



Bundesamt
für Strahlenschutz

Anlage 2

zum Ressortforschungsbericht zum Strahlenschutz

Erweiterung und Aktualisierung von ProZES

Berechnungsverfahren für die

Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch

Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen

Vorhaben 3618S72230

Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum
für Gesundheit und Umwelt (GmbH)

M. Eidemüller

J. Becker

**„Erweiterung und Aktualisierung von ProZES
(Programm zur Berechnung der
Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen einer
Erkrankung und einer Strahlenexposition)“**

Vorhaben 3618S72230

Anhang II

Berechnungsverfahren für die
Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch
Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen

BERECHNUNGSVERFAHREN FÜR DIE ZUSAMMENHANGSWAHRSCHEINLICHKEIT VON LUNGENKREBS DURCH RADON UND RADONFOLGEPRODUKTE IN INNENRÄUMEN

Im Rahmen dieses Vorhabens wurde das bisher in ProZES implementierte Berechnungsverfahren für die Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Wohnräumen hinsichtlich seiner Eignung für den Arbeitsplatz überprüft. Dabei sollten insbesondere die Höhe des Risikos und die Form der Expositions-Wirkungs-Beziehung sowie mögliche Modifikationen des Strahlenrisikos durch Altersabhängigkeiten, Rauchverhalten und Geschlecht untersucht werden. Dies wurde anhand einer Literaturrecherche und -auswertung vorgenommen. Zudem wurde der Effekt einer höheren Atemrate bei Berufen mit erhöhter körperlicher Belastung in dem neuen Modell berücksichtigt.

Im Folgenden wird zuerst das bisher in ProZES implementierte Modell zu Lungenkrebs durch Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen dargestellt. Anschließend wird der Effekt einer höheren Atemrate bei Berufen mit erhöhter körperlicher Belastung diskutiert. Danach wird eine Literaturübersicht zu verschiedenen Studien erstellt und bezüglich möglicher Effektmodifikatoren ausgewertet. Die größte und bedeutendste Studie stellt die gepoolte europäische Analyse von Darby et al. (2005, 2006) dar. Eine weitere wichtige Studie ist die gepoolte Studie aus Nordamerika von Krewski et al. (2005, 2006). Diese beiden Studien werden deshalb ausführlich diskutiert, bevor die weiteren Studien ausgewertet werden. Schließlich wird eine zusammenfassende Betrachtung zu möglichen Effektmodifikatoren und Konsequenzen für ProZES gemacht und das endgültige Modell vorgestellt.

1 BISHER IMPLEMENTIERTES PROZES-MODELL ZU LUNGENKREBS DURCH RADON UND RADONFOLGEPRODUKTE IN INNENRÄUMEN

Das in ProZES implementierte Modell zu Lungenkrebs nach Exposition gegenüber Radon und Radonfolgeprodukte in Innenräumen beruht auf einer großen gepoolten europäischen Studie (Darby et al. 2005, 2006). Die Analyse von Darby et al. ist von besonderer Bedeutung nicht nur wegen der großen Anzahl der Fälle, sondern auch wegen der Berücksichtigung von Unsicherheiten der Radonmessungen und entsprechender Korrektur sowie wegen der ausführlichen Analyse der Effektmodifikatoren.

Die Bestimmung der Exposition beruht auf der Radonaktivitätskonzentration in Innenräumen und wird in $\text{Bq m}^{-3}\cdot\text{h}$ angegeben. Zur Bestimmung einer Exposition muss diese Konzentration mit der Zeit multipliziert werden, in der eine Person dieser Konzentration ausgesetzt war. Die Studie von Darby et al. erhält für das zusätzliche relative Risiko (Excess Relative Risk, ERR) eine lineare Expositionsabhängigkeit mit einem Wert von 0,16 pro 100 Bq m^{-3} , korrigiert für Unsicherheiten der Radonmessungen, und beruhend auf einer zeitgewichteten durchschnittlichen Radonkonzentration aller in den letzten 30 Jahren bewohnten Wohnungen. Wie unten diskutiert, wird für ProZES angenommen, dass dieser Risikowert auch für eine kürzere Expositionsdauer Gültigkeit besitzt. Die mittlere Aufenthaltszeit der Personen in den Häusern am Tag war 60% und entspricht einer kumulativen Expositionszeit von 157.788 Stunden. Das ProZES-Modell für das zusätzliche relative Risiko ist dementsprechend linear in der Konzentration und Aufenthaltszeit:

$$ERR = \beta_D \cdot q \cdot \frac{T}{30 \cdot 365,25 \cdot 24 \cdot 0,6} = \frac{\beta_D \cdot q \cdot T}{157788}, \quad (1)$$

wobei $\beta_D = 0,16$ (95%KI: 0,05; 0,31) $(100 \text{ Bq})^{-1} \text{ m}^3$ der Risikoeffizient aus Darby et al. (2005). ProZES berechnet folglich das zusätzliche relative Risiko mittels:

$$ERR = \beta \cdot q \cdot T \quad (2)$$

q (Bq m^{-3}): Radon-Aktivitätskonzentration

T (h): Aufenthaltsdauer

Dabei ist q die von den Anwender*innen eingegebene Radon-Konzentration in Innenräumen in Bq m^{-3} und T ist die gesamte Aufenthaltsdauer in Stunden. Für den Parameter β verwendet ProZES zur Berücksichtigung der Schätzungenauigkeit eine Normalverteilung mit folgendem Mittelwert und Standardabweichung:

$$\mu(\text{Bq}^{-1}\text{m}^3\text{h}^{-1}) = 1,01 \cdot 10^{-8} \text{ und } \sigma(\text{Bq}^{-1}\text{m}^3\text{h}^{-1}) = 0,42 \cdot 10^{-8}. \quad (3)$$

Der Erwartungswert μ ergibt sich dabei durch $0,16/(100 \cdot 157788)$.

2 EFFEKTE EINER HÖHEREN ATEMRATE BEI BERUFEN MIT ERHÖHTER KÖRPERLICHER BELASTUNG

Der bei weitem größte Teil der Exposition der Lunge beruht auf den Radon-Zerfallsprodukten und nicht auf Radon selber, da das eingeatmete Edelgas wieder ausgeatmet wird. Ein großer Teil der inhaliierten Radon-Zerfallsprodukte wird aufgrund der kurzen Halbwertszeit (<30 min) in den Atemwegen der Lunge deponiert und gelangt kaum in andere Körperteile.

Die effektive Dosis wird dominiert von der Lungendosis. Zwei der kurzlebigen Zerfallsprodukte sind Polonium-218 und Polonium-214. Diese sind Alpha-Emitter und verantwortlich für die hohen Lungendosen. Weitergehende Informationen finden sich z.B. in Ref. (BEIR 1999, ICRP 2010)

Eine erhöhte Atemrate führt zu einer stärkeren Deposition der Radon-Zerfallsprodukte in der Lunge. Die Dosis hängt folglich von der Atemrate ab. Um die Atemrate bei der Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit zu berücksichtigen, wird das ProZES-Modell um einen entsprechenden Faktor erweitert:

$$ERR = \beta \cdot f_{AR} \cdot q \cdot T, \quad (4)$$

wobei β , q und T identisch zu Gl. (2) sind und f_{AR} der mit der Atemrate verbundene Korrekturfaktor ist.

In häuslichen Wohnräumen, wie sie auch der Darby-Studie zugrunde liegen, setzt sich die durchschnittliche Atemrate zusammen aus einer Mischung von je 1/3 Schlaf, Sitzen und leichter körperlicher Betätigung. Diese häusliche Atemrate wird in (ICRP 1994) mit $0,83 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ angegeben. In ProZES wird zwischen einer überwiegend sitzenden und einer stärkeren körperlichen beruflichen Tätigkeit unterschieden. Für eine überwiegend sitzende Tätigkeit (2/3 sitzend, 1/3 leichte körperliche Tätigkeit) gibt die ICRP (2017) eine Atemrate von $0,86 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ an, und für eine stärkere körperliche Tätigkeit (1/3 sitzend, 2/3 leichte körperliche Tätigkeit) eine Atemrate von $1,2 \text{ m}^3 \text{ h}^{-1}$ an.

Die Deposition der unterschiedlichen Radon-Zerfallsprodukte in verschiedenen Bereichen der Lunge hängt in komplexer Weise von den Atemraten ab. Bei den oben angegeben und für ProZES relevanten Atemraten zeigen Rechnungen der ICRP, dass die in der gesamten Lunge deponierte Exposition sich annähernd proportional zur Atemrate verhält (ICRP 2017).

Der in ProZES verwendete Korrekturfaktor ergibt sich somit zu:

$$f_{AR} = \frac{AR_{occ}}{AR_{home}}. \quad (5)$$

AR_{Home} ist dabei die häusliche Atemrate und AR_{occ} die berufliche Atemrate. Den Anwender*innen von ProZES wird die Option geboten, entweder eine überwiegend sitzende oder eine stärker körperliche berufliche Tätigkeit auszuwählen. Im ersten Fall wird entsprechend $f_{AR} = 0,86/0,83=1,04$ verwendet, im zweiten Fall $f_{AR} = 1,2/0,83=1,45$.

3 FRAGESTELLUNGEN ZU MÖGLICHEN EFFEKTMODIFIKATOREN DES IMPLEMENTIERTEN MODELLS

Das bisher implementierte Modell für das zusätzliche relative Risiko ist linear in der Gesamtexposition und enthält keine weiteren Modifikatoren hinsichtlich Altersabhängigkeiten, Rauchverhalten oder Geschlecht. Zusätzlich zum Darby-Modell wurde eine Literaturübersicht erstellt und bezüglich der folgenden Fragestellungen ausgewertet:

1. Soll als zentraler Risikowert weiterhin das Ergebnis von Darby et al. mit einem ERR von 0,16 pro 100 Bq m⁻³ langjähriger Radonkonzentration verwendet und auf geringere Jahre linear extrapoliert werden? Sind die Ergebnisse anderer Studien signifikant verschieden zu diesem Wert?
2. Gibt es einen statistisch und quantitativ belegbaren Zusammenhang zwischen relativem Risiko und Alter oder Zeit seit Exposition?
3. Gibt es einen statistisch und quantitativ belegbaren Zusammenhang zwischen relativem Risiko und Geschlecht?
4. Gibt es einen statistisch und quantitativ belegbaren Zusammenhang zwischen relativem Risiko und Rauchverhalten?
5. Gibt es statistisch und quantitativ belegbare Hinweise für eine Abweichung von einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung?

4 LITERATURÜBERSICHT UND AUSWERTUNG HINSICHTLICH MÖGLICHER KORREKTURFAKTOREN

Es wurde eine Literaturübersicht zu neueren Studien (ab 2006) zu Lungenkrebs nach Radonexposition in Wohnräumen erstellt. Dazu wurden auch die wichtigen gepoolten Studien aus Europa (Darby et al. 2005, 2006), Nordamerika (Krewski et al. 2005, 2006) und China (Lubin et al. 2004) aufgenommen. Eine Übersicht zu Studien vor 2006 findet sich in UNSCEAR (2006). Es handelt sich bei den Studien um Fall-Kontroll-Studien und es wurden relative Risiken (bzw. Odds Ratios, diese können für praktische Zwecke den relativen Risiken gleichgesetzt werden) bestimmt. Die Studien sind in Tabelle 1, siehe Seite 5, aufgeführt und enthalten auch Angaben über die Anzahl der aufgetretenen Fälle und des Risikos.

Neben der Darby-Studie ist insbesondere die Analyse von Krewski et al. (2005, 2006) von besonderer Bedeutung, die eine große gepoolte nordamerikanische Studie darstellt. Aufgrund ihrer Bedeutung werden zuerst explizit die Studien von Darby und Krewski hinsichtlich der Effektmofifikatoren diskutiert. Anschließend werden die Resultate anderer Studien zu den Fragestellungen besprochen.

Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Studien zu Lungenkrebs nach Radonexposition in Wohnräumen.

Studie	Region	Fälle	Kontrollen	Risiko ^a
Darby et al. (2005, 2006)	Europa, gepoolt	7148	14208	ERR=0,16 (0,05-0,31) (um Messunsicherheiten korrigierte Radon-Konzentrationen) ERR=0,084 (0,03-0,158) (gemessene Radon-Konzentrationen)
Krewski et al. (2005, 2006)	Nordamerika, gepoolt	3662	4966	EOR=0,11 (0,00-0,28)
Lubin et al. (2004)	China, gepoolt	1050	1996	EOR=0,133 (0,01-0,36)
Sandler et al. (2006)	Connecticut and Utah, USA	1474	1811	ERR=0,002 (-0,21-0,21)
Wilcox et al. (2008)	New Jersey, USA	651	740	EOR=0,05 (-0,14-0,56)
Thompson et al. (2008)	Massachusetts	200	397	ERR=0,04 (-0,20-0,35)
Barros-Dios et al. (2012)	Spanien	349	513	OR <50: 1 50-100: 1,87 (1,21-2,88) 101-147: 2,25 (1,32-3,8) >147: 2,21 (1,33-3,69)
Torres-Durán et al. (2014)	Spanien	192	329	OR <100: 1 101-147: 0,80 (0,43-1,50) 148-199: 1,16 (0,64-2,11) >199: 2,42 (1,45-4,06)
Barbosa-Lorenzo et al. (2017)	Spanien	24	2127	HR <50: 1 >50: 1,2 (0,5-2,8)
Tomasek (2013)	Tschechien	370	1399	ERR=0,14 (0,03-0,39) ^b
Zhang et al. (2012)	Meta-Analyse	13380	21102	ERR=0,07 (0,04-0,10)
Dobrzyński et al. (2018)	Meta-Analyse	28.000	900.000	Tests verschiedener Expositions-Wirkungs-Beziehungen

^a Zusätzliches relatives Risiko (Excess Relative Risk, ERR) - Angaben sind für 100 Bq m⁻³ Anstieg in der Radon Aktivitätskonzentration. Odds Ratio (OR) - und Hazard Ratio (HR) - Angaben sind für die Kategorien der angegebenen Bq m⁻³ Aktivitätskonzentrationen mit 95% Konfidenzintervall.

^b 90 % Konfidenzintervall

4.1 ERGEBNISSE DER ANALYSE VON DARBY ET AL. (2005, 2006)

Die Darby-Studie ist eine gepoolte Analyse von 13 europäischen Fall-Kontroll-Studien zu Lungenkrebs nach Radonexposition in Wohnräumen. Sie enthält 7148 Lungenkrebsfälle und 14208 Kontrollen. Es wurden Radonexpositionen über 30 Jahre mit einer Lag-Zeit von 5 Jahren betrachtet, d.h. der zurückliegenden 5-34 Jahre. Die mittlere von den Detektoren gemessene Konzentration war 97 Bq/m^3 . Auf Basis dieser gemessenen Radonaktivitätskonzentrationen und mit einem linearen Risikomodell erhalten die Autor*innen ein ERR von 0,08 (95%KI: 0,03; 0,16) pro 100 Bq m^{-3} . Die Autor*innen untersuchten die Expositionsabhängigkeit und schlossen, dass die Expositions-Wirkungs-Beziehung konsistent mit einer linearen Abhängigkeit ist und fanden keinen Hinweis auf eine Schwelle.

Die ermittelten Expositionen weisen jedoch erhebliche Unsicherheiten auf. Da gleichzeitig die mittleren Expositionen relativ niedrig sind, sind die Unsicherheitsverteilungen deutlich asymmetrisch und führen zu einem Bias in den Risikoschätzungen. Darby et al. gelang es, für diese Unsicherheiten zu korrigieren. Für die korrigierten Expositionen erhielten die Autor*innen ein doppelt so hohes ERR von 0,16 (95%KI: 0,05; 0,31) pro 100 Bq m^{-3} . Die Darby-Analyse ist die einzige Studie, die in der Lage war, für die Expositionsunsicherheiten zu korrigieren. In allen anderen Studien wurden unkorrigierte Expositionen verwendet. Die ERRs dort müssen mit dem Darby-Wert von 0,08 pro 100 Bq m^{-3} verglichen werden.

In Darby et al. waren detaillierte Informationen zum Rauchverhalten vorhanden. Es wurde das ERR für verschiedene Rauchkategorien (darunter aktuelle Raucher*innen, Ex-Raucher*innen, lebenslange Nicht-Raucher*innen und andere) separat bestimmt, die alle sehr ähnliche Risikowerte aufwiesen. Bezogen auf 100 Bq m^{-3} ermittelte Expositionen stieg das relative Risiko bei aktuellen Raucher*innen um 7% an, bei Ex-Raucher*innen um 8% und bei lebenslangen Nicht-Raucher*innen um 11% (Darby et al. 2005). Eine Hypothese auf Homogenität (also auf die Hypothese, dass die ERR in den vier Populationen gleich sind) wurde beibehalten (p-Wert 0,98 bei unkorrigierten Radon-Messungen). Ein additiver Zusammenhang zwischen Rauchen und Radon wurde statistisch signifikant verworfen ($p=0,05$). Der Anstieg des Risikos mit der Radonexposition für verschiedene Rauchkategorien bezieht sich auf das zusätzliche relative Risiko. Das strahleninduzierte absolute Lungenkrebsrisiko sowie das strahleninduzierte Lebenszeitrisiko für Lungenkrebs sind natürlich stark von Rauchverhalten abhängig.

In Minenarbeiterstudien fällt das Lungenkrebsrisiko mit zunehmendem erreichtem Alter ab (BEIR 1999). Um den Effekt des erreichten Alters auf das Lungenkrebsrisiko zu evaluieren, wurden in Darby et al. (2005) die Fälle und Kontrollen in verschiedene Altersklassen gruppiert. Das ERR pro 100 Bq m^{-3} ermittelten Expositionen war -0,07 für Alter jünger als 55 Jahre, 0,14 zwischen 55 und 64 Jahren, und 0,07 für 65 Jahre und älter. Die statistische Evidenz für einen Trend war jedoch nur schwach ($p=0,93$).

Aus Minenarbeiterstudien gibt es klare Evidenz, dass das Lungenkrebsrisiko von der Zeit seit Radonexposition abhängt. So weisen z.B. die BEIR VI Risikomodelle für Expositionen während der letzten 5-14 Jahre die größten Risiken auf, gefolgt von Expositionen während der letzten 15-24 Jahre, und die geringsten Risiken weisen Expositionen auf, die mehr als 25 Jahre zurückliegen. In der Darby-Analyse wurde untersucht, wie sich der Risikowert von 0,08 pro 100 Bq m^{-3} ermittelter Expositionen ändert, wenn diesen drei Bereichen der Zeit seit Exposition eine Gewichtung nach dem BEIR VI Modell zugewiesen wird. Der Risikowert erwies sich als unverändert. Ebenso waren gefittete Risikowerte separat für diese Bereiche der Zeit seit Exposition nahezu identisch. Es wurde darauf hingewiesen, dass dieses Ergebnis nicht in Widerspruch zu den Minenarbeiterstudien steht. Da die Bewohner gemäß Studiendesign bis zum Ende der Studie exponiert waren und ihre Wohnhäuser nur selten wechselten, variierten die Expositionen in den verschiedenen Kategorien der Zeit seit Exposition nur wenig, und die Expositionen sind stark korreliert. Folglich ist es nicht möglich, aus den Innenraum-Studien Informationen über die Abhängigkeit des Risikos von zurückliegenden Expositions-Zeiträumen zu gewinnen (Darby et al. 2005, Darby et al. 2006).

Separate Analysen für Männer und Frauen fanden einen deutlich höheren Risikowert für Männer, mit einem ERR von 0,11 (95%KI: 0,04; 0,21) pro 100 Bq m^{-3} gegenüber 0,03 (95%KI: -0,04; 0,14) für Frauen, für unkorrigierte Expositionen. Allerdings weisen diese Werte große Unsicherheiten auf, und der Test für Heterogenität war nicht statistisch signifikant ($p=0,19$).

4.2 ERGEBNISSE DER ANALYSE VON KREWSKI ET AL. (2005, 2006)

In der Studie von Krewski et al. (2005, 2006) wurden 7 nordamerikanische Fall-Kontroll-Studien zu Lungenkrebs nach Radon-Exposition in Wohnräumen gepoolt und analysiert. Sie enthält 3662 Lungenkrebsfälle und 4966 Kontrollen. Es wurden Radonexpositionen der zurückliegenden 5-30 Jahre betrachtet. Die mittleren von den Detektoren gemessenen Konzentrationen schwankten zwischen 25 Bq m⁻³ in New Jersey und 113 Bq m⁻³ in Winnipeg. Das verwendete Risikomodell war linear in der Gesamtexposition, d.h. linear in Konzentration und Aufenthaltszeit. Auf Basis der gemessenen Expositionen ergab sich daraus ein zusätzliches Odds Ratio (EOR, excess odds ratio) von 0,11 (95%KI: 0,00; 0,28) pro 100 Bq m⁻³.

In dieser Studie wurde keine Korrektur für die Unsicherheiten der Radon-Messungen vorgenommen. Eine solche Korrektur benötigt wiederholte Radon-Messungen in denselben Wohnräumen, diese Daten waren nicht verfügbar. Der Risikowert basierend auf den unkorrigierten Messungen muss daher mit dem unkorrigierten ERR von 0,08 (95%KI: 0,03; 0,16) pro 100 Bq m⁻³ von Darby verglichen werden. Es wurde jedoch ein Sub-Set an Daten analysiert, bei dem die Autor*innen eine größere Präzision der Radonexpositionen erwarten. Für diese Teilgruppe wurde ein höheres EOR von 0,18 (95%KI: 0,02; 0,43) pro 100 Bq m⁻³ gefunden.

In der Krewski-Studie gab es umfangreiche Informationen zum Rauchverhalten (darunter Nicht-Raucher*innen, Ex-Raucher*innen und Raucher*innen verschiedener Rauchintensitäten). Es wurde kein substantieller Unterschied im EOR von verschiedenen Rauchkategorien gefunden. So wurde z.B. sowohl für Nicht-Raucher*innen als auch Jemals-Raucher*innen (Raucher*innen und Ex-Raucher*innen) ein EOR von 0,10 pro 100 Bq m⁻³ gefunden.

Eine Unterteilung in verschiedene Altersintervalle suggerierte ein abfallendes EOR mit zunehmendem Alter, allerdings war dieser Effekt nicht signifikant ($p=0,09$). Separate Analysen für Männer und Frauen fanden einen deutlich höheren Risikowert für Frauen, mit einem EOR von 0,19 (95%KI: 0,02; 0,46) pro 100 Bq m⁻³ gegenüber 0,03 (95%KI: -0,04; 0,24) für Männer. Allerdings weisen diese Werte große Unsicherheiten auf und der Test für Heterogenität war nicht statistisch signifikant ($p=0,21$). Die Richtung dieses Unterschiedes ist auch gegensätzlich zur Darby-Studie, bei der ein höherer Risikowert für Männer gefunden wurde.

4.3 ERGEBNISSE ANDERER STUDIEN ZU KORREKTURFAKTOREN

Hier werden die Ergebnisse der weiteren Studien aus Tabelle 1 bzgl. der Korrekturfaktoren dargestellt. Diese Studien weisen deutlich kleinere Fallzahlen und geringere statistische Power auf. Die Analysen beschränkten sich zudem häufig auf einen Teil der Fragestellungen. Daher werden bei den folgenden Diskussionen der Fragestellungen nur diejenigen Studien erwähnt, die relevante Beiträge zu den entsprechenden Punkten liefern können.

Keine der Studien hat eine Korrektur für Expositionsunsicherheiten vorgenommen und ihre Ergebnisse müssen mit dem Risikowert ERR=0,08 (95%KI: 0,03; 0,16) pro 100 Bq m⁻³ von Darby verglichen werden. Soweit nicht anders spezifiziert, beruhen die Risikowerte auf einem Modell, das linear von der Gesamtexposition abhängt. Ähnlich wie bei Darby und Krewski wird bei diesen Studien die Radonkonzentration der letzten 25 oder 30 Jahre ausgewertet.

4.3.1 Zentraler Risikowert:

Die Studie von Lubin et al. (2004) von 2 chinesischen Kohorten mit 1050 Fällen und 1996 Kontrollen beruht auf einem zurückliegenden Zeitraum vom 5-30 Jahren mit einem EOR von 0,133 (95% KI: 0,01; 0,36) pro 100 Bq m⁻³ und ist gut kompatibel mit den Ergebnissen von Darby und Krewski. Wurden nur Personen mit Aufenthaltsort in einem einzigen Haus betrachtet, was eine genauere Expositionsermittlung vermuten lässt, stieg der Wert auf ein EOR von 0,332 pro 100 Bq m⁻³. Alle anderen Studien, soweit ERR's oder EOR's bestimmt wurden, waren innerhalb der Fehlergrenzen kompatibel mit den Ergebnissen von Darby und Krewski und schwankten zwischen ERR=0,002 (95%KI: -0,21; 0,21) pro 100 Bq m⁻³ bei Sandler et al. (2006) für Connecticut und Utah, USA, und ERR=0,14 (95%KI: 0,03; 0,39) pro 100 Bq m⁻³ bei Tomasek (2013) für Tschechien. Die Meta-Analyse von Zhang et al. (2012) über 22 Fall-Kontroll-Studien erhielt ein ERR von 0,07 (95%KI: 0,04; 0,10) pro 100 Bq m⁻³.

4.3.2 Altersabhängigkeit des Risikos:

In Wilcox et al. (2008) wurde in einer Studie aus New Jersey das relative Risiko für verschiedene Alterskategorien bestimmt. Bis zum Alter 65 war das Risiko verschwindend oder sogar negativ, für die höheren Alterskategorien von 65-69, 70-74 und >75 Jahren hing das Risiko jedoch nicht vom Alter ab und lag zwischen 0,18 und 0,20 pro 100 Bq m⁻³ für das EOR.

4.3.3 Geschlechtsabhängigkeit des Risikos:

Die chinesische Studie von Lubin et al. (2004) fand keine signifikante Variation des EOR zwischen Männern und Frauen. In der Studie von Wilcox et al. (Wilcox et al., 2008) wurde bei einem gemeinsamen Risiko von EOR=0,05 (95%KI: -0,14; 0,56) pro 100 Bq m⁻³ ein deutlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen gefunden: bei Männern war das EOR=-0,13 (95%KI: -0,30; 0,44) pro 100 Bq m⁻³ und bei Frauen 0,29 (95%KI: -0,12; 1,70). Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

4.3.4 Abhängigkeit des Risikos vom Rauchverhalten:

Die chinesische Studie Lubin et al. (2004) fand keine signifikante Variation des EOR für unterschiedliches Rauchverhalten. Die tschechische Studie von Tomasek (2013) nahm eine detaillierte Untersuchung der Interaktion zwischen Strahlung und Rauchen vor. Sie fand ein um einen Faktor 5 höheres relatives Lungenkrebsrisiko für Radon für lebenslange Nicht-Raucher*innen im Vergleich zu Raucher*innen. Wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant war, deutet diese Studie daher dennoch auf ein höheres relatives Lungenkrebsrisiko für lebenslange Nicht-Raucher*innen hin. Es wurde ein Modell eingeführt, das den Grad der Wechselwirkung von Strahlung und Rauchen zwischen additiv und multiplikativ quantifizieren konnte. Dieses Modell deutete auf ein stärkeres Gewicht hin zu einer additiven Wechselwirkung hin. Die spanische Studie von Barros-Dios et al. (2012) untersuchte ebenfalls die Art der Wechselwirkung von Radon in Wohnräumen und Rauchen. Sie fand eine additive Wechselwirkung, dabei wurden die Individuen eingeteilt in exponiert (>50 Bq m⁻³) und nicht-exponiert, sowie in Nicht-Raucher*innen und Jemals-Raucher*innen. In der Studie von Wilcox et al. (2008) war das EOR für Nicht-Raucher*innen mit 0,28 pro 100 Bq m⁻³ höher als das von Jemals-Raucher*innen mit 0,15, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,85).

4.3.5 Linearität der Expositions-Wirkungs-Beziehung:

Die meisten Studien haben die Daten unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen relativem Risiko und Exposition analysiert. Auch war die statistische Power i.A. nicht groß genug, um Abweichungen von einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung zu untersuchen. In der Analyse von Thompson et al. (2008) zeigten jedoch alle Datenpunkte unterhalb von 250 Bq m⁻³ ein geringeres Risiko als für Nicht-Exponierte, lediglich oberhalb dieses Wertes fand sich ein erhöhtes Risiko. Zusätzlich zu einem linearen Modell entwickelten die Autor*innen ein Modell mit kubischen Splines, das den Datenverlauf besser approximiert. In der Meta-Analyse von (Dobrzyński et al., 2018) wurden verschiedene Expositions-Wirkungs-Beziehungen getestet, jedoch ohne eindeutiges Resultat.

4.4 ZUSAMMENFASSUNG ZU MÖGLICHEN EFFEKTMODIFIKATOREN UND KONSEQUENZEN FÜR PROZES

Hier wird eine zusammenfassende Betrachtung der Studien von Darby et al. (2005, 2006), Krewski et al. (2005, 2006) sowie der weiteren Studien aus Tabelle 1 vorgenommen. Zudem werden die Konsequenzen für ProZES diskutiert.

4.4.1 Zentraler Risikowert:

Die Ergebnisse aller Studien sind konsistent mit dem Risikowert von Darby et al. (2005, 2006), basierend auf ermittelten Radonaktivitätskonzentrationen. Insbesondere unterstützen die große nordamerikanische Studie von Krewski et al. (2005, 2006) sowie die chinesische Studie von Lubin et al. (2004) diesen Risikowert. Die Meta-Analyse von Zhang et al. (2012) bestätigte ebenfalls den Risikowert. Nach Korrektur des durch Expositionsunsicherheiten entstehenden Bias erhielt Darby

den zentralen Risikowert von $ERR=0,16$ (95%KI: 0,05; 0,31) pro 100 Bq m⁻³ langjähriger Durchschnittsradonkonzentration. Eine solche Korrektur konnte in den amerikanischen und chinesischen Studien nicht durchgeführt werden. Jedoch wurden in diesen Studien Teilgruppen analysiert, von denen die Autor*innen erwarteten, dass sie eine genauere Expositionsbestimmung aufwiesen. Dabei wurden erhöhte Risikowerte gefunden, die mit dem korrigierten Wert von Darby gut kompatibel waren, wenngleich sie größere Unsicherheiten besaßen.

4.4.2 Altersabhängigkeit des Risikos:

Nur in wenigen Studien wurde eine explizite Abhängigkeit des Risikos von verschiedenen Altersgruppen untersucht. In Darby et al. ergab sich kein klarer Trend, jedoch war das relative Risiko in der Altersgruppe >64 um etwa einen Faktor 2 kleiner als in der Altersgruppe 55-64. In Krewski et al. gab es einen klaren Trend für ein kleineres relatives Risiko bei höherem Alter, allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,09$). In Wilcox et al. (2008) war das Risiko bis zum Alter 65 verschwindend oder sogar negativ, für die höheren Alterskategorien von 65-69, 70-74 und >75 Jahren hing das Risiko jedoch nicht vom Alter ab. Zusammenfassend gibt es Hinweise, dass das relative Risiko mit dem Alter kleiner werden könnte, allerdings gibt es keinen konsistenten Trend über mehrere Studien hinweg. Zudem ist dieser Effekt bei keiner Studie signifikant und auch die mögliche Größe eines potentiellen Trends lässt sich nicht quantitativ belastbar bestimmen. In ProZES wird keine Altersabhängigkeit angenommen.

In Minenarbeiter-Studien haben kürzer zurückliegende Radonexpositionen einen größeren Einfluss auf das Lungenkrebsrisiko als länger zurückliegende. Wie bei der Darby-Studie ausführlicher diskutiert, lassen sich aus den untersuchten Studien in Innenräumen jedoch keine Informationen darüber gewinnen, wie das Risiko von der Zeit seit Exposition abhängt. Der Grund liegt darin, dass die individuellen Expositionen in Innenräumen in verschiedenen Expositionszeiträumen stark korreliert sind. In mehreren Studien wurde eine Gewichtung entsprechend der Ergebnisse aus den Minenarbeiterstudien vorgenommen und der resultierende Risikowert erwies sich als unverändert. Zurzeit gibt es international keine Empfehlung, das Risiko für Radonexposition in Innenräumen vom Expositionszeitraum abhängig zu machen. Ohne eine solche Empfehlung ist es konservativ, verschiedene Expositionszeiträume gleich zu gewichten. Dies ist auch konsistent mit den Analysen der untersuchten Studien. Das Modell von ProZES weist deshalb aktuell keine Abhängigkeit von der Zeit seit Exposition auf.

4.4.3 Geschlechtsabhängigkeit des Risikos:

Separate Analysen des relativen Risikos für Männer und Frauen führen bei den Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Darby-Studie findet ein deutlich höheres relatives Risiko für Männer als für Frauen, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p=0,19$). Dem entgegen steht die Krewski-Studie, die ein umgekehrtes Ergebnis aufweist. Die chinesische Studie fand dagegen keine Variation zwischen Männern und Frauen. Es ist somit plausibel, für ProZES ein Modell zu nehmen, das auf einem gemeinsamen Risikowert für beide Geschlechter basiert.

4.4.4 Abhängigkeit des Risikos vom Rauchverhalten:

In einer Reihe von Studien zum Lungenkrebsrisiko durch Radonexpositionen in Innenräumen waren detaillierte Informationen zum Rauchverhalten verfügbar, und es wurde die Wechselwirkung von Strahlung und Rauchen untersucht. In Darby et al. war das relative Lungenkrebsrisiko durch Radon kaum abhängig vom Rauchstatus, und die Unterschiede zwischen den Rauchkategorien waren gering ($p=0,98$ für Heterogenität). Lebenslange Nicht-Raucher*innen wiesen mit 0,11 pro 100 Bq m⁻³ das höchste ERR auf, gefolgt von Ex-Raucher*innen mit 0,08 pro 100 Bq m⁻³ (beides statistisch signifikant). Bei aktuellen Raucher*innen war das ERR mit 0,07 pro 100 Bq m⁻³ am niedrigsten (nicht statistisch signifikant). Krewski et al. fand keinen Unterschied zwischen dem relativen Radonrisiko von Jemals-Raucher*innen und Nicht-Raucher*innen. Die Ergebnisse anderer Studien variierten stark, manche fanden insbesondere einen hohen relativen Risikowert für Nicht-Raucher*innen. In keiner Studie war jedoch der Unterschied signifikant. Durch die Heterogenität und großen Unsicherheiten der Ergebnisse können keine belegbaren und robusten separaten Radon-Risikowerte für Nicht-Raucher*innen oder verschiedene Rauchintensitäten angegeben werden. Das ProZES-Modell für Radon in Innenräumen, das ein relatives Risikomodell ist, ist deshalb unabhängig vom Rauchverhalten. Absolute Risiken hängen natürlich stark vom Rauchverhalten ab. Von Darby et

Vorhaben 3618S72230

al. wurde sowohl eine multiplikative als auch eine additive Wechselwirkung von Strahlung und Rauchen untersucht. Dabei wurde eine additive Wechselwirkung statistisch signifikant verworfen. Diese Präferenz für eine multiplikative Wechselwirkung unterstützt die in ProZES verwendete Unabhängigkeit des relativen Radonrisikos vom Rauchverhalten.

4.4.5 Linearität der Expositions-Wirkungs-Beziehung:

Fast alle untersuchten Studien haben ein Modell mit linearer Expositions-Wirkungs-Beziehung verwendet. Insbesondere war die Analyse von Darby et al. in den verschiedenen Expositions-kategorien sehr konsistent mit einer linearen Expositions-Wirkungs-Beziehung und es wurde auch kein Hinweis auf eine Schwelle gefunden. Die Risikowerte der Studien zu Lungenkrebs nach Radonexposition in Innenräumen weisen für einzelne Expositions-kategorien i. A. große Unsicherheiten auf, da die Expositionen in Innenräumen generell relativ klein sind, verglichen z.B. mit Minenarbeitern. Daher ist es aus Studien über Radon in Innenräumen sehr schwer, Informationen zur Form der Expositions-Wirkungs-Beziehung zu erhalten. In ProZES wird ebenfalls ein lineares Modell verwendet.

5 ENDGÜLTIGES MODELL FÜR DIE IMPLEMENTATION IN PROZES

Das ProZES-Modell basiert weiterhin auf den Ergebnissen der Studie von Darby et al. (2005, 2006). Wie oben ausgeführt besteht diese Analyse nicht nur durch ihre Größe, sondern auch durch ihre umfassende und detailreiche Analyse. Sie ist die einzige Studie, die in der Lage war, quantitativ für die Unsicherheiten der Radonmessungen zu korrigieren, was den zentralen Risikowert verdoppelte. Ferner beruht sie auf einer europäischen Bevölkerung und ist dadurch in besonderem Maße für ProZES relevant. In ihrem Review zu Lungenkrebs nach Radon in Wohnräumen empfiehlt UNSCEAR (2006) ebenfalls die Verwendung der Ergebnisse der Darby-Studie mit einem Risikowert von $ERR=0,16$ (95%KI: 0,05; 0,31) pro 100 Bq m⁻³ langjähriger Durchschnittsradonkonzentration.

Bei der Berechnung der Zusammenhangswahrscheinlichkeit von Lungenkrebs durch Exposition von Radon in Innenräumen nach dem Darby-Modell geht die Annahme ein, dass sich das ERR pro zeitgewichteter mittlerer Radonkonzentration über die letzten 30 Jahre linear zur Aufenthaltszeit verhält. Zusätzlich geht die Annahme ein, dass es nicht vom Alter und Zeitraum, in dem die Exposition stattfand, abhängt. Aus Minenarbeiter-Studien mit höheren Expositionen und Expositionsraten ist jedoch bekannt, dass es zeitliche Abhängigkeiten gibt und dass das Risiko z.B. vom erreichten Alter und von der Zeit seit Exposition abhängt. Aus Studien von Bewohnern von Wohnräumen lassen sich Abhängigkeiten von der Zeit seit Exposition nicht herleiten. Daher sind die Ergebnisse für Z unter Annahme der Unabhängigkeit von dem Expositionszeitraum zu verstehen. Mit ProZES berechnete Zusammenhangswahrscheinlichkeiten für Expositionen, die zeitlich weit zurückliegen, sollten daher sehr vorsichtig interpretiert werden. Gleiches gilt bei sehr kurzer Expositions-dauer, da das Modell von Darby et al. (2005, 2006) auf einer Expositions-dauer von etwa 30 Jahren beruht und die Übertragung des Risikos auf eine kürzere Expositions-dauer mit einer entsprechenden Unsicherheit verbunden ist. Es ist möglich, dass zukünftige wissenschaftliche Ergebnisse eine Zeitabhängigkeit berücksichtigen können.

Da es aktuell keinen quantitativ belastbaren Zusammenhang des Risikos mit weiteren möglichen Effektmotifikatoren gibt, entspricht das neue ProZES-Modell für Radon-Exposition in Innenräumen dem alten Modell, basierend auf Darby et al. mit einer linearen Abhängigkeit von Radon-Konzentration und Aufenthaltszeit, erweitert um den Effekt einer veränderten Atemrate nach Formel (4):

$$ERR = \beta \cdot f_{AR} \cdot q \cdot T. \quad (6)$$

Hierbei ist f_{AR} die relative Atemrate einer beruflich exponierten Person im Vergleich zu einer Person im Wohnhaus. Dabei ist $f_{AR} = 1,04$ die Atemrate für eine überwiegend sitzende berufliche Tätigkeit und $f_{AR} = 1,45$ die für eine stärker körperliche Tätigkeit; q ist die von den Anwender*innen eingegebene Radon-Konzentration in Innenräumen in der Einheit Bq m⁻³ und T ist die gesamte Aufenthaltsdauer in Stunden. In Deutschland war die durchschnittliche berufliche Arbeitszeit in den Jahren 2000-2018 etwa 1400 Stunden/Jahr (OECD, 2019). Den Parameter β simuliert ProZES gemäß der Verteilung nach Gl. (3).

6 REFERENZEN

- Barbosa-Lorenzo, R., Ruano-Ravina, A., Cerdeira-Caramés, S., Raíces-Aldrey, M., & Barros-Dios, J. M. (2017). Residential radon and lung cancer: a cohort study in Galicia, Spain. *Cadernos de Saude Publica*, 33(6), 1–12. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00189415>
- Barros-Dios, J. M., Ruano-Ravina, A., Pérez-Ríos, M., Castro-Bernárdez, M., Abal-Arca, J., & Tojo-Castro, M. (2012). Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case - control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 21(6), 951–958. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0146-T>
- BEIR. (1999). *Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/5499>
- Darby, S., Hill, D., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., Deo, H., Falk, R., Forastiere, F., Hakama, M., Heid, I., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Lagarde, F., Mäkeläinen, I., Muirhead, C., Oberaigner, W., Pershagen, G., Ruano-Ravina, A., ... Doll, R. (2005). Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British Medical Journal*, 330(7485), 223–226. <https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>
- Darby, S., Hill, D., Deo, H., Auvinen, A., Barros-Dios, J. M., Baysson, H., Bochicchio, F., Falk, R., Farchi, S., Figueiras, A., Hakama, M., Heid, I., Hunter, N., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Lagarde, F., Mäkeläinen, I., Muirhead, C., Oberaigner, W., ... Doll, R. (2006). Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health*, 32(Suppl 1), 1–83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538937/>
- Darby, S., Hill, D., Deo, H., Auvinen, A., Miguel Barros-Dios, J., Baysson, H., Bochicchio, F., Falk, R., Farchi, S., Figueiras, A., Hakama, M., Heid, I., Hunter, N., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Lagarde, F., Mäkeläinen, I., Muirhead, C., Oberaigner, W., ... Doll, R. (2007). Erratum: Residential radon and lung cancer - Detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14 208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 33(1), 80.
- Dobrzyński, L., Fornalski, K. W., & Reszeczyńska, J. (2018). Meta-analysis of thirty-two case-control and two ecological radon studies of lung cancer. *Journal of Radiation Research*, 59(2), 149–163. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx061>
- ICRP. (1994). Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. *Ann. ICRP*, 24(1–3).
- ICRP. (2010). Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. *ICRP Publication 115, Ann. ICRP 40(1)*, 40(1), 23–25. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2011.08.011>
- ICRP. (2017). Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Ann. ICRP*, 46(3–4), 1–486. <https://doi.org/10.1177/0146645317734963>
- Krewski, D., Lubin, J. H., Zielinski, J. M., Alavanja, M., Catalan, V. S., Field, R. W., Klotz, J. B., Létourneau, E. G., Lynch, C. F., Lyon, J. I., Sandler, D. P., Schoenberg, J. B., Steck, D. J., Stolwijk, J. A., Weinberg, C., & Wilcox, H. B. (2005). Residential Radon and Risk of Lung Cancer. *Epidemiology*, 16(2), 137–145. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152522.80261.e3>
- Krewski, D., Lubin, J. H., Zielinski, J. M., Alavanja, M., Catalan, V. S., Field, R. W., Klotz, J. B., Letourneau, E. G., Lynch, C. F., Lyon, J. L., Sandler, D. P., Schoenberg, J. B., Steck, D. J., Stolwijk, J. A., Weinberg, C., & Wilcox, H. B. (2006). A combined analysis of north American case-control studies of residential radon and lung cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A*, 69(7–8), 533–597. <https://doi.org/10.1080/15287390500260945>
- Lubin, J. H., Wang, Z. Y., Boice, J. D., Xu, Z. Y., Blot, W. J., de Wang, L., & Kleinerman, R. A. (2004). Risk of lung cancer and residential radon in China: Pooled results of two studies. *International Journal of Cancer*, 109(1), 132–137. <https://doi.org/10.1002/ijc.11683>
- OECD. (2019). *Average Annual hours actually worked per worker*. OECD.Stat. <https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=ANHRS>
- Sandler, D. P., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Archer, V. E., Stone, M. B., Lyon, J. L., Rothney-Kozlak, L., Shepherd, M., & Stolwijk, J. A. J. (2006). Indoor radon and lung cancer risk in Connecticut and Utah. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A*, 69(7–8), 633–654. <https://doi.org/10.1080/15287390500261117>
- Thompson, R. E., Nelson, D. F., Popkin, J. H., & Popkin, Z. (2008). Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester County, Massachusetts. *Health Physics*, 94(3), 228–241. <https://doi.org/10.1097/01.HP.0000288561.53790.5f>

- Tomasek, L. (2013). Lung cancer risk from occupational and environmental radon and role of smoking in two Czech nested case-control studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(3), 963–979. <https://doi.org/10.3390/ijerph10030963>
- Torres-Durán, M., Ruano-Ravina, A., Parente-Lamelas, I., Leiro-Fernández, V., Abal-Arca, J., Montero-Martínez, C., Pena-Álvarez, C., González-Barcala, F. J., Castro-Añón, O., Golpe-Gómez, A., Martínez, C., Mejuto-Martí, M. J., Fernández-Villar, A., & Barros-Dios, J. M. (2014). Lung cancer in never-smokers: A case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *European Respiratory Journal*, 44(4), 994–1001. <https://doi.org/10.1183/09031936.00017114>
- UNSCEAR. (2006). UNSCEAR Report 2006: Effects of Ionizing Radiation. In *United Nations Publications: Vol. I. Report to the General Assembly Scientific Annexes A and B*.
- Wilcox, H. B., Al-Zoughool, M., Garner, M. J., Jiang, H., Klotz, J. B., Krewski, D., Nicholson, W. J., Schoenberg, J. B., Villeneuve, P. J., & Zielinski, J. M. (2008). Case-control study of radon and lung cancer in New Jersey. *Radiation Protection Dosimetry*, 128(2), 169–179. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm330>
- Zhang, Z. L., Sun, J., Dong, J. Y., Tian, H. L., Xue, L., Qin, L. Q., & Tong, J. (2012). Residential radon and lung cancer risk: An updated meta-analysis of case-control studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2459–2465. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.6.2459>