

Online Supplement

Anlage 1

Lungenfunktionseinschränkungen bei gutartigen asbestbedingten Veränderungen mit Darstellung der Originalarbeiten des Zeitraums 2004 - 4/2019

Durch eine Literaturrecherche (Suchbegriffe: Asbestos, Respiratory function test, CT, HRCT, Chest-x-ray) wurden die für den Zeitraum 2004 bis 4/2019 in Frage kommenden Studien identifiziert. Die initiale Literaturrecherche hatte 527 Hits ergeben. Diese Studien standen überwiegend als Abstracts, zum Teil als Volltext zur Verfügung. Es wurde zunächst entschieden, ob sie für die Fragestellung relevante Informationen enthalten. Arbeiten wurden dann in den systematischen Bewertungsprozess mit einbezogen, wenn mindestens 1 Reviewer die Arbeit mit aufgenommen haben wollte. Daraus resultierten schließlich 85 Studien, die systematisch bewertet wurden. Es erfolgte die Erstellung einer Bewertungsmatrix, die folgende Aspekte berücksichtigte: Branche(n), aus der/denen das Kollektiv rekrutiert wurde, Anzahl Probanden, aus welchem Zeitraum das Kollektiv stammte, Studiendesign, röntgenologische Methode, Lungenfunktionsanalytische Methoden, verwendete Referenzwerte für die Lungenfunktion, Ergebnisse, berufliche Confounder beschrieben ja/nein, berufliche Confounder statistisch berücksichtigt ja/nein, außerberufliche Confounder beschrieben ja/nein, außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt ja/nein, Schlussfolgerung der Autoren und Bewertung der Reviewer. In einem weiteren Schritt der Bewertung wurden Studien nochmals selektiert, da sich bei genauerer Analyse herausgestellt hat, dass ein Teil der Studien zur Beantwortung der infrage stehenden Sachverhalte nicht geeignet war.

a) Metaanalysen, systematische Reviews, Übersichtsarbeiten

Kopylev, Christensen, Brown and Cooper, 2015 [A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function] Kopylev, Christensen, Brown and Cooper, 2015 [Authors' response: A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function]

Die Autoren führten ein systematisches Review mit Metaanalyse über die Assoziation zwischen Pleuraplaques und Lungenfunktionveränderungen durch.

Branche: keine bestimmte, verschiedene

Studien aus Zeitraum: 1988-2011

Anzahl Probanden: ca. 40000

Studiendesign: Systematisches Review und Metaanalyse

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1

Referenzwerte Lufu: verschiedene

Röntgen: 5 HRCT, 15 konventionell

Ergebnis: In den asbestbelasteten Kollektiven wies die Gruppe mit Pleuraplaques im Vergleich zu Personen ohne auffallenden Röntgenbefund statistisch signifikante Verminderungen der FVC (-4,09 %; 95 % CI -2,31 bis -5,86) und FEV1 (-1,99 %; 95 % CI -0,22 bis -3,77) auf. Auch nach Ausschluss von methodisch unzulänglichen Studien und nach Ratifizierung nach Bildungsgebungs mortalität blieben die Effekte bestehen. Dabei ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen HRCT und konventioneller Röntgenthorax-Untersuchung und auch nicht, wenn Studien mit potentiellen methodischen Limitationen ausgeschlossen wurden. Eine nicht dedektierte Asbestose wurde nicht als wahrscheinliche Erklärung für die Lungenfunktionseinschränkungen angesehen. Mehrere Studien deuten an, dass die Ausdehnung der Pleuraplaques und das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung miteinander assoziiert sind, ebenso das Vorhandensein von Pleuraplaques einerseits und die Häufigkeit bzw. das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung andererseits.

Berufliche Confounder beschrieben: ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerung der Autoren: Pleuraplaques sind im Vergleich mit Exponierten ohne Pleuraplaques und ohne auffallenden Röntgenbefund mit einer kleinen, aber statistisch signifikanten Verminderung von FVC und FEV1 assoziiert

Bewertung: gutes systematisches Review. Wahrscheinlich Unterschätzung des Asbesteffektes infolge internen Vergleichs mit Exponierten ohne Pleurabefund. Die berücksichtigten Originalarbeiten sind detailliert im Supplement dargestellt..

Leserbrief von Goodman und Kerper: kritisiert wird vor allem, dass eine Reihe von Studien nicht berücksichtigt worden seien; in ihrer Antwort verweisen Kopylev et al. auf klar definierte und nachvollziehbare Einschluss- und Ausschlusskriterien, unter anderem Ausschluss von Asbestose-Patienten

Kopylev, Christensen, Brown and Cooper, 2015 [Authors' response: A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function, Goodman, Kerper, Zu, Lynch and Tao, 2015 [Comment on "A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function" by Kopylev et al (2014)]

Kerper et al . Kerper, Lynch, Zu, Tao, Utell and Goodman, 2015 [Systematic review of pleural plaques and lung function]

Studien aus Zeitraum: 1977 des 2013

Anzahl aller Probanden ca. 33000

Studiendesign: Systematisches Review

Lungenfunktionsmethode: VC, FEV1, FEV1/FVC, FEF, TLC, RV, TLCO

Referenzwerte Lufu: verschiedene, entsprechend der Studien

Röntgen: 16 Studien mit HRCT und 36 mit konventionellen Röntgenaufnahmen

Die Autoren listen eine Vielzahl von Studien auf, die sich mit der Lungenfunktion bei Vorliegen von asbestbedingten Pleuraplaques beschäftigen.

Ergebnis: In dem systematischen Review wurden speziell die Auswirkungen von Pleuraplaques auf die Lungenfunktion untersucht. Die Autoren bemängeln methodische Mängel in einer Reihe von Studien. 6 HRCT-Studien sowie 16 der Studien mit konventioneller Röntgen-Thoraxaufnahmen wurden als solche mit höherer Qualität eingestuft und berücksichtigt, wobei die Grenzziehung zum Teil willkürlich erscheint.

Es wird erwähnt, dass die Studien unterschiedliche Ergebnisse lieferten; die Hälfte der Studien, die als qualitativ höher eingestuft wurden, wies bei Vorliegen von Pleuraplaques geringe, statistisch signifikante Verminderungen der Lungenfunktion auf. In 4 Studien mit Verminderung aller Lungenfunktionsparameter war das Ausmaß der Abweichungen sehr gering (-1,5 %), was im Einzelnen entweder nicht statistisch signifikant war oder als nicht klinisch signifikant dargestellt wurde. Die TLC war in diesen Arbeiten tendenziell im Sinne einer Restriktion verändert (in drei davon bei höherer Exposition statistisch signifikant). Eine zusammenfassende Darstellung von TLC, RV und TLCO erfolgte nicht. Es wird erwähnt, dass TLC- und TLCO-Bestimmungen geringe Einschränkungen aufwiesen.

Betont werden Langzeitstudien, welche im zeitlichen Verlauf (Jahre) keine eindeutigen Änderungen auflisten.

Schlussfolgerung der Autoren: Pleuraplaques gehen nicht mit einer Einschränkung der Lungenfunktion einher.

Bewertung: Der Einfluss der verwendeten nicht zeitgemäßen Lungenfunktions-Referenzwerte wird nicht angesprochen. Eine Berücksichtigung des Umfangs der einzelnen Studien, die von wenigen Probanden bis zu tausenden reicht, findet nur in einer sehr groben Weise (Studienumfang kleiner 120 Probanden = niedrigere Qualitätsgruppe) statt. Unerklärlicherweise berücksichtigt die Arbeit mehrere positive Studien nicht, so jene von Lebedova und Mitarbeitern 2004; Wang et al. 2010; auch werden die Metaanalyse von Wilken et 2011 und das systematische Review von Kopylev et al. 2015 (doi: 10.1136/oemed-2014-102468. Epub 2014 Dec 12) (s. oben) nicht erwähnt (letzteres war möglicherweise wegen nahezu zeitgleicher Publikation noch nicht bekannt). Die Studie wurde ebenso wie jene von Clark, Flynn, Goodman, Zu, Karmaus and Mohr, 2014 [Pleural plaques and their effect on lung function in Libby vermiculite miners] (s. unten) von dem die Asbestindustrie vertretenden Chemieunternehmens W.R. Grace und Co. finanziert. Ein Mitautor stammt von einer privaten Universität, 7 der 8 Autoren sind Mitarbeiter des privaten Gradient-Unternehmens, das im Auftrag von W.R. Grace und Co. Datenauswertungen und Literaturstudien durchführte;

Wilken et al., 2011 Wilken, Velasco Garrido, Manuwald and Baur, 2011 [Lung function in asbestos-exposed workers, a systematic review and meta-analysis]

Studien aus Zeitraum vor 1991-2010

Röntgen: 15 Studien konventioneller Röntgen-Thorax, 7 CT, 8 beide Methoden

Anzahl Probanden: ca. 15000

Studiendesign: Systematisches Review und Metaanalyse

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV₁, FEV₁/VC

Referenzwerte Lufu: entsprechend der Autoren

In dem systematischen Review (289 Publikationen) mit Metaanalyse (beinhaltet 30 Publikationen mit 9921 Probanden) wurden die Lungenfunktionswerte und Röntgenbefunde von asbestexponierten Beschäftigten ausgewertet.

Ergebnis: Es fanden sich signifikante Verminderungen der Vitalkapazität, FEV₁, FEV₁/VC bereits in dem Teilkollektiv, das keine Auffälligkeiten der Lunge und Pleura im konventionellen Röntgenbild aufwies. Die Veränderungen waren stärker ausgeprägt, wenn Pleuraplaques/eine Pleurafibrose und vor allem, wenn eine Asbestose vorlag (s. ffg. Tabelle 2 dieser Publikation). Wurde anstelle der konventionellen Röntgen-Thoraxaufnahme ein (HR)CT-Befund berücksichtigt, ergaben sich infolge der höheren Sensitivität der Letzteren bei solchen mit ausschließlich pleuralen Veränderungen geringere, allerdings weiterhin signifikante Abweichungen von den Referenzwerten, bei solchen mit Asbestose auch geringere FVC-Abweichungen. Das Ausmaß der Abweichungen von den Referenzwerten wies eine gewisse Assoziation mit dem Anteil der Raucher auf (Table 3). Die grafische Ergebnisdarstellung dieser Arbeit findet sich ff. Figure 1 aus Baur, Terracini, Belpoggi, Budnik, Soskolne and Weitowitz, 2018 [Letter to the Editor: Commentary to the article lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal computed tomography scan, by Schikowsky, Felten et al. 2017].

Bewertung: Gutes systematisches Review mit Metaanalyse, das Lungenfunktionsveränderungen in asbestexponierten Kollektiven in Abhängigkeit vom konventionellen Röntgenthorax und CT-Befund zeigt. Auf die Limitierungen der Lungenfunktionsdaten wird detailliert eingegangen, allerdings nicht näher auf die Limitierungen der Röntgendiagnostik; eine Differenzierung der Lungenfunktionswerte in Abhängigkeit von der Art der Pleuraveränderungen (Plaques, diffuse Pleuraverdickung) erfolgte aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht.

Figure 1 aus Baur, Terracini, Belpoggi, Budnik, Weitowitz and Soskolne, 2018 [Commentary to the article lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal Computed Tomography scan, by Schikowsky, Felten, et al., 2017]: Summary of the meta-analysis of lung function parameters and radiological findings in asbestos workers by Wilken et al. Wilken, Velasco Garrido, Manuwald and Baur, 2011 [Lung function in asbestos-exposed workers, a systematic review and meta-analysis]. Lung function data of subjects studied by chest X-ray, and (HR)CT, respectively, are separately given and the combination of all subjects (overall)s is also presented. As shown, in the group of normal lung findings in radiological investigations VC, FEV₁ and FEV₁/VC are on the average 4.3%, 6.4%, and 3.6%, respectively below the predicted values. The impairment is more pronounced in the X-ray group when compared to the Computed Tomography scan group.

Table 2 Estimates of lung function according to radiological findings

	Overall				Studies with X-ray				Studies with (HR)CT			
	n	Estimate	95% CI	I ² (%)	n	Estimate	95% CI	I ² (%)	n	Estimate	95% CI	I ² (%)
<i>FVC (% predicted)</i>												
Normal imaging	15	95.7	93.9-97.3	94.8	9	94.9	92.9-96.9	96.2	6	97.1	94.2-100.1	89.1
Pleural fibrosis	14	89.0	86.5-91.5	96.1	8	87.1	83.9-90.4	89.5	6	91.6	87.8-95.4	96.8
Asbestosis	20	86.5	83.7-89.4	98.2	10	84.8	80.8-88.8	98.9	10	88.5	84.3-92.7	95.8
<i>FEV₁ (% predicted)</i>												
Normal imaging	14	93.6	90.6-96.5	97.3	8	91.4	87.7-95.1	98.0	6	97.4	92.5-102.2	64.7
Pleural fibrosis	11	89.2	84.7-93.7	93.7	5	83.9	77.2-90.5	42.0	6	93.7	87.6-99.9	95.8
Asbestosis	17	85.7	80.6-90.7	98.8	7	85.5	77.8-93.1	99.5	10	85.8	79.2-92.5	80.8
<i>FEV₁/FVC (% predicted)</i>												
Normal imaging	3	96.4	94.3-98.5	86.9	2	97.4	92.5-102.2	64.7	1	94.9	86.8-103.0	-
Pleural fibrosis	5	95.4	92.7-98.1	68.7	2	93.7	87.6-99.9	95.8	3	96.3	92.6-100.1	68.1
Asbestosis	8	95.5	94.1-96.9	83.8	3	85.8	79.2-92.5	80.8	5	97.0	95.7-98.3	0.0

Comparison of imaging procedure.

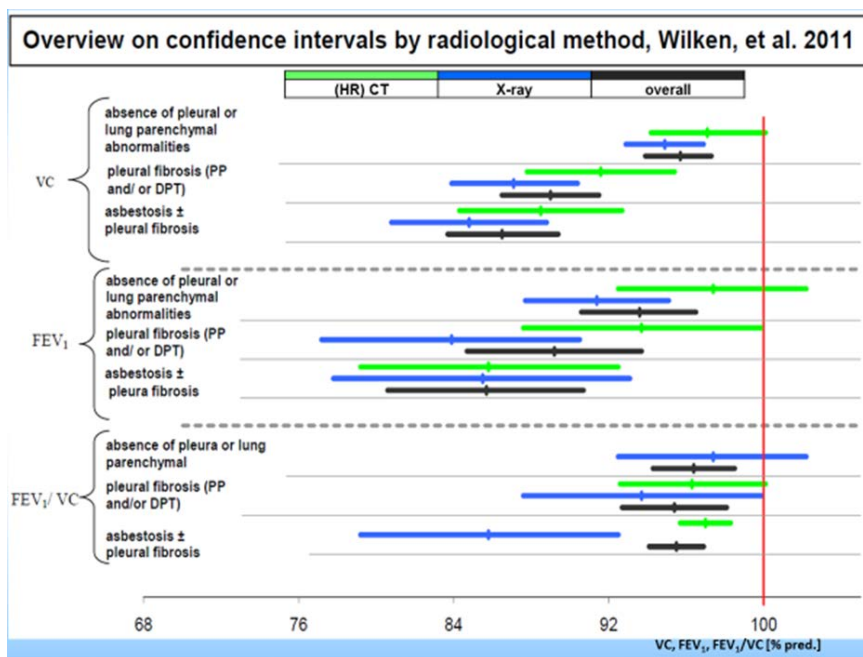
Estimates for forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and the ratio of both parameters (FEV₁/FVC) for each radiological subgroup. Results are shown for all included studies as well as separated according to the radiological method used for the diagnosis (conventional chest X-ray or (high resolution) computed tomography). Estimates are expressed as percent predicted together with confidence interval (CI) and I² as a measure of heterogeneity, n = number of studies included in each subgroup.

Table 3 Estimates of lung function according to radiological findings

	Overall				Studies with <25% non-smokers				Studies with >25% non-smokers			
	n	Estimate	95% CI	I ² (%)	n	Estimate	95% CI	I ² (%)	n	Estimate	95% CI	I ² (%)
<i>FVC (% predicted)</i>												
Normal imaging	14	96.1	93.9-98.2	95.1	6	98.1	94.6-101.6	88.0	8	94.9	92.3-97.5	96.6
Pleural fibrosis	12	90.3	87.4-93.3	96.5	6	93.2	88.9-97.5	95.9	6	87.7	83.7-91.8	95.4
Asbestosis	18	86.4	83.2-89.6	98.1	12	85.9	81.9-89.8	83.7	6	87.4	81.9-92.7	98.9
<i>FEV₁ (% predicted)</i>												
Normal imaging	13	93.9	90.0-97.8	97.4	5	97.5	90.9-104.1	35.4	8	92.0	87.2-96.8	98.3
Pleural fibrosis	10	89.9	84.1-95.7	93.6	5	91.5	83.2-99.9	96.3	5	88.5	80.4-96.5	86.2
Asbestosis	16	85.2	81.4-89.1	98.9	11	84.2	79.5-88.8	92.2	5	87.6	80.7-94.4	97.5
<i>FEV₁/FVC (% predicted)</i>												
Normal imaging	2	95.4	94.6-96.2	0.0	2	95.4	94.6-96.2	0.0	-	-	-	-
Pleural fibrosis	4	95.4	91.5-99.3	62.5	2	95.9	90.6-101.3	74.9	2	94.9	89.2-110.5	73.2
Asbestosis	8	95.6	93.2-97.9	83.8	4	96.3	94.2-98.4	55.3	4	95.3	92.2-98.3	89.8

Subgroup analysis according to % of never-smokers.

Estimates for forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and the ratio of both parameters (FEV₁/FVC) for each radiological subgroup. Results are shown for all included studies as well as separated according to the proportion of non-smokers included in each subgroup (less or more than 25%). Estimates are expressed as percent predicted together with confidence interval (CI) and I² as a measure of heterogeneity, n = number of studies included in each subgroup.



Baur et al., 2010 Baur and Wilken, 2010 [[Effect of asbestos fibre dust exposures on lung function--a systematic review]] mit weiteren Daten in der Leserbriefantwort Baur and Wilken, 2010b [Leserbriefe-Antwort zu Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion - ein systematisches Review]

Die Übersichtsarbeit (PubMed-Recherche; 20 Publikationen) untersucht, inwieweit die langjährige Asbestexposition mit einer obstruktiven Ventilationsstörung assoziiert ist. Dabei konnte vorwiegend die FEV₁/FVC berücksichtigt werden, in einem Teil der Veröffentlichung auch weitere spirometrische und ganzkörperplethysmografische Parameter.

Ergebnis: Die FEV₁/VC lag im Mittel um 4-5 %, die FEV₂₅₋₇₅ im Mittel um 18-21 % unterhalb der Referenzwerte, wenn im konventionellen Röntgenbild oder im (HR)CT keine oder nur umschriebene Pleuraplaques vorlagen.

Die entsprechenden Abweichungen lagen im Bereich von 3-8 % bzw. 16-42 %, wenn eine diffuse Pleuraverdickung und/oder Asbestose festgestellt wurde. Die nur in wenigen Studien vorliegenden weiteren spirometrischen und ganzkörperplethysmografischen Parameter stützten vorgenannte Ergebnisse.

Die Sollwertabweichungen zeigen eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie eine positive Assoziation mit der Latenzzeit. So waren nach langer Latenzzeit selbst ohne radiologisch feststellbare Pleura- und Lungenveränderungen weitestgehend konsistent Einschränkungen der Obstruktionsparameter festzustellen. Nicht-Raucher wiesen im Vergleich zu den Rauchern im Mittel nur geringe Referenzwert-Abweichungen auf. Insgesamt sind die Sollwerte-Abweichungen der Obstruktionsparameter im Mittel gering ausgeprägt; sie erreichen nur in Einzelfällen den pathologischen Bereich. Pathogenetisch bleibt unklar, inwieweit diese Einschränkungen eine Wirkung der Asbestbelastung darstellen bzw. auf die in der Regel begleitenden anderen Staubkomponenten am Arbeitsplatz zurückgehen.

In den Leserbriefen zu Baur und Wilken 2010 werden neben mehreren Zustimmungen Kritiken bzgl. der als unzureichend angesehenen Darstellung der Selektionskriterien und abweichender Literaturmitteilungen, den zu berücksichtigenden Mischexpositionen und der überwiegenden weniger aussagekräftigen konventionellen Röntgendiagnostik geäußert <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20632233?dopt=AbstractPlus>; Pneumologie. 2010 Jul;64(7):433; author reply 436-41. doi: 10.1055/s-0029-1244188. Epub 2010 Jul 14.; die Klarstellungen und Antworten hierzu sind in obigem Text enthalten.

b) Originalarbeiten auf Basis von CT-Untersuchung

Satta, Serra, Meloni, Lazzarato, Argiolas, Bosu, Coratza, Frau, Lai, Lecca, Mascia, Pilia, Piras, Sferlazzo, Campagna and Cocco, 2019 [Pulmonary Function and CT Scan Imaging at Low-Level Occupational Exposure to Asbestos]

Branche: offensichtlich verschiedene

Anzahl Probanden: 115 Männer

Kollektiv aus Zeitraum: 2017-2019

Studiendesign: Retrospektive Ermittlung der Expositions dosis; Auswertung der Daten von Patienten einer Universitätsambulanz, die Asbest exponiert waren und aus verschiedenen gesundheitlichen Gründen einer HRCT-Untersuchung unterzogen worden waren.

Röntgenmethode: HRCT; es wurden nur die Befunde berücksichtigt, die CT-Bilder nicht betrachtet

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, TLCO (keine nähere Angabe)

Referenzwerte: keine (es wurden nur die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Kollektive betrachtet)

Ergebnisse: Die Lungenfunktionsmesswerte (gruppenbezogene Rohdaten) waren in den unterschiedlich hoch asbestbelasteten Gruppen und in den CT-Stadien Gamsu I-IV nicht verschieden. Die kumulative Dosis zeigte einen signifikanten negativen Trend mit dem Risiko einer Fibrose (Asbestose).

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Das CT könne pleuro-parenchymale Veränderungen früh erkennen, schon vor dem Eintritt respiratorischer Einschränkungen..

Bewertung: sehr hohe Selektion, unklares (wahrscheinlich niedriges) Level der CT-Beurteilung und der Lungenfunktionsdiagnostik

Lebedova, Dlouha, Rychla, Neuwirth, Brabec, Pelclova and Fenclova, 2003 [Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis]

Branche: asbestverarbeitende Betriebe

Anzahl Probanden: 162 ohne parenchymale Veränderungen im konventionellen Röntgenbild

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2003

Studiendesign: Querschnittstudie.

Röntgenmethode: HRCT und konventionelle Röntgenaufnahme

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEF25-75, FEF75, TLCO

Referenzwerte: Spirometrie: Quanjer 1983/1993

Ergebnisse: Bei 97 Probanden (59,9 %) waren im HRCT fibrotische Pleuraveränderungen festzustellen, bei 65 (40,1 %) keine Pleuraveränderungen. 46,3 % zeigten im HRCT parenchymale Veränderungen (bei Vorliegen pleuraler Veränderungen war dies in 67% (n=65), bei Fehlen pleuraler Veränderungen in 15,4% (n=10) der Fall). 19,8 % (n=32) hatten demnach Pleuraveränderungen ohne parenchymale Veränderungen. Das konventionelle Röntgenbild wies hinsichtlich des Nachweises pleuraler Veränderungen im Vergleich zum HRCT eine Sensitivität von 64,9 % und eine Spezifität von 98,5 % auf. Nach Adjustierung für die parenchymalen Veränderungen zeigten die Pleuraveränderungen ab Kategorie 2 (mittelgradig nach Lynch et al. 1989) ebenso wie die parenchymalen Veränderungen eine signifikante negative Korrelation mit Einschränkungen der TLC, FVC, FEV1, nicht jedoch der TLCO. Die Adjustierung für Rauchen, chronische Bronchitis, BMI und KHK führte zu keiner Änderung dieser Beziehungen. Auch die Gruppe mit im HRCT nachweisbaren parenchymalen Veränderungen wies derartige Einschränkungen auf, zusätzlich zeigte sie auch Einschränkungen der FEF 25-75, FEF75 und grenzwertig der TLCO, die allerdings nach Adjustierung nicht mehr signifikant waren.

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Pleuraveränderungen ab Kategorie 2 sind mit signifikanten restriktiven Lungenfunktionseinschränkungen assoziiert.

Bewertung: gute brauchbare Querschnittstudie mit Differenzierung des Ausmaßes pleuraler Veränderungen sowie Adjustierung bzgl. Confounder und parenchymaler Veränderungen. Nicht zeitgemäße Lungenfunktionsreferenzwerte, dadurch und wegen anzunehmendem Healthy worker Effekt wahrscheinlich Unterschätzung des Effektes.

Sette et al. 2004 Sette, Neder, Nery, Kavakama, Rodrigues, Terra-Filho, Guimaraes, Bagatin and Muller, 2004 [Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos]:

Branche: Asbestzementarbeiter und Chrysotilbergleute mit einer langjährigen Asbestexposition.

Anzahl Probanden: 82.

Kollektiv aus Zeitraum: n.a., vor 2004

Studiendesign: prospektive Querschnittsstudie.

Röntgenmethode: Dünnschicht-HRCT, 3 Reader, p.a CXR 2 Reader, sequentielles HRCT semiquantitative Auswertung.

Lungenfunktionsmethoden: FVC, FEV1, FEV1/FVC, dP(A-a)O₂/VO₂, TLCO, PaO₂. Referenzwerte Lufu.: Pereira 1992, Crapo 1982 American Thoracic Society, 1995 [Standardization of spirometry, 1994 update, Crapo, Morris and Gardner, 1982 [Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity, and pulmonary capillary blood volume, Pereira, Barreto, Simões and al., 1992 [Valores de referência para espirometria em uma

amostra da população brasileira adulta].

Ergebnis: Es fand sich eine signifikante Assoziation zwischen der Ausprägung der interstitiellen Veränderungen im HRCT und einer Beeinträchtigung des Gasaustausches. Die logistische Regressionsanalyse zeigte signifikante

Assoziationen von Parenchymbändern und subpleuralen Knötchen mit funktionellen Einschränkungen (TLCO; dP(A-a)/VO₂-Änderung unter Belastung, z.T auch der FEV₁). Das zusätzliche Vorhandensein und die Anzahl von Pleuraplaques verbesserten nicht die Passgenauigkeit des statistischen Modells für die Vorhersage von Gasaustauschstörungen.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Graduierung von interstitiellen Lungenveränderungen im HRCT ist sinnvoll, um die Wahrscheinlichkeit von Einschränkungen des Gasaustausches in Ruhe und unter Belastung bei langjährig asbestexponierten Arbeitern festzustellen.

Bewertung der Reviewer: die Arbeit zeigt die Überlegenheit des HRCT, gerade bei der Erkennung eines frühen Stadiums einer Asbestose, aber auch bei Nachweis von Plaques. TLCO und P(A-a)O₂-Änderung erwiesen sich als weit sensitiver als die nur geringe, zumeist nicht signifikante Änderungen zeigenden spirometrischen Parameter. Ausschlusskriterien sind gut definiert. Verwendung nicht zeitgemäße Lufu-Referenzwerte.

Bewertung der Lufu-Gruppe: Lungenfunktionssollwerte sind problematisch, ansonsten gute Studie.

Ameille et al. 2004 Ameille, Matrat, Paris, Joly, Raffaelli, Brochard, Iwatsubo, Paireon and Letourneux, 2004 [Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques]:

Branche: Personen mit Verdacht auf asbestbedingte Pleurafibrose, vor allem frühere Arbeiter einer Asbesttextilfabrik und einer Reibbelag-herstellenden Fabrik.

Anzahl Probanden: 365 (minus 73).

Kollektiv aus Zeitraum: 1992 bis 1994.

Studiendesign: Querschnitt.

Röntgenmethode: pa-Röntgen, ILO 2002, HRCT unabhängig vom p.a.-Röntgenbild befundet, HRCT sequenziell nur 5 Schnitte, 4 Reader, Asbestose wurde definiert als ILO 1/0 oder höher.

Lungenfunktionsmethoden: TLC, FVC, FEV₁.

Referenzwerte: Lufu, ATS, 1987 American Thoracic Society Committee, 1987 [Proficiency standards for pulmonary function laboratories. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society].

Ergebnis: Die Gruppe „pleurale Verdickung mit Obliteration des costophrenischen Winkels (Def. 1)“ zeigte nach Ausschluss von parenchymalen Veränderungen und Adjustierung für Confounder im Vergleich zur Gruppe mit Pleuraplaques signifikant niedrigere Werte für FEV₁, FVC und TLC (Tabelle VI). Die Gruppe „pleurale Verdickung ohne Obliteration des costophrenischen Winkels plus großflächiger Pleurabeteiligung (Def. 2)“ wies geringgradige, nicht signifikante Verminderungen von FEV₁, FVC und TLC auf. Die Häufigkeit von chronischem Auswurf, Atemnot und Brustschmerzen war ohne die vorgenannte Adjustierung und den Ausschluss von parenchymalen Veränderungen signifikant höher in der Gruppe mit pleuraler Verdickung und Obliteration des costophrenischen Winkels; nach Adjustierung und Ausschluss von parenchymalen Veränderungen waren die Unterschiede nicht mehr signifikant.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerung der Autoren: Die Obliteration des costophrenischen Winkels ist ein zuverlässigeres Zeichen als Kriterien der Ausdehnung, um diffuse pleurale Verdickungen zu charakterisieren.

Bewertung Reviewer: Zeigt die Überlegenheit des HRCT, zeigt die Schwierigkeiten bei Abgrenzung von Pleuraplaques und diffusen Pleurafibrosen auf.

Bewertung Lufu-Gruppe: Studie gut, gute Adjustierung, BMI-adjustiert, Hyalinosis complicata hat Einfluss auf Lungenfunktion, deutlicher Hinweis, dass der verschattete costophrenische Winkel eine Korrelation zur Einschränkung der Lungenfunktion ergibt. Interner Befunde ohne und mit Parenchym waren nicht wesentlich unterschiedlich; Gruppenvergleich, kein Vergleich mit Referenzwerten.

Piirila, Lindqvist, Huuskonen, Kaleva, Koskinen, Lehtola, Vehmas, Kivisaari and Sovijarvi, 2005 [Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography]

Branche: Personen mit asbestbezogener Berufskrankheit, Bauarbeiter.

Anzahl Probanden: 590.

Kollektiv aus welchem Zeitraum: n.a, vor 2005

Studiendesign: Querschnitt.

Röntgenologische Methode: HRCT, semiquantitative Auswertung, sequenziell siehe Piirilä 2009.

Lungenfunktionsmethoden: FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV_{25-75%}, TLCO, TLCO/VA

Referenzwerte: Lufu Viljanen, 1982 Viljanen, 1982 [Reference values for spirometric, pulmonary diffusing capacity and body plethysmographic studies].

Ergebnis: Eine mäßige signifikante Beeinträchtigung von FEV1 und FVC war assoziiert mit der Kombination von Fibrose und Emphysem. Eine deutliche signifikante Beeinträchtigung der Diffusionskapazität war assoziiert mit kombiniertem Vorliegen von Fibrose und Emphysem aber nicht mit pleuraler Erkrankung oder pulmonaler Fibrose. Bei Personen mit kombinierter Fibrose und Emphysem unterschied der mittlere Fibrosescore sich nicht zwischen normaler, leicht reduzierter oder deutlich reduzierter Diffusionskapazität, der Emphysemescore war dagegen signifikant höher bei Patienten mit deutlicher Beeinträchtigung im Vergleich zu denen mit normaler Diffusionskapazität. Die Gruppe mit umschriebenen pleuralen Veränderungen zeigte um etwa 10 % erniedrigte spirometrische FVC- und FE1-Werte (n.s.) (Table.3), bei deutlichen viszeralen Pleuraadhäsionen waren diese Abweichungen und auch jene der Diffusionskapazität ausgeprägter und signifikant.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Es wurden unterschiedliche Profile von Asbest- und Tabakrauch-induzierten pulmonalen und pleuralen Erkrankungen gefunden. Die Ergebnisse deuten an, dass der wichtigste Faktor für den Grad der Beeinträchtigung bei rauchenden asbestexponierten Arbeitern das Vorliegen eines Lungenemphysems ist.

Bewertung der Lungenfunktionsgruppe/Bewertung Reviewer: Die Arbeit zeigt unter Einbeziehung des HRCT, dass dem Emphysem, das von den Autoren dem Rauchen zugeordnet wird, eine große Bedeutung bzgl. der Obstruktion und Diffusionseinschränkung beizumessen ist; die restriktive Komponente resultiert vor allem aus der Fibrose.

Das Emphysem ist neben der Fibrose verantwortlich für Einschränkungen der Lungenfunktion in dieser Arbeit.

Piirila, Kivisaari, Huuskonen, Kaleva, Sovijarvi and Vehmas, 2009 [Association of findings in flow-volume spirometry with high-resolution computed tomography signs in asbestos-exposed male workers]:

Branche: Bauarbeiter

Anzahl Probanden 590

Kollektiv aus Zeitraum: ca. 1990 bis 2000

Studiendesign: Querschnittsstudie

Röntgenologische Methode: CT mit 10 mm Schichten, HRCT selektiv 1-5 mm

Lungenfunktionsmethoden: Spirometrie, Fluss-Volumen-Kurve

Referenzwerte Lungenfunktion: Viljanen, 1982 Viljanen, 1982 [Reference values for spirometric, pulmonary diffusing capacity and body plethysmographic studies]

Ergebnis: FVC und TLC korrelieren signifikant negativ mit Fibrosescore, parenchymalen Bändern, Ausdehnung pleuraler Verdickungen und mit erweitertem Retrosternalraum. FEV1/FVC ist signifikant negativ korreliert mit Emphysemtypen, erweitertem Retrosternalraum, deutlicher viszeraler Pleurafibrose und positiv mit parenchymalen Bändern und subpleuralen Knötchen. Verdickte Bronchialwände differenzierten nicht zwischen obstruktivem und restriktivem Muster.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerung der Autoren: HRCT zeigt unterschiedliche Bildmuster bei restriktivem und obstruktivem Pattern.

Bewertung Reviewer: Sehr gut gemachte Studie. Restriktive Veränderungen in Abhängigkeit von Fibrosescore der Lunge und Ausdehnung der pleuralen Verdickung, obstruktive Veränderung bei ausgedehnter visceraler Pleurafibrose.

Bewertung der Lungenfunktionsgruppe: berufliche Confounder nicht berücksichtigt, qualitativ gut, dastandardisierte Auswertung und HRCT.

Copley et al. 2007 Copley, Lee, Hansell, Sivakumaran, Rubens, Newman Taylor, Rudd, Musk and Wells, 2007 [Asbestos-induced and smoking-related disease: apportioning pulmonary function deficit by using thin-section CT]:

Branche: 42 Asbestminenarbeiter und 39 Personen mit diverser Asbestexposition.

Anzahl Probanden: 133 (Teil 1 der Studie n=81, Teil 2 n=52).

Kollektiv aus welchem Zeitraum: n.a., vor 2007.

Studiendesign: Querschnittsstudie.

Röntgenologische Methode: Dünnschicht-HRCT von 2 erfahrenen Radiologen, die für klinische und Lungenfunktionsdaten geblindet waren, sequenzielles CT 1-3 mm Schichtdicke, Intervall 1-3 cm.

Lungenfunktionsmethoden: FVC FEV1, FEV1/FVC.

Referenzwerte Lungenfunktion: Quanjer 1993 ,Quanjer, Tammeling, Cotes, Pedersen, Peslin and Yernault, 1993 [Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society]

Ergebnis: Die Ausdehnung asbestinduzierter pleuropulmonaler Erkrankungen und das Emphysem korrelierten signifikant mit physiologischen Einschränkungen. Die diffuse Pleuraverdickung war mit hochsignifikanten Verminderungen von FVC, FEV1 und TLC ($< 0,001$) und einer erniedrigten TLCO ($p = 0,003$) verbunden. Bei Asbestose sind VC, TLC, TLCO und KCO signifikant vermindert ($p < 0,01$), bei Emphysem TLC, TLCO und KCO ($p \leq 0,03$). Nach Anwendung der ermittelten Gleichungen, die im ersten Studienteil erarbeitet wurden, auf die zweite Studiengruppe korrelierten die vorhergesagten TLC und TLCO stark mit den gemessenen Werten. Die kombinierten CT-Variablen erklärten 58 und 57 % der Variabilität von TLC und TLCO trotz der erheblichen Variabilität im Anteil von koexistierenden pathologischen Veränderungen.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerung der Autoren: Das angewendete Dünnschicht-HRCT-System ist eine semiquantitative Methode, um den relativen Beitrag von asbestinduzierten Erkrankungen der Pleura und der Lunge und tabakrauchbedingtem Emphysem auf funktionelle Beeinträchtigungen zu bewerten.

Bewertung Reviewer: Es wird versucht, zwischen Raucher-assoziierten Schäden und asbestbedingten Auswirkungen auf die Lungenfunktion zu unterscheiden, wobei aber keine Analyse unter Berücksichtigung der Zigarettendosis erfolgte. Die CT-Veränderungen sagten 58% der TLC- und 57% der TLCO-Variabilität voraus. Die diffuse Pleuraverdickung und die Asbestose gehen mit restriktiver Lungenfunktionseinschränkung einher.

Bewertung der Lungenfunktionsgruppe: Qualitativ hochwertig, gute Auswertung bei nicht zeitgemäßen, sehr konservativen Referenzwerten, auch anzunehmender Healthy worker-Effekt mit wahrscheinlicher Unterschätzung der Asbestwirkung.

Lehtonen, Oksa, Lehtimäki, Sepponen, Nieminen, Kankaanranta, Saarelainen, Jarvenpää, Uitti and Moilanen, 2007
[Increased alveolar nitric oxide concentration and high levels of leukotriene B(4) and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in patients with asbestosis]:

Branche: Unklar.

Anzahl Probanden: 15 Patienten mit Asbestosen und 15 gesunde Kontrollprobanden, Nichtraucher.

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2002, sonst keine näheren Informationen.

Studiendesign: 15 Fälle mit 15 Kontrollprobanden.

Röntgenologische Methode: HRCT befundet durch erfahrenen Radiologen und Arbeitsmediziner, verblindet für klinische und Expositionsdaten, Diagnosekriterien nach Helsinki-Kriterien, nähere Informationen zur CT-Technik nicht verfügbar.

Lungenfunktionsmethoden: NO, LTB4 und 8 Isoprostan in EBC

Referenzwerte Lufu: entfällt.

Ergebnis: Patienten mit einer Asbestose haben erhöhte Konzentrationen von LTB4 und 8 Isoprostan im Atemkondensat. Außerdem waren alveoläre NO-Konzentrationen signifikant höher bei Patienten mit Asbestose im Vergleich zu Kontrollen während bronchialer NO-Flux nicht unterschiedlich war. Außerdem hatten Patienten mit Asbestose erhöhte Serumkonzentrationen vom C-reaktiven Protein Interleukin-6 und Myeloperoxidase.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerung der Autoren: Messungen von exhalierendem NO und die Analyse von Informationsmarkern im Atemkondensat sind viel versprechende nicht-invasive Maßnahmen um eine Entzündung bei Patienten mit Asbestose zu bewerten.

Bewertung Reviewer: Muss durch Folgestudien mit mehr Patienten aus Signifikanzgründen und Verwertbarkeit in der Praxis überprüft werden.

Bewertung Lungenfunktionsgruppe: Kleines Kollektiv, aber gut dokumentiert, bei Asbestose eingeschränkte FVC und FEV1.

Ameille, Letourneau, Paris, Brochard, Stoufflet, Schorle, Gislard, Laurent, Conso and Pairon, 2010 [Does Asbestos Exposure Cause Airway Obstruction, in the Absence of Confirmed Asbestosis?]:

Branche: Freiwillige eines Screening-Programms.

Anzahl Probanden: 3.660, davon 3335 mit HRCT

Kollektiv aus Zeitraum: 2003 bis 2005.

Studiendesign: Querschnittstudie. Probanden, die im HRCT Zeichen einer Asbestose hatten, wurden ausgeschlossen.

Röntgenmethode: HRCT, siehe Paris et al. 2009.

Lungenfunktionsmethode: FVC, RV, TLC, FEV1, FEV1/FVC, FEV_{25-75%}

Referenzwerte Lufu: Quanjer 1993 , davon 3335 Quanjer, Tammeling, Cotes, Pedersen, Peslin and Yernault, 1993 [Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society].

Ergebnis: Im HRCT wiesen 6,7% der Probanden interstitielle Veränderungen, 17,3% Pleuraplaques und 10,1 % ein Emphysem auf. Bis auf die TLC waren alle Lungenfunktionsparameter unter exponierten Rauchern/Ex-Rauchern signifikant niedriger als im exponierten Nichtraucherkollektiv. Die Werte für FEV1/FVC und FEV_{25-75%} unterschieden sich nicht in den 5 gebildeten Expositionsklassen gegenüber der kumulativen Asbestexposition. Die Regressionsanalyse mit den individuellen Werten ergab nach Adjustierung (Geschlecht, Tabakrauchkonsum, Emphysem und Bodymassindex) eine signifikante negative Korrelation des Residualvolumens und der Totalkapazität mit der kumulativen Asbestexposition, dies traf jedoch nicht für die anderen Lungenfunktionsparameter zu („i.e. suggestive of increasing restriction“) (Tab. 4). Der Anteil pathologischer Lungenfunktionstests unterschied sich nicht zwischen den 5 Expositionsklassen.

Berufliche Confounder beschrieben: Ja.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Ergebnisse unterstützen nicht einen Kausalzusammenhang zwischen einer Asbestexposition allein und einer Atemwegsobstruktion.

Bewertung Reviewer: Große HRCT-basierte Studie. Zusammenhang zwischen Asbestexposition mit restriktiver, nicht aber obstruktiver Funktionseinschränkung, Eine Darstellung der Lungenfunktionsdaten in Abhängigkeit vom Röntgenbefund erfolgte nicht. Erhebliche Selektionsprozesse wahrscheinlich. Die Lungenfunktionsmessung wurden im Rahmen eines Früherkennungsprogrammes in zugelassenen Praxen und Zentren freier Wahl durchgeführt Verwendung nicht zeitgemäßer Referenzwerte für die Lungenfunktionsbeurteilung. Auch anzunehmender Healthy worker-Effekt mit Unterschätzung der Asbestwirkung. Ein Vergleich mit der Arbeit von Schikowski et al. 2017 ist nicht möglich, da unterschiedliche Auswertungsstrategien und keine Zuordnungen der Röntgenbefunde zu Lungenfunktionsdaten vorliegen.

Manners, Wong, Murray, Teh, Kwok, de Klerk, Alfonso, Franklin, Reid, Musk and Brims, 2017 [Correlation of ultra-low dose chest CT findings with physiologic measures of asbestosis]

Branche: Krokidolith-Minenarbeiter und Exponierte in der Umgebung mit über 3monatiger Exposition (kumulative Dosis: 1,5-14,4 Faserjahre, im Mittel 5,3

Anzahl Probanden: 143; davon 38 mit gesicherter und 25 mit wahrscheinlicher interstitieller Lungenveränderung sowie 16 mit Honigwabenstruktur

Kollektiv aus Zeitraum: wahrscheinlich 2012-2013

Studiendesign: Screening innerhalb des Asbestos Review Program, initial 903 Teilnehmer, alle 143 mit TLCO-Messung wurden in diese Studie inkludiert

Röntgenmethode: Ultralow-CT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, TLCO

Referenzwerte Lufu: nicht angegeben (Untersuchung nach ATS 2005)

Ergebnis: Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Score der interstitiellen Veränderung einerseits und FEV1, FVC (beide <0,05) und TLCO (<0,0001) andererseits.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: die Ultralow-CT-Ergebnisse belegen eine Korrelation der Lungenveränderungen mit dem Gastransfer und entsprechen jenen des Standard-CT.

Bewertung: die Studie ist hinsichtlich der Anwendung einer Niedrigdosis- CT-Diagnostik (>1 mSv kumulativ) insofern von Interesse, als offensichtlich damit keine diagnostische Einbuße verbunden ist. Die Asbestose zeigte erwartungsgemäß restriktive Veränderungen und eine verminderte TLCO. Es erfolgte keine Differenzierung zwischen beruflich und der offensichtlich ebenfalls erheblichen umweltbedingter Asbest-Exposition. Pleuraveränderungen wurden nicht berücksichtigt. Es ist von einer erheblichen Selektion auszugehen.

. Algranti, Mendonca, Hnizdo, De Capitani, Freitas, Raile and Bussacos, 2013 [Longitudinal decline in lung function in former asbestos exposed workers]

Branche: Asbestzementfabrik

Anzahl Probanden: 502

Kollektiv aus Zeitraum: Erstuntersuchung 1995-2005, Verlauf wohl bis 2012

Studiendesign: frühere Asbestzement-Arbeiter im Längsschnitt, mindestens zweimal in 4jährigen Intervallen (Spirometrie mit FVC, FEV1; konventionelle Röntgenmethode:

Röntgen-Thorax und initial HRCT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie mit FVC, FEV1;

Referenzwerte Lufu: Pereira et al. 1992

Ergebnis: Die FVC war signifikant assoziiert mit dem Vorliegen einer Asbestose am Untersuchungsbeginn, einer Asbestose bzw. Pleuraverdickung im Verlauf, der kumulativen Asbest-Dosis am Untersuchungsbeginn, außerdem mit Packyears und dem BMI am Untersuchungsbeginn. Die Pleuradicke zeigte eine signifikante Korrelation mit der Abnahme der FVC. Bei Asbestose lag auch eine signifikante Verminderung der FEV1 vor mit zusätzlichem Verlust der FVC von 82,5 mL. Rauchen und Asbestexposition zeigten synergistische Effekte. Rauchen war signifikant negativ mit FEV1 assoziiert.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: die berufliche Exposition gegenüber Asbestzement erwies sich als ein Risikofaktor für eine zunehmende Lungenfunktionseinschränkung, vor allem während der Arbeitsphase.

Bewertung: restriktive Veränderungen bei Asbestose und Pleuraverdickung, bei Asbestose auch signifikante Verminderung der FEV1. Verwendung nicht aktueller Lungenfunktionsreferenzwerte.

Black, Szeinuk, Whitehouse, Levin, Henschke, Yankelevitz and Flores, 2014 [Rapid progression of pleural disease due to exposure to Libby amphibole: "Not your grandfather's asbestos related disease"]

Branche: Bereich der Libby-Vermiculit-(Amphibol)-Mine

Anzahl Probanden: 5

Kollektiv aus Zeitraum: mindestens 6 Monate bis 2003 dort gearbeitet

Studiendesign: Fallstudien im Längsschnitt

Röntgenmethode: Röntgenthorax plus CT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Hankinson et al 1999, Miller et al 1983 (TLCO)

Ergebnis: Auftreten respiratorischer Symptome, verbunden mit zunehmenden radiologischen Veränderungen der Pleura (3x Plaques, davon 1x auch Asbestose; 2x diffuse pleurale Verdickung) und in allen Fällen einer sich rasch verschlechternden restriktiven (FVC, FEV1) und Diffusions-Einschränkung

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Libby-Amphibol verursacht bei allen Pleurabefunden mit und ohne Asbestose eine ungewöhnlich rasche Progredienz mit funktioneller Einschränkung.

Bewertung: Die Lungenfunktionsveränderungen bei Pleurabefunden mit und ohne Asbestose betreffen FVC, FEV1 und TLCO. Fallstudie, unklare Selektion

Szeinuk, Noonan, Henschke, Pfau, Black, Miller, Yankelevitz, Liang, Liu, R., Linker, McNew and Flores, 2017 [Pulmonary abnormalities as a result of exposure to Libby amphibole during childhood and adolescence—The Pre-Adult Latency Study (PALS)]

Anzahl Probanden: 198, Umwelt-Exposition gegenüber Libby-Amphibol-Asbest in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter bis zum 23 Lebensjahr (Männer) bzw. bis zum 21 Lebensjahr (Frauen), in 58 Fällen bestand zusätzlich eine bis zu 9,5 Jahre dauernde berufliche Exposition gegenüber Libby-Amphibol-Asbest (= Mischung aus 83 % Winchit, 11 % Richterit und 6 % Tremolit)

Kollektiv aus Zeitraum: n.a., vor 2017

Studiendesign: Querschnitt, freiwillige Teilnahme auf Einladung; individuelle Ermittlung der Expositionsdauer

Röntgenmethode: CT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Hankinson et al 1999 (Spirometrie), Kanner und Morris 1984 (Lungenvolumina), Miller et al. 1983 (TLCO)

Ergebnis: 96 (48 %) wiesen fibrotische Pleuraveränderungen auf, davon 49 zirkumskript (Plaques), 47 lamellär (diffus). Die Exposition gegenüber Libby-Amphibol-Asbest ist mit pathologischen Werten der FVC in 16,1 % (MW 92,2%), der FEV1 in 15 % (MW 93,1%), der FEV1/FVC in 6,2 % (MW 79,8%), der Totalkapazität in 16,5 % (MW 95,1 %), des Residualvolumens in 3,9 (MW 94,7 %) und der TLCO in 4,5 % verbunden (Tabelle 3). Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Pleuraverdickung und der kumulativen Exposition. Beide Pleuraveränderungen zusammengefasst und lamelläre Pleuraveränderungen zeigten eine signifikante negative Assoziation mit FVC, FEV1, TLC und TLCO; bei zirkumskripten Pleuraveränderungen lag nur für die TLCO eine signifikante negative Assoziation vor (Tabelle VI). Das Ausmaß der Pleuraveränderungen war invers assoziiert mit der FVC, TLC und TLCO, nach zusätzlichen Sensitivitätsanalysen noch mit der FVC und TLCO.

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: die kumulative umweltbezogene Exposition gegenüber Libby-Amphibol war mit dem Auftreten von Pleuraveränderungen assoziiert, Letzteres zeigt wiederum eine Assoziation mit einer Einschränkung der Lungenfunktion

Bewertung: Wahrscheinlich erhebliche Selektion; die Expositionsermittlung basiert auf der Häufigkeit und der Dauer des Kontaktes, Konzentrationsmessungen wurden nicht vorgenommen. Die ganz überwiegend in der Umwelt einschließlich dem kontaminierten Haushalt stattgefundene Exposition gegenüber Amphibol-Asbest war in nahezu der Hälfte der Fälle mit Pleuraveränderungen und vorwiegend restriktiven Funktionseinschränkungen verbunden. Bei diffusen Pleuraveränderungen war auch die TLCO signifikant erniedrigt.

Clin, Paris, Ameille, Brochard, Conso, Gislard, Laurent, Letourneux, Luc, Schorle and Pairon, 2011 [Do asbestos-related pleural plaques on HRCT scans cause restrictive impairment in the absence of pulmonary fibrosis?]

Branche: Verschiedene Branchen; berentete oder arbeitslose ehemalige Asbestexponierte

Anzahl Probanden: 2743

Kollektiv aus Zeitraum: 2001-2010

Studiendesign: Ausschluss von Asbestose und interstitiellen Abnormitäten; Querschnittsuntersuchung, freiwillige Teilnahme

Röntgenmethode: HRCT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, größtenteils auch Bodyplethysmografie

Referenzwerte Lufu: EGKS 1993

Ergebnis: Zwar befanden sich die Lungenfunktionswerte der Probanden mit und ohne umschriebene Pleuraplaques innerhalb der EGKS-Normbereiche, jedoch wiesen Personen mit isolierten parietalen bzw. parietalen und/oder diaphragmalen Plaques hoch signifikant niedrigere Werte der TLC, FVC, FEV1 auf als Personen ohne Plaques. FEV1/FVC zeigte bei isolierten Pleuraplaques keine signifikante Veränderung. Das Ausmaß der Pleuraplaques war korreliert mit der Verminderung von FVC und TLC, während die Dicke der Plaques nicht mit einer funktionellen Einschränkung assoziiert war. Bei Vorliegen von Pleuraplaques mit anderen Abnormalitäten (Rundatelektase, Parenchymbänder) fanden sich auch signifikante obstruktive Parameter (sign. Einschränkungen der FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅, FEF₂₅ und FEF₇₅) im Vergleich zu exponierten Kollektiven ohne radiologische Auffälligkeiten.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Es besteht eine Beziehung zwischen isolierten parietalen und/oder diaphragmalen Pleuraplaques und im Trend einer restriktiven Ventilationsstörung; das Ausmaß der Veränderungen von FVC und TLC ist allerdings in der Mehrzahl der Fälle wahrscheinlich nicht von klinischer Relevanz.

Bewertung: Gut durchgeführte Studie. Allerdings wurden nicht zeitgemäße, etwa 10 % zu niedrig gelegene Referenzwerte verwendet und ausschließlich interne Vergleiche (Exposition mit und ohne pleurale Veränderungen) durchgeführt. Dadurch und wegen eines anzunehmenden Healthy worker-Effekts ist von einer Unterschätzung der asbestbedingten Einschränkungen auszugehen. Wie weit eine Selektion durch die freiwillige Teilnahme vorliegt, ist den Daten nicht zu entnehmen

Fujimoto, Kato, Usami, Sakai, Tokuyama, Hayashi, Miyamoto and Kishimoto, 2014 [Asbestos-related diffuse pleural thickening]

Branche: Verschiedene

Anzahl Probanden: 106 mit diffuser Pleuraverdickung (>5 mm über mehr als die Hälfte einer lateralen Thoraxwand oder mehr als ¼ der lateralen Thoraxwand beidseits)

Kollektiv aus Zeitraum: 2005-2010

Studiendesign:

Röntgenmethode: Röntgenthorax und CT

Lungenfunktionsmethode: ATS 1994

Referenzwerte Lufu: nicht angegeben

Ergebnis: signifikant negative Korrelation zwischen der VC einerseits und andererseits der Verschmäuerung des costophrenischen Winkels, der Dicke der Pleuraveränderungen und der craniokaudalen sowie horizontalen Ausdehnung der Pleuraverdickung

Berufliche Confounder beschrieben: Ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: diffuse Pleuraverdickungen treten noch nach einer langen Latenzzeit zur Asbestexposition auf und verursachen ausgeprägte respiratorische Funktionseinschränkungen. Die

Ausdehnung der Pleuraverdickungen sollte mit dem CT erfasst werden, die Beteiligung des costophrenischen Winkels im konventionellen Röntgenbild.

Bewertung: hoch selektiertes Kollektiv; die Studie belegt, dass das Ausmaß der diffusen Pleuraverdickung und die Beteiligung des costophrenischen Winkels mit einer restriktiven Funktionseinschränkung korreliert sind.

Nojima, Fujimoto, Kato, Fuchimoto, Kiura, Kishimoto and Tanimoto, 2015 [Pilot Analysis of Asbestos-induced Diffuse Pleural Thickening with Respiratory Compromise]

Branche: verschiedene

Anzahl Probanden: 24

Kollektiv aus Zeitraum: 2003-2012

Studiendesign: Pilotprojekt; retrospektiv konsekutiv erfasste Patienten mit Hyalinosi complicata (asbestinduzierter diffuser Pleuraverdickung (>5 mm; Länge mindestens eine halbe laterale Thoraxwand oder mindestens ¼ der lateralen Thoraxwände beidseits; in allen Fällen Beteiligung des costophrenischen Winkels und Nachweis von Krähenfußzeichen, 18 wiesen außerdem eine Rundatelektase und 3 eine Asbestose auf; in 13 Fällen bestand in der Vorgeschichte ein benigner Pleuraerguss).

Röntgenmethode: Röntgenthorax und CT (Beurteilung anhand eines abweichenden japanischen Schemas)

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: nicht angegeben

Ergebnis: In diesem Kollektiv mit diffuser Pleuraverdickung betrug die VC im Median 51,4 % des Sollwertes, die FEV1 im Median 82,9 % des Sollwertes. 75 % wiesen eine restriktive, 25 % eine kombinierte Ventilationsstörung auf. Es bestand keine signifikante Differenz der Lungenfunktionswerte zwischen den Rauchergruppen mit einem Brinkman Index von < 600 bzw. \geq 600 bei den Schweregraden der Pleuraveränderungen, auch nicht zwischen unilateraler und bilateraler diffuser Pleuraverdickung.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Diffuse Pleuraverdickungen mit starker respiratorischer Einschränkung können noch nach langer Latenzzeit und nach benignen Pleuraergüssen auftreten

Bewertung: Kollektiv mit Hyalinosi complicata, vereinzelt mit Asbestose. Das Ergebnis (75% Restriktion, ein Viertel kombinierte Ventilationsstörung) ist erwartungsgemäß.

Clark, Flynn, Goodman, Zu, Karmaus and Mohr, 2014 [Pleural plaques and their effect on lung function in Libby vermiculite miners]

Branche: Libby-Vermiculit-Bergleute

Anzahl Probanden: 166.

Kollektiv aus Zeitraum: 2000 bis 2012.

Studiendesign: Querschnittstudie.

Röntgenmethode: HRCT

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC, TLC, TLCO

Referenzwerte: Spirometrie: NHANES (Hankinson 1999); TLC und TLCO: Mcintyre et al 2005; ATS 1991; Pellegrino ERS 2005:

Ergebnisse: 90 % der Bergleute hatten Pleuraplaques. Bezogen auf die Referenzwerte ergaben sich im Gesamtkollektiv folgende Abweichungen: FVC -16,7 %, FEV1 -20 %, TLC -8,2 %, Residualvolumen +9,6 %, ERV +4 %, TLCO -14,6 %, TLCO/VA -4 % (Table 3) Die entsprechenden Abweichungen bei den 16 Bergleuten ohne Auffälligkeiten im HRCT betrug -9,2 %, -10,5 %, -1,4 %, +7,8 %, -45 %, -2,9 %, -1,2 %.

Bergleuten mit Pleuraplaques wiesen im internen Vergleich zu jenen ohne Pleuraplaques (beachte die vorgenannten Einschränkungen der letzteren Gruppe) folgende Abweichungen auf: FVC -5,29 %, FEV1 -5,72 %, TLC -4,14 %, TLCO -5,98 %. Das Ausmaß der Pleuraveränderungen zeigte eine gewisse positive Assoziation mit den Einschränkungen von FVC, FEV1, TLCO sowie der Erhöhung des Residualvolumens. In der Gruppe mit interstitieller Fibrose plus Pleuraplaques war die TLCO im Vergleich zu den Bergleuten mit unauffälligem Befund signifikant erniedrigt (Tabelle 3).

Die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Pleuraveränderungen werden von den Autoren als nicht signifikant angegeben.

Hierzu äußern Lockey et al. Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [Response to Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)] (s.u.) in einem Leserbrief, dass dies wahrscheinlich Folge der geringen statistischen power der Vergleichsgruppe mit normalem HRCT/CT (n=16) war.

Berufliche Confounder beschrieben: ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Schlussfolgerungen der Autoren: kein signifikanter Unterschied in der Lungenfunktion zwischen den Gruppen mit und ohne Pleuraplaques.

Bewertung: umfangreiche Literaturübersicht; teilweise eingeschränkte Auswertung und Beurteilung (so werden die Abweichungen der Lungenfunktion vom Referenzwert weder im Kollektiv mit noch in jenem ohne radiologische Veränderungen berücksichtigt und statistisch ausgewertet)

Die Studie wurde ebenso wie jene von Kerper et al. Kerper, Lynch, Zu, Tao, Utell and Goodman, 2015 [Systematic review of pleural plaques and lung function] (s.o. unter 4.2.2) von dem Asbestunternehmen W.R. Grace und Co. finanziert. 2 der Autoren sind Mitarbeiter der privaten Gradient-Consulting-Firma, die im Auftrag des die Asbestindustrie vertretenden Chemieunternehmens W. R. Grace & Co Datenauswertungen und Literaturstudien durchführte; siehe hierzu Publikation Kerper et al. 2015

Leserbrief-Information: Lockey et al. Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [Response to Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)] führen an, dass die Autoren tatsächlich verminderte Werte der TLC, TLCO, FVC und FEV1 fanden, jedoch die geringe Zahl normaler CT Befunde (n = 16) im Vergleich zu der Gruppe mit isolierten Pleuraveränderungen (n = 89) Lockey, Brooks, Jarabek, Khoury, McKay, Carson, Morrison, Wiot and Spitz, 1984 [Pulmonary changes after exposure to vermiculite contaminated with fibrous tremolite] der wahrscheinliche Grund für die unzureichende statistische Power ist.

Clark, Flynn, Karmaus and Mohr, 2017 [The Effects of Pleural Plaques on Longitudinal Lung Function in Vermiculite Miners of Libby, Montana]

Branche: Wie Clark, Flynn, Goodman, Zu, Karmaus and Mohr, 2014 [Pleural plaques and their effect on lung function in Libby vermiculite miners], erneute Auswertung der

Libby-Vermiculit -Bergleute, diesmal mit Lungenfunktionsdaten im Längsschnitt

Anzahl Probanden: 122

Kollektiv aus Zeitraum: 2000-2012

Studiendesign: Querschnitt (HRCT), Längsschnitt (Lungenfunktion)

Röntgenmethode: HRCT

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC, TLC, TLCO

Referenzwerte: Spirometrie: NHANES (Hankinson 1999); TLC und TLCO: Mcintyre et al 2005; ATS 1991; Pellegrino ERS 2005:

Ergebnis: Die Probanden mit Pleuraplaques zeigen im Längsschnitt keine gesteigerte Abnahme der Lungenfunktionswerte im Alterszeitraum von 40 und 80 Jahren; nur bei zusätzlichen abnormen Lungenbefunden (Rundatelektase, Pleuraerguss etc.) sind FEV1 und TLCO signifikant erniedrigt.

Berufliche Confounder beschrieben: Ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Pleuraplaques zeigen keine signifikanten Auswirkungen auf die Lungenfunktion

Bewertung: Bemerkenswerte Diskrepanz dieser Publikation im Vergleich zur Arbeit dieser Autoren aus 2014 und den Publikationen anderer Autoren im dem Kollektiv der Libby-Vermiculit-Exponierten. Die Studie wurde von dem Asbestunternehmen W.R. Grace und Co finanziert und in dessen Auftrag durchgeführt.

Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [HRCT/CT and associated spirometric effects of low Libby amphibole asbestos exposure] mit weiteren Daten in der Leserbrief-Antwort Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [Response to Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)]

Branche: Libby-Amphibol (Vermiculit)-Asbest-Bergleute

Anzahl Probanden: 306.

Kollektiv aus Zeitraum: 2003 bis 2009.

Studiendesign: Retrospektive Studie.

Röntgenmethode: HRCT oder konventionelles CT oder konventionelle p.a-Thoraxaufnahme.

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC

Referenzwerte Lufu: Hankinson 1999

Ergebnis: Im HRCT/CT (n = 191) oder in der konventionellen Röntgenaufnahme (n = 115) in 52,9 % pleurale und in 13,1 % parenchymale Veränderungen. FVC bei ausschließlich umschriebenen pleuralen Veränderungen -6,3 %, bei umschriebenen pleuralen Veränderungen und/oder diffuser Pleuraverdickung -8,0 %, bei diffuser Pleuraverdickung und/oder parenchymalen Veränderungen -18 %. Die entsprechenden FEV1-Abweichungen betragen in den 3 Gruppen -4,3%, -6,3 %, -13,8% in Bezug auf die Referenzwerte von Hankinson 1999. In einer Untergruppe mit HRCT/CT betragen die Abweichungen der TLC in den 3 Gruppen -5,3 %, -7,4 %, -20,8 %, die Abweichungen der TLCO -6,8 %, -8,3 %, -19 %. Das Residualvolumen war in der letzteren Gruppe um -23,9 % reduziert. Alle vorgenannten Lungenfunktions-Abweichungen waren signifikant.

Berufliche Confounder beschrieben: ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt:

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: leichter Abfall von FVC und FEV1 mit Dosis-Wirkungs-Trend

Bewertung: gute retrospektive Studie.

Leserbrief-Information: In ihrem Leserbrief kritisieren Autoren des privaten Gradient-Unternehmens Tao, Zu, Kerper and Goodman, 2015 [Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)], dass in einigen Fällen die radiologischen Untersuchungen und die Lungenfunktionsuntersuchung nicht gleichzeitig durchgeführt wurden und einige Personen mit diffuser Pleuraverdickung kein CT hatten. Sie verweisen dabei auf abweichende Ergebnisse in den Asbestindustriegeförderten Studien von Kerper, Lynch, Zu, Tao, Utell and Goodman, 2015 [Systematic review of pleural plaques and lung function, Clark, Flynn, Goodman, Zu, Karmaus and Mohr, 2014 [Pleural plaques and their effect on lung function in Libby vermiculite miners] .Lockey et al. Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [Response to Comment on "HRCT/CT and Associated

Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)] führen in ihrer Antwort an, dass die Exklusion vorgenannter Ausnahmefälle keinen Einfluss auf das Ergebnis hat und dass das Ziel der Untersuchung der Verlauf der Lungenfunktion 30 Jahre nach der Asbestexposition bei Patienten mit Pleuraveränderungen war und nicht der Einfluss der kumulativen Faserdosis oder der Dauer der Exposition. Die initiale Untersuchung habe in diesem Kollektiv mit geringer Faserdosis keine Assoziation der Lungenfunktionsparameter mit der kumulativen Dosis und der Zeit seit Beginn der Exposition ergeben Lockey, Brooks, Jarabek, Khoury, McKay, Carson, Morrison, Wiot and Spitz, 1984 [Pulmonary changes after exposure to vermiculite contaminated with fibrous tremolite].

Zu, Tao and Goodman, 2016 [Pleural plaques and lung function in the Marysville worker cohort: a re-analysis]

Branche: Marysville Vermiculit-Arbeiter (Libby-Amphibol-Asbest-Exposition)

Anzahl Probanden: 141 mit HRCT und Lungenfunktion/ laut Funktionseinteilung 170!

Kollektiv aus Zeitraum: 2003-2007

Studiendesign: Querschnitt

Röntgenmethode: HRCT

Lungenfunktionsmethode und Referenzwerte Lufu: s. Lockey 2015 (dieselben Rohdaten)

Ergebnis: Bei Vorliegen von Pleuraplaques zeigen sich geringe, nicht signifikante Einschränkungen von FVC (89,6 %), FEV1 (94,6 %), FEV1/FVC (95,1 %), TLC (97,2 %), TLCO (77,9 %); die RV war in diesem Kollektiv mit 100,5 % unauffällig. Bei Vorliegen von Pleuraplaques plus zusätzlichen Befunden waren FEV1, FVC, TLC und TLCO signifikant vermindert.

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Pleuraplaques haben keinen signifikanten Effekt auf die Lungenfunktion.

Bewertung: Es handelt sich um eine Re-Analyse der Daten von Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [Response to Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015), Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2015 [HRCT/CT and associated spirometric effects of low Libby amphibole asbestos exposure] im Auftrag des die Asbestindustrie vertretenden Chemieunternehmens W. R. Grace &Co., das die Studie auch finanzierte; alle Autoren sind Mitarbeiter von Gradient Consulting. In ihrem Leserbrief führen die Autoren der initialen Studie, Lockey et al. Lockey, Dunning, Hilbert, Borton, Levin, Rice, McKay, Shipley, Meyer, Perme and LeMasters, 2017 [Comment on "pleural plaques and lung function in the Marysville worker cohort: a re-analysis" by Zu et al. (2016)], an, dass die Re-Analyse von Zu et al. nach Verschiebungen einiger Personen zwischen den Kategorien, Ausschluss einiger Personen und Hinzufügung einer fragwürdigen Variablen im statistischen Modell (Einbeziehung der kumulativen Faserdosis, womit sich eine Abschwächung der Lungenfunktionseffekte ergibt)erfolgte, ohne dass hierfür eine Begründung geliefert wurde. Der Zunahme der pleuralen Veränderungen über die Zeit sei der Verlust der Lungenfunktion von -2 % in 1980 auf -28,7 % in 2004 zuzuordnen. In diesem Leserbrief von Lockey et al. wird außerdem verwiesen auf die in Abhängigkeit von der Expositionskategorie zunehmende Lungenfunktionseinschränkung (OR 5,0; 6,8; 10,4; 9,9) und die Subanalyse der 1972 oder später angeheuerten Arbeitnehmer (Anstieg der OR von 4,1 auf 4,4 und 10,2). Die signifikante Abnahme der FEV1 in Höhe von -6,1 % und die ebenfalls signifikanten Verminderungen von Residualvolumen und Totalkapazität waren mit einer umschriebenen Pleuraverdickung assoziiert. Die Veränderungen seien von klinischer Relevanz, insbesondere wenn sie mit anderen potenziellen respiratorischen Comorbidität vergesellschaftet sind.

Lopatin, Tsay, Addrizzo-Harris, Munger, Pass and Rom, 2016 [Erratum to "reduced lung function in smokers in a lung cancer screening cohort with asbestos exposure and pleural plaques", Lopatin, Tsay, Addrizzo-Harris, Munger, Pass and Rom, 2016 [Reduced lung function in smokers in a lung cancer screening cohort with asbestos exposure and pleural plaques]

Branche: keine bestimmte (Schiffbau, Beschäftigte in der Boiler-Wartung, Elektriker, Bauarbeiter); Rekrutierung der Probanden aus einer Screening Kohorte mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko (Alter über 50 Jahren, mindestens 20 Packyears, mittels Fragebogen ermittelte Asbestexposition); Rekrutierung durch Anschreiben an Ärzte, medizinische Einrichtungen und Gewerkschaften, Anzeigen und Flyers

Anzahl Probanden: 358, außerdem 1038 nichtexponierte Kontrollen

Kollektiv aus Zeitraum: seit 1970

Studiendesign: Querschnitt Studie; Rekrutierung von Probanden in anderen Einrichtungen

Röntgenmethode: LDCT im Rahmen des Lungenkrebs-Screenings

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC

Referenzwerte Lufu: NHANES (Hankinson et al.)

Ergebnis: Die Querschnittsstudie umfasst 359 asbestexponierte Personen mit einem Zigarettenkonsum von mindestens 20 Packyears. Diese wiesen im Vergleich zu einem nicht asbestexponierten Kollektiv signifikant verminderte Werte der FVC und FEV1 auf. Dagegen fanden sich keine Abweichungen der FEV1/FVC. Eine Asbestexposition von mindestens 20 Jahren war mit einer signifikant stärkeren FVC-Einschränkung verbunden als eine kürzere Expositionszeit.

In diesem asbestexponierten Kollektiv mit > 20 Packungsjahren war bei Vorliegen von isolierten Pleuraplaques die FVC (69,4%) signifikant niedriger ($p < 0,01$) als bei den Asbestexponierten mit unauffälligem CT-Befund (keine Plaques, kein Emphysem; Abb. 4). (Anmerkung: Laut Korrektur im publizierten Erratum war bei Pleuraplaques die FEV1 im Vergleich zum Kollektiv mit unauffälligen CT-Befund nicht signifikant vermindert). In der Gruppe mit normalem LDCT-Befund fanden sich auf ca. 75 % bzw. ca. 62% der Referenzwerte verminderte mittlere FVC- bzw. FEV1-Werte (Fig. 1).

Der Autor und Klinikleiter W. Rom bestätigte auf email-Anfrage am 24.4.20, dass in dem Kollektiv mit dem verwendeten LDCT-Verfahren nur isolierte Pleuraplaques und keine weiteren pleuralen und keine Asbestose-assoziierten Veränderungen festgestellt wurden.

Berufliche Confounder beschrieben: ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

die Asbestexposition geht in der Kohorte mit starken Rauchern mit einer signifikanten restriktiven Funktionseinschränkung, die bei längerer Exposition zunimmt, einher. Es zeigt sich eine signifikante Verminderung der FVC bei Pleuraplaques mit stärkerer Ausprägung bei mindestens 20-jähriger Exposition

Bewertung: Signifikante restriktive Veränderung bei Pleuraplaques, geringer auch im asbestexponierten Kollektiv mit unauffälligem HRCT-Befund. Selektionbias möglich. Reduzierte Sensitivität des verwendeten LDCT-Verfahrens (Lungenkrebs-Screening-Programm)

Park, Yates and Wilson, 2015 [Lung function profiles among individuals with nonmalignant asbestos-related disorders]

Branche: nicht angegeben

Anzahl Probanden: 577 männliche Asbestexponierte, davon 248 radiologisch unauffällig, 26 Asbestose, 129 diffuse Pleuraverdickung, 14 Asbestose plus diffuse Pleuraverdickung, 160 nur Pleuraplaques

Kollektiv aus Zeitraum: n.a., vor 2015

Studiendesign: Querschnittsuntersuchung

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax und/oder CT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Diffusionskapazität

Referenzwerte Lufu: Cotes et al. 1993

Ergebnis: In folgender Häufigkeit waren die Lungenfunktionswerte im Gesamtkollektiv vermindert (MW): TLCO 43,8 % (MW 87,6 %), TLCO/VA 13,2 % (MW 101,9 %), FVC 24,2 % (MW 98,8 %), FEV1 38,6 % (MW 90,4 %), FEV1/FVC 37,7 % (MW 70,8 %) Table 3). Werte der gesunden Exponierten: FVC 98,8 %, FEV1 90,4 %, FEV1/FVC 98,8 %, DLCO 87,6%, KCO 101,9 %, PEF 98,2 %. Im Vergleich zu gesunden Asbestexponierten ergaben sich bei durchwegs reduzierten Mittelwerten signifikante Verminderungen von FEV1, FVC, FEV1/FVC, TLCO, PEF bei diffuser Pleuraverdickung und Asbestose. Bei Pleuraplaques zeigten sich etwas geringere nicht signifikante Veränderungen. Die TLCO/VA war demgegenüber nicht eingeschränkt. Nach Adjustierung für Alter, Packyears und BMI bestätigten sich vorgenannte Befunde.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: in Abhängigkeit vom Ausmaß der Röntgenveränderung zeigen ehemals Asbestexponierte eingeschränkte Lungenfunktionswerte

Bewertung: brauchbare Studie, die bei Pleuraplaques, Asbestose und vor allem diffuse Pleuraverdickung gehen mit restriktiven und auch obstruktiven Einschränkungen einher. Gesunde Asbestexponierte zeigen ebenfalls leichte Abweichungen von FEV1 und TLCO. Der Asbesteinfluss auf die Lungenfunktion wird in der statistischen Auswertung durch in Bezug auf die gesunde exponierte Gruppe, die bereits größtenteils verminderte Lungenfunktionswerte aufweist, unterschätzt.

Schikowsky, Felten, Eisenhawer, Das and Kraus, 2017 [Lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal Computed Tomography scan]

Branche: Kraftwerks-Mitarbeiter

Anzahl Probanden: 207 Asbestexponierte mit normalem MDCT -Befund; -mittlere Expositionsdauer 21,4 Jahre, mittlere Faserjahre Dosis 49 (0,1-844,9)

Kollektiv aus Zeitraum: 1990er Jahre - 2016

Studiendesign: nachgehende Vorsorgeuntersuchung

Röntgenmethode: MDCT

Lungenfunktionsmethode: Bodyplethysmografie, FVC, FEV1, TLCO/VA

Referenzwerte Lufu: Spirometrie nach GLI 2012, TLCO nach ECSC/Cotes et al 1993.

Ergebnis: Die TLCO/VA-Verminderung war signifikant assoziiert mit Interimszeit, ansonsten fanden sich keine signifikante Einschränkung der Lungenfunktionsparameter unter den im Mittel hoch belasteten Beschäftigten ohne asbestbedingte Lungen- und Pleuraveränderungen

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt:

Schlussfolgerungen der Autoren: Bis auf TLCO/VA bei Interimszeit zeigen sich keine signifikante funktionelle Einschränkung der Asbestexponierten mit normalem MDCT-Befund; auch keine Assoziation der TLCO/VA mit der kumulativen Asbestdosis und Expositionsdauer.

Bewertung: gute Untersuchungstechniken. Einschränkend ist die Selektion (healthy worker Effekt; nachgehende Untersuchung). Die Studie wurde von der zuständigen Unfallversicherung (BGETEM) und dem Beschäftigungsunternehmen (RWI) gesponsert.

Leserbrief: Wie Baur et al. Baur, Terracini, Belpoggi, Budnik, Soskolne and Woitowitz, 2018 [Letter to the Editor: Commentary to the article lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal computed

tomography scan, by Schikowsky, Felten et al. 2017] betonen, lag eine erhebliche Heterogenität der Belastungshöhe und der -Dauer vor. Außerdem gab es eine, wenn auch nicht signifikante Assoziation $R=(0,09)$ zwischen der kumulativen Exposition und R_{tot} ; die Statistikgrenzen und außerberufliche Faktoren (BMI, genetische Einflüsse) seien überbetont; s. ähnliche Darstellung bei Clark et al. 2015 und Tao et. 2015), ferner habe keine Auseinandersetzung mit in der Literatur mitgeteilten abweichenden Ergebnissen stattgefunden. In ihrer Antwort gehen die Autoren Schikowsky, Felten, Eisenhawer, Das and Kraus, 2018 [Response to Baur et al. (2017)] auf die Kritikpunkte ein und sehen vor allem in der höheren Empfindlichkeit des CT die Ursache dafür, dass in der Literatur teilweise wiedergegebene Assoziationen zwischen konventionellem Röntgenbefund und Lungenfunktionseinschränkung in CT-basierten Studien nicht bestätigt werden konnten. Dabei wurden allerdings die Befunde von Lopatin et al. Lopatin, Tsay, Addrizzo-Harris, Munger, Pass and Rom, 2016 [Erratum to "reduced lung function in smokers in a lung cancer screening cohort with asbestos exposure and pleural plaques", Lopatin, Tsay, Addrizzo-Harris, Munger, Pass and Rom, 2016 [Reduced lung function in smokers in a lung cancer screening cohort with asbestos exposure and pleural plaques], die ebenfalls mittels CT untersuchten und in Bezug auf das Referenzkollektiv nicht statistisch berechnete Einschränkungen von FVC (ca. 22%) und FEV1 (ca. 34%; Abb. 4) feststellten, ebenso wie die in der Metaanalyse von Wilken et al. 2012 auch im HRCT-Kollektiv mit fehlenden Pleura- und Lungenveränderungen knapp unterhalb des Signifikanzniveaus gelegenen Verminderungen von FVC, FEV1 und FEV1/FVC nicht umfassend dargestellt und gewürdigt. Im Einzelnen s. [unter Wilken et al.2011](#)

Yang, Yan, Xue, Du and Ye, 2018 [Association between increased small airway obstruction and asbestos exposure in patients with asbestosis]

Branche: verschiedene, vorwiegend Textilbranche, daneben Isolierer und Beschäftigte in der Boiler-Wartung

Anzahl Probanden: 281 mit neu diagnostizierter Asbestose , davon 169 Frauen

Kollektiv aus Zeitraum: 2007 2015

Studiendesign: beim Department Occ Medicine and Toxicology in Peking erfasste Patienten mit Asbestose

Röntgenmethode: HRCT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie/Plethysmography, Forcierte Oszillationstechnik,

Referenzwerte Lufu: für TLCO von Cotes et al 1993, ansonsten unklar

Ergebnis: FVC, FEV1, TLC, TLCO, Fluss-Volumen-Werte und R5-R20 nahmen mit zunehmendem Asbestose-Grad signifikant ab (Tables 2-4); die TLCO-Abnahme ging den Volumen-Veränderungen voraus. In allen Asbestosestadien waren FEV1, FVC PEF, FEF₇₅, FEF₅₀, Impedanzwerte (R_{35} , R_{5-20} , X_5 , F_{res}) signifikant im Sinne einer milden Obstruktion verändert, ohne dass das Ausmaß einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung erreicht wurde (Tabellen 2-4). Die Expositionszeit war signifikant negativ assoziiert mit FEV1/FVC, FEF₅₀, FEF₇₅.

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Small Airways-Defekt der Asbestose- Patienten, dieser ist signifikant mit der Asbest-Exposition assoziiert.

Bewertung: Asbestose-Patienten weisen restriktive Einschränkungen und einen leichtgradigen (obstruktiven) Small Airways-Defekt auf. Auch Rauchen war signifikant mit verminderten Obstruktionsparameter (FEV1/FVC, R_{5-20}) assoziiert.

Spyratos, Chloros, Haidich, Dagdilelis, Markou and Sichletidis, 2012 [Chest imaging and lung function impairment after long-term occupational exposure to low concentrations of chrysotile]

Branche: Asbestzementindustrie (Verwendung von relativ reinem Chrysotil, 0,5-3 % Amphibol-Anteil)

Anzahl Probanden: 266 mit HRCT und Spirometrie und mindestens 5 Jahre beruflicher Exposition (aus Gesamtkollektiv von 317)

Kollektiv aus Zeitraum: exponiert 1968-2004; Untersuchung vor 2012

Studiendesign: Querschnitt

Röntgenmethode: HRCT, Röntgenthorax

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Diffusionskapazität

Referenzwerte Lufu: EGKS 1983

Ergebnis: Parenchymale Veränderungen und viszerale Pleuraveränderungen gingen mit niedrigeren Werten der FVC, Totalkapazität und Diffusionskapazität einher (15-20 % bzw. ca. 15 %). Bei Pleuraplaques (Gruppe D) betragen die FVC 94,3 %, die FEV1 92,6 %, die Totalkapazität 90,1 % der Referenzwerte, die TLCO 100,5 % (Tabelle 4) (keine statistische Angabe in Bezug auf die Referenzwerte). Das HRCT erwies sich als wesentlich sensitiver als die Röntgenthoraxaufnahme

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Das HRCT ist sensitiver als die konventionelle Röntgenthoraxaufnahme. Asbestose und viszerale Pleuraveränderungen gehen mit restriktiver Einschränkung einher.

Bewertung: Laut Methodik-Beschreibung hatte die Gruppe C diffuse pleurale Verdickungen und/oder parenchymale Bänder und/oder Rundatelektasen; die Gruppe D nur pleurale Plaques. Unzureichende Methodenbeschreibung (zum Beispiel bleibt offen, in wieviel Ebenen der Röntgenthorax erfolgte. Verwendung nicht zeitgemäßer Referenzwerte, dadurch Unterschätzung der asbestbedingten spirometrischen Veränderungen, wahrscheinlich zusätzlich infolge der anzunehmenden Healthy worker-Effekte.

Nogueira, Napolis, Bagatin, Terra-Filho, Muller, Silva, Rodrigues, Neder and Nery, 2011 [Lung diffusing capacity relates better to short-term progression on HRCT abnormalities than spirometry in mild asbestosis]

Branche: Asbestzementindustrie (46), Chrysotil-Bergbau (17)

Anzahl Probanden: 63

Kollektiv aus Zeitraum: n.a. vor 2011

Studiendesign: Längsschnitt über 3-9 Jahre von Patienten mit Atemnot, funktionellen oder radiologischen diagnostischen Untersuchungen bzw. von Teilnehmern einer früherer Studie von Bagatin et al. 2005

Röntgenmethode: HRCT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Diffusionskapazität

Referenzwerte Lufu: Pereira et al 1992 (Spirometrie), Neder et al. 1999 (Diffusionskapazität, TLC, RV)

Ergebnis: in der Initialuntersuchung zeigten die Patienten mit mittelgradiger Asbestose im Mittel keine pathologischen Lungenfunktionswerte, jedoch nahm die Häufigkeit pathologischer Diffusionswerte im Verlauf signifikant zu, in 36,5 % war im HRCT eine Progredienz festzustellen. Im Verlauf fiel v.a. die Diffusionskapazität. Dabei ergab sich in den Fällen mit Progredienz eine signifikant höhere Abnahme der Diffusionskapazität im Vergleich zu der Gruppe ohne Progredienz. FVC und FEV1 zeigten im Verlauf in der Gesamtgruppe eine signifikante Abnahme, jedoch war keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen mit bzw. ohne Progression festzustellen (Table II).

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: die Diffusionskapazität erwies sich als ein sensitiveres Verfahren zur Erfassung funktioneller Veränderungen bei einer Progression der Asbestose.

Bewertung: Von Bedeutung in dem allerdings erheblich selektierten Kollektiv ist die im Vergleich zur Spirometrie deutlich höhere Sensitivität der Diffusionskapazität bei Vorliegen einer Asbestose. Verwendung nicht zeitgemäßer Lungenfunktionsreferenzwerte. Die Veränderungen im zeitlichen Verlauf beziehen sich auf internen Vergleich der Gruppen.

Schneider, Arhelger, Raab and Hering, 2012 [The validity of static lung compliance in asbestos-induced diseases]

Branche: verschiedene

Anzahl Probanden: 154

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2012

Studiendesign: konsekutiv erfasste männliche Reha-Patienten mit BK Nummer 4103

Röntgenmethode: CT

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Bodyplethysmografie

Referenzwerte Lufu: Brändli et al. 2000, Cotes et al. 1993, Kuster et al. 2008 MacIntyre 2005, van der Lee et al. 2007, Quanjer et al. 1993

Ergebnis: im Vergleich zu der Gruppe mit parietalen Pleuraplaques (n= 63) wiesen Patienten mit Asbestose plus viszerale Pleuraplaques (n =39) signifikant verminderte Werte der statischen Compliance, Diffusionskapazität und Vitalkapazität auf. Die viszerale Pleuraverdickung war mit signifikant verminderter FEV1, MEF 50 und FEV1/FVC verbunden; sie zeigte auch den ausgeprägtesten Einfluss auf die verminderte statische Compliance (p = 0,017)

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt:

Schlussfolgerungen der Autoren: bei parietalen Pleuraplaques war im Gegensatz zu viszerale keine Einschränkung der statischen Compliance festzustellen.

Bewertung: die einzige Studie, in der die statische Compliance bei verschiedenen Asbestbedingten Pleura- und Lungenveränderungen untersucht wurde. Von Bedeutung ist insbesondere, dass die viszerale Pleuraverdickung Compliance-Einschränkungen aufweist, außerdem signifikante Obstruktionsparameter. Durch interne Vergleiche reduzierte Empfindlichkeit.

Hauser-Heidt, Schneider, Hackstein, Litzelbauer, Rau and Woitowitz., 2002 [Rundherdatelektasen als Pseudotumoren der Lungen: eine neue MdE-relevante Folge arbeitsbedingter Asbestfaserstaubeinwirkung]

Branche: Verschiedene

Anzahl Probanden: 10 männliche Gutachtenpatienten

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2002

Studiendesign: In einem großen begutachteten Asbest-Kollektiv wurden 10 männliche Patienten mit im CT gesicherten Rundatelektasen ohne Asbestose identifiziert.

Röntgenmethode: CT plus Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Lungenfunktionsmethode: Ergospirometrie, Spirometrie, Bodyplethysmografie

Referenzwerte: nicht angegeben

Ergebnis: in nur 2 der 10 Fälle war auch in der konventionellen Röntgen-Thoraxaufnahme die Rundatelektase zu diagnostizieren. Viermal fand sich eine mäßige Verminderung der Vitalkapazität, zweimal ein erhöhter Atemwegswiderstand, sechsmal in Ruhe ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck, zweimal unter Belastung ein inadeguater Anstieg, viermal bereits unter geringer Belastung ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und einmal eine Diffusionsstörung. Die spiroergometrischen Leistungswerte waren vermindert.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Aufgrund der objektivierten MdE-relevanten Leistungseinschränkung sollten bei V.a. Rundatelektase ein HRCT und eine umfassende Lungenfunktionsuntersuchung mit Belastung durchgeführt werden.

Bewertung: Gute Untersuchung eines umschriebenen Kollektivs mit spezieller pleuropulmonaler Rundherdmanifestation; Im Vordergrund stehen die verminderte Belastbarkeit mit Gasaustauschstörung bei ansonsten heterogenen funktionellen Veränderungen. Den Schlussfolgerungen der Autoren ist uneingeschränkt zu folgen.

Miller, Szeinuk, Noonan, Henschke, Pfau, Black, Yankelevitz, Liang, Liu, Yip, McNew, Linker and Flores, 2018 [Libby Amphibole Disease: Pulmonary Function and CT Abnormalities in Vermiculite Miners]

Branche: Libby-Vermiculit-Bergleute

Anzahl Probanden: 256 mit ausgefülltem Anamnesefragebogen, mindestens 6-monatiger Beschäftigung und CT-Befund; in 241 dieser Fälle lagen Lungenfunktionswerte vor

Kollektiv aus Zeitraum: ab 2001

Studiendesign: Querschnittsuntersuchung

Röntgenmethode: CT (beurteilt nach ICO-ERD); dabei Differenzierung parenchymaler Veränderungen (Asbestose), zirkumskripte (Plaques und diffuse pleurale Verdickungen) und lamelläre Pleuraverdickung

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Bodyplethsmografie

Referenzwerte Lufu: Hankinson et al. 1999, (Spirometrie), Crapo, Morris and Gardner, 1982 [Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity, and pulmonary capillary blood volume] (stat. Lungenvolumina), Miller et al 1983 (TLCO)

Ergebnis: 87 % (223) der Bergleute zeigten im CT pleurale Verdickungen (in 13,7% nur zirkumskripte, in 20,3% nur lamelläre), 19 % (49) parenchymale Veränderungen, 0,4 % (1 Fall) ausschließlich ein Emphysem. Nur in 11,7 % (30) ergab sich ein normaler CT-Befund. In 5,9 % (15) war das Emphysem mit pleuralen Verdickungen und irregulären Verschattungen verbunden, in 16,1 % (41) mit pleuralen Verdickungen ohne irreguläre Verschattungen. Im Vergleich mit der Gruppe mit normalem CT-Befund ergaben sich bei Vorliegen von lamellären pleuralen Verdickungen in Verbindung mit parenchymalen Veränderungen für alle Lungenfunktionsparameter signifikant niedrigere Werte (bei Adjustierung für Rauchen und Latenzzeit). Dies galt auch (Ausnahmen TLC und RV) bei Vorliegen eines Emphysems mit pleuralen und/oder irreguläre Verschattungen) (Tabelle 4). FEV1 und FVC waren bei Vorliegen lamellärer Pleuraveränderungen signifikant niedriger als bei Fehlen von pleuralen Verdickungen (dies war nicht der Fall bei zirkumskripten Pleuraveränderungen). Irreguläre Verschattungen gingen mit signifikanten Verminderungen von FEV1, FVC und TLCO einher (Tab. 5), das Emphysem mit signifikanten Verminderungen von FEV1 und TLCO. Die Gruppe mit unauffälligem CT-Befund zeigte in Bezug auf die Referenzwerte geringe, nicht signifikante Normwert Abweichungen in der Lungenfunktion (FEV1 95,7 %, FVC 93,5 %, TLC 97,2 %, RV 110 %, TLCO 95,7 %); bei Vorliegen zirkumskripten oder lamellärer Pleuraveränderungen waren FEV1 und FVC ca. 10 % vermindert (n. s.), bei zirkumskripten Pleuraveränderungen plus irregulären Verschattungen waren FEV1 und FVC ca. 17 % vermindert (n.s.), bei lamellären Pleuraveränderungen plus irregulären Verschattungen lagen signifikante Einschränkungen von FEV1, FVC, TLCO vor (Tab. 4).

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: sowohl die Diffusionskapazität als auch die forcierte Vitalkapazität sind bei Vorliegen interstitieller Veränderungen (in Abhängigkeit von deren Ausmaß) und bei pleuralen Fibrosierungen signifikant beeinträchtigt. Im konventionellen Röntgenbild nicht sichtbare interstitielle Lungenveränderungen in

Verbindung mit Pleuraverdickungen könnten einen Teil der funktionellen Einschränkungen bei Letzteren erklären.

Bewertung: Umfangreiche gute Querschnittstudie auf CT-Basis. Ein Emphysem, das auch durch Asbest (mit-) bedingt sein kann, war meist mit pleuralen und/oder parenchymalen Veränderungen verbunden und wurde extrem selten isoliert beobachtet.

c) Originalarbeiten auf Basis von konventioneller Röntgenthorax-Untersuchung

Peric, Arar, Barisic, Goic-Barisic, Pavlov and Tocilj, 2007 [Dynamics of the lung function in asbestos pleural disease]: Branche: 83 % Arbeiter aus Fabriken für Asbestzement bzw. Asbestprodukte, 17 % Werftarbeiter, 243 Männer, 76 Frauen.

Anzahl Probanden: 318.

Kollektiv aus welchem Zeitraum: n.a. vor 2007t.

Studiendesign: Querschnittstudien.

Röntgenologische Methode: Röntgenthorax, ILO-Klassifikation analysiert unabhängig von 2 Radiologen, Untersuchungen in 4 Ebenen.

Lungenfunktionsmethoden: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEV_{75-75%}, 3 Messungen, die höchste Messung wurde gewertet, wenn keine Differenz größer 5 % vorlag.

Referenzwerte Lufu: Cristaudo 2006, Mustajbegovic 2003, Gibson 1993, Wagner 1998, Wang 1997 Cristaudo, Foddis, Buselli, Gattini, Di Palma and Guglielmi, 2006 [Medical surveillance of workers previously exposed to asbestos, Gibson, 1993 [Standardised lung function testing, Mustajbegovic, Kern, Schachter, Zuskin, Pavicic and Teufel, 2003 [Ventilatory functions in Croatian population in comparison with European reference values, Wagner, Yano, Nonaka, Wang and Wang, 1998 [Respiratory function of non-smoking female asbestos workers without radiographic signs of asbestosis, Wang, Yano, Nonaka, Wang and Wang, 1997 [Respiratory impairments due to dust exposure: a comparative study among workers exposed to silica, asbestos, and coalmine dust].

Ergebnis: FVC, FEV₁ und FEV_{25-75%} fallen in diesem Kollektiv mit Pleuraveränderungen nach 25-jähriger Asbestexposition signifikant ab (verstärkt bei Rauchern), dabei war ein signifikanter Trend in Bezug auf die Expositionsdauer festzustellen. Innerhalb der ersten 15 Jahre blieben die Werte für die Vitalkapazität auf Gruppenbasis noch innerhalb der 80 % der Normalwerte.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein (1 x Ja?, deskriptiv).

Schlussfolgerung der Autoren: Ein Abfall der Vitalkapazität auf unter 80 % des Sollwertes konnte nur nach 20-jähriger Exposition gegenüber Asbeststaub erwartet werden. Dieser Abfall ist ausgeprägter bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Das Rauchen trägt zum Abfall der Vitalkapazität der Lunge signifikanter bei als eine „pleurale Asbestose“. Um den Effekt einer beruflichen Asbestexposition besser bewerten zu können, ist es notwendig, die Lungenfunktionsdaten nicht nur auf Gruppenbasis, sondern individuell zu betrachten.

Bewertung Reviewer: Hoher Frauenanteil 23,7 %, die Raucher/Nichtraucher-Einteilung entspricht nicht den Kriterien des US-Center for disease (Shopland 1996), heterogene Expositionsbedingungen, keine Trennung zwischen Patienten mit Asbestosen und/oder nur pleuralen Veränderungen bezüglich der Lungenfunktion. Keine Differenzierung nach Art und Ausmaß der Pleuraveränderungen.

Bewertung der Lufu-Gruppe: Unklare Exposition, auch Schweißrauche und unklare radiologische Diagnostik.

Wang, Yano, Wang, Wang and Christiani, 2006 [Adverse effects of asbestos exposure and smoking on lung function]:

Branche: Asbestherstellende Fabrik in China.

Anzahl Probanden: 466 Arbeiter, 282 Arbeiter ohne Exposition gegenüber Industriestäuben.

Kollektiv aus welchem Zeitraum: seit den 50er Jahren.

Studiendesign: Querschnittsstudie.

Röntgenmethode: Röntgenthorax pa, Beurteilung nach chinesischen Kriterien

Die Pneumokoniosen werden in 4 Klassen eingeteilt:

Klasse		ILO-Zuordnung
0	„none“	0/-, 0/0, 0/1, 1/0
I	„mild“	1/1, 1/2, 2/2, 2/3
II	„moderate“	3/2, 3/3, 3/+
III	„severe“	PMF, korrespondierend mit A, B, C

Lungenfunktionsmethoden: FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV_{25-75%}, TLCO

TLCO Referenzwerte Lufu: ich Ferris, 1978 [Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society)]

Ergebnis: Eine Asbestexposition war signifikant assoziiert mit verminderter FVC und TLCO, eine Asbestose war stark assoziiert mit verminderter FVC. Die Menge des Tabakrauchkonsums war am stärksten mit verminderten FEV1/FVC und FEV_{25-75%} verbunden. Keine Interaktion und kein gemeinsamer Effekt wurde für Asbestexposition und Rauchen beobachtet.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Diese Analyse deutet darauf hin, dass Asbest und Rauchen unabhängige Rollen spielen, wobei Asbest vor allem mit einer restriktiven Einschränkung und Rauchen vor allem mit einer obstruktiven Einschränkung bei Arbeitnehmern, die intensiv gegenüber Asbest exponiert waren, einherging.

Bewertung Reviewer: Nur Röntgenthorax, kein CT, ILO-Kriterien aus China unklar, Referenzwerte der Lungenfunktion unklar, interessanter Beitrag, um raucherassoziierte Effekte von asbestbedingten Beeinträchtigungen besser abgrenzen zu können.

Beurteilung Lufu-Gruppe: Fragwürdiges Ergebnis, berufliche Confounder unklar, Lungenfunktionsmethoden unklar, insgesamt mäßige Qualität.

Alfonso, Fritschi, de Klerk, Olsen, Sleith and Musk, 2005 [Effects of asbestos and smoking on gas diffusion in people exposed to crocidolite]:

Branche: Arbeitnehmer und Anwohner der Asbestminen von Wittenoom, Westaustralien.

Anzahl Probanden: 934.

Kollektiv aus welchem Zeitraum: 1992 bis 2002.

Studiendesign: Kohortenstudie.

Röntgenologische Methode: CXR, ILO-1980, von 3 Readern Mediane berücksichtigt, bei 2 Readern wurde das niedrigere Ergebnis berücksichtigt.

Lungenfunktionsmethoden: TLCO

Referenzwerte: American Thoracic Society, 1987 [Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society]

Ergebnis: Eine Asbestose zu Beginn der Studie und eine Asbestexposition in jüngerem Alter waren signifikant mit niedrigeren TLCO-Werten assoziiert. (Table 3). Verglichen mit Nierauchern hatten aktuelle Raucher und Exraucher niedrigere TLCO-Werte am Ausgangspunkt, Rauchen beeinflusste die Veränderung von TLCO in dieser Population nicht.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Ergebnisse bestätigen einen kontinuierlichen negativen Effekt von Krokidolith auf die TLCO, besonders bei Personen mit Asbestose.

Bewertung Reviewer: Kollektiv besteht aus Arbeitern und Anwohner, hier sind Confounder außerberuflich und beruflich zu unterstellen, die nicht berücksichtigt wurden. Asbestosediagnose nur mit Röntgenthorax, dabei kann ein Emphysem, das auch asbestbedingt sein kann, nicht ausgeschlossen werden Subgruppen auf der Basis des radiologischen Befundes wurden nicht beschrieben.

Schlussfolgerungen Lungenfunktionsgruppe: Asbestose wirkt sich auf Diffusionskapazität aus.

Alfonso, Fritschi, de Klerk, Olsen, Sleith and Musk, 2004 [Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung function in a crocidolite exposed cohort in Western Australia]:

Identisches Kollektiv wie Alfonso et al. 2015.

Lungenfunktionsmethoden: FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV_{25-75%}

Referenzwerte: ATS 1987 American Thoracic Society Committee, 1987 [Proficiency standards for pulmonary function laboratories. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society]

Ergebnis: Kumulative Asbestexposition und das Vorhandensein einer Asbestose im konventionellen Röntgenthoraxbild waren mit signifikant niedrigeren FEV1- und FVC-Werten und einem signifikant stärkeren Abfall dieser Parameter während der Beobachtungszeit assoziiert. Personen, die im jüngeren Alter asbestexponiert waren, hatten signifikant niedrigere FEV1- und FVC-Werte. Aktuelle Raucher hatten signifikant niedrigere Werte und einen stärkeren Abfall der Lungenfunktion als Nieraucher. Keine signifikanten Interaktionen wurden beobachtet zwischen Krokidolith-Exposition und Rauchgewohnheiten auf die Werte und Veränderungen der Lungenfunktion.

Berufliche Confounder beschrieben: Ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Schlussfolgerung der Autoren: Der negative Effekt der Krokidolith-Exposition auf die Lungenfunktion bleibt in dieser Population bestehen, obwohl die Asbestexposition vor mehr als 30 Jahren stoppte. Keine signifikante Interaktion wurde zwischen Asbest und Rauchgewohnheiten in dieser Population gefunden, weder im Quer- noch im Längsschnitt.

Bewertung Reviewer: Bei dieser Kohorte wird eine exklusive Krokidolith-Exposition angegeben, was bei der Bewertung und Vergleich mit anderen Studien zu berücksichtigen ist; größtenteils Umweltexposition.

Schlussfolgerungen Lungenfunktionsgruppe: Asbestose wirkt sich auf FEV 1 und FVC aus. Keine Berücksichtigung von pleuralen Veränderungen. Nicht zeitgemäße Referenzwerte der Lufu.

Bagatin, Nader, Nery, Terra-Filho, Kavakama, Castelo, Capelozzi, Sette, Kitamura, Favero, Moreira-Filho, Tavares, Peres and Becklake, 2005 [Non-malignant consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills]:

Branche: Asbestminen und -mühlen, Chrysotil.

Anzahl Probanden: 3634.

Kollektiv aus welchem Zeitraum: Gruppe 1 1940-1966, Gruppe 2 1967-1976, Gruppe 3 1977-1996.

Studiendesign: Querschnitt.

Röntgenmethode: pa-CXR, ILO-1980, 2 B-Reader, 1 A-Reader, geblindet für die Expositionsgruppe, bei Nichtübereinstimmung Konsensus.

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV_{25-75%}

Referenzwerte: Pereira 1992 Pereira, Barreto, Simões and al., 1992 [Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta].

Ergebnis: Alter, Atemnot, früheres und aktuelles Rauchen, pleurale und parenchymale Veränderungen(unabhängig vom Rauchen) waren mit obstruktiven Einschränkungen der Lungenfunktion assoziiert, Rauchen auch mit restriktiven. Signifikant niedrigere FVC- und FEF25-75-Werte wurden in den Gruppe 1 (1940-1966) im Vergleich zu später (niedriger) exponierten Gruppen gefunden. Die kumulative Exposition und die Latenzzeit zeigten signifikant negative Effekte auf die FVC, ähnlich auch auf FEV1, FEV1/FVC und FEF 25-75. Bei Vorliegen parenchymaler plus pleuraler Veränderungen (letztere wurden nicht weiter differenziert) fand sich eine signifikante obstruktive Einschränkung, die auch signifikant ausgeprägter war als bei ausschließlich pleuralen Veränderungen. Bei ausschließlich pleuralen Veränderungen zeigte sich eine signifikante restriktive Einschränkung (Tabelle 5).

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Verbesserung in der Arbeitshygiene reduziert wahrscheinlich das Risiko von nicht-malignen Asbestinhalationsfolgen bei Minen- und Mühlenarbeitern.

Bewertung Reviewer: Die Arbeit zeigt, dass durch eine Verringerung der Exposition die Häufigkeit von asbestassoziierten Lungen- und Pleuraveränderungen sinkt. Die Subkollektive wurden nach Latenzzeit und nicht radiologisch definiert.

Bewertung der Lungenfunktionsgruppe: Die Arbeit wurde mit einer anderen Fragestellung durchgeführt. Kollektivrekutierung umfasst den Zeitraum von 1940-1996, dadurch methodisch sowohl in Bezug auf Röntgen als auch in Bezug auf Lungenfunktion nicht homogen und damit kaum vergleichbar. Verwendung nicht aktueller Lungenfunktionsreferenzwerte. Wahrscheinlich Heathy worker-Effekt. Die Autoren bestätigen, wie sie auch selbst ausführen (S, 387), Ergebnisse früherer Studien, in denen pleurale Veränderungen per se mit respiratorischen Symptomen sowie Lungenfunktionseinschränkungen assoziiert waren.

Tonori, Niitsuya, Sato, Sugiura, Miyake and Aizawa, 2005 [Relationship between chest X-ray findings and pulmonary function tests in dust workers]:

Branche: Staubexponierte Arbeiter, die einen Antrag auf Pneumokonioseüberwachung gestellt haben.

Anzahl Probanden: 20.908

Kollektiv aus welchem Zeitraum: 1994 bis 1995.

Studiendesign: Querschnitt.

Röntgenmethode: CXR, Auswertung nach Pneumokoniosehandbuch.

Lungenfunktionsmethoden: FVC, FEV1, VC.

Referenzwerte: Lungenfunktion Zedda 1973, Lyons 1976 Lyons and Campbell, 1976 [Evolution of disability in coalworkers' pneumoconiosis, Zedda, Aresini, Ghezzi and Sartorelli, 1973 [Lung function in relation to radiographic changes in asbestos workers].

Ergebnis: Die multiple Regressionsanalyse zeigte, dass Quarzstaub und Asbest stark die Vitalkapazität beeinträchtigen.

Berufliche Confounder beschrieben: Ja.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Unklar ob Mischexpositionen Berücksichtigung fanden.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Schlussfolgerungen der Autoren: Einige Fälle zeigten eine Dissoziation zwischen dem Röntgenbefund und dem Lungenfunktionsbefund, der durch bestimmte Arten des Arbeitsumfeldes verursacht schien. Eine

Längsschnittbeobachtung ist erforderlich um eine genaue Assoziation von Lungenfunktionstests mit Röntgenbild zu klären.

Bewertung Reviewer: Diagnosen auf konventionellem Röntgen basiert, Raucherstatus nicht berücksichtigt, Expositionsbedingungen im Detail unklar, Verwendung der ILO-Klassifikation unklar.

Bewertung Lufu-Gruppe: Freiwilligen-Kollektiv Verwendung der ILO-Klassifikation unklar.

Ohar, Sterling, Bleecker and Donohue, 2004 [Changing patterns in asbestos-induced lung disease]:

Branche: 19 % Hilfsarbeiter, 12 % Mechaniker, 10 % Klempner, Kesselmacher/Schweißer 9 %, Blecharbeiter 6 %, Tischler 6 %, andere Gewerke 38 %.

Anzahl Probanden: 3.383.

Kollektiv aus welchem Zeitraum: Selikoff-Daten?

Studiendesign: Querschnittstudie.

Röntgenmethode: CXR, ILO-Klassifikation 1980, befundet von B-Readern.

Methoden Lufu: TLC, RV, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEV_{25-75%}

Referenzwerte Lufu: ATS 1987 American Thoracic Society Committee, 1987 [Proficiency standards for pulmonary function laboratories. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society].

Ergebnis: 19,3 % restriktives Muster, 25,4 % obstruktives Muster, 6 % gemischt obstruktiv/restriktives Muster.

Personen mit hohem ILO-Score waren älter, haben mehr geraucht und eine längere Latenzzeit als Personen mit niedrigem ILO-Score und die Kontrollgruppe. Die Latenzzeit war nicht signifikant assoziiert mit FVC und FEV₁. Ein ILO-Score $\geq 1/1$ war mit erniedrigten FVC-, FEV₁- und FEV₁/FVC-Werten verbunden. Eine Auswertung der Lungenfunktionsdaten in Bezug auf isolierte pleurale Veränderungen erfolgte nicht.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Asbestinduzierte Lungenerkrankungen ist heutzutage charakterisiert durch niedrige ILO-Scores, lange Latenzzeiten, größerer Krankheitsausprägung bei Rauchern und einem normalen oder obstruktiven Muster der Lungenfunktionseinschränkung. Die spirometrische Auswertung ohne Volumenmessungen verursachte eine Missklassifikation die in einer Überschätzung der restriktiven Muster in der Lungenfunktion resultierte.

Bewertung Reviewer: Nur CXR, Leserbriefe kritisierten methodische Unzulänglichkeiten (Smith CHEST 2004, DeVuyst, CHEST 2004).

Bewertung der Lufu-Gruppe: Mischexposition, Obstruktion häufigster Befund, berufliche Confounder nicht erwähnt, Kausale Zuordnung zu Asbest aufgrund der Mischexposition schwierig.

Paris, Benichou, Raffaelli, Genevois, Fournier, Menard, Broessel, Ameille, Brochard, Gillon, Gislard and Letourneux, 2004 [Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos]:

Branche: Pensionierte oder früh berentete ehemalige asbestexponierte Werft-, Asbesttextil- oder Asbestmühlenarbeiter.

Anzahl Probanden: 706.

Kollektiv aus Zeitraum: 1991 bis 1999.

Studiendesign: Querschnitt.

Röntgenmethode: CXR, ILO-1980, 3 erfahrene Reader, geblindet für klinische funktionelle und berufliche Informationen, sequentielles HRCT semi-quantitativ.

Lufumethoden: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEV_{25-75%}, TLC, TLCO.

Referenzwerte: Lufu Quanjer 1993, Cotes 1993 Quanjer, Tammeling, Cotes, Pedersen, Peslin and Yernault, 1993 [Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society, Cotes, Chinn, Quanjer, Roca and Yernault, 1993 [Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society]

Ergebnis: 7,2 % hatten eine pulmonale Fibrose, die mit einer Asbestose im HRCT vereinbar ist. In der multivariaten Analyse zeigten lediglich Alter, kumulativer Expositionsindex und das Vorhandensein von kleinen irregulären Schatten im Röntgenbild eine unabhängige Assoziation mit einer Asbestose im HRCT. Die TLC war signifikant mit der im HRCT objektivierte Fibrose assoziiert, nicht jedoch die anderen spirometrischen Befunde.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Schlussfolgerungen der Autoren: Eine interstitielle Lungenfibrose, die im HRCT detektiert wird, ist assoziiert mit der kumulativen Asbestexposition. Eine interstitielle Lungenfibrose kann bei Personen vorliegen, wenn das konventionelle Röntgenbild normal ist (ILO-1980 < 1/1).

Bewertung Reviewer: Frühstadien im HRCT scheinen noch nicht geeignet zu sein, ausgeprägte Lungenfunktionseinschränkungen hervorzurufen.

Bewertung der Lufu-Gruppe: Mischexposition, eher gering ausgeprägte Befunde, großes Kollektiv.

Petrovic, Ostojic, Peric, Mise, Ostojic, Bradaric, Bota, Jankovic and Tocilj, 2004 [Lung function changes in pleural asbestosis]:

Branche: Asbestzementindustrie.

Anzahl Probanden: 120.

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2004

Studiendesign: Querschnitt.

Methode Röntgen: ILO-1980, Auswertung unklar, 1 a und 2 a ausgenommen, keine Aussage zu Parenchym.

Lungenfunktion: VC, FEV1, MEF_{25-75%}, TLCO

Referenzwert Lufu: Cotes, Chinn, Quanjer, Roca and Yernault, 1993 [Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society, CECA and Europeenes, 1972 [Collection d'Hygiene et de Medicine du Travail].

Ergebnis: Die Gruppe mit pleuralen Veränderungen (nicht weiter differenziert) zeigte signifikant niedrigere Werte der FVC und FEV1, nicht jedoch der TLCO und der FEV1/VC. Radiologische Veränderungen an der Pleura nahmen mit zunehmender Expositionsdauer zu, Lungenfunktionsparameter (FVC, FEV1, FEF 75-25) nahmen mit zunehmender Expositionsdauer signifikant ab.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Schlussfolgerungen der Autoren: Es gibt eine signifikante Assoziation zwischen der Dauer der Asbestexposition und dem Vorhandensein von pleuraler Veränderungen sowie eine signifikante Assoziation zwischen der Dauer der Asbestexposition und der Abnahme der Lungenfunktionsparameter.

Bewertung Reviewer: Vergleichsweise kleine Gruppe, NichtRaucher adjustiert.

Bewertung der Lufu-Gruppe: Schlechte Arbeit, keine Aussage zu parenchymalen Veränderungen, daher auch keine Aussage zu pleuralen Veränderungen unabhängig davon möglich, Arbeit qualitativ unzureichend.

Rui, De Zotti, Negro and Bovenzi, 2004 [[A follow-up study of lung function among ex-asbestos workers with and without pleural plaques]]:

Branche: Eingeschlossen wurden 76 Arbeiter der Schiffsindustrie mit überwiegender Beschäftigung an Bord 3 Arbeiter der Schiffsindustrie mit überwiegender Beschäftigung an Land 5 Hafenarbeiter 5 Handwerker(?)/Isolierer im Kesselhaus 14 Mitarbeiter aus dem Metallbereich, die in einem Haus angestellt waren mit einer möglichen Asbestbelastung.

Anzahl Probanden: 103.

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2004

Studiendesign: Querschnittstudie mit Follow-up. Bei Verdacht auf Pleuraplaques wurde ein CT gemacht; wenn eine Lungenfibrose nachgewiesen wurde, wurde der Proband ausgeschlossen.

Röntgenmethode: Thorax pa, bei auffälligem Befund zusätzlich HRCT

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC, TLC.

Referenzwerte Lungenfunktion: Quanjer, 1993 Quanjer, Tammeling, Cotes, Pedersen, Peslin and Yernault, 1993 [Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society].

Ergebnis: Eine arbeitsanamnestisch erfasste frühere Asbestexposition war assoziiert mit einer geringen (6-7%), statistisch signifikanten 10-jährigen Abnahme von VC, FEV1 und TLC. Die multivariate Analyse ergab nach Alters- und Größenadjustierung der spirometrischen Daten bei Vorliegen von Pleuraplaques im Follow-up nach 3,7 + 1,8 Jahren keine signifikante VC-, FEV1- und TLC-Abnahme. Im Vergleich mit dem exponierten Kollektiv ohne Plaques ergaben sich in der initialen Untersuchungen jeweils 5-6 % niedrigere VC-, FEV1- und TLC-Werte (VC und TLC signifikant), im Follow-up fielen VC, FEV1 und TLC im letzteren Kollektiv signifikant niedriger aus.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die Ergebnisse dieses Follow up zeigten, dass Rauchen und frühere Asbestexposition mit einem geringen aber statistisch signifikanten Verlust an Lungenfunktion (FEV1, FVC, TLC) assoziiert ist. Radiologische Befunde von Pleuraplaques waren laut Abstrakt nicht mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion über die Follow up-Periode verbunden.

Bewertung Lufu-Gruppe: Die Exposition gegenüber Asbest ist heterogen. Bei Vorliegen von Pleuraplaques waren FVC, FEV1 und TLC um 5-7 % im Sinne einer restriktiven Einschränkung vermindert. Verwendung von nicht zeitgemäßen Lufu-Referenzwerte, anzunehmende Healthy worker- und Selektions-Effekte. Einschlusskriterien sind nicht gut beschrieben.

Schneider, Arhelger and Funk, 2014 [Spiroergometric parameters at maximal exercise testing assessed functional respiratory impairment in asbestos-induced fibrosis]

Branche: Verschiedene

Anzahl Probanden: 19 Gutachtenpatienten mit anerkannter und entschädigter Asbestose

Kollektiv aus Zeitraum: 5 Jahre vor 2014; konsekutiv erfassten anerkannten und entschädigten Asbestose-Gutachtensfällen

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Bodyplethysmografie, Ergospirometrie

Referenzwerte Lufu: Brändli et al. 2000, Cotes et al. 1993, Kuster et al. 2008 MacIntyre 2005, Quanjer et al. 1993

Ergebnis: VC insp, FEV1, MEF 50, TLC und PaO₂ (Ruhe) waren in diesem Kollektiv mit asbestbedingter Lungenfibrose signifikant vermindert. Es bestand eine signifikante Assoziation zwischen den Asbestosesstadien nach ILO einerseits und der Belastungshöhe pro kg, der Sauerstoffaufnahme pro kg, dem Sauerstoffpuls, dem ventilatorischen Volumen, der CO₂-Abgabe, dem Blut-Laktat bzw. der alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (P_(A-a,O₂)) andererseits.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: zur Erfassung der respiratorischen Limitation von Asbestosepatienten wird eine kardiopulmonale Belastungsuntersuchung mit maximaler Belastung empfohlen.

Bewertung: stark selektiertes Kollektiv; es handelt sich um eine der wenigen publizierten Belastungsuntersuchungen von Asbestosepatienten, wobei in dem Asbestosekollektiv erwartungsgemäß eine restriktive Einschränkung und reduzierte Belastungsparameter gefunden wurden.

Wang, Wang, Qiu, Yu and Yano, 2010 [Longitudinal changes in pulmonary function of asbestos workers]

Branche: Herstellung von Chrysotilasbest-Zementprodukten und Asbest-Textilien

Anzahl Probanden: 234

Kollektiv aus Zeitraum: 1995-2005

Studiendesign: Längsschnittstudie.

Röntgenmethode: Konventionelle Thoraxaufnahme

Lungenfunktionsmethode: TLCO, FVC, FEV1, FEV1/FVC.

Referenzwerte: intraindividuell im Verlauf

Ergebnis: Die Untersuchungen nach fünfjähriger Expositionszeit ergaben eine Abnahme der Diffusionskapazität von etwa 5 % und der FVC sowie FEV1 von jeweils etwa 3 %. Die FVC-Veränderungen waren in dem Teilkollektiv mit Asbestose (66 Fälle) stärker ausgeprägt als in dem Teilkollektiv ohne Asbestose. Die nach zehnjähriger Expositionszeit wiederholte Untersuchung zeigte in etwa dieselben Ergebnisse. Die Asbestdosis wies einen Trend zur TLCO- und FVC-Abnahme auf Tabellen 3, 4). Die Veränderungen persistierten nach Adjustierung für Alter, Körpergröße und Rauchen

Berufliche Confounder beschrieben: ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Substanzieller Abfall von FVC und vor allem TLCO mit Dosis-Wirkungs-Trend, stärkerer Effekt bei Vorliegen einer Asbestose.

Bewertung: gute Längsschnittstudie zum Einfluss der Asbestbelastung auf die Lungenfunktion. Pleuraplques wurden nicht separat betrachtet.

Dement, Welch, Ringen, Bingham and Quinn, 2010 [Airways obstruction among older construction and trade workers at Department of Energy nuclear sites]:

Branche: Freiwillige Arbeitnehmer im Bau- und Handelsbereich des „Department of Energy (Kerntechnische Anlagen)“.

Anzahl Probanden: 7.579.

Kollektiv aus Zeitraum: ?

Studiendesign: Querschnitt.

Röntgenmethode: CXR, ILO-1980 und 2002 (?).

Lungenfunktionsmethode: FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV_{25-75%}

Referenzwerte Lufu: ATS 1995 und 2005 American Thoracic Society, 1995 [Standardization of spirometry, 1994 update, American Thoracic Society, 2005 [ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing] .

Ergebnis: Bei „Asbestarbeitern“ (zumeist Isolierer) (im Original: asbestos workers/Insulator)) fand sich eine COPD 3x häufiger (in 18,7 %), bei anderen staubexponierten Arbeitern 2 bis 4 fach häufiger als im Vergleichskollektiv der Mitarbeiter der Verwaltung/Sicherheitskräfte. Es zeigten sich statistisch signifikante Assoziationen für COPD und einer Exposition gegenüber Asbest, Quarzstaub, Schweißrauchen, Zementstaub, Aufgaben, die mit einer Lösemittelexposition in Farben und dem Entfernen von Farben assoziiert sind. Diese beruflichen Expositionen und Rauchen wirkten sich dabei additiv aus. Pleurale Veränderungen waren bei 21,7% der COPD-Fälle und bei 12,9 % der Probanden ohne COPD festzustellen ($p < 0,01$) (Tab. III). Wenn asbestbedingte Pleuraveränderungen vorlagen, betrug die Prävalenz der COPD 23%, bei Pleura- und Lungenveränderungen im Sinne einer Asbestose 32,3%. Dagegen hatten 12,6 % der Exponierten mit unauffälligen Röntgenbild und nur 5,9 bzw. 6,7 % des nicht exponierten Vergleichskollektivs eine COPD (Tab. VI) und VI). In der multivariaten Analyse ergab sich nach Antijustierung bezüglich der Confounder einschließlich Rauchen eine Verdopplung der COPD-Prävalenz im Kollektiv der Asbestarbeiter/Isolierer ($OR=2,66$, 95% CI =1,46–4.97).

Berufliche Confounder beschrieben: Ja.

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja, deskriptiv.

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja.

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja.

Schlussfolgerungen der Autoren: Es zeigte sich bei Bauarbeitern im Bereich kerntechnischer Anlagen, deren Asbestexposition differenziert nach Art und zeitlichem Umfang erfasst wurde, ein erhöhtes COPD-Risiko bei Exposition gegenüber Asbest, Quarzstaub, Schweißen, Zementstaub und Tätigkeiten, die mit einer Exposition gegenüber Farben, Lösemittel und Entfernen von Farben assoziiert sind.

Bewertung: Die Studie bestätigt die signifikante Überhäufigkeit der COPD in asbestexponierten Kollektiven. Bemerkenswerte Qualitätssicherung der Lungenfunktion nach ATS 2005. Ermittlung individueller Expositionsindices; die Definition einer Lungenveränderung ist relativ weitgehend ($> 1/0$) nach ILO. Das Vergleichskollektiv ist eine Gruppe (Verwaltung, Sicherheitskräfte), die möglicherweise nicht durchwegs frei von beruflichen Expositionen ist; das Ausschlusskriterium „Arbeit 5 Jahre oder mehr außerhalb von DOE-Institutionen“ ist nachvollziehbar, weist aber auf z.T. vorliegende bis zu 5-jährige andere Expositionen hin. Die Expositionsbewertung und die Bewertung der beruflichen Confounder erscheinen somit eingeschränkt. Die Arbeit ist ein Beleg dafür, dass die vielfältigen Belastungen durch verschiedene Stäube das Risiko für eine COPD erhöhen, wobei insbesondere die bislang nicht als Risikogruppe ausgewiesene Gruppe der Maurer, Zementierer und Pflasterer, die bekannterweise aber hoch mit biobeständigen granulären Stäuben belastet sind, die höchste Prävalenzrate an COPD hat.

Moshhammer and Neuberger, 2009 [Lung function predicts survival in a cohort of asbestos cement workers]:

Probanden und Studiendesign: Die Autoren beschreiben bei 309 Probanden einer Asbestzementfabrik Untersuchungen, die im Zeitraum von 1974 bis 2007 durchgeführt wurden. Probanden mit einer Vorsorgeuntersuchung im Jahre 1989/1990 wurden bis zu ihrem Tod oder bis Ende 2006 beobachtet. Männl. Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheiten und Faserjahre sind Prädiktor für das Überleben.

Ergebnisse: Faserjahre sind signifikant assoziiert mit verkürzter Lebenszeit, der Reduktion von FVC, FEV1, FEF75, pleuralen und/oder pulmonalen Verschattungen (Tabellen 6, 8, 9). Die Lungenfunktion wurde negativ beeinflusst durch die Asbestexposition, durch das aktuelle Rauchverhalten (nicht bei Exrauchern) und durch pathologische Veränderungen im konventionellen Röntgenbild. Bei Pleuraverdickungen (nicht weiter differenziert) waren FVC und FEV1 signifikant vermindert (Tabelle 8).

Schlussfolgerung der Autoren: Bei Arbeitnehmern mit einer Vorgeschichte einer hohen kumulativen Exposition oder einem raschen Abfall der Lungenfunktion oder radiologischen Zeichen (diffuse pleurale Verdickungen oder kleine irreguläre Verschattungen) müssen empfindlichere Untersuchungstechniken angewandt werden. Allen

Rauchern mit einer Vorgeschichte einer Asbestexposition sollten kostenlose Raucherentwöhnungsprogramme angeboten werden.

Bewertung: Die Arbeit unterstreicht die Wichtigkeit einer genauen Lungenfunktionsanalyse. Die Autoren weisen auch darauf hin, dass sensitivere Verfahren wie die hochauflösende Computertomographie eingesetzt werden sollten.

Greillier and Astoul, 2008 [Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases]

Es handelt sich um eine nicht systematische Übersichtsarbeit, die sich insbesondere an Pulmologen im Rahmen einer Fortbildungsserie richtet. Im Hinblick auf Pleuraplaques und diffuse Pleuraverdickungen gelangt die Arbeit zu der Auffassung, dass im Gegensatz zu Pleuraplaques eine diffuse Pleuraverdickung zu Symptomen einschließlich Brustkorbschmerzen führen kann und außerdem eine signifikante restriktive Ventilationsstörung verursacht werden kann. Bezüglich der Rundatelektase wird angeführt, dass diese in den meisten Fällen asymptomatisch sind, jedoch zu Dyspnoe und eingeschränkter Lungenfunktion bei großem Volumen der Atelektase führen können. Aussagen zur Obstruktion und zur Asbestose finden sich in dieser Arbeit nicht.

In einem weiteren Review von Miles et al. aus dem Jahre 2008 werden ebenfalls klinische Konsequenzen einer asbestbedingten diffusen Pleuraverdickung beschrieben. Es wird die pathogenetische Unterscheidung zu Pleuraplaques hervorgehoben. Eine diffuse Pleuraverdickung kann restriktive Ventilationsstörungen verursachen. Die Ausdehnung von diffusen Pleuraverdickungen ist stark korreliert mit abnehmenden Lungenvolumina, insbesondere Residualvolumen und weniger stark mit einem ansteigenden Transferkoeffizienten oder KCO. Die wenigen Longitudinalstudien zeigten laut diesem Review keine Korrelation zwischen dem radiologischen Schweregrad der Pleuraveränderungen und dem Verlauf der Lungenfunktionseinschränkung; es wird davon ausgegangen, dass der wesentliche Funktionsverlust früh erfolgt und nicht erst im späteren Verlauf.

Swiatkowska, Sobala, Szubert and Szeszenia-Dabrowska, 2014 [Continued spirometry changes after cessation of exposure in asbestos-cement workers]

Branche: Asbestzementindustrie, 8 Firmen, Teilnahmequote 78,8 %

Anzahl Probanden: 3005, davon 864 Frauen

Kollektiv aus Zeitraum: 2000-2012; Exposition bis 1998, durchschnittliche Expositionszeit 11 Jahre

Studiendesign: Querschnitt/großteils wiederholte Lungenfunktionsmessungen, Expositionsauffassung mittels Job-Exposure-Matrix

Röntgenmethode: Röntgenthorax in 2 Ebenen

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Falschetti et al. 2008

Ergebnis: Die diffuse Pleuraverdickung, Asbestose 1/0 bis 1/2 und vor allem Asbestose \geq 2/1 waren mit signifikant erniedrigter FVC und FEV1 assoziiert; bei Pleuraplaques fanden sich Verminderungen von -53 ml bzw. -41 ml (n.s.) (Tabelle 2). Im Verlauf war eine stärkere (signifikante) Abnahme der Lungenfunktion bei längerer Interimszeit (>30 Jahre) und bei der kumulativen Belastung von $> 60 \text{ mg/m}^3 \text{ yr}$ festzustellen. Im Verlauf war eine signifikante Abnahme der FVC bei Personen mit Pleuraplaques und diffuser Pleuraverdickung festzustellen, bei letzterer Gruppe auch der FEV1/FVC. Rauchen zeigte auf alle Parameter einen signifikant negativen Einfluss mit Zeichen der Dosiswirkung-Beziehung

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: trotz langjähriger Interimszeit wiesen Asbestzement-Arbeiter mit höherer kumulativer Belastung niedrigere biometrische Werte von FVC, FEV1 und FEV1/FVC auf als Personen mit niedrigerer Belastung

Bewertung: brauchbare Arbeit. Limitationen ergeben sich durch eine mögliche Selektion (Teilnahmequote 78,5 %) und dem unklaren Referenzkollektiv, ferner dadurch, dass nicht angegeben ist, wie weit bei pleuralen gleichzeitig auch parenchymalen Veränderungen vorlagen

Mikulski, Hartley, Sprince, Sanderson, Lourens, Worden, Wang and Fuortes, 2011 [Risk and significance of chest radiograph and pulmonary function abnormalities in an elderly cohort of former nuclear weapons workers]

Branche: ehemalige Beschäftigte im Bereich der Nuklearwaffenherstellung

Anzahl Probanden: 757 von insgesamt etwa 3617 Beschäftigten; in knapp 100 Fällen bestand eine Exposition gegenüber Asbest, etwa genauso häufig gegenüber Beryllium, wobei nur vereinzelt diesbezügliche Sensibilisierungen vorlagen

Kollektiv aus Zeitraum: Beschäftigt im Zeitraum 1948-2002

Studiendesign: Freiwillige Nachuntersuchung

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax (beurteilt von 3 erfahrenen Arbeitsmedizinern)

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Hankinson et al. 1999

Ergebnis: 45 (5,9 %) dieses gegenüber Asbest, Beryllium und anderen Stäuben exponierten Kollektivs wiesen parenchymale Veränderungen auf, 19 (2,5 %) zusätzlich pleurale Veränderungen und 37 (4,9 %) isolierte pleurale Veränderungen. Radiologisch fassbare Veränderungen waren mit Lungenfunktionseinschränkungen assoziiert. Die höchste Expositions-kategorie (3) war signifikant mit dem Auftreten von Pleuraplaques assoziiert (Tab. 3). In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen den parenchymalen Veränderungen plus Pleuraveränderungen bzw. isolierten pleuralen Veränderungen einerseits und dem Vorliegen einer restriktiven und kombinierten Ventilationsstörung andererseits. Parenchymale Veränderungen plus Pleuraveränderungen waren auch signifikant mit einer obstruktiven Ventilationsstörung assoziiert (Tab. 4).

Berufliche Confounder beschrieben: Ja

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja (adjustiert für nicht-kollineare Confounder und Alter)

Schlussfolgerungen der Autoren: Die deutliche Überhäufigkeit parenchymaler Veränderungen wird betont.

Bewertung: Die Studie weist erhebliche Einschränkungen hinsichtlich der Beurteilung asbestbedingter Veränderungen auf, insbesondere da auch Exposition gegenüber Beryllium und weiteren Metall Stäuben in einem Teil der Fälle bestand und die Veränderungen zwar wahrscheinlich, aber nicht immer sicher der Asbest-Exposition zuzuordnende sind. Die pleuralen Veränderungen wurden nicht in Plaques/diffuser Befund unterteilt. Auch ist von einem Selektionseffekt auszugehen. Es erfolgte ein interner Vergleich mit Exponierten ohne auffallenden Röntgenbefund.

Mikulski, Gerke, Newell, Murray, Smith and Fuortes, 2016 [Lower limit of normal based spirometric abnormalities associated with radiographic abnormality in an elderly cohort at low risk for exposure]

Branche: Ehemalige Beschäftigte im Bereich der Nuklearwaffenherstellung; ganz überwiegend niedrige Belastungen; Koexposition gegenüber Beryllium und anderen Metallen

Anzahl Probanden: 1026

Kollektiv aus Zeitraum: n.a., vor 2016;

Studiendesign: Freiwillige Teilnahme am Screening

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax pa (3 A-Reader)

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Hankinson et al. 1999

Ergebnis: In der logistischen Analyse (Vergleich zum exponierten Kollektiv ohne radiologische Veränderungen; kontrolliert für Rauchen und BMI) ergaben sich für die Gruppen mit parenchymalen Veränderungen (mit und ohne Pleuraveränderungen; FVC im Mittel 80 bzw. 68 % des Sollwertes) sowie die Gruppe mit isolierten Pleuraveränderungen (FVC im Mittel 76 % des Sollwertes) signifikante restriktive und obstruktive Einschränkungen (Tab. 2, 3). Parenchymale plus pleurale Veränderungen zeigten außerdem signifikant gehäuft auch eine kombinierte Ventilationsstörung. Bei isolierten pleuralen Veränderungen fand sich in 48,2 % eine restriktive, in 6,7 % eine obstruktive und in 11,1 % eine kombinierte Einschränkung (Tab. 2). Bei unauffälligem Röntgenbefund war in 22,8 % eine restriktive (FVC im Mittel 87 %), in 2,7 % eine obstruktive und in 6,5 % eine kombinierte Einschränkung festzustellen. Das exponierte Kollektiv ohne parenchymale Veränderungen im Röntgenbefund wies signifikant gehäuft eine restriktive Funktionseinschränkung und eine obstruktive Einschränkung und nicht signifikant gehäuft eine kombinierte Einschränkung auf (Tab. 3). Die parenchymale Progression im ILO-Befund war signifikant korreliert mit restriktiven, obstruktiven und gemischten funktionellen Einschränkung (Tabelle 4).

Die Lungenfunktionsparameter waren negativ assoziiert mit dem Ausmaß der radiologischen Befunde.

Berufliche Confounder beschrieben

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Nachweis einer Assoziation zwischen geringgradigen interstitiellen Veränderungen mit klinisch relevanten Lungenfunktionseinschränkungen.

Bewertung: auch diese Studie aus der Nuklearwaffenherstellung weist Einschränkungen hinsichtlich der Beurteilung asbestbedingter Veränderungen auf, insbesondere, da auch Exposition gegenüber Beryllium und weiteren Metallstäuben bestand und die pulmonalen Veränderungen zwar in den meisten Fällen, aber nicht immer sicher der Asbestexposition zuzuordnen. Die pleuralen Veränderungen sind typisch für die Asbestwirkung und nicht durch die Beryllium-Exposition zu erklären. Es ist von einer erheblichen Selektion auszugehen.

Abejie, Wang, Kales and Christiani, 2010 [Patterns of pulmonary dysfunction in asbestos workers: a cross-sectional study]

Branche: Textilindustrie

Anzahl Probanden: 277 männliche Probanden mit mindestens 2-jähriger Asbestexposition, davon 130 mit Asbestose; 177 nicht exponierte Kontrollen

Kollektiv aus Zeitraum: 1989

Studiendesign: Querschnittsstudie

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax pa.

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: chinesisches Referenzkollektiv, nicht näher bezeichnet

Ergebnis: Es werden signifikante Einschränkungen von FVC, FEV1, FEV1/FVC und Diffusions-Parametern von Asbestexponierten im Vergleich zu Nichtexponierten beschreiben. Patienten mit Asbestose (ILO mindestens 1/1) hatten signifikant niedrigere FVC- und TLCO-Werte als Exponierte ohne Asbestose. Nichtraucherliche Asbestose-Patienten hatten signifikant verminderte FEV1-, FVC- und TLCO-Werte und um 3 % niedrigere FEV1/FVC-Werte als die Kontrollen (n. s.). Auch war Rauchen unter asbestexponierten Personen ohne Emphysem und ohne Asbestose signifikant mit verminderter FEV1 und FEV1/FVC assoziiert.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: Asbestexposition führt zu einer signifikanten Verminderung von FVC, FEV1 und TLCO; die Veränderungen sind besonders deutlich unter Asbestose-Patienten festzustellen.

Bewertung: Die Querschnittsstudie bestätigt die restriktive Funktionseinschränkungen infolge Asbestexposition, diese ist bei Vorliegen einer Asbestose stärker ausgeprägt; die exponierten Teilkollektive mit isolierten Pleuraveränderungen und ohne Asbestose wurden nicht separat ausgewertet.

Weill, Dhillon, Freyder, Lefante and Glindmeyer, 2011 [Lung function, radiological changes and exposure: analysis of ATSDR data from Libby, MT, USA]

Branche: beruflich, im Haushalt oder in der näheren Umgebung über mindestens 6 Monate vor 1991 gegenüber Amphibol-haltigem Vermiculit in Libby, Atlanta, USA, Exponierte

Anzahl Probanden: 5425 ((aus einem Gesamtkollektiv von 7307, Ausschlusskriterien waren Exposition gegenüber anderen Asbestarten, fehlende Lungenfunktion oder fehlendes Röntgenbild)

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2011

Studiendesign: bevölkerungsbezogene Studie

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax in 3 Ebenen, Beurteilung durch 3B-Reader

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Knudson al 1983

Ergebnis: die Häufigkeit von Pleuraplaques nahm mit dem Alter zu und war am ausgeprägtes bei den Minenarbeitern. Bei Männern mit Pleuraplaques ergab sich im Mittel ein signifikanter Verlust der FVC von -4,2 bis -4,4 %, ähnlich bei rauchenden Frauen. Die Verminderung der FVC betrug bei rauchenden Frauen -6,73 %, bei rauchenden Männern -9,77 % und bei nierauchenden Männern -23,77 %. Diffuse Pleuraverdickung und Verlötung des costophrenischen Winkels gingen mit einer Verminderung der FVC bei Rauchern beider Geschlechter einher, ebenso bei nierauchenden Männern. Bei ausgedehnteren Pleuraveränderungen war die FVC-Einschränkung sign. stärker ausgeprägt als bei geringer ausgeprägten. Pleuraveränderungen. Minenarbeiter und im Haushalt Exponierte zeigten eine Abnahme der Häufigkeit der Pleuraplaques, der diffusen Pleuraverdickung und des costophrenischen Winkels im Expositionszeitraum nach 1976

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: ja

Schlussfolgerungen der Autoren: die geringe, großteils signifikante Verringerung der FVC wird nicht als klinisch bedeutsam gewertet. Die Expositionsreduktion nach 1976 war mit einer Abnahme der radiologischen Veränderungen verbunden.

Bewertung: ähnlich problematisch wie in der anderen ATSDR-initiierten bevölkerungsbasierten Libby-Studie liegen erhebliche Unterschiede in der Art und der Exposition vor, auch bestand eine vorherrschende Exposition gegenüber nicht asbestiformen Bestandteilen des Vermiculits. sette

Larson, Lewin, Gottschall, Antao, Kapil and Rose, 2012 [Associations between radiographic findings and spirometry in a community exposed to Libby amphibole] und .Larson TC, Antao VC, Bove FJ and C., 2012 [Association between cumulative fiber exposure and respiratory outcomes among Libby vermiculite workers]

Branche: beruflich, im Haushalt oder in der näheren Umgebung über mindestens 6 Monate gegenüber Amphibol-haltigem Vermiculit in Libby, Atlanta, USA, Exponierte

Anzahl Probanden: 6475 (erstere Studie) bzw. 336 (2. Studie, bei der es um die Beziehung zwischen kumulativer Dosis und dem „Respiratory health.outcome“ ging)

Kollektiv aus Zeitraum: vor 2012

Studiendesign: Bevölkerungsbasierte Kohorte. Screening-Untersuchungen (Spirometrie und konventionelle Röntgenaufnahme) von 6475 der 7307 teilnehmenden Libby-Amphibol (Vermiculit)-Exponierten (davon 2538 beruflich, 822 im Haushalt, 2023 Bewohner in der näheren Umgebung); Voraussetzung waren interpretierbare/ Spirometrie und Röntgen-Thorax. Die Röntgen-Bilder wurden von 2 oder 3 B-Readern beurteilt.

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie

Referenzwerte Lufu: Hankinson et al. 1999

Ergebnis: Parenchymale Veränderungen, diffuse pleurale Verdickungen sowie lokale pleurale Verdickungen (Plaques) mit und ohne Verkalkung waren signifikant mit einer restriktiven Ventilationsstörung assoziiert (OR 2,9, 4,1 bzw. 1,4). Für parenchymale Veränderungen fand sich eine gewisse Korrelation der Einschränkung mit dem Ausmaß der umschriebenen pleuralen Veränderungen.

In der 2. Studie, die keine Differenzierung der Lungenfunktionswerte in Abhängigkeit vom Röntgenbefund vornahm, wiesen 69 % normale spirometrische Werte auf, 11 % obstruktive, 16 % restriktive und 4 % kombinierte Funktionseinschränkungen. Im logistischen Regressionsmodell (RCE-Funktion) war das Risiko einer Restriktion ab einer Dosis von 166 f/cc-y signifikant erhöht (Abb. 4). Es wird angegeben, dass die umschriebene Pleuraverdickung bei einer Dosis von weniger als 1 f/cc-y signifikant zunahm und signifikant erhöhte OR für parenchymale Veränderungen, restriktive Einschränkungen und die chronische Bronchitis bestanden (bei 108, 166 bzw. 24 f/cc-y).

Berufliche Confounder beschrieben: nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: nein

Schlussfolgerungen der Autoren: eine Restriktion ist signifikant auch mit umschriebenen pleuralen Veränderungen assoziiert, die Patienten mit Exposition gegenüber Libby-Amphibol-Asbest, sollten dies berücksichtigen.

Bewertung: trotz der radiologisch einfachen Untersuchungsmethode handelt es sich in Anbetracht der anspruchsvollen Beurteilungsverfahren und des großen Studienkollektivs um eine gute und aussagekräftige Studie.

Miller, Warshaw and Nezamis, 2013 [Diffusing capacity and forced vital capacity in 5,003 asbestos-exposed workers: relationships to interstitial fibrosis (ILO profusion score) and pleural thickening]

Branche: verschiedene

Anzahl Probanden: 5003, alle männlich

Kollektiv aus Zeitraum: 1997-2004

Studiendesign: Querschnittsuntersuchung, von den Gewerkschaften durchgeführt

Röntgenmethode: Röntgenthorax in 2 Ebenen (B Reader-Beurteilung)

Lungenfunktionsmethode: Spirometrie, Diffusionskapazität

Referenzwerte Lufu: Miller et al 1986 (Spirometrie), Miller et al 1983 (TLCO)

Ergebnis: Sowohl die Diffusionskapazität als auch die Vitalkapazität waren negativ mit dem Asbestose-Grad über alle Schweregrade korreliert. Bereits bei unauffälligem Röntgenbild, ILO 0/1 und ILO 1/0 fanden sich leichte, nicht signifikante FVC- und TLCO-Einschränkungen von etwa 5% (Tab. VI, VII). Die Diffusionskapazität und FVC waren stets signifikant erniedrigt, wenn umschriebene und vor allem diffuse Pleuraverdickungen vorlagen, dies war auch bei Fehlen einer Asbestose festzustellen (Tab. VI, VII). Rauchen war keine signifikante Variable in Bezug auf die FVC.

Berufliche Confounder beschrieben: Nein

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Ja

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Ja

Schlussfolgerungen der Autoren: sowohl die Diffusionskapazität als auch die forcierte Vitalkapazität sind bei Vorliegen interstitieller Veränderungen (in Abhängigkeit von deren Ausmaß) und bei pleuralen Fibrosierungen signifikant beeinträchtigt. Im konventionellen Röntgenbild nicht sichtbare interstitielle Lungenveränderungen in Verbindung mit Pleuraverdickungen könnten einen Teil der funktionellen Einschränkungen bei Letzteren erklären.

Bewertung: umfangreiche gute Querschnittstudie auf Basis konventioneller Röntgendiagnostik durch B Reader; eine valide Berücksichtigung des Emphysems, das durch Asbest (mit) verursacht sein kann Huuskonen, Kivisaari, Zitting, Kaleva and Vehmas, 2004 [Emphysema findings associated with heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of finnish construction workers], war methodisch bedingt nicht möglich.

d) Kongressbericht, Sonstiges

Schneider and Schneider-Lauteren, 2015 [Ermittlung des Ausmaßes der Leistungseinschränkung mittels Spiroergometrie bei Patienten mit Berufskrankheit der Nr. 4103 BKV]

Branche: Verschiedene

Anzahl Probanden: 65 männliche Gutachtenpatienten

Kollektiv aus Zeitraum: 5 Jahre vor 2015

Studiendesign: Untersuchungen von konsekutiv erfassten anerkannten BK Nummer 4103-Fällen

Röntgenmethode: Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Lungenfunktionsmethode: Ergospirometrie

Referenzwerte: nicht angegeben

Ergebnis: Die Sauerstoffaufnahme zeigte in Bezug auf die Sollwerte in nahezu allen BK 4103-Fällen Einschränkungen; im Einzelnen: 72 % des Sollwertes bei den 36 Fällen Pleuraplaques, 68 % bei den 16 Patienten mit hirnloses Communicator und 57 % bei den 18 Patienten mit Lungenasbestose

Berufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Außerberufliche Confounder beschrieben: Nein

Außerberufliche Confounder statistisch berücksichtigt: Nein

Schlussfolgerungen der Autoren: Selbst bei asbestbedingten Pleuraplaques ist die ergospirometrisch erfasste Sauerstoffaufnahme nahezu immer eingeschränkt, bei Asbestose jedoch deutlich stärker.

Bewertung: stark selektiertes Kollektiv; Es handelt sich um eine interessante und wichtige Untersuchung, bei der allerdings keine detaillierten Angaben zur Referenzmethode und keine Signifikanzberechnungen erfolgten. Von Bedeutung ist insbesondere das Ergebnis bei den bisher nur vereinzelt ergospirometrisch untersuchten Patienten mit asbestbedingten Pleuraplaques.

Zur COPD durch Asbestexposition:

Die Studien von Dement und Mitarbeiter (Dement, Welch et al. 2010, Dement, Welch et al. 2015) in einem gegenüber verschiedenen inhalativen Noxen exponierten Bauarbeiterkollektiv bestätigen die signifikante Überhäufigkeit der COPD durch Asbestexposition. So fand sich bei 18,9% der asbestexponierten Beschäftigten (zumeist Isolierer) eine COPD. Wenn asbestbedingte Pleuraveränderungen vorlagen, betrug die Prävalenz der COPD 23%, bei Pleura- und Lungenveränderungen im Sinne einer Asbestose 32,3%; dagegen hatten nur 5,9 bzw. 6,6 Prozent des nicht exponierten Vergleichskollektivs eine COPD. Dh., es liegt mehr als eine Verdopplung der COPD bei asbestexposition vor (OR=2.66, 95% CI =1.46–4.97). Beide Untersuchungen betrafen Bauarbeiter, die gegenüber Asbest, aber auch gegenüber einer Vielzahl anderer Stäube und Gase exponiert waren.

Details der letzteren Studie aus 2015: Bei 18 % der Bauarbeiten, die gegenüber Asbest und auch gegenüber anderen Noxen exponiert waren, wurde eine COPD diagnostiziert. Unter exponierten Nierauchern war die COPD-Prävalenz signifikant erhöht. In der multivariaten Analyse war ein signifikanter Zusammenhang der COPD-Häufigkeit mit der Asbestexposition festzustellen (auch andere Belastungen, zum Beispiel durch Quarz, Zementstaub,

Isocyanate) wiesen eine solche Assoziation auf (Tab. IV). Im teilnehmenden Studienkollektiv war in Bezug auf die Referenzwerte die FEV um 12 % bzw. 18% vermindert, die FEV1 um 10 % bzw. 37 % (Tab. II). Es erfolgte keine Auswertung von Lungenfunktionswerten in Abhängigkeit vom Röntgenbefund.

Zur Dosisabhängigkeit von Lungenkrebs und Asbestose:

Courtice, Wang, Lin, Yu, Berman and Yano, 2016 [Exposure-response estimate for lung cancer and asbestosis in a predominantly chrysotile-exposed Chinese factory cohort]

Branche: chinesische Asbest-Produkte herstellende Firma (vor allem Textilien, Gummi-Produkte, Asbestzement)

Anzahl Probanden: 577 (mindestens ein Jahr Beschäftigung in der Firma).

Kollektiv aus Zeitraum: 1972-2008

Studiendesign: Längsschnittstudie (37 Jahre).

Röntgenmethode: CT

Pathologisch gesichert: in ca. 50 %

Lungenfunktionsdaten: Nicht angegeben

Ergebnis: Die Autoren berichten über Dosis-Wirkung-Beziehungen in Bezug auf Lungenkrebs- und Asbestose-Erkrankung in einer gegenüber Chrysotil (Amphibol-Gehalt < 0,001 %) hoch exponierten (mittlere Konzentration Dosis 134,5 bzw. 132,6 Faserjahre/ml) chinesischen Kohorte. Im Vergleich zu einer internen gering exponierten Kontrollgruppe (Verwaltung, nicht in der Produktion Beschäftigte) steht das Erkrankungsrisiko auf 1,93-5,59 bzw. 2,26-3,09, auf alle Gruppen signifikant erhöht).

Literaturverzeichnis zu obiger Zusammenstellung

Abejie, B. A., X. Wang, S. N. Kales and D. C. Christiani (2010). "Patterns of pulmonary dysfunction in asbestos workers: a cross-sectional study." J Occup Med Toxicol **5**: 12.

Alfonso, H. S., L. Fritschi, N. H. de Klerk, N. Olsen, J. Sleith and A. B. Musk (2005). "Effects of asbestos and smoking on gas diffusion in people exposed to crocidolite." Med J Aust **183**(4): 184-187.

Alfonso, H. S., L. Fritschi, N. H. de Klerk, N. Olsen, J. Sleith and A. W. Musk (2004). "Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of change of lung function in a crocidolite exposed cohort in Western Australia." Thorax **59**(12): 1052-1056.

Algranti, E., E. M. Mendonca, E. Hnizdo, E. M. De Capitani, J. B. Freitas, V. Raile and M. A. Bussacos (2013). "Longitudinal decline in lung function in former asbestos exposed workers." Occup Environ Med **70**(1): 15-21.

Ameille, J., M. Letourneux, C. Paris, P. Brochard, A. Stoufflet, E. Schorle, A. Gislard, F. Laurent, F. Conso and J. C. Pairon (2010). "Does Asbestos Exposure Cause Airway Obstruction, in the Absence of Confirmed Asbestosis?" Am J Respir Crit Care Med **182**(4): 526-530.

Ameille, J., M. Matrat, C. Paris, N. Joly, C. Raffaelli, P. Brochard, Y. Iwatsubo, J. C. Pairon and M. Letourneux (2004). "Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques." Am J Ind Med **45**(3): 289-296.

American Thoracic Society (1987). "Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society." Am Rev Respir Dis **136**: 1299-1307.

American Thoracic Society (1995). "Standardization of spirometry, 1994 update." Am J Respir Crit Care Med **152**: 1107-1136.

American Thoracic Society (2005). "ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing." Eur Respir J **26**: 319-338.

American Thoracic Society Committee (1987). "Proficiency standards for pulmonary function laboratories. Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society." Am Rev Respir Dis **136**(5): 1285-1298.

Bagatin, E., J. A. Neder, L. E. Nery, M. Terra-Filho, J. Kavakama, A. Castelo, V. Capelozzi, A. Sette, S. Kitamura, M. Favero, D. C. Moreira-Filho, R. Tavares, C. Peres and M. R. Becklake (2005). "Non-malignant

consequences of decreasing asbestos exposure in the Brazil chrysotile mines and mills." Occup Environ Med **62**(6): 381-389.

Baur, X., B. Terracini, F. Belpoggi, L. T. Budnik, C. L. Soskolne and H.-J. Weitowitz (2018). "Letter to the Editor: Commentary to the article lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal computed tomography scan, by Schikowsky, Felten et al. 2017." Am J Ind Med **61**: 351-354.

Baur, X., B. Terracini, F. Belpoggi, L. T. Budnik, H. J. Weitowitz and C. L. Soskolne (2018). "Commentary to the article lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal Computed Tomography scan, by Schikowsky, Felten, et al., 2017." Am J Ind Med **61**(4): 351-354.

Baur, X. and D. Wilken (2010). "[Effect of asbestos fibre dust exposures on lung function--a systematic review]." Pneumologie **64**(2): 81-110.

Baur, X. and D. Wilken (2010b). "Leserbriefe-Antwort zu Auswirkungen der Asbestfaserstaub-Exposition auf die Lungenfunktion - ein systematisches Review." Pneumologie **64**: 430-441.

Black, B., J. Szeinuk, A. C. Whitehouse, S. M. Levin, C. I. Henschke, D. F. Yankelevitz and R. M. Flores (2014). "Rapid progression of pleural disease due to exposure to Libby amphibole: "Not your grandfather's asbestos related disease"." Am J Ind Med **57**(11): 1197-1206.

CECA, , and C. d. C. Europeenes (1972). Collection d'Hygiene et de Medicine du Travail.

Clark, K. A., J. J. Flynn, 3rd, J. E. Goodman, K. Zu, W. J. Karmaus and L. C. Mohr (2014). "Pleural plaques and their effect on lung function in Libby vermiculite miners." Chest **146**(3): 786-794.

Clark, K. A., J. J. Flynn, 3rd, W. J. J. Karmaus and L. C. Mohr (2017). "The Effects of Pleural Plaques on Longitudinal Lung Function in Vermiculite Miners of Libby, Montana." Am J Med Sci **353**(6): 533-542.

Clin, B., C. Paris, J. Ameille, P. Brochard, F. Conso, A. Gislard, F. Laurent, M. Letourneux, A. Luc, E. Schorle and J. C. Pairon (2011). "Do asbestos-related pleural plaques on HRCT scans cause restrictive impairment in the absence of pulmonary fibrosis?" Thorax **66**(11): 985-991.

Copley, S. J., Y. C. Lee, D. M. Hansell, P. Sivakumaran, M. B. Rubens, A. J. Newman Taylor, R. M. Rudd, A. W. Musk and A. U. Wells (2007). "Asbestos-induced and smoking-related disease: apportioning pulmonary function deficit by using thin-section CT." Radiology **242**(1): 258-266.

Cotes, J. E., D. J. Chinn, P. H. Quanjer, J. Roca and J. C. Yernault (1993). "Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society." Eur Respir J Suppl **16**: 41-52.

Courtice, M. N., X. Wang, S. Lin, I. T. Yu, D. W. Berman and E. Yano (2016). "Exposure-response estimate for lung cancer and asbestosis in a predominantly chrysotile-exposed Chinese factory cohort." Am J Ind Med **59**(5): 369-378.

Crapo, R. O., A. H. Morris and R. M. Gardner (1982). "Reference values for pulmonary tissue volume, membrane diffusing capacity, and pulmonary capillary blood volume." Bull Eur Physiopathol Respir **18**(6): 893-899.

Cristaudo, A., R. Foddis, R. Buselli, V. Gattini, N. Di Palma and G. Guglielmi (2006). "Medical surveillance of workers previously exposed to asbestos." Med Lav **97**(3): 475-481.

Dement, J. M., L. Welch, K. Ringen, E. Bingham and P. Quinn (2010). "Airways obstruction among older construction and trade workers at Department of Energy nuclear sites." Am J Ind Med **53**(3): 224-240.

Ferris, B. G. (1978). "Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society)." Am Rev Respir Dis **118**(6 Pt 2): 1-120.

Fujimoto, N., K. Kato, I. Usami, F. Sakai, T. Tokuyama, S. Hayashi, K. Miyamoto and T. Kishimoto (2014). "Asbestos-related diffuse pleural thickening." Respiration **88**(4): 277-284.

Gibson, G. J. (1993). "Standardised lung function testing." Eur Respir J **6**(2): 155-157.

Goodman, J. E., L. E. Kerper, K. Zu, H. N. Lynch and G. Tao (2015). "Comment on "A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function" by Kopylev et al (2014)." Occup Environ Med **72**(9): 684-685.

Greillier, L. and A. Astoul (2008). "Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases." Respiration **76**: 1-15.

Hauser-Heidt, G., J. Schneider, N. Hackstein, D. Litzelbauer, W. S. Rau and H.-J. Weitowitz: (2002). "Rundherdatelektasen als Pseudotumoren der Lungen: eine neue MdE-relevante Folge arbeitsbedingter Asbestfaserstaubeinwirkung." Zentralblatt Arbeitsmedizin **52**: 295-304.

Huuskonen, O., L. Kivisaari, A. Zitting, S. Kaleva and T. Vehmas (2004). "Emphysema findings associated with heavy asbestos-exposure in high resolution computed tomography of Finnish construction workers." J Occup Health **46**(4): 266-271.

Kerper, L. E., H. N. Lynch, K. Zu, G. Tao, M. J. Utell and J. E. Goodman (2015). "Systematic review of pleural plaques and lung function." Inhal Toxicol **27**(1): 15-44.

Kopylev, L., K. Y. Christensen, J. S. Brown and G. S. Cooper (2015). "A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function." Occup Environ Med **72**(8): 606-614.

Kopylev, L., K. Y. Christensen, J. W. Brown and G. S. Cooper (2015). "Authors' response: A systematic review of the association between pleural plaques and changes in lung function." Occup Environ Med **72**(9): 685-686.

Larson TC, Antao VC, Bove FJ and C. C. (2012). "Association between cumulative fiber exposure and respiratory outcomes among Libby vermiculite workers." J Occup Environ Med **54**: 56-63.

Larson, T. C., M. Lewin, E. B. Gottschall, V. C. Antao, V. Kapil and C. S. Rose (2012). "Associations between radiographic findings and spirometry in a community exposed to Libby amphibole." Occup Environ Med **69**(5): 361-366.

Lebedova, J., B. Dlouha, L. Rychla, J. Neuwirth, M. Brabec, D. Pelclova and Z. Fenclova (2003). "Lung function impairment in relation to asbestos-induced pleural lesions with reference to the extent of the lesions and the initial parenchymal fibrosis." Scand J Work Environ Health **29**(5): 388-395.

Lehtonen, H., P. Oksa, L. Lehtimäki, A. Sepponen, R. Nieminen, H. Kankaanranta, S. Saarelainen, R. Jarvenpää, J. Uitti and E. Moilanen (2007). "Increased alveolar nitric oxide concentration and high levels of leukotriene B(4) and 8-isoprostane in exhaled breath condensate in patients with asbestosis." Thorax **62**(7): 602-607.

Lockey, J. E., S. M. Brooks, A. M. Jarabek, P. R. Khoury, R. T. McKay, A. Carson, J. A. Morrison, J. F. Wiot and H. B. Spitz (1984). "Pulmonary changes after exposure to vermiculite contaminated with fibrous tremolite." Am Rev Respir Dis **129**(6): 952-958.

Lockey, J. E., K. Dunning, T. J. Hilbert, E. Borton, L. Levin, C. H. Rice, R. T. McKay, R. Shipley, C. A. Meyer, C. Perme and G. K. LeMasters (2015). "HRCT/CT and associated spirometric effects of low Libby amphibole asbestos exposure." J Occup Environ Med **57**(1): 6-13.

Lockey, J. E., K. Dunning, T. J. Hilbert, E. Borton, L. Levin, C. H. Rice, R. T. McKay, R. Shipley, C. A. Meyer, C. Perme and G. K. LeMasters (2015). "Response to Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)." J Occup Environ Med **57**(7): e80-82.

Lockey, J. E., K. Dunning, T. J. Hilbert, E. Borton, L. Levin, C. H. Rice, R. T. McKay, R. Shipley, C. A. Meyer, C. Perme and G. K. LeMasters (2017). "Comment on "pleural plaques and lung function in the Marysville worker cohort: a re-analysis" by Zu et al. (2016)." Inhal Toxicol **29**(2): 43-45.

Lopatin, S., J. C. Tsay, D. Addrizzo-Harris, J. S. Munger, H. Pass and W. N. Rom (2016). "Erratum to "reduced lung function in smokers in a lung cancer screening cohort with asbestos exposure and pleural plaques"." Am J Ind Med **59**(5): 424.

Lopatin, S., J. C. Tsay, D. Addrizzo-Harris, J. S. Munger, H. Pass and W. N. Rom (2016). "Reduced lung function in smokers in a lung cancer screening cohort with asbestos exposure and pleural plaques." Am J Ind Med **59**(3): 178-185.

Lyons, J. P. and H. Campbell (1976). "Evolution of disability in coalworkers' pneumoconiosis." Thorax **31**(5): 527-533.

Manners, D., P. Wong, C. Murray, J. Teh, Y. J. Kwok, N. de Klerk, H. Alfonso, P. Franklin, A. Reid, A. W. B. Musk and F. J. H. Brims (2017). "Correlation of ultra-low dose chest CT findings with physiologic measures of asbestosis." Eur Radiol **27**(8): 3485-3490.

Mikulski, M. A., A. K. Gerke, J. D. Newell, Jr., A. M. Murray, C. J. Smith and L. J. Fuortes (2016). "Lower limit of normal based spirometric abnormalities associated with radiographic abnormality in an elderly cohort at low risk for exposure." Int J Occup Environ Health **22**(2): 121-127.

Mikulski, M. A., P. G. Hartley, N. L. Sprince, W. T. Sanderson, S. Lourens, N. E. Worden, K. Wang and L. J. Fuortes (2011). "Risk and significance of chest radiograph and pulmonary function abnormalities in an elderly cohort of former nuclear weapons workers." J Occup Environ Med **53**(9): 1046-1053.

Miller, A., J. Szeinuk, C. W. Noonan, C. I. Henschke, J. Pfau, B. Black, D. F. Yankelevitz, M. Liang, Y. Liu, R. Yip, T. McNew, L. Linker and R. Flores (2018). "Libby Amphibole Disease: Pulmonary Function and CT Abnormalities in Vermiculite Miners." *J Occup Environ Med* **60**(2): 167-173.

Miller, A., R. Warshaw and J. Nezamis (2013). "Diffusing capacity and forced vital capacity in 5,003 asbestos-exposed workers: relationships to interstitial fibrosis (ILO profusion score) and pleural thickening." *Am J Ind Med* **56**(12): 1383-1393.

Moshhammer, H. and M. Neuberger (2009). "Lung function predicts survival in a cohort of asbestos cement workers." *Int Arch Occup Environ Health* **82**(2): 199-207.

Mustajbegovic, J., J. Kern, E. N. Schachter, E. Zuskin, F. Pavicic and N. Teufel (2003). "Ventilatory functions in Croatian population in comparison with European reference values." *Croat Med J* **44**(5): 614-617.

Nogueira, C. R., L. M. Napolis, E. Bagatin, M. Terra-Filho, N. L. Muller, C. I. Silva, R. T. Rodrigues, J. A. Neder and L. E. Nery (2011). "Lung diffusing capacity relates better to short-term progression on HRCT abnormalities than spirometry in mild asbestosis." *Am J Ind Med* **54**(3): 185-193.

Nojima, D., N. Fujimoto, K. Kato, Y. Fuchimoto, K. Kiura, T. Kishimoto and M. Tanimoto (2015). "Pilot Analysis of Asbestos-induced Diffuse Pleural Thickening with Respiratory Compromise." *Acta Med Okayama* **69**(5): 261-266.

Ohar, J., D. A. Sterling, E. Bleecker and J. Donohue (2004). "Changing patterns in asbestos-induced lung disease." *Chest* **125**(2): 744-753.

Paris, C., J. Benichou, C. Raffaelli, A. Genevois, L. Fournier, G. Menard, N. Broessel, J. Ameille, P. Brochard, J. C. Gillon, A. Gislard and M. Letourneux (2004). "Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos." *Scand J Work Environ Health* **30**(3): 206-214.

Park, E.-K., D. H. Yates and D. Wilson (2015). "Lung function profiles among individuals with nonmalignant asbestos-related disorders." *Saf Health Work* **5**: 234-237.

Pereira, C., S. Barreto, J. Simões and e. al. (1992). "Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta." **18**: 10-22.

Peric, I., D. Arar, I. Barisic, I. Goic-Barisic, N. Pavlov and J. Tocilj (2007). "Dynamics of the lung function in asbestos pleural disease." *Arh Hig Rada Toksikol* **58**(4): 407-412.

Petrovic, P., L. Ostojic, I. Peric, K. Mise, Z. Ostojic, A. Bradaric, B. Bota, S. Jankovic and J. Tocilj (2004). "Lung function changes in pleural asbestosis." *Coll Antropol* **28**(2): 711-715.

Piirila, P., L. Kivisaari, O. Huuskonen, S. Kaleva, A. Sovijarvi and T. Vehmas (2009). "Association of findings in flow-volume spirometry with high-resolution computed tomography signs in asbestos-exposed male workers." *Clin Physiol Funct Imaging* **29**(1): 1-9.

Piirila, P., M. Lindqvist, O. Huuskonen, S. Kaleva, H. Koskinen, H. Lehtola, T. Vehmas, L. Kivisaari and A. R. Sovijarvi (2005). "Impairment of lung function in asbestos-exposed workers in relation to high-resolution computed tomography." *Scand J Work Environ Health* **31**(1): 44-51.

Quanjer, P. H., G. J. Tammeling, J. E. Cotes, O. F. Pedersen, R. Peslin and J. C. Yernault (1993). "Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society." *Eur Respir J Suppl* **16**: 5-40.

Rui, F., R. De Zotti, C. Negro and M. Bovenzi (2004). "[A follow-up study of lung function among ex-asbestos workers with and without pleural plaques]." *Med Lav* **95**(3): 171-179.

Satta, G., T. Serra, F. Meloni, A. Lazzarato, A. Argiolas, E. Bosu, A. Coratza, N. Frau, M. Lai, L. I. Lecca, N. Mascia, I. Pilia, V. Piras, G. Sferlazzo, M. Campagna and P. Cocco (2019). "Pulmonary Function and CT Scan Imaging at Low-Level Occupational Exposure to Asbestos." *Int J Environ Res Public Health* **17**(1).

Schikowsky, C., M. K. Felten, C. Eisenhawer, M. Das and T. Kraus (2017). "Lung function not affected by asbestos exposure in workers with normal Computed Tomography scan." *Am J Ind Med* **60**(5): 422-431.

Schikowsky, C., M. K. Felten, C. Eisenhawer, M. Das and T. Kraus (2018). "Response to Baur et al. (2017)." *Am J Ind Med* **61**: 355-357.

Schneider, J., R. Arhelger and M. Funk (2014). "Spiroergometric parameters at maximal exercise testing assessed functional respiratory impairment in asbestos-induced fibrosis." *Clin Respir J* **8**(2): 175-184.

- Schneider, J., R. Arhelger, W. Raab and K. G. Hering (2012). "The validity of static lung compliance in asbestos-induced diseases." Lung **190**(4): 441-449.
- Schneider, J. and S. Schneider-Lauteren (2015). Ermittlung des Ausmaßes der Leistungseinschränkung mittels Spiroergometrie bei Patienten mit Berufskrankheit der Nr. 4103 BKV. 55. wissenschaftliche Jahrestagung der Dtsch. Ges. Arbeitsmed. Munich, DGAUM.
- Sette, A., J. A. Neder, L. E. Nery, J. Kavakama, R. T. Rodrigues, M. Terra-Filho, S. Guimaraes, E. Bagatin and N. Muller (2004). "Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos." Radiology **232**(1): 66-74.
- Spyratos, D., D. Chloros, B. Haidich, L. Dagdilelis, S. Markou and L. Sichletidis (2012). "Chest imaging and lung function impairment after long-term occupational exposure to low concentrations of chrysotile." Arch Environ Occup Health **67**(2): 84-90.
- Swiatkowska, B., W. Sobala, Z. Szubert and N. Szeszenia-Dabrowska (2014). "Continued spirometry changes after cessation of exposure in asbestos-cement workers." J Occup Environ Med **56**(4): 403-408.
- Szeinuk, J., C. Noonan, C. Henschke, J. Pfau, B. Black, A. Miller, D. F. Yankelevitz, M. Liang, Y. Liu, Y. R., L. Linker, T. McNew and R. M. Flores (2017). "Pulmonary abnormalities as a result of exposure to Libby amphibole during childhood and adolescence—The Pre-Adult Latency Study (PALS)." Am J Ind Med **60**(1): 20-34.
- Tao, G., K. Zu, L. E. Kerper and J. E. Goodman (2015). "Comment on "HRCT/CT and Associated Spirometric Effects of Low Libby Amphibole Asbestos Exposure" by Lockey et al (2015)." J Occup Environ Med **57**(7): e80.
- Tonori, Y., M. Niitsuya, T. Sato, Y. Sugiura, H. Miyake and Y. Aizawa (2005). "Relationship between chest X-ray findings and pulmonary function tests in dust workers." Ind Health **43**(1): 256-266.
- Viljanen, A. A., ed. (1982). "Reference values for spirometric, pulmonary diffusing capacity and body plethysmographic studies." Scand J Clin Lab Invest Suppl **159**: 1-50.
- Wagner, X., E. Yano, K. Nonaka, M. Wang and Z. Wang (1998). "Respiratory function of non-smoking female asbestos workers without radiographic signs of asbestosis." Arch Environ Health **53**: 292-298.
- Wang, X., M. Wang, H. Qiu, I. Yu and E. Yano (2010). "Longitudinal changes in pulmonary function of asbestos workers." J Occup Health **52**(5): 272-277.
- Wang, X., E. Yano, K. Nonaka, M. Wang and Z. Wang (1997). "Respiratory impairments due to dust exposure: a comparative study among workers exposed to silica, asbestos, and coalmine dust." Am J Ind Med **31**(5): 495-502.
- Wang, X., E. Yano, Z. Wang, M. Wang and D. C. Christiani (2006). "Adverse effects of asbestos exposure and smoking on lung function." Am J Ind Med **49**(5): 337-342.
- Weill, D., G. Dhillon, L. Freyder, J. Lefante and H. Glindmeyer (2011). "Lung function, radiological changes and exposure: analysis of ATSDR data from Libby, MT, USA." Eur Respir J **38**(2): 376-383.
- Wilken, D., M. Velasco Garrido, U. Manuwald and X. Baur (2011). "Lung function in asbestos-exposed workers, a systematic review and meta-analysis." J Occup Med Toxicol **6**: 21.
- Yang, X., Y. Yan, C. Xue, X. Du and Q. Ye (2018). "Association between increased small airway obstruction and asbestos exposure in patients with asbestosis." Clin Respir J **12**(4): 1676-1684.
- Zedda, S., G. Aresini, I. Ghezzi and E. Sartorelli (1973). "Lung function in relation to radiographic changes in asbestos workers." Respiration **30**(2): 132-140.
- Zu, K., G. Tao and J. E. Goodman (2016). "Pleural plaques and lung function in the Marysville worker cohort: a re-analysis." Inhal Toxicol **28**(11): 514-519.

Anlage 2: Tabellarische Zusammenstellung der Lungenfunktionsstudien

Anlage 3

Zusatzinformationen zum Kapitel 4.4 Pathologie

Graduierung der Asbestose - Weiterentwicklung der pathologischen Klassifikation

	Craighead et al. 1982	Helsinki 1997	Heinz 1997	Roggli 2010 Helsinki 2014/2015	AWMF LL 2010/FE 2010	AWMF LL Empfehlung 2018/2019	BK
Anmerkung		Die Roggli-Pratt Modifikation des CAP-NIOSH Systems wird empfohlen		Ein Durchschnittswert für einen Fall wird gebildet, indem die Grade jedes Präparats aufsummiert und durch die Anzahl der untersuchten Präparate geteilt wird.			
Grad 0	keine Fibrose der Bronchiolen			Keine nennenswerte peribronchioläre Fibrose oder Fibrose begrenzt auf die Bronchiolen		keine Fibrose der Bronchiolen	Nein
Asbestos airways disease				Fibrose der Bronchiolus-Wand assoziiert mit Asbestkörpern		eine mit Asbestkörpern assoziierte Fibrose allein der Bronchiolus-Wand	Ja
Grad I	Die Fibrose bezieht die Wand wenigstens eines Bronchiolus respiratorius ein, mit oder ohne Ausdehnung in die Septen der unmittelbar angrenzenden Alveolen. Die Wände distal gelegener Alveolen sind frei von fibrosierenden Lungenveränderungen.		Die international gültige Definition der Minimalasbestose (Asbestose Grad I nach der nordamerikanischen Nomenklatur) beinhaltet den lichtmikroskopischen Nachweis minimaler Fibrosierungsherde im Bereich der Bronchioli respiratorii und der begleitenden Gefäße mit Einstrahlung maximal in die direkt angrenzenden Alveolarsepten sowie in diesen Arealen eingelagerten Asbestkörpern. Dabei reicht der zufällige (einmalige) Nachweis von Asbestkörpern zur Diagnosestellung einer Minimalasbestose nicht aus. Ein	Fibrose begrenzt auf die Bronchiolus-Wand und die erste Schicht angrenzender Alveolen. * Grad 1 und 2 müssen von Raucher-induzierten peribronchiolären Fibrosen und Mischstaubpneumokoniosen unterschieden werden.	Die Fibrose bezieht die Wand wenigstens eines Bronchiolus respiratorius mit ein, mit oder ohne Ausdehnung in die Septen der unmittelbar angrenzenden Alveolen. Die Wände distal gelegener Alveolen sind frei von fibrosierenden Lungenveränderungen.	Die Fibrose bezieht die Wand wenigstens eines Bronchiolus respiratorius ein, mit oder ohne Ausdehnung in die Septen der unmittelbar angrenzenden Alveolen. Die Wände distal gelegener Alveolen sind frei von fibrosierenden Lungenveränderungen.	Ja

			staubanalytischer Grenzwert für die Minimalasbestose ist nicht definiert.				
Grad II	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 1. Grades sind die Alveolargänge oder zwei oder mehr Schichten angrenzender Alveolen in die Fibrose einbezogen. Eine Zone nicht fibrosierter Alveolarsepten muss zwischen den benachbarten Bronchiolen vorhanden sein.			Ausweitung der Fibrose, so dass Alveolargänge und/oder mehr als zwei Schichten angrenzender Alveolen einbezogen werden unter Aussparung mindestens einiger Alveolen zwischen benachbarten Bronchioli. * Grad 1 und 2 müssen von Raucher-induzierten peribronchiolären Fibrosen und Mischstaubpneumokoniosen unterschieden werden.	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 1. Grades sind die Alveolargänge oder zwei oder mehr Schichten angrenzender Alveolen in die Fibrose einbezogen. Eine Zone nicht fibrosierter Alveolarsepten muss zwischen den benachbarten Bronchiolen vorhanden sein.	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 1. Grades sind die Alveolargänge oder zwei oder mehr Schichten angrenzender Alveolen in die Fibrose einbezogen. Eine Zone nicht fibrosierter Alveolarsepten muss zwischen den benachbarten Bronchiolen vorhanden sein.	Ja
Grad III	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 2. Grades lässt sich eine Konfluenz der Fibrosierungen belegen, sodass alle Alveoli mindestens 2 benachbarter Bronchiolen verdickte Septen aufweisen. Einzelne Alveolen können bindegewebig obliteriert sein.			Fibrotische Verdickungen der Alveolaren Septen zwischen mehr als zwei benachbarten Bronchioli.	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 2. Grades lässt sich eine Konfluenz der Fibrosierungen belegen. Einzelne Alveolen können bindegewebig obliteriert sein.	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 2. Grades lässt sich eine Konfluenz der Fibrosierungen belegen, sodass alle Alveoli mindestens 2 benachbarter Bronchiolen verdickte Septen aufweisen. Einzelne Alveolen können bindegewebig obliteriert sein.	Ja
Grad IV	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 3. Grades lassen sich neu gebildete Hohlräume nachweisen, deren Größe die eines Alveolus überschreitet und über 1 cm groß sein können. Diese Veränderungen werden auch unter dem Begriff „Wabenlunge“ gefasst. Die Hohlräume können mit Epithel ausgekleidet sein oder ohne Epithel sein.			Veränderungen zur Wabenlunge	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 3. Grades lassen sich neu gebildete Hohlräume nachweisen, deren Größe die eines Alveolus überschreitet. Diese Veränderungen werden auch unter dem Begriff „Wabenlunge“ gefasst.	Neben den Veränderungen wie bei der Asbestose 3. Grades lassen sich neu gebildete Hohlräume nachweisen, deren Größe die eines Alveolus überschreitet. Diese Veränderungen werden auch unter dem Begriff „Wabenlunge“ gefasst. Die Hohlräume können mit Epithel ausgekleidet sein oder ohne Epithel sein.	Ja

In den Helsinki-Kriterien von 1997 wird der Schweregrad der Asbestose nach den Vorgaben des Pneumokoniose-Komitees des Kollegs Nordamerikanischer Pathologen [168] in verschiedenen Kategorien eingeteilt (sg. CAP-NIOSH Definition, basierend auf [168]). Diese wurde vom Asbestose-Komitee des Kollegs Amerikanischer Pathologen (College of American Pathologists, CAP) und der Gesellschaft für Pneumopathologie (Pulmonary Pathology Society, PPS) überarbeitet [159] und in das Helsinki Update von 2014 übernommen [177].

Somit existieren zwei Definitionen: CAP/NIOSH [168]/ Helsinki 1997 [25] und Roggli et al. [159] / Helsinki 2014/2015 [177].

Beide Definitionen setzten den histologischen Nachweis von Asbestkörpern in Fibrosierungsarealen im Lungengewebe voraus.

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Asbestose-Definitionen betreffen zum einen die Graduierung (der Schweregradeinteilung) der Asbestose und die Einführung des Begriffs "asbestos airways disease".

Von gutachterlicher Relevanz sind hierbei insbesondere die unterschiedlichen Festlegungen des Grades 0 (Normalbefund) und des Grades 1 (Minimalasbestose), sowie die Einführung des Begriffs "asbestos airways disease", da je nach Definition frühe Veränderungen entweder als BK 4103 und 4104 anerkannt oder abgelehnt werden können:

Die CAP/NIOSH Definition [168] unterscheidet sich von jener von Roggli et al. [159] vor allem durch die klare Abgrenzung normaler Befunde. Sie unterscheidet im Bereich der früh involvierten peribronchialen Gewebe unveränderte Strukturen (Grad 0) von als Grad 1 zu berücksichtigende Fibrosierung in mindestens einem respiratorischen Bronchiolus mit oder ohne Einstrahlung in die direkt angrenzenden alveolaren Septen. Bei zusätzlicher Einbeziehung der Alveolarsäcke oder mindestens zweier Schichten angrenzender Alveoli liegt Grad 2 vor. Nach der neueren Definition [159,177] liegt eine Asbestose Grad 1 (Minimalasbestose) erst dann vor, wenn die Fibrose auch angrenzende alveolare Septen betrifft. Für eine rein auf die Bronchiolus Wand beschränkte Fibrose mit Asbestkörpern wird der Begriff "asbestos airways disease" vorgeschlagen [159].

Die Definition von Roggli et al. [159] enthält keine Aussage darüber, ob die "asbestos airways disease", also eine auf die Bronchioluswand begrenzte Fibrose mit darin eingelagerten Asbestkörpern als Berufskrankheit BK 4103 oder Brückenbefund einer BK 4104 angesehen werden sollte [185]. Im Update der Helsinki Kriterien von 2015 [177] werden aber sowohl die Asbestose, als auch die "asbestos airways disease" als asbestbedingte Erkrankung angesehen.

Anforderung an das Gewebe für Lungenstaubanalysen

Für eine Lungenfaserstaubanalyse werden idealerweise drei Gewebeproben von jeweils 1-2 cm aus Oberlappen (1xApex) und dem Unterlappen (1x Apex und 1x Basis) einer Lunge benötigt (Institut für Arbeitsschutz - BGIA der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV) 2009). Als Mindestanforderung ist eine Probe von ca. 1-2 cm³ peripheres Lungengewebe erforderlich. Bei der Probe darf es sich nicht um Tumorgewebe oder entzündetes Gewebe handeln. Eine repräsentative Probe sollte weder im Hinblick auf eine besondere Unversehrtheit noch auf spezielle Ablagerungen oder Verfärbungen ausgesucht werden. Wenn kein Nassgewebe mehr vorhanden sein sollte, kann auch in Paraffin eingebettetes Gewebe verwendet werden. Der Gewebeaufschluss folgt den Vorgaben der BIA-

Arbeitsmappe 26 Lfg III/01 (Institut für Arbeitsschutz - BGIA der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV) 2009). Als Untersuchungsmaterial werden Resektate aus Operationsmaterial zur Diagnostik genutzt.

Solche Resektate können sowohl mit der Licht- als auch der Elektronenmikroskopie analysiert werden.

Die lichtmikroskopische Asbestanalyse ist ein vergleichsweise einfaches und gut reproduzierbares [175] Verfahren zur Feststellung der pulmonalen Asbestgehaltes, das aber nicht für alle Asbestbelastungen, insbesondere nicht für den weitverbreiteten Chrysotilasbest validiert ist (siehe auch Kapitel Besonderheiten des Chrysotils).

Empfohlen wird bei Patienten (Operierten oder Verstorbenen) mit der Fragestellung nach einer BK Nr. 4104 zunächst die Asservierung des gesamten entnommenen Lungennassgewebes für anschließende gezielte Untersuchungen hinsichtlich asbestbedingter Lungenveränderungen. Weiterhin ist zu fordern, schon während der Operation routinemäßig die Pleura auf asbesttypische Veränderungen - inklusive PE-Entnahme – zu untersuchen. Im Operationsbericht sollte stets zum Vorliegen oder Fehlen von asbesttypischen Pleuraveränderungen Stellung genommen werden.

Nachweismethoden

Für die Beurteilung einer asbestbedingten Erkrankung sind neben der Erfassung der persönlichen arbeitsbedingten Exposition die Quantifizierung der inhalierten Fasern und die Bestimmung des Fasertyps von Bedeutung. Hierbei sind verschiedene Methoden entwickelt und validiert worden [136,167,186,325].

Zur Bestimmung des pulmonalen Asbestgehaltes werden lichtmikroskopische und/ oder elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt [187,188] und Institut für Arbeitsschutz –BGIA der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV) 2009..

Die lichtmikroskopischen (Hell-Feld-Mikroskopie, Phasenkontrast, Polarisations-Mikroskopie und Differenzialinterferenzmikroskopie) und elektronenmikroskopischen (Rasterelektronenmikroskop (FE-REM), Transmissionselektronenmikroskopie (ARTEM)) Methoden werden weiter unten näher erläutert. Die häufigste eingesetzte Methode zum lichtmikroskopischen Nachweis von Asbestkörpern ist die Hell-Feld-Mikroskopie. Evaluierte Methoden sind die Rasterelektronenmikroskopie (FE-REM) sowie die analytische Raster/Transmissionselektronenmikroskopie (ARTEM).

Kriterien für elektronenmikroskopische Untersuchungen einschließlich Elementanalyse (ARTEM / FEREM) (Tannapfel 2008)

- Aufgrund von sekundären Lungenveränderungen (tumorös, entzündlich, fäulnisbedingt) kann die Aussagekraft der lichtmikroskopischen Analyse herabgesetzt sein. Bei sekundären Lungenveränderungen sind die Hüllstrukturen der Asbestkörper zerstört [326] und nur die nichtumhüllten Asbestfasern erhalten. Diese können sich einer lichtmikroskopischen Identifizierung entziehen.
- Für die Abgrenzung beruflicher Expositionen von umgebungsbedingten Expositionen ist die Bestimmung der verschiedenen, im Lungengewebe eingelagerten Asbestfaserarten erforderlich. Bei Patienten mit verschiedenen vermuteten Asbestexpositionen, z. B. in der Kindheit in ihrem Heimatland und einer möglichen beruflichen Asbestexposition, kann die elektronenmikroskopische Untersuchung mit Zuordnung der inkorporierten Asbestfasern zu bestimmten

Faserarten (z.B. Erionit, Tremolit-, Antophyllit-, Attapulgitasbest) klären, welche Expositionen vorlagen.

- Neben den Asbestfasern lassen sich auch sonstige Stäube (z.B. Talkum, Schweißbrauche) analysieren und quantifizieren, um andere möglicherweise krankheitsauslösende Noxen zu untersuchen.

Derzeitiger medizinisch-wissenschaftlicher Kenntnisstand

1. Staubanalytische Untersuchungen (Lungengewebe / BAL) können die Feststellungen aus der Arbeitsanamnese und aus den Ermittlungen der TAD nicht ersetzen und nicht Anlass sein, die ermittelte kumulative Exposition nach unten zu korrigieren, sind aber geeignet, um weitere Ermittlungen zu bislang unbekanntem Expositionsquellen auszulösen [203]. Staubanalytische Untersuchungen von Lungengewebe oder einer BAL ersetzen nicht die Ermittlungen der Präventionsabteilungen [327].
2. Sofern mit geeigneten Verfahren ein erhöhter pulmonaler Asbestgehalt nachgewiesen werden kann, belegt dies eine Asbestexposition. Die Unzulässigkeit des Umkehrschlusses ist wissenschaftlich belegt. Eine erhöhte Exposition gegenüber Weißasbest (geringe Biostabilität) kann durch einen nur geringen pulmonalen Asbestgehalt nicht ausgeschlossen werden [328].
3. Es gibt keinen staubanalytischen Grenzwert für asbestbedingte Lungenveränderungen [329].
4. In Abhängigkeit von der Methode muss jedes Labor eigene Referenzbereichs-obergrenzen der nicht am Arbeitsplatz exponierten Bevölkerung und Referenzwerte [25,159] erarbeiten.
5. Es wird eine Veränderung der Anteile der verschiedenen Asbestfasertypen im Lungengewebe in den letzten 25 Jahren beschrieben [330].
6. Lichtmikroskopische Analysen erlauben keine eindeutige Unterscheidung hinsichtlich der Asbestfaserart. Es besteht die Möglichkeit, dass neben Asbestfasern auch andere mineralische Fasern mitgezählt werden („ferruginous bodies“) und damit ein zu hoher pulmonaler Asbestgehalt ermittelt wird [166]. Das Auflösungsvermögen lichtmikroskopischer Methoden für Fasern liegt bei 0,2 µm (Durchmesser) im Phasenkontrast, alle Asbestfasern mit einem geringeren Durchmesser, die die Mehrzahl ausmachen, sind nicht nachweisbar.
7. Die kumulative Asbeststaubexposition ist kein geeignetes Mittel, um das Vorliegen einer asbestbedingten Lungenfibrosierung auszuschließen [331,332]. Der pulmonale Asbestgehalt und die ermittelte kumulative Dosis in Asbestfaserjahren können deutlich voneinander abweichen [331]. Eine niedrige kumulative Asbestfaserstaubdosis bei gleichzeitig relevant erhöhtem pulmonalem Asbestgehalt ist Anlass zu weiteren arbeitstechnischen Ermittlungen zu bislang unbekanntem Expositionsquellen.
8. Die Anforderung an eine BAL-Flüssigkeit, um diese für die Asbestanalytik einzusetzen zu können, werden in den Guidelines der European Respiratory Society detailliert beschrieben [175]. Ein Zählergebnis, das über den Referenzwert für die so genannten Normalbevölkerungen hinausgeht, ist ein Indikator für einen erhöhten Asbestgehalt der Lunge und deutet damit auf eine stattgehabte Exposition hin. Eine Differenzierung, ob eine arbeitsbedingte oder umweltbedingte Exposition vorlag, ist ohne entsprechende Anamnese nicht möglich. Ein „positives“ BAL-Ergebnis kann dazu Anlass geben, eine „negative“ Arbeitsanamnese nochmals kritisch zu hinterfragen. Aufgrund der geringen

Sensitivität der Methode ist ein negatives Resultat der BAL-Analytik kein Ausschlusskriterium für eine stattgehabte Asbestexposition oder für eine asbestbedingte Erkrankung [172,173].

Methoden zum Nachweis von Asbestfaserstaubexpositionen

Klassifikation von Asbestkörpern

Die Klassifikation von Asbestkörpern durch die lichtmikroskopische Analytik ist ein national [187], [173] und international [334], [325], [335],[136], [330] anerkanntes Verfahren zur Identifikation von "ferruginous bodys" [325]. Durch die Analyse im Differenzialinterferenzkontrast und im Polbild kann zwischen Asbestkörpern und Pseudoasbestkörpern (umhüllte Nicht-Asbestfasern) unterschieden werden [161], [138], [173]. Der Begriff des Pseudoasbestkörpers wurde im Jahre 1977 eingeführt [336], [161].

Hell-Feld-Mikroskopie

Die einfache und preiswerte Technik ist geeignet um die relativ großen Asbestkörper zu quantifizieren. Allerdings gelingt mit dieser konventionellen Lichtmikroskopie nicht die Unterscheidung verschiedener Fasertypen. Asbestkörper können bei einer Vergrößerung von 200 bis 400fach gezählt werden. In der Diagnose wird dann in der Regel die Anzahl der Asbestkörper pro Gramm Feuchtgewicht oder Trockengewicht wiedergegeben [136].

Phasenkontrastmikroskopie (PCM)

Sie wird zur Quantifizierung der Faserlast im Gewebe genutzt. Mit Hilfe dieser Technik lassen sich Fasern mit einem Durchmesser von $>0,2 \mu\text{m}$ darstellen. Eine nicht unerhebliche Anzahl an Asbestfasern entgeht somit der Detektion in der Phasenkontrastmikroskopie. Wie auch im Fall der konventionellen Lichtmikroskopie ist eine Unterscheidung der verschiedenen Asbestfasertypen oder die Unterscheidung von Asbestfaser von nicht-Asbestfasern mit PCLM nicht möglich" [136]. Die Resultate werden auch hier in der Regel als Gesamtzahl der Fasern pro Gramm Feuchtgewicht oder pro Gramm Trockengewicht angegeben. Teilweise werden auch Angaben in „Fasern pro cm^3 Lungengewebe“ gemacht, wobei grob die Umrechnung nach folgender Regel gemacht werden kann: eine Faser pro cm^3 entspricht etwa einer Faser pro Gramm Lungenfeuchtgewicht, was wiederum etwa 10 Fasern pro Gramm Trockengewicht entspricht.

Differenzialinterferenzmikroskopie (DIC)

Bei der Phasenkontrastmikroskopie werden unter Einsatz von polarisiertem Licht und unter Zuschaltung eines Interferenzpolfilters die durch Überlagerung der elektromagnetischen Lichtwellen entstehen Abschwächungen bzw. Verstärkungen genutzt. Mit Hilfe des Interferenzpolfilters wird/werden aus dem polychromatischen Licht ein oder mehrere Bereich(e) durch Interferenz ausgelöscht und nur solche Wellenlängen hindurch gelassen, deren Amplituden sich gegenseitig verstärken. Der Vorteil im Vergleich z.B. zum Phasenkontrast liegt in der besseren plastischen Darstellung von farblosen oder homogen gefärbten Strukturen [138].

Polarisationsmikroskopie

Eignet sich zur Darstellung anisotoper Stoffe im linear polarisierten Durchlicht bzw. Auflichtverfahren. Im Strahlengang des Mikroskops wird vor dem Kondensator ein Polarisator (lässt nur Licht mit einer bestimmten Schwingungsebene durch) eingebracht. Im Polarisationsbild werden Partikel und Fasern die doppelbrechenden Eigenschaften aufweisen aufgeheilt. Das heißt, man hat einen dunklen

Arbeits hintergrund mit nicht doppelbrechenden Strukturen und die Strukturen mit anisotropen Eigenschaften sind durch die Aufhellung beurteilbar.

Elektronenmikroskopische Methoden in Deutschland

Im Jahre 2000 bis 2001 wurden unter Beteiligung des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin in Düsseldorf, des Instituts und der Poliklinik für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin in Gießen, der Gesellschaft für Schadstoffmessung und Auftragsanalytik in Neuss und Mesotheliomregister in Bochum, dem Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen

Unfallversicherung (BGIA) und Max-Planck-Institut in Dortmund die Vorschriften zur Bestimmung von anorganischen Fasern im menschlichen Lungengewebe Transmissionselektronenmikroskop (TEM/ARTEM Methode BIA Arbeitsmappe 24. Lfg. III/2000 und Methode unter Verwendung eines Feldemissions-Rasterelektronenmikroskops- FE-REM-Methode) nach BIA Arbeitsmappe 26 Lfg. III/01; 7489/2001 entwickelt und konsensual verabschiedet [337].

Rasterelektronenmikroskopie (REM/ FE-REM)

Diese Technik bietet gegenüber der Lichtmikroskopie den Vorteil, dass in geringer Vergrößerung (1000fach) auch Asbestkörper und Fasern gezählt werden können, um quantitative Daten zu erhalten, die vergleichbar mit denjenigen aus der Phasenkontrast-Mikroskopie sind, während insbesondere bei der höheren Vergrößerung (10000fach bis 20000fach) der Nachweis von Fasern möglich ist, die nur eine Länge von 0,3 µm bei einem Durchmesser von 0,05 µm besitzen. Zusätzlich lässt sich die Technik mit einer energiedispersiven Röntgenmikroanalyse („energy dispersive x-ray analysis“ / EDX) koppeln, so dass hierdurch auch die anorganischen Bestandteile der einzelnen Fasern bestimmt werden können.

Transmissionselektronenmikroskopie (TEM /ARTEM)

Diese Technik bietet die höchste Auflösung und somit die Nachweismöglichkeit auch kleinster Fasern und lässt sich ebenfalls mit einer energiedispersiven Röntgenmikroanalyse („energy dispersive x-ray analysis“ / EDX) koppeln. Zusätzlich kann mit Hilfe der Elektronenstrahl-Feinbereichsbeugung die kristalline Struktur der Fasern bestimmt werden. Dies ist dann von Vorteil, wenn die Elementspektren der untersuchten Fasern praktisch identisch sind und nur durch die Elektronenbeugung eine eindeutige Unterscheidung dieser Fasern möglich ist.

Beide Methoden ARTEM und FE-REM lösen Lungengewebe auf (Naß- oder Kaltveraschung mit anschließender Filtration, sowie Beschichtung des Filtermaterials). Für das ARTEM wird aus dem gewonnenen Filter mittels Kohlebedampfung und Auflösen der Filterstanzlinge (Jaffe Washer) ein durchstrahlungsfähiges Präparat gewonnen.

Die Probenvorbereitung ist für beide Methoden standardisiert [vgl. BIA Arbeitsmappe [337]]. Wie die Rasterelektronenmikroskopie, ist auch die Transmissionselektronenmikroskopie ein zeitaufwendiges Analysenverfahren.

Versions-Nummer: 2.1

Erstveröffentlichung: 12/2010

Überarbeitung von: 11/2020

Nächste Überprüfung geplant: 11/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online