

## Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit

**„Lungenkrebs nach langjähriger und intensiver Passivrauchexposition am Arbeitsplatz bei Versicherten, die selbst nie oder maximal bis zu 400 Zigarettenäquivalente aktiv geraucht haben“**

**- Bek. des BMAS vom 11.07.2019 - IVa 4-45226-2-Lungenkrebs durch Passivrauchen -  
GMBI. 11.07.2019, 399-411; redaktionell berichtet: GMBI 2019, S. 1294**

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat am 29. März 2019 empfohlen, eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

### 1. Einleitung

Unter Passivrauch wird in dieser wissenschaftlichen Begründung der sogenannte Nebenstromrauch verstanden, der von Zigaretten und anderen Tabakprodukten (Zigarren, Zigarillos und Pfeifen) zwischen den Zügen des Aktivrauchers freigesetzt wird. Ferner besteht der Passivrauch aus dem Rauch, den der Aktivraucher ausatmet (IARC 2004).

### 2. Vorkommen und Gefahrenquellen

Der Hauptstromrauch, der vom Raucher inhaliert wird, und der Nebenstromrauch, der von der Zigarette und anderen Tabakprodukten zwischen den Zügen freigesetzt wird, enthalten im Prinzip dieselben Gefahrstoffe, jedoch in unterschiedlicher Zusammensetzung. Tabelle 1 zeigt die Gefahrstoffmenge in Bezug auf gesichert beim Menschen krebserzeugend wirkende Gefahrstoffe, sogenannte Gruppe 1-Stoffe nach der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC), die beim maschinellen Rauchen einer Zigarette im Haupt- und Nebenstromrauch emittiert wird, sowie das Verhältnis der Gefahrstoffmenge im Haupt- und Nebenstromrauch.

**Tabelle 1: Gruppe 1 - Kanzerogene nach IARC, die beim Rauchen einer Zigarette im Haupt- und Nebenstromrauch freigesetzt werden (nach Borgerding et al. 2000<sup>1</sup>)**

Gefahrstoff	Einheit	freigesetzte Gefahrstoffmenge	Gefahrstoffmenge, die im Nebenstromrauch emittiert wird, dividiert durch die Menge, die im Hauptstromrauch freigesetzt wird
4-Aminobiphenyl	ng/Zigarette	20,8 – 31,8	5,41

Arsen	ng/Zigarette	3,5 – 26,5	1,51
Benzo(a)pyren	ng/Zigarette	51,8 – 94,5	3,22
Benzol	µg/Zigarette	70,7 – 134,3	1,07
1,3-Butadien	µg/Zigarette	81,3 – 134,7	1,30
Cadmium	ng/Zigarette	122 – 265	1,47
Formaldehyd	µg/Zigarette	540,4 – 967,5	14,78
NNK <sup>2</sup>	ng/Zigarette	50,7 – 75,7	0,40

<sup>1</sup> Ergebnisse der Massachusetts-Benchmark Study

<sup>2</sup> 4-(N-Nitrosomethylamin)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanon

Es zeigt sich, dass mit Ausnahme des tabakspezifischen Nitrosamins NNK beim Rauchen einer Zigarette die Menge krebserzeugender Gefahrstoffe der Gruppe 1, die über den Nebenstrom emittiert wird, größer ist als die Menge, die über den Hauptstromrauch freigesetzt wird. Besondere Bedeutung für den in diesem Positionspapier diskutierten Lungenkrebs haben die nach IARC als krebserzeugend im Bereich der Lunge eingestufteten Gefahrstoffe Arsen, Benzo(a)pyren, Cadmium und das tabakspezifische Nitrosamin NNK.

## 2.1 Exposition mit Benzo(a)pyren (BaP) und anderen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) durch Passivrauchen

In Tabelle 2 ist die BaP-Konzentration in verrauchten Räumen dargestellt. Die Maximalwerte streuen zwischen drei und 214 ng/m<sup>3</sup>. Die Messwerte sind im Vergleich zur ehemaligen technischen Richtkonzentration (TRK) in Höhe von zwei µg/m<sup>3</sup> verhältnismäßig niedrig. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der TRK-Wert technisch und nicht medizinisch begründet war. Die Werte liegen im Bereich der Akzeptanzkonzentration für BaP in Höhe von 70 ng/m<sup>3</sup> nach der technischen Regel für Gefahrstoffe 910 „Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“. Die Toleranzkonzentration nach dieser technischen Regel liegt bei 700 ng/m<sup>3</sup>.

Merlo et al. (1998) veröffentlichten eine Studie bei 94 Beschäftigten in Italien, bei denen die Konzentration des Metaboliten 1-Hydroxypyren, der bei beruflicher Exposition gegenüber PAK vermehrt ausgeschieden wird, in Abhängigkeit unter anderem von der Passivrauchexposition dargestellt wurde. Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Dauer der Passivrauchexposition pro Tag und der Konzentration von 1-Hydroxypyren im Harn, die bei einer über vierstündigen Exposition um den Faktor 1,69 über der von Beschäftigten ohne Passivrauchexposition lag. Die Studie leidet darunter, dass auch 43 Aktivraucher von Zigaretten, die Passivrauch exponiert waren, einbezogen wurden und der Einfluss der Passivrauchexposition nicht separat für Raucher und Nichtraucher dargestellt wurde.

**Tabelle 2: BaP-Konzentration in verrauchten Räumen**

Autoren	Probenahmeort	N <sup>1</sup>	N <sup>2</sup>	Land	Messwerte (ng/m <sup>3</sup> )			
					Median	$\bar{x} \pm s^3$	Min.	Max.
Grimmer et al. 1977	Experimentell verrauchter Raum	-	5	Deutschland	k.A. <sup>4</sup>	k.A. <sup>4</sup>	73	214
Husgafvel-Pursiainen et al. 1986	Raucher-Diskotheken und -Bars	5	1	Finnland	k.A. <sup>4</sup>	k.A. <sup>4</sup>	2,4	13,3
Bolte et al. 2008	Raucher-Restaurants oder -Cafes	11	1	Deutschland	1,5	1,7 ± k.A. <sup>4</sup>	0,3	3,5
"	Raucher-kneipen oder -Bars	7	1	"	1,9	3,8 ± k.A. <sup>4</sup>	0,7	12,0
"	Raucher-Diskotheken oder -Klubs	10	1	"	4,3	4,8 ± k.A. <sup>4</sup>	1,2	9,1
BGN <sup>5</sup> 2008	Gastronomische Betriebe	60	k.A. <sup>4</sup>	"	1,0	30 ± k.A. <sup>4</sup>	k.A. <sup>4</sup>	83,0 <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Anzahl der Betriebe, <sup>2</sup> Anzahl der Messungen pro Betrieb/Raum, <sup>3</sup> arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung, <sup>4</sup> keine Angaben, <sup>5</sup> Berufsgenossenschaft Gaststätten und Nahrungsmittel, <sup>6</sup> Der Maximalwert wurde in einer Speisegaststätte gemessen, in der ein Holzkohlegrill mit defekter Abzugshaube in der Küche als Emittent identifiziert wurde. Nachdem die Haube repariert wurde, sank der Messwert in den üblichen Konzentrationsbereich.

Suwan-Ampai et al. (2009) untersuchten die Konzentration der PAK-Metaboliten im Harn bei 5.060 Personen in den USA in Abhängigkeit von der Passivrauchexposition durch rauchende Partner. Tabelle 3 zeigt, dass Passivrauch-exponierte Personen im Vergleich zu Kontrollen, die weder aktiv rauchten, noch am Arbeitsplatz oder zu Hause Passivrauch ausgesetzt waren, eine um 9 - 43% erhöhte Konzentration von PAK-Metaboliten im Harn aufwiesen.

**Tabelle 3: Konzentration von PAK-Metaboliten im Harn (nach Suwan-Ampai et al. 2009)**

Exposition	1-OHPyr <sup>4</sup>	1-OHPhe <sup>5</sup>	2-OHPhe <sup>6</sup>	3-OHPhe <sup>7</sup>	9-OHPhe <sup>8</sup>
Kontrollen <sup>1</sup>	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
Passivraucher <sup>2</sup>	1,43 (1,27-1,62)	1,25 (1,09-1,42)	1,40 (1,17-1,67)	1,30 (1,17-1,46)	1,09 (0,95-1,24)
Aktivraucher <sup>3</sup>	2,86 (2,45-3,35)	1,51 (1,32-1,73)	1,80 (1,49-2,17)	2,08 (1,77-2,44)	3,25 (2,81-3,76)

<sup>1</sup> Keine Aktivraucher und keine Raucher im Haushalt, Cotinin-Konzentration < 0,05 ng/ml.

<sup>2</sup> Keine Aktivraucher, Zusammenleben mit Rauchern im Haushalt, Cotinin-Konzentration 0,05 - < 10 ng/ml.

<sup>3</sup> Aktivraucher oder Cotinin-Konzentration mindestens 10 ng/ml. <sup>4</sup> 1-Hydroxypyren, <sup>5</sup> 1-Hydroxyphenantren,

<sup>6</sup> 2-Hydroxyphenantren, <sup>7</sup> 3-Hydroxyphenantren, <sup>8</sup> 9-Hydroxyphenantren

Aquilina et al. (2010) berichteten über eine Studie bei 57 Frauen und 43 Männern in Großbritannien, bei denen die PAK-Konzentration in der Raumluft sowie die Konzentration von PAK-Metaboliten im Harn in Abhängigkeit von der Passivrauchexposition ermittelt wurde. Kein Studienteilnehmer war selbst Aktivraucher. Dies wurde anhand der Cotinin-Konzentration im Harn überprüft. Beschäftigte mit beruflicher PAK-Exposition waren ausgeschlossen. 43% der Teilnehmer gaben eine Passivrauchexposition an, darunter 12% zu Hause und 8% bei der Arbeit. Die Höhe der Passivrauchexposition wurde anhand der Konzentration von 3-Ethenylpyridin (3-EP), einem Nikotin-Pyrolyseprodukt in der Raumluft, ermittelt. Die Konzentration von 3-EP, BaP und anderen PAK in der Raumluft wurde nach personengetragener Probenahme während eines Zeitraums von fünf konsekutiven 24 h-Perioden gemessen. An jedem der fünf Messtage wurden 1-Hydroxypyren und andere PAK-Metaboliten im Spontanurin bestimmt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Personen mit einer hohen Passivrauchexposition ( $3\text{-EP} > 1,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) einer signifikant höheren Exposition mit BaP und anderen PAK in der Raumluft ausgesetzt waren als Beschäftigte ohne Passivrauchexposition ( $3\text{-EP} < 0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Ferner fand sich bei Beschäftigten mit hoher Passivrauchexposition eine höhere Konzentration von 1-Hydroxypyren und anderen PAK-Metaboliten im Harn im Vergleich zu Personen ohne Passivrauchexposition. Zwischen der Konzentration des tabakspezifischen Metaboliten Cotinin im Harn und der Konzentration von BaP in der Raumluft fand sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ).

## 2.2 Cadmiumexposition durch Passivrauchen

In Tabelle 4 ist die Cadmiumkonzentration in Raucher-Diskotheken, -Restaurants, -Cafes oder -Kneipen dargestellt. Die Messwerte sind im Vergleich zur ehemaligen technischen Richtkonzentration in Höhe von 15 bzw. 30  $\text{ng}/\text{m}^3$  um ca. sechs Zehnerpotenzen niedriger. Zur berücksichtigen ist jedoch, dass die technische Richtkonzentration technisch und nicht medizinisch begründet wurde. Die Werte unterschreiten auch deutlich die Akzeptanzkonzentration nach der technischen Regel für Gefahrstoff „Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“ in Höhe von 160  $\text{ng}/\text{m}^3$ .

**Tabelle 4: Cadmiumkonzentration in verrauchten Räumen**

Autoren	Probenahmeort	n <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	Land	Messwerte ( $\text{ng}/\text{m}^3$ )			
					Median	$\bar{x} \pm s^3$	Min.	Max.
Bolte et al. 2008	Raucher-Restaurants oder -Cafes	11	1	Deutschland	2,6	k. A.	1,2	7,7
Bolte et al. 2008	Raucher-kneipen oder -Bars	7	1	Deutschland	3,7	k. A.	1,7	27,0

Bolte et al. 2008	Raucher-Diskotheken oder -Klubs	10	1	Deutschland	9,7	k. A.	5,3	16,0
-------------------	---------------------------------	----	---	-------------	-----	-------	-----	------

<sup>1</sup> Anzahl der Betriebe, <sup>2</sup> Anzahl der Messungen pro Betrieb, <sup>3</sup> arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, <sup>4</sup> keine Angaben

### 2.3 NNK-Exposition durch Passivrauchen

Brunnemann et al. (1992) berichteten über den Zusammenhang zwischen der Anzahl gerauchter Zigaretten in einem Testlabor und der NNK-Konzentration in der Atemluft. Es zeigte sich ein linearer Zusammenhang mit einer NNK-Konzentration nach drei gerauchten Zigaretten zwischen 107 und 135 ng/m<sup>3</sup>, nach sechs gerauchten Zigaretten von 188 und 207 ng/m<sup>3</sup> und nach zwölf gerauchten Zigaretten von 448 und 493 ng/m<sup>3</sup>. In verrauchten Räumen fand sich eine NNK-Konzentration zwischen 1,4 und 29,3 ng/m<sup>3</sup>. Die höchste NNK-Konzentration fand sich mit 26,1 ng/m<sup>3</sup> in einem Büro nach dem Rauchen von 25 Zigaretten in Höhe von 26,1 ng/m<sup>3</sup> sowie in einem Auto nach dem Rauchen von 13 Zigaretten mit einer NNK-Konzentration in der Luft im Auto in Höhe von 29,3 ng/m<sup>3</sup>.

Hecht et al. (1993) berichteten über eine experimentelle Studie bei fünf Nichtrauchern, die 1,5 Stunden in einer Expositions-kammer einer Passivrauchexposition ausgesetzt wurden, über einen signifikanten Anstieg der Konzentration von 4-Methylnitrosamin-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol (NNAL) sowie der NNAL-Glucuronide im Harn. Zwischen der Konzentration des Nikotin-Metaboliten Cotinin sowie der Konzentration von NNAL und NNAL-Glucuroniden, die beide im 24-h-Sammelurin gemessen wurden, fand sich eine signifikante Korrelation ( $r = 0,89$ ,  $p = 0,001$ ). Bei NNAL handelt es sich um einen Metaboliten von 4-Methylnitrosamin-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol (NNK), einem wichtigen Tabak-spezifischen Nitrosamin. NNK wurde inzwischen von der IARC als gesichert beim Menschen krebserzeugend wirkender Gefahrstoff eingestuft (IARC 2007).

Parsons et al. (1998) führten eine Studie bei neun nicht rauchenden Beschäftigten durch, die in einem Krankenhaus in Raucherräumen arbeiteten. Bei den Passivrauch-exponierten Beschäftigten fand sich eine signifikant höhere Konzentration von NNAL-Glucuroniden im Harn im Vergleich zu fünf nicht exponierten Kontrollen. Zwischen der Konzentration von Cotinin sowie NNAL-Glucuroniden fand sich eine signifikante Korrelation ( $r=0,51$ ,  $p=0,029$ ).

Anderson et al. (2003) wiesen bei Personen nach einem mindestens vierstündigen Besuch eines Casinos, in dem Rauchen erlaubt war, eine signifikant höhere Konzentration von NNAL und NNAL-Glucuroniden im Harn nach als vor dem Casino-Besuch. Durch eine Bestimmung von

Cotinin im Harn konnte bei den untersuchten Personen nachgewiesen werden, dass diese selbst nicht aktiv rauchten.

Tulunay et al. (2005) wiesen bei Beschäftigten in Bars oder Restaurants, in denen Rauchen erlaubt war, im 24-h-Sammelurin an den Arbeitstagen eine signifikant höhere Konzentration von Gesamt-NNAL (NNAL und NNAL-Glucuronide) im Harn im Vergleich zum 24-h-Urin an einem arbeitsfreien Tag nach. Durch Cotinin-Bestimmungen war gesichert, dass die Beschäftigten selbst nicht aktiv rauchten.

## 2.4 Nikotinexposition durch Passivrauchen

Verwendet man die Nikotinkonzentration in der Raumluft als Marker für die Passivrauchexposition, ergibt sich in verschiedenen Bereichen des Gaststättengewerbes die höchste Konzentration in Diskotheken, gefolgt von Gaststätten und Bars sowie Cafés und Restaurants (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Nikotinkonzentration in der Raumluft in verschiedenen Bereichen des Gaststättengewerbes**

Bereich/Autoren	Nikotinkonzentration ( $\mu\text{g} / \text{m}^3$ )		
	Median	Minimum	Maximum
Diskotheke / Club			
Bolte et al. 2008	192,5	71,0	450,0
Breuer et al. 2009	55,5	19,5	152,0
Gaststätte / Bar			
Bolte et al. 2008	31,0	9,1	180,0
Breuer et al. 2009	15,0	3,1	96,8
Restaurant / Bistro			
Bolte et al. 2008	15,0	0,7	83,3
Breuer et al. 2009	9,8	1,2	43,2

Heinrich et al. (2005) berichteten über die Ergebnisse des deutschen Umweltsurveys in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Passivrauchen und der Konzentration des Nikotinmetaboliten Cotinin im Spontanurin. Der deutsche Umweltsurvey wurde 1997 bis 1999 als Teil des nationalen Gesundheitssurveys vom Robert-Koch-Institut durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine Querschnittsstudie bei 1.580 Rauchern und 3.126 Nichtrauchern, bei denen es sich um eine Zufallsstichprobe der Wohnbevölkerung handelt. Die Teilnahmequote lag bei 54,5%. In Tabelle 6 ist der Zusammenhang zwischen den Befragungsdaten in Bezug auf eine Passivrauchbelastung und der Cotininkonzentration im morgendlichen Spontanurin dargestellt. Es zeigt sich eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der anamnestisch angegebenen Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten und der Cotininkonzentration im Spontanurin. Bei Nichtrauchern ist

die Cotininkonzentration im Spontanurin abhängig von der Anzahl der Raucher zu Hause sowie von einer Passivrauchexposition am Arbeitsplatz und an anderen Plätzen. In Tabelle 7 ist das Ergebnis der multivariaten Analyse zwischen Passivrauchexposition und der Odds Ratio für den Nachweis von Cotinin im Spontanurin dargestellt. Es zeigt sich, dass die anamnestiche Angabe einer beruflichen Passivrauchexposition die Odds Ratio für den Nachweis von Cotinin im Spontanurin signifikant um den Faktor 2,06 erhöht. Bei einer privaten Passivrauchexposition ist die Odds Ratio bereits bei einem Raucher zu Hause um den Faktor 3,98 signifikant erhöht und bei mehr als einem Raucher zu Hause um den Faktor 5,25. Dagegen erhöht eine Passivrauchexposition an anderen Plätzen die Odds Ratio für den Nachweis von Cotinin im Spontanurin lediglich signifikant um den Faktor 1,32. An der Studie ist die relativ geringe Teilnahmequote und das Fehlen einer Nonresponderanalyse in Bezug auf eine Verzerrung der Stichprobe in Abhängigkeit von der Passivrauchexposition zu kritisieren. Ferner ist an der Studie zu kritisieren, dass die berufliche Passivrauchexposition nicht quantifiziert wurde.

**Tabelle 6: Ergebnisse des Deutschen Umweltsurveys über den Zusammenhang zwischen Passivrauchen und der Cotininkonzentration im Spontanurin (nach Heinrich et al. 2005)**

Exposition	Cotininkonzentration im Harn ( $\mu\text{g/Liter}$ , geometrischer Mittelwert)	95%-Konfidenzintervall
Raucher (n = 1.580)		
$\leq 2$ Zigaretten pro Tag	75	55 – 101
3 – 5 Zigaretten pro Tag	323	252 – 413
6 – 10 Zigaretten pro Tag	1.066	964 – 1.178
11 – 15 Zigaretten pro Tag	1.484	1.314 – 1.676
16 – 20 Zigaretten pro Tag	1.819	1.680 – 1.970
21 – 30 Zigaretten pro Tag	2.142	2.009 – 2.285
> 30 Zigaretten pro Tag	1.932	1.712 – 2.180
Nichtraucher (n = 3.126)		
Anzahl der Raucher zu Hause		
0	2,8	2,7 – 2,9
1	4,5	4,1 - 5,0
> 1	7,1	5,4 – 9,4
Passivrauchexposition am Arbeitsplatz		
Nein	2,8	2,7 – 3,0
Ja	4,6	4,2 – 5,2
Passivrauchexposition an anderen Plätzen		
Nein	2,9	2,8 – 3,1
Ja	3,6	3,3 – 3,8

**Tabelle 7: Odds Ratio für den Nachweis von Cotinin im Spontanurin bei 2.985 Nichtrauchern (nach Heinrich et al. 2005)**

Exposition	Odds Ratio <sup>1</sup>	95% - Konfidenzintervall
Anzahl der Raucher zu Hause		
0	1,00	
1	3,98	3,21 – 4,93
> 1	5,25	3,49 – 7,90
Passivrauchexposition am Arbeitsplatz		
Nein	1,00	
Ja	2,06	1,67 – 2,55
Passivrauchexposition an anderen Plätzen		
Nein	1,00	
Ja	1,32	1,08 – 1,61

<sup>1</sup> Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wochentag und Jahreszeit der Harnsammlung sowie Kreatinin

## 2.5 Exposition mit ultrafeinen Stäuben durch Passivrauchen

Verwendet man die Konzentration ultrafeiner Stäube in der Atemluft als Marker für Passivrauchen, ergibt sich folgendes Bild: In Tabelle 8 ist die Konzentration von ultrafeinen Stäuben mit einem aerodynamischen Durchmesser von  $<2,5 \mu\text{m}$  (PM 2,5) als Hinweis für eine Passivrauchexposition dargestellt. Es zeigt sich, dass sich die höchsten Belastungen in Raucher-Diskotheken nachweisen lassen, gefolgt von Raucher-Kneipen und Raucher-Restaurants. Der Medianwert der o.g. ultrafeinen Stäube ist in Raucher-Restaurants um den Faktor 20, in Raucher-Kneipen um etwa den Faktor 25 und in Raucher-Diskotheken um etwa den Faktor 100 höher als in rauchfreien Restaurants.

**Tabelle 8: Konzentration von ultrafeinen Stäuben mit einem aerodynamischen Durchmesser von  $< 2,5 \mu\text{m}$  (PM 2,5) in verrauchten Räumen**

Autoren	Probenahmeort	n <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	Land	Messwerte ( $\mu\text{g} / \text{m}^3$ )			
					Median	$\bar{x} \pm s^3$	Min.	Max.
Bolte et al. 2008	Raucher-Restaurants oder Cafes	11	1	Deutschland	163	$224 \pm kA^4$	55	5713
Bolte et al. 2008	Raucher-kneipen oder Bars	7	1	Deutschland	202	$317 \pm kA^4$	103	1.250
Bolte et al. 2008	Raucher-Diskotheken oder -Klubs	10	1	Deutschland	869	$1.210 \pm kA^4$	291	4.475



Cobb et al. 2013	Wasserpfeifencafes	11		1	USA	44	123±236	k.A <sup>4</sup>	k.A <sup>4</sup>
Cobb et al. 2013	Raucher-Restaurants	5		1	USA	89	119±95	k.A <sup>4</sup>	k.A <sup>4</sup>
Cobb et al. 2013	Rauchfreie Restaurants	5		1	USA	8	9±2	k.A <sup>4</sup>	k.A <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Anzahl der Betriebe, <sup>2</sup> Anzahl der Messungen pro Betrieb/Raum, <sup>3</sup> arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung, <sup>4</sup> keine Angaben

### 3. Kenntnisse über die Wirkung in epidemiologischen Studien

#### 3.1 Reviews

Biggerstaff et al. (1994) kamen in einem narrativen Review, in dem Qualitätskriterien in Bezug auf die einbezogenen Studien eingesetzt wurden, zu dem Ergebnis, dass sich in der Metaanalyse von acht Studien bei nicht rauchenden Frauen ein relatives Lungenkrebsrisiko durch Passivrauchen am Arbeitsplatz von 1,12 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,93-1,34) und in den drei Studien bei nicht rauchenden Männern ein relatives Risiko von 1,54 (95% KI 0,74-3,22) fand.

LeVois und Layard (1994) kamen in einem narrativen Review, in dem keine Bewertung der Studienqualität stattfand, zu dem Ergebnis, dass die zwölf einbezogenen Studien in der Metaanalyse ein relatives Risiko für Lungenkrebs durch Passivrauchen am Arbeitsplatz von 1,01 (95% KI 0,92-1,11) zeigten.

Chapell und Gratt (1996) beschrieben in einem narrativen Review, in dem die Studienqualität der zwölf einbezogenen Studien nicht bewertet wurde, ein relatives Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Passivrauchexposition von 0,99 (95% KI 0,91-1,08).

Wells (1998) führte ein narratives Review durch, in dem die Qualität der einbezogenen Studien bewertet wurde. Dabei ergab sich, dass der Großteil der Studien, die Biggerstaff et al. (1994), LeVois und Layard (1994) und Chapell und Gratt (1996) einbezogen haben, qualitativ minderwertig seien. In den fünf qualitativ hochwertigen Studien fand sich in der Metaanalyse ein relatives Lungenkrebsrisiko bei beruflich Passivrauch-exponierten Nichtraucherern von 1,39 (95% KI 1,15-1,68).

Boffetta (2002) führte einen systematischen Review zum Lungenkrebsrisiko von beruflich Passivrauch-exponierten Beschäftigten durch. Eine Bewertung der Studienqualität der einbezogenen 16 Studien wurde nicht durchgeführt. In den Studien fand sich in der Metaanalyse ein relatives Lungenkrebsrisiko von 1,17 (95% KI 1,04-1,32).

Stayner et al. (2007) führten einen systematischen Review zum Zusammenhang zwischen beruflicher Passivrauchexposition und Lungenkrebs bei Nichtrauchern durch, in dem die Qualität der einbezogenen 25 Studien bewertet wurde. In der Metaanalyse fand sich ein relatives Risiko für Lungenkrebs von 1,24 (95% KI 1,18-1,29). Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang

zwischen der Dauer der beruflichen Exposition mit Passivrauch und dem Lungenkrebsrisiko mit einem relativen Risiko von 1,63 (95% KI 1,45-182) nach 45-jähriger Einwirkung. Bei gemeinsamer Betrachtung der acht Studien mit Angaben einer Dosis-Wirkungs-Beziehung fand sich in der höchsten Dosisklasse ein relatives Risiko von 2,01 (95% KI 1,55-2,60).

### **3.2 Einzelstudien mit Angaben zur Dosis-Wirkungs-Beziehung**

Im folgenden Abschnitt werden die acht epidemiologischen Studien mit Angaben zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko, die in dem systematischen Review von Stayner et al. (2007) erwähnt wurden, beschrieben. Ferner werden Studien beschrieben, die die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko bei Nichtrauchern beschreiben, die in dem systematischen Review von Stayner et al. (2007) nicht aufgeführt wurden (Reynolds et al. 1996, Wen et al. 2006, Jöckel et al. 1998). Schließlich wurde eine systematische Literatursuche mit der Datenbank Pubmed zu folgenden Stichworten für den Zeitraum seit Veröffentlichung des o.g. systematischen Reviews von Stayner et al. (2007) durchgeführt: „Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer.“ Dabei fanden sich weitere Studien, die Aussagen über den Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko von Nichtrauchern beschreiben (Tse et al. 2009, Brenner et al. 2010, Al-Zoughoul et al. 2013 und Kim et al. 2014).

Kabat und Wynder (1984) legten die Ergebnisse einer Krankenhaus-bezogenen Fall-Kontroll-Studie bei 83 Fällen und 83 Kontrollen vor, die selbst alle Nichtraucher waren. Als Nichtraucher wurden Personen eingestuft, die lebenslang nie mehr als eine Zigarette, eine Pfeife oder eine Zigarre pro Tag für einen Zeitraum von einem Jahr geraucht hatten. Bei den männlichen Fällen fanden sich signifikant mehr Personen, die einer beruflichen Passivrauchexposition ausgesetzt waren als bei den Kontrollen (72,0% versus 44,0%  $p < 0,05$ ). Zwischen der Häufigkeit einer beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko fand sich bei Männern ein signifikanter Trend ( $p < 0,005$ ). Die Höhe der Odds Ratio (OR) wird in der Publikation nicht angegeben. Nach dem Review von Stayner et al. (2007) lag die OR in der höchsten Dosisklasse, die durch die Multiplikation der Anzahl der Aktivraucher, die im Beisein der Fälle oder Kontrollen geraucht haben, multipliziert mit der Expositionsdauer in Stunden pro Woche und der Expositionsdauer in Jahren berechnet wurde, bei Frauen in Höhe von 1,35 (95% KI 0,64-2,84) und bei Männern in Höhe von 1,21 (0,47-3,13).

Kalandidi et al. (1990) legten die Ergebnisse einer Krankenhaus-bezogenen Fall-Kontroll-Studie bei 91 weiblichen Lungenkrebsfällen und 120 Kontrollen vor, die als Nichtraucherinnen eingestuft

wurden. Als Nichtraucherinnen wurden Frauen angesehen, die während ihres Lebens weniger als 100 Zigaretten geraucht hatten. Bei Fällen und Kontrollen wurde eine Dosis der beruflichen Passivrauchexposition berechnet, die sich aus dem Produkt zwischen der Anzahl der Beschäftigten, die selbst aktiv rauchten und sich im selben eng begrenzten Raum aufhielten, und der Expositionsdauer in Jahren ergab. Bei Beschäftigten mit der höchsten beruflichen Passivrauchexposition fand sich im Vergleich zu Beschäftigten ohne berufliche Passivrauchexposition ein nicht signifikant um den Faktor 1,08 (95% KI 0,24-4,87) erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Reynolds et al. (1996) veröffentlichten eine Zusatzauswertung der Fall-Kontroll-Studie von Fontham et al. (1994) in Bezug auf den Zusammenhang zwischen beruflicher Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko. Dabei fand sich ein signifikanter Trend zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko von Nichtraucherinnen. Als Nichtraucherinnen wurden Frauen eingestuft, die während Ihres Lebens weniger als 100 Zigaretten oder weniger als sechs Monate andere Tabakprodukte aktiv geraucht hatten. In der Klasse mit der längsten Dauer der gewichteten beruflichen Passivrauchexposition von über 30 Jahren fand sich ein signifikant um den Faktor 2,08 (95% KI 1,35-3,20) erhöhtes Lungenkrebsrisiko.

Boffetta et al. (1998) beschrieben den Zusammenhang zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko in einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie bei 650 Fällen und 1.542 Kontrollen in sieben europäischen Ländern darunter Deutschland, die alle als Nichtraucher eingestuft wurden. Als Nichtraucher wurden Personen eingestuft, die während ihres bisherigen Lebens nicht mehr als 400 Zigaretten aktiv geraucht hatten. Dies entspricht etwa dem Aktivrauchen einer Zigarette pro Tag für einen Zeitraum von etwa einem Jahr. Die Höhe der Passivrauchexposition am Arbeitsplatz, die Expositionsdauer in Stunden pro Tag und die Gesamt-Expositionsdauer in Jahren wurden erfragt. Zum einen wurde die kumulative Expositionsdauer der beruflichen Passivrauchexposition erfasst und in vier Gruppen eingeteilt (nicht exponiert, bis 29 Jahre, 30-38 Jahre und 39 Jahre und mehr). Ferner wurde ein kumulativer Index der Belastung durch Multiplikation der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition in Stunden pro Tag mit der Gesamtexposition in Jahren und einem subjektiven Index für die Höhe der beruflichen Passivrauchexposition multipliziert. Der Studie selbst ist nicht zu entnehmen, wie diese subjektiv angegebene Höhe der beruflichen Passivrauchexposition ermittelt wurde. Nach Kreuzer et al. (2000), die Daten zu dieser Studie beitrug, wurde die Höhe der beruflichen Passivrauchexposition in drei Gruppen eingeteilt: 1=Nicht sichtbar, aber riechbar, 2=sichtbar, 3=sehr verraucht. Zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko fand sich kein signifikanter Trend ( $p=0,21$ ) mit

einem nicht signifikant um den Faktor 1,19 erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten mit einer Expositionsdauer beruflicher Passivrauchexposition von mindestens 39 Jahren (95% KI 0,76-1,86). Zwischen dem oben beschriebenen kumulativen Index der beruflichen Passivrauchbelastung und dem Lungenkrebsrisiko fand sich ein signifikanter Trend ( $p < 0,01$ ) mit einem Lungenkrebsrisiko in der höchsten Dosisklasse von 2,07 (95% KI 1,33-3,21).

Jöckel et al. (1998a) berichtete über eine der deutschen Teilstudien in der multizentrischen Studie von Boffetta et al. (1998). Dabei handelte es sich um eine bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie bei 71 Fällen und 236 Kontrollen, die im Raum Bremen und Frankfurt am Main lebten und als Nichtraucher eingestuft wurden. Die Nichtraucher-Definition entsprach der Studie von Boffetta et al. (1998). Bei Beschäftigten mit einer beruflichen Passivrauchexposition fand sich ein um den Faktor 1,91 (95% KI 0,58-6,36) nicht signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde in einer anderen Publikation der Studie dargestellt. Bei Beschäftigten mit einer relevanten Passivrauchexposition am Arbeitsplatz fand sich ein nicht signifikant um den Faktor 2,64 (95% KI 0,89-7,79) erhöhtes Lungenkrebsrisiko und bei Beschäftigten mit hoher beruflicher Passivrauchexposition ein nicht signifikant um den Faktor 1,91 (95% KI 0,58-6,36) erhöhtes Lungenkrebsrisiko (Jöckel et al. 1998b).

Zhong et al. (1999) veröffentlichten eine Fall-Kontroll-Studie bei 504 weiblichen Lungenkrebsfällen und 601 Kontrollen aus der Wohnbevölkerung in China, die alle als Nichtraucherinnen eingestuft wurden. Als Nichtraucherinnen wurden Frauen eingestuft, die während ihres bisherigen Lebens nie mehr als eine Zigarette pro Tag für einen Zeitraum von höchstens sechs Monaten geraucht hatten. Eine berufliche Passivrauchexposition war mit einem signifikant um den Faktor 1,7 erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden. Zwischen der Dauer der Exposition pro Tag und dem Lungenkrebsrisiko fand sich ein signifikanter Trend mit einem signifikant um den Faktor 2,9 (95% KI 1,8-4,7) erhöhten Lungenkrebsrisiko bei einer beruflichen Passivrauchexposition von mehr als vier Stunden pro Tag. Zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition in Jahren insgesamt und dem Lungenkrebsrisiko fand sich kein signifikanter Trend. Bei mehr als 24-jähriger Exposition war das Lungenkrebsrisiko signifikant um den Faktor 1,8 (95% KI 1,1-28) erhöht. Zwischen der Anzahl der beruflichen Mitarbeiter, die rauchten, und dem Lungenkrebsrisiko der Nichtraucherinnen fand sich ein signifikanter Trend mit einem signifikant um den Faktor 3,0 (95% KI 1,8-49) erhöhten Lungenkrebsrisiko bei mehr als vier rauchenden Kollegen.

Lee et al. (2000) berichteten über die Ergebnisse einer Krankenhaus-bezogenen Fall-Kontroll-Studie in Taiwan bei 268 Frauen mit Lungenkrebs und 445 Kontrollen, die wegen Augenerkrankungen oder Knochenfrakturen im selben Krankenhaus behandelt wurden oder dort eine Vorsorgeuntersuchung absolvierten. Alle Fälle und Kontrollen waren Personen die als

Nichtraucherinnen eingestuft wurden, weil sie nie mehr als eine Zigarette pro Tag für einen Zeitraum von einem Jahr oder nicht mehr als 365 Zigaretten während ihres gesamten bisherigen Lebens geraucht hatten. Bei den Fällen fanden sich häufiger Beschäftigte mit einer beruflichen Passivrauchexposition (17,1% versus 7,1%; in der Arbeit selbst wird jedoch auch ein anderer Prozentsatz angegeben [10,2% versus 6,7%]). Der Widerspruch lässt sich nicht klären. Die Anzahl der Aktivraucher, mit denen die nicht rauchenden Fälle und Kontrollen Kontakt hatten, unterschieden sich nicht wesentlich voneinander (2,7 versus 2,5). Die kumulative Dosis, die durch Multiplikation der Anzahl der Aktivraucher, mit denen die nicht rauchenden Fälle oder Kontrollen Kontakt hatten, multipliziert mit der Expositionsdauer in Jahren war bei den Fällen höher (32,8 versus 26,3 Raucher x Jahre). Die Fälle waren länger als die Kontrollen insgesamt exponiert (6,0% versus 4,6% des Lebens). Beschäftigte mit einer beruflichen Passivrauchexposition wiesen im Vergleich zu Personen ohne berufliche Passivrauchexposition eine höhere OR auf [1,2 (95% KI 0,5-2,4) versus 0,7 (0,3-1,5)]. Zwischen der Dosis der Passivrauchexposition im Erwachsenenalter und dem Lungenkrebsrisiko fand sich ein signifikanter Trend ( $p=0,001$ ) mit einem um den Faktor 2,2 (95% KI 1,4-3,7) signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Personen mit einer kumulativen Dosis von  $>40$  Raucher x Jahre. Diese Dosis beinhaltet sowohl eine Passivrauchexposition zu Hause als auch am Arbeitsplatz. Die Studie leidet darunter, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht separat für die berufliche Passivrauchexposition berechnet wurde, obwohl dies möglich gewesen wäre. Es ist nicht nachzuvollziehen, warum in dem systematischen Review von Stayner et al. (2007) für diese Studie ein relatives Risiko von 0,46 (95% KI 0,05-4,65) für die höchste Dosisklasse (Average to a lot) aufgenommen wurde.

Kreuzer et al. (2000) beschrieben die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen Passivrauch-Exposition in einer Fall-Kontroll-Studie in Deutschland bei 292 Lungenkrebsfällen und 1.338 Kontrollen aus der Bevölkerung, die alle als Nichtraucher eingestuft wurden. 173 Fälle und 215 Kontrollen wurden in die oben beschriebene multizentrische Fall-Kontroll-Studie von Boffetta et al. (1998) einbezogen. Nichtraucher wurden wie in der Studie von Boffetta et al. (1998) definiert. In Abhängigkeit von dem oben beschriebenen kumulativen Index der beruflichen Passivrauchexposition fand sich ein grenzwertig signifikanter Trend ( $p=0,06$ ) mit dem Lungenkrebsrisiko. In der höchsten Dosisklasse war das relative Lungenkrebsrisiko signifikant erhöht und lag bei 1,93 (95% KI 1,04-3,58).

Johnson et al. (2001) legten die Ergebnisse einer Bevölkerungs-bezogenen Fall-Kontroll-Studie bei 71 weiblichen Fällen und 761 weiblichen Kontrollen in Kanada vor, die alle Nichtraucherinnen waren. Als Nichtraucherinnen wurden Fälle und Kontrollen eingestuft, die während ihres bisherigen Lebens nicht mehr als 100 Zigaretten aktiv geraucht hatten. Die Dosis-Wirkungs-

Beziehung zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko wurde in zwei verschiedenen Modellen ermittelt: Zum einen wurde die kumulative Expositionsdauer der beruflichen Passivrauchexposition in Jahren betrachtet und zum anderen ein kumulativer Belastungsindex berechnet, in den das Produkt der Anzahl der Beschäftigten, die aktiv rauchten und sich in unmittelbarer Nähe des Arbeitsplatzes des Falles oder der Kontrolle aufhielten, und der kumulativen Expositionsdauer in Jahren berechnet wurde. Das Lungenkrebsrisiko stieg in Abhängigkeit von der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition an und war in den beiden obersten Klassen (8-19 Jahre sowie 20 Jahre und mehr) jeweils nicht signifikant um den Faktor 1,7 (95%-KI 0,7-4,3) erhöht. Ferner stieg das Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von dem oben beschriebenen Expositionsindex an. Dabei fand sich folgende Dosis-Wirkungs-Beziehung: keine Passivrauchexposition: OR = 1,0, 1-25 Raucher x Jahre: OR 1,16 (95% KI 0,4-3,1), 26-64 Raucher x Jahre: OR 1,98 (95% KI 0,8-4,9) und >64 Raucher x Jahre: OR 1,58 (95% KI 0,6-4,0). Ein Trendtest wurde in Bezug auf beide Modelle nicht durchgeführt.

Wen et al. (2006) veröffentlichten die Ergebnisse einer prospektiven Studie bei 66.520 nicht rauchenden Chinesinnen und stellten den Zusammenhang zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und der Lungenkrebsmortalität dar. Als Nichtraucherinnen wurden Frauen eingestuft, die während ihres bisherigen Lebens überhaupt nicht aktiv geraucht hatten. Zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und der Lungenkrebsmortalität fand sich ein signifikanter Trend ( $p < 0,003$ ) mit einem signifikant um den Faktor 2,45 (95% KI 1,32-4,56) erhöhten Lungenkrebsmortalität bei mindestens 25-jähriger beruflicher Passivrauchexposition.

Tse et al. (2009) berichteten über eine Populations-bezogene Fall-Kontroll-Studie bei 132 männlichen Fällen und 536 männlichen Kontrollen in China, die alle Nichtraucher waren. Als Nichtraucher wurden entsprechend einer Definition der American Thoracic Society Personen angesehen, die weder mehr als eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche für ein Jahr bzw. mehr als 20 Zigarettenpackungen oder 340 gr. Tabak während ihres bisherigen Lebens aktiv geraucht hatten. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko wurde in Form der drei folgenden Modelle ermittelt:

1. Anzahl der Aktivraucher am unmittelbaren Arbeitsplatz des Falls oder der Kontrolle.
2. Dauer der beruflichen Passivrauchexposition in Jahren (0,1-29 sowie 30 Jahre und mehr).
3. Kumulative Dosis berechnet durch Multiplikation der aktiv rauchenden Arbeitskollegen mit der Expositionsdauer in Jahren aufgeteilt in drei Gruppen: 0 Raucher x Jahre, 1-111 und > 111 Raucher x Jahre. Dabei orientiert sich der Wert von 111 Raucher x Jahre am Medianwert der Verteilung der Kontrollen.

Bei mindestens zwei Arbeitskollegen am unmittelbaren Arbeitsplatz, die selbst aktiv rauchten, war das Risiko der Nichtraucher für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Lunge signifikant um den Faktor 2,0 (95% KI 1,09-3,67) erhöht. Bei einer Dauer der beruflichen Passivrauchexposition von mindestens 30 Jahren fand sich ein signifikant um den Faktor 1,88 (95% KI 1,02-3,48) erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Lunge. Zwischen der kumulativen Dosis der beruflichen Passivrauchexposition und dem Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Lunge fand sich ein signifikanter Trend mit einem signifikant um den Faktor 2,32 (95% KI 1,11-4,87) erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Adenokarzinoms der Lunge bei einer Dosis von mindestens 112 Raucher x Jahre. Die Risiken für alle Bronchialkarzinome zusammen waren deutlich niedriger. Beispielsweise fand sich ebenfalls ein signifikanter Trend zwischen der Dosis der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko (alle histologischen Typen) mit einem nicht signifikant um den Faktor 1,59 (95% KI 0,84-3,01) erhöhten Lungenkrebsrisiko in der höchsten Dosisklasse bei einer Dosis von mindestens 112 Raucher x Jahre.

Brenner et al. (2010) legten die Ergebnisse einer Krankenhaus-bezogenen Fall-Kontroll-Studie bei 445 Lungenkrebsfällen und 948 Kontrollen in Kanada vor. Als Nichtraucher wurden Personen angesehen, die selbst nie mehr als 100 Zigaretten während ihres bisherigen Lebens aktiv geraucht hatten. Als Maß für die Höhe der beruflichen Passivrauchexposition wurde die kumulative Expositionsdauer in Jahren ausgewählt und zwei Klassen (<10 Jahre und >10 Jahre) betrachtet. Bei dieser Klasseneinteilung fand sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko. Bei Beschäftigten mit <10-jähriger Expositionsdauer lag die OR bei 1,3 (95% KI 0,8-2,2) und bei >10-jähriger Exposition bei einer OR von 1,2 (95% KI 0,7-2,0). Die Studie leidet darunter, dass Beschäftigte mit einer deutlich längeren kumulativen Dauer der beruflichen Passivrauchexposition, z. B. 20 oder 30 Jahre, nicht betrachtet wurden, obwohl die Zahl der Fälle und Kontrollen mit mehr als 10-jähriger Expositionsdauer mit 86 Fällen und 261 Kontrollen relativ hoch war.

Al Zoughoul et al. (2013) legten die Ergebnisse einer populationsbezogenen Fall-Kontroll-Studie bei 44 Fällen und 436 Kontrollen in Kanada vor, die alle Nichtraucher waren. Als Nichtraucher wurden Männer und Frauen eingestuft, die während ihres Lebens weniger als 100 Zigaretten aktiv geraucht hatten. Bei 27% der Fälle und 6% der Kontrollen stammten die Informationen zur beruflichen Passivrauchexposition von Angehörigen und nicht von den Fällen oder Kontrollen selbst. Die berufliche Passivrauchexposition wurde zusammen mit der Passivrauchexposition in Fahrzeugen und anderen öffentlichen Plätzen (z. B. Restaurants und Bars) erfasst und wie folgt dargestellt:

1. Kumulative Dauer, berechnet durch Multiplikation der Expositionsdauer pro Tag mit der kumulativen Dauer in Jahren und unterteilt bis zu 64 (Stunden pro Tag x Jahre) und >64 (Stunden pro Tag x Jahre). In die höchste Klasse fallen z. B. Beschäftigte mit einer beruflichen Passivrauchexposition von acht Stunden pro Tag für einen Zeitraum von zehn Jahren.
2. Kumulative Expositionsdauer berechnet als Packungsjahre. Dabei ist ein Packungsjahr eine Exposition durch Passivrauchen in Fahrzeugen, öffentlichen Orten und am Arbeitsplatz, bei der der nichtrauchende Fall oder die nichtrauchende Kontrolle der täglichen Einwirkung durch Aktivrauchen von einer Packung Zigaretten (20 Stück) pro Tag durch andere Personen für einen Zeitraum von einem Jahr ausgesetzt ist. Die Fälle und Kontrollen selbst wurden nach der Intensität der Passivrauchbelastung in Form der Kategorien gering, moderat und stark befragt. Diese wurden von den Autoren der Studie umgesetzt in Form folgender Expertenschätzung: geringe Passivrauchexposition: Fünf Zigaretten pro Tag, moderate Passivrauchexposition: 15 Zigaretten pro Tag und starke Passivrauchexposition: 25 Zigaretten pro Tag.

Es fanden sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Passivrauchexposition in Fahrzeugen, öffentlichen Räumen und am Arbeitsplatz und dem Lungenkrebsrisiko: Bei bis zu 64 (Stunden pro Tag x Jahre) war das Lungenkrebsrisiko nicht signifikant um den Faktor 1,74 (95% KI 0,69-4,42) erhöht und bei > 64 (Stunden pro Tag x Jahre) um den Faktor 2,3 (95% KI 0,85-6,19). Zwischen der kumulativen Dosis in Form von Packungsjahren und dem Lungenkrebsrisiko fand sich keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung: Bei einer Passivrauchexposition in Fahrzeugen, öffentlichen Orten und am Arbeitsplatz von bis zu einem Packungsjahr war das Lungenkrebsrisiko nicht signifikant um den Faktor 2,0 (95% KI 0,81-5,22) erhöht und bei >1 Packungsjahr um den Faktor 1,84 (95% KI 0,70-4,85). An der Studie ist zu kritisieren, dass der Einfluss der beruflichen Passivrauchexposition nicht separat für die Einwirkung am Arbeitsplatz dargestellt wird. Ferner ist die Fallzahl relativ niedrig.

Kim et al. (2014) legten die Ergebnisse einer gemeinsamen Analyse von 18 Fall-Kontroll-Studien in Nordamerika, Europa und Asien mit insgesamt 12.688 Lungenkrebsfällen und 14.452 Kontrollen vor, von denen 2.504 Fälle und 7.276 Kontrollen Nichtraucher waren. Die Definition des Begriffes „Nichtraucher“ variierte in den Studien. Folgende Definitionen wurden verwendet: weniger als 100 Zigaretten im Leben (acht Studien), weniger als 180 Zigaretten im Leben (eine Studie), weniger als 200 Zigaretten im Leben (eine Studie), weniger als 365 Zigaretten im Leben (drei Studien), weniger als zehn Zigaretten pro Woche (eine Studie), entweder weniger als 400 Zigaretten im Leben oder weniger als eine Zigarette pro Tag für ein Jahr (eine Studie) sowie überhaupt kein Aktivrauchen von Zigaretten (eine Studie). Sofern in die Auswertung Aktivraucher



und Nichtraucher einbezogen werden, fand sich ein signifikanter Trend ( $p=0,02$ ) zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko mit einem signifikant um den Faktor 1,19 erhöhten Lungenkrebsrisiko bei mehr als 20-jähriger beruflicher Passivrauchexposition. Das Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Passivrauchexposition von mehr als 20 Jahren war am höchsten bei Fällen mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (OR 1,39, 95% KI 0,84-2,30), gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (OR 1,25, 95% KI 0,93-1,68), dem Adenokarzinom (OR 1,21, 95% KI 0,98-1,49) und am niedrigsten beim großzelligem Bronchialkarzinom (OR 0,99, 95% KI 0,58-1,66). Sofern die Auswertungen auf Nichtraucher beschränkt werden, fand sich ein grenzwertig signifikanter Trend ( $p = 0,08$ ) zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko mit einem grenzwertig signifikant erhöhten Lungenkrebsrisiko nach mehr als 20-jähriger beruflicher Passivrauchexposition (OR 1,26, 95% KI 0,97-1,63). Das Lungenkrebsrisiko war am höchsten bei Fällen mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (OR 2,13, 95% KI 0,74-6,10), gefolgt von Fällen mit Plattenepithelkarzinom der Lunge (OR 1,88, 95% KI 1,04-3,39), Adenokarzinom (OR 1,36, 95% KI 0,98-1,90) und großzelligem Bronchialkarzinom (OR 0,39, 95% KI 0,07-1,66).

Insgesamt fand sich eine multiplikative Interaktion zwischen dem Lungenkrebsrisiko durch Aktivrauchen von Zigaretten und durch Passivrauchen. Das Lungenkrebsrisiko von passivrauchexponierten Nichtrauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, die nicht passivrauchexponiert waren, war signifikant um den Faktor 1,27 (95% KI 1,14-1,42) erhöht. Das Lungenkrebsrisiko von Aktivrauchern, die keiner Passivrauchexposition ausgesetzt waren, war im Vergleich zu Nichtrauchern ohne Passivrauchexposition signifikant um den Faktor 2,83 (95% KI 2,48-3,22) erhöht. Das höchste Risiko hatten Aktivraucher mit Passivrauchexposition (OR 4,79, 95% KI 4,32-5,32). Diese Auswertung bedeutet, dass eine Passivrauchexposition sowohl das Risiko von Nichtrauchern als auch von Aktivrauchern im Sinne einer multiplikativen Interaktion erhöht, im Mittel um den Faktor 1,33 (95% KI 1,15-1,54). Diese Auswertungen wurden nur für eine Passivrauchexposition, die entweder zu Hause oder am Arbeitsplatz stattfand, durchgeführt, nicht separat für eine berufliche Passivrauchexposition.

An der Studie ist die unterschiedliche Definition des Begriffes „Nichtraucher“ in den 18 einbezogenen Studien zu kritisieren.

#### **4. Krankheitsbild**

Lungenkrebs durch Passivrauchen weist klinisch und diagnostisch keine Unterscheidungsmerkmale gegenüber einem Lungenkrebs anderer Ätiologie auf. Die Vorsymptome sind uncharakteristisch. Beispielhaft zu nennen sind therapieresistenter Reizhusten, blutiger Auswurf, Atelektasen und bronchopneumonische Prozesse mit verzögerter

Heilungstendenz. Bildgebende Verfahren, bronchoskopische und Sputumuntersuchungen auf tumorverdächtige Zellen stützen die Verdachtsdiagnose. Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel im Rahmen einer Bronchoskopie und histologischen Untersuchung des gewonnenen Biopates (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und Deutsche Krebsgesellschaft 2018).

## 5. Bewertung der Evidenz

Der Zusammenhang zwischen einer langjährigen und intensiven beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko von Nichtrauchern wird mit folgender Begründung als kausal eingestuft:

1. Passivrauch enthält eine Reihe von gesichert beim Menschen im Bereich der Lunge krebserzeugend wirkende Gefahrstoffe, darunter BaP und andere PAK, Cadmium und NNK.
2. Zwischen der Dauer und/oder Intensität der beruflichen Passivrauchexposition und dem Lungenkrebsrisiko fand sich in mehreren Studien ein signifikanter Trend mit einem signifikant um etwa um den Faktor 2 erhöhten Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten mit einer hohen beruflichen Passivrauchexposition (Stayner et al. 2007).
3. Mehrere Organisationen, darunter u. a die Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998) und die IARC (2004) haben den Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs als kausal eingestuft.

## 6. Abgrenzung der besonderen Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des § 9 Absatz 1 SGB VII werden Beschäftigte mit einer langjährigen und intensiven beruflichen Passivrauchexposition angesehen.

Als langjährige berufliche Passivrauchexposition gilt eine Expositionsdauer von 40 Jahren. Als intensiv wird eine berufliche Passivrauchexposition angesehen, wenn eine Nikotinkonzentration in der Raumluft von mindestens  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ermittelt wird.

Beide Werte wurden abgeleitet nach dem Modell von Repace und Lowrey (1993) sowie Repace (2000), die zu dem Ergebnis kamen, dass die Nikotinkonzentration in der Raumluft als geeigneter Marker für die Exposition mit krebserzeugend im Bereich der Lunge wirkenden Gefahrstoffen anzusehen ist. Nach dem systematischen Review von Kolb et al. (2010) ist das Modell von Repace und Lowrey am besten geeignet, um das Lungenkrebsrisiko von beruflich Passivrauchexponierten retrospektiv zu quantifizieren.

Kolb et al. (2010) gehen von sieben Lungenkrebstoten pro 1.000 Personen, die weder aktiv rauchen noch einer beruflichen Passivrauchexposition ausgesetzt sind, aus. Nach dem Modell von Repace und Lowrey (1993) sowie Repace (2000) werde dieses Lungenkrebsrisiko bei einer beruflichen Passivrauchexposition von  $7,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  um einen zusätzlichen Lungenkrebstodesfall pro 1.000 Beschäftigte erhöht. Daraus leitet sich ein verdoppeltes Lungenkrebsrisiko von 14

Todesfällen pro 1.000 Beschäftigte bei einer beruflichen Passivrauchexposition mit einer Nikotinkonzentration von etwa  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  über einen Zeitraum von acht Stunden pro Tag, 220 Tagen pro Jahr und einer Gesamtexposition von 40 Jahren ab.<sup>1</sup>

Zwischen der Dauer der beruflichen Passivrauchexposition und der Expositionshöhe ist aufgrund einiger epidemiologischer Studien von einem multiplikativen Zusammenhang auszugehen (Boffetta et al. 1998, Lee et al. 2000, Johnson et al. 2001 und Tse et al. 2009). Wegen dieser Studienergebnisse kann die berufliche Mindestexpositionsdauer von 40 Jahren unterschritten werden, wenn die berufliche Passivrauchexposition entsprechend höher ist und das Produkt zwischen Expositionsdauer und berechneter Nikotinkonzentration  $2.000 (\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre})$  erreicht.

Diese Berufskrankheit gilt nur für Versicherte, die entweder selbst nie oder maximal bis zu 400 Zigarettenäquivalente bis zur Diagnose des Lungenkrebs<sup>2</sup> aktiv geraucht haben. Ein Zigarettenäquivalent entspricht einer Zigarette mit einem Gramm Tabak, einem halben Zigarillo mit zwei Gramm Tabak, einer viertel Zigarre mit vier Gramm Tabak oder dem Rauchen von einem Gramm Pfeifentabak (Boffetta et al. 1999). Dieses Kriterium erfüllten in der Studie von Kreuzer et al. (2000) 292 von 4.303 Lungenkrebsfällen (6,8%). In dieser Studie fand sich in Abhängigkeit von einem kumulativen Index der beruflichen Passivrauchexposition in der höchsten Dosisklasse ein signifikant um den Faktor 1,93 (95% KI 1,04-3,58) erhöhtes Lungenkrebsrisiko (siehe Kapitel 3.2). In dieser Klasse fanden sich 17 der 292 nicht rauchenden Lungenkrebsfälle (5,8%) bzw. 0,4% der 4.303 Lungenkrebsfälle insgesamt. Kolb et al. (2009) haben in ihrer Literaturlauswertung die Auffassung vertreten, dass diese am höchsten mit Passivrauch in Deutschland exponierte Gruppe am ehesten vergleichbar ist mit der Nikotinkonzentration in bayerischen Bars nach der Studie von Bolte et al. (2008) mit einem arithmetischen Mittelwert der Nikotinkonzentration in Höhe von  $54 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Kolb et al. 2009, Seite 49, Zeile 1).

---

<sup>1</sup> Die im Modell von Repace und Lowrey zugrunde gelegten 260 Arbeitstage mit je 6,7 Stunden Exposition (Summe 1.742 Stunden) sind den hier zugrunde gelegten 220 Arbeitstagen mit 8 Stunden (Summe 1.760 Stunden) so nahe, dass das in Deutschland üblichere und daher leichter handhabbare Maß (220 Arbeitstage mit 8 Stunden) verwendet werden soll.

<sup>2</sup> Für die Tumorentstehung maßgeblich sind nur die aktiv gerauchten Zigaretten, die bis zu einem Zeitpunkt von etwa zehn Jahren vor der Tumordiagnose geraucht wurden. Dies begründet sich mit dem Umstand, dass die Initiation des Lungenkrebses wesentlich früher stattfindet als der Tumor klinisch diagnostiziert wird. Da in den epidemiologischen Studien, die für die Ableitung dieser Berufskrankheit maßgeblich waren (siehe Abschnitt 3.2) dieser Zehnjahreszeitraum vor der Tumordiagnose keine Berücksichtigung fand, müssen auch im Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren alle aktiv gerauchten Tabakprodukte des Versicherten bis zur Tumordiagnose erfasst werden.

Für die retrospektive Ermittlung der Nikotinkonzentration in der Raumluft sind die in Tabelle 9 aufgeführten Daten erforderlich.

**Tabelle 9: Erforderliche Daten für die retrospektive Berechnung der Nikotinkonzentration in der Raumluft nach Repace und Lowrey (1980, 1985 und 1987).**

Erforderliche Daten	Datenquelle
Raumvolumen (m <sup>3</sup> )	Arbeitgeber
Anzahl der Personen im Raum (n)	Arbeitgeber
Raucherquote (%)	Epidemiologische Daten, Arbeitgeber
Luftwechselrate (1/h)	Präventionsabteilung der Unfallversicherungsträger
Nikotinemission (µg Nikotin pro Zigarette)	1.400 <sup>1</sup>
Depositionsfaktor (Deposition von Nikotin im Raum)	0,8 <sup>1</sup>
Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Raucher (Zigaretten/h)	2 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kolb et al. (2010)

Nach dem Modell von Repace und Lowrey wird die Nikotinkonzentration  $C_N$  nach Gleichung 1 berechnet:

$$C_N = (E_N \times N_Z \times D_N \times D_R) / n \quad (1)$$

$C_N$  = Nikotinkonzentration in der Raumluft (µg/m<sup>3</sup>)

$E_N$  = Nikotinemission pro Zigarette (µg)

$N_Z$  = Zahl der in einer Stunde gerauchten Zigaretten pro Person

$D_N$  = Depositionsfaktor von Nikotin im Raum

$D_R$  = Raucherdichte pro 100 m<sup>3</sup>

$n$  = Luftwechselrate (1/h). Diese gibt das Vielfache des Raumvolumens an, das pro Stunde ausgetauscht wird.

Die Raucherdichte  $D_R$  wird nach Gleichung 2 berechnet:

$$D_R = (A \times P_R) / V [1/100 \text{ m}^3] \quad (2)$$

$A$  = Anzahl der Probanden im Raum

$P_R$  = Raucheranteil bei den Probanden (%)

$V$  = Raumvolumen (m<sup>3</sup>)

Beispiel 1 (Diskothek mit technischer Belüftung):

$E_N = 1.400 \mu\text{g}$  Nikotin,  $N_Z = 2/\text{h}$ ,  $D_N = 0,8$ ,  $n = 6,25/\text{h}$ ,  $A = 70$ ,  
 $P_R = 0,25$  (25%),  $V = 800 \text{ m}^3$  (Fläche:  $200 \text{ m}^2$ , Höhe:  $4 \text{ m}$ ).

Nach Gleichung 2 ergibt sich daraus folgende Raucherdichte:

$$D_R = (70 \times 0,25)/800 \text{ m}^3 = 2,2 \text{ Raucher} / 100 \text{ m}^3.$$

Nach Gleichung 1 wird eine Nikotinkonzentration von

$$C_N = (1.400 \mu\text{g} \times 2/\text{h} \times 0,8 \times 2,2/100 \text{ m}^3)/(6,25/\text{h}) = 7,9 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ berechnet.}$$

Beispiel 2 (Diskothek mit natürlicher Belüftung):

$E_N$ ,  $N_Z$ ,  $D_N$  und  $V$  wie Beispiel 1,  $n = 1/\text{h}$ ,  $A = 100$  und  $P_R = 0,75$  (75%).

Nach Gleichung 2 ergibt sich daraus folgende Raucherdichte:

$$D_R = (100 \times 0,75)/800 \text{ m}^3 = 9,4 \text{ Raucher}/100 \text{ m}^3.$$

Nach Gleichung 1 wird eine Nikotinkonzentration von

$$C_N = (1.400 \mu\text{g} \times 2/\text{h} \times 0,8 \times 9,4/100 \text{ m}^3)/(1/\text{h}) = 210,6 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ berechnet.}$$

Beispiel 3 (Büro mit natürlicher Belüftung):

$E_N$ ,  $N_Z$  und  $D_N$  wie Beispiel 1,  $n = 1,5/\text{h}$ ,  $A = 4$ ,  $P_R = 0,75$  (75%) und  $V = 100 \text{ m}^3$  (Fläche:  $40 \text{ m}^2$ , Höhe:  $2,5 \text{ m}$ ).

Nach Gleichung 2 ergibt sich daraus folgende Raucherdichte:

$$D_R = (4 \times 0,75)/100 \text{ m}^3 = 3,00/100 \text{ m}^3.$$

Nach Gleichung 1 wird eine Nikotinkonzentration von

$$C_N = (1.400 \mu\text{g} \times 2/\text{h} \times 0,8 \times 3,00/100 \text{ m}^3)/(1,5/\text{h}) = 44,8 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ berechnet.}$$

Das Beispiel 3 eines Büroarbeitsplatzes zeigt, dass die Mindesthöhe der Nikotinkonzentration in Höhe von  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in dem Extrembeispiel 3 mit einem Nichtraucher und drei Rauchern, die während der Arbeitszeit von acht Stunden 48 Zigaretten rauchen, nicht erreicht wird.

## 7. Anzeigekriterien

Eine Berufskrankheitenanzeige sollte unter folgenden Bedingungen gestellt werden:

1. Der Beschäftigte war einer langjährigen und intensiven Passivrauchexposition am Arbeitsplatz mit einer Expositionsdauer von in der Regel 40 Jahren ausgesetzt. Diese Expositionsdauer kann bei besonders intensiver Belastung unterschritten werden.
2. Der Versicherte hat entweder selbst nie aktiv Tabakprodukte geraucht oder maximal bis zu 400 Zigarettenäquivalente während seines Lebens geraucht.
3. Eine Erkrankung an Lungenkrebs ist bei dem Versicherten histologisch gesichert.

### Literatur:

Al-Zoughool M, Pintos J, Richardson L, Parent ME, Ghadirian P, Krewski D, Siemiactycki J (2013) Exposure to environmental tobacco smoke (ETS) and risk of lung cancer in Montreal: a case-control study. *Environmental Health* 12: 112

Anderson KE, Kliris J, Murphy L, Carmella SG, Han S, Link C, Bliss RL, Puumala S, Murphy SE, Hecht SS (2003) Metabolites of a Tobacco-Specific Lung Carcinogen in Nonsmoking Casino Patrons, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 12: 1544-1546

Aquilina NJ, Delgado-Saborit JM, Meddings C, Baker S, Harrison RM, Jacob III P, Wilson M, Yu L, Duan M, Benowitz NL (2010) Environmental and biological monitoring of exposures to PAHs and ETS in the general population. *Environmental International* 36: 763-771

Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten (2008) Messungen in gastronomischen Betrieben, *BGN-Jahrbuch Prävention*, 2008, Seite 51-53

Biggerstaff B.J., Tweedie R.L., Mengersen K.L. (1994) Passive smoking in the workplace: classical and Bayesian meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 66: 269-277

Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby S C, Ferro G, Fortes C, Gonzalez C A, Jöckel K-H, Krauss M, Kreienbroch L, Kreuter M, Mendes A, Merletti F, Nyberg F, Pershagen G, Phlabeledn H, Riboli E, Schmid G, Simonato L, Trédaniel J, Whitley E, Wichmann H-E, Winck C, Zambon P, Saracci R. (1998) Multicenter Case-Control Study of Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Europe. *Journal of the National Cancer Institute* 90: 1440-1450

Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J, Jahn I, Kreuzer M, Merletti F, Nyberg F, Rösch F, Simonato L (1999) Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *Journal of the National Cancer Institute* 91: 697-701

Boffetta P (2002) Involuntary smoking and lung cancer. *Scandinavian Journal of Work and Environmental and Health* 28: Suppl. 2:30-40

Bolte G, Heitmann D, Kirangolu M, Schierl R, Diemer J, Koerner W, Fromme H (2008) Exposure to environmental tobacco smoke in German restaurants, pubs and discotheques. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 18: 262-271

Borgerding MF, Bodnar JA, Wingate DE (2000) The 1999 Massachusetts Benchmark Study. Final Report. A Research Study Conducted after Consultation with the Massachusetts Department of Public Health, Department of Health, Massachusetts, zitiert nach IARC, 2004, Seite 75-76

Brenner DR, Hung RJ, Tsao MS, Shepherd FA, Johnston MR, Narod S, Rubenstein W, McLaughlin JR (2010) Lung cancer risk in never-smokers: a population-based case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer* 10: 285

Breuer D, Schneider W, Weiß T, Castillo M, Koch H, Brüning T (2009) Passivrauchbelastung in der Gastronomie – Messungen von Nikotin und Acrylnitril in der Luft in gastronomischen Betrieben. *Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft* 69: 411-416

Brunnemann KD, Cox JE, Hoffmann D (1992) Analysis of tobacco-specific N-nitrosamines in indoor air, *Carcinogenesis* 13: 2415 - 2418

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und Deutsche Krebsgesellschaft (2018) Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, interdisziplinäre S3-Leitlinie, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_I\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf)

Chappell W R, Grath L B (1996). A Graphical Method for Pooling epidemiological Studies. *American Journal of Public Health* 86: 748-749

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1989) Passivrauchen, gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (max. Arbeitsplatzkonzentration), Loseblattsammlung, 27. Lieferung



Fontham ET, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, Greenberg RS, Chen VW, Alterman T, Boyd P, Austin DF (1994). Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *Journal of the American Medical Association* 271:1752-1759

Grimmer G, Böhnke H, Harke HP (1977) Zum Problem des Passivrauchens: Konzentrationsmessungen von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in Innenräumen nach dem maschinellen Abrauchen von Zigaretten. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 40: 83-92

Hecht SS, Carmella SG, Sharon BA, Murphy E, Akerkar DS, Brunnemann KD, Hoffmann D (1993) A Tobacco-Specific Lung Carcinogen in the Urine of Men exposed to Cigarette smoke, *New England Journal of Medicine* 329: 1543-1546

Heinrich J, Hölscher B, Seiwert M, Carty C, Merkel G, Schulz C (2005) Nicotine and cotinine in adults' urine: The German Environmental Survey 1998. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 15: 74 - 80

Hoffmann D, Haley NJ, Adams JD, Brunnemann KD (1984) Tobacco sidestream smoke: uptake by nonsmokers. *Preventive Medicine* 13: 608-617

Husgafvel-Pursiainen K, Sorsa M, Möller M, Benestad C (1986) Genotoxicity and polynuclear aromatic hydrocarbon analysis of environmental tobacco smoke samples from restaurants. *Mutagenesis* 1: 287 - 292

International Agency for Research on Cancer (2004) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans, Tobacco smoke and involuntary smoking, Volume 83, Lyon, 2004

International Agency for Research on Cancer (2007) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans, Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines, Volume 89, Lyon

Jöckel KH, Pohlabeln H, Ahrens W, Krauss M (1998a) Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer. *Epidemiology* 9: 672-675

Jöckel KH, Krauss M, Pohlabeln H, Ahrens W, Kreuzer M, Kreienbrock L, Möhner M, Wichmann HE (1998b) Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition – Passivrauchen, In: Jöckel KH, Brüske-Hohlfeld I, Wichmann HE (Hg): Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition, Landsberg, Ecomed-Verlagsgesellschaft, Seite 227-239

Johnson KC, Hu J, Mao Y and The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group (2001) Lifetime Residential and Workplace Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer in Never-Smoking women. *International Journal of Cancer* 93: 902-906

Kabat GC, Wynder EL (1984) Lung Cancer in Nonsmokers. *Cancer* 53: 1214-1221

Kalandidi A, Katsouyanni K, Vorpoulou N, Bastas G, Saracci R, Trichopoulos D (1990) Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes and Control* 1: 15-21

Kim CH, Lee YCA, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, Chang, AC, Kim JH, Ugolini D, Chen Y, Liloglou T, Andrea AS, Onega T, Duell EJ, Field JK, Lazarus P, Le Marchand L, Neri M, Vineis P, Kiyohara C, Hong YC, Morgenstern H, Matsuo K, Tajima K, Christiani DC, McLaughlin JR, Bencko V, Holcatova I, Boffetta P, Brennan P, Fabianova E, Foretova L, Janout V, Lissowska J, Mates D, Rudnai P, Szeszenia-Dabrowska N, Mukeria A, Zaridze D, Seow A, Schwartz AG, Yand P und Zhan ZF (2014) Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: A pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *International Journal of Cancer* 135: 1918-1930

Kolb S, Brückner U, Radon K (2009) Literaturlauswertung zur Quantifizierung der Passivrauchexposition bei nie rauchenden Beschäftigten im Gastgewerbe für die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Abschlussbericht, München, [https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pro/pro1/ff-fb0121/passivrauchexposition\\_im\\_gastgewerbe\\_270309.pdf](https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pro/pro1/ff-fb0121/passivrauchexposition_im_gastgewerbe_270309.pdf)

Kolb S, Brücker U, Nowak D, Radon K (2010) Quantification of ETS exposure in hospitality workers who have never smoked. *Environmental Health* 9: 49

Kreuzer M, Krauss M, Kreienbrock L, Jöckel KH, Wichmann HE (2000) Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer: A Case-Control Study in Germany. *American Journal of Epidemiology* 151: 241-250

Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huang JJ, Huang MS, Kao EL, Wang HZ (2000) Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *International Journal of Epidemiology* 29: 224-231

LeVois ME, Layard MW (1994). Inconsistency between Workplace and Spousal Studies of Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 19: 309-316

Merlo F, Andreassen A, Weston A, Pan CF, Haugen A, Valerio F, Reggiardo G, Fontana V, Garte S, Puntoni R, Abbondandolo A (1998) Urinary Excretion of 1-Hydroxypyrene as

a Marker for Exposure to Urban Air Levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 7: 147-155

Parsons WS, Carmella SG, Akerkar S, Bonilla LE, Hecht SS (1998) A Metabolite of the Tobacco-specific Lung Carcinogen 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-butanone in the Urine of Hospital Workers Exposed to Environmental Tobacco Smoke. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 7: 257-260.

Repace JL, Lowrey AH (1993) An enforceable indoor air quality standard for environmental tobacco smoke in the workplace. *Risk Analysis* 13: 463-475

Repace JL (2000) Can Ventilation Control Secondhand Smoke in the Hospitality Industry? An Analysis of the Document "Proceedings of the Workshop on Ventilation Engineering Controls for environmental Tobacco Smoke in the Hospitality Industry", sponsored by the Federal Occupational Safety and Health Administration and the American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Repace Associates, Inc., Bowie, Maryland, USA, <http://www.tcsg.org/sfelp/FedOHSAAets.pdf> (Zugriff gewährleistet am 2.11.2016).

Reynolds P, Fonham ETH, Wu A, Buffler PA, Greenberg RS (1996) Occupational Exposure to Environmental Tobacco Smoke (Letter). *Journal of the American Medical Association* 275: 441-442.

Scherer G, Conze G, von Meyerink L, Sorsa M, Adlkofer F (1990) Importance of exposure to gaseous and particulate phase components of tobacco smoke in active and passive smokers. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 62: 459-466

Stayner L, Bena J, Sasco AJ, Smitz R, Steenland K, Kreuzer M, Straif K (2007) Lung Cancer Risk and Workplace Exposure to Environmental Tobacco Smoke. *American Journal of Public Health* 97: 545-551

Suwan-Ampai P, Navas-Acien A, Strickland PT, Agnew J (2009) Involuntary Tobacco Smoke Exposure and Urinary Levels of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the United States, 1999 to 2002. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 18: 884-893

Tse LA, Yu ITS, Au JSK, Yu KS, Kwok KP, Qiu H, Wong TW (2009) Environmental Tobacco Smoke and Lung Cancer Among Chinese Nonsmoking Males: Might Adenocarcinoma Be the Culprit? *American Journal of Epidemiology* 169: 533-541

Tulunay OE, Hecht SS, Carmella SG, Zhan Y, Lemmonds C, Murphy S, Hatsukami DK Urinary Metabolites of a Tobacco-Specific Lung Carcinogen in Nonsmoking Hospitality Workers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 14: 1283-1286

Wells AJ (1998) Lung Cancer from Passive Smoking at Work. *American Journal of Public Health* 88: 1025-1029

Wen W, Shu XO Gao YT, Yang G, Honglan QL, Zheng W (2006) Environmental tobacco smoke and mortality in Chinese women who have never smoked: prospective cohort study. *British Medical Journal* 333: 376

Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, Jin F (1999) A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China. *Cancer Causes and Control*: 607-616