Exponierte/Automobil-Herstellung



Anh. 5, Abb. 18 Forest Plot, Studien (bzw. Effektschätzer): Schornsteinfeger

Danksagung

Wir möchten uns bei Claudia Fenzl, Dr. Frank Thalau, Dr. Angela Neumeyer-Gromen und Mario Müller für ihre wertvolle Unterstützung bedanken. Unser Dank gilt auch Dr. Gabriele Menzel und Soja Nazarov für die kompetente Beteiligung an der Entwicklung und Umsetzung des Suchstrings. Besonders gedankt sei Prof. Peter Schlattmann für die Unterstützung bei der Metaanalyse sowie Verena-Maria Weihofen für die Koordination der Erstellung des Abschlussberichts.