

Das Problem der Synkanzerogenese wird in den relevanten Wissenschaftsdisziplinen seit Jahren teilweise kontrovers diskutiert. Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM) hat sich deshalb der Aufgabe zugewandt, eine Aufarbeitung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Problematik vorzunehmen.

Aus einer Expertendiskussion am 25. und 26.02.2004 in Berlin resultiert die nachfolgend abgedruckte Positionsbestimmung. 18 Vorträge und die ausführlichen Diskussionen bildeten die Grundlage für ein von Professor Hallier, Göttingen, während des Kolloquiums erarbeitetes Statement. Nach der breiten Abschlussdiskussion am 26.02.2004 wurde das überarbeitete Positionspapier allen Teilnehmern nochmals zur Verfügung gestellt. Die weitaus überwiegende Mehrheit der Teilnehmer äußerte entweder keine Änderungswünsche oder gab die Zustimmung zum Entwurf. Rückmeldungen wurden - soweit wie möglich - im Rahmen der Jahrestagung der DGAUM in Innsbruck durch die 2003 vom Vorstand der DGAUM eingesetzte Arbeitsgruppe zur Vorbereitung dieses Kolloquiums aufgenommen. Der Vorstand der DGAUM hat in seiner Vorstandssitzung am 24.05.2004 in Innsbruck mit einer Stimmenthaltung diesem Positionspapier zugestimmt.

Bei der wissenschaftlichen Datenlage zur Synkanzerogenese, den unterschiedlichen Sichtweisen der einzelnen Fachgebiete wäre es verwunderlich, wenn es keine differenten Auffassungen gäbe. Deshalb ist ein Positionspapier immer ein Kompromiss. Aus diesem Grund werden auch die Einzelbeiträge zum Berliner Kolloquium im „Zentralblatt für Arbeitsmedizin“ publiziert.

Anliegen dieses Kolloquiums war eine wissenschaftliche, weitgehend akzeptierte Meinung zur Synkanzerogenese zu erarbeiten. Der Vorstand der DGAUM wird in einem 2. Kolloquium mit entsprechenden Partnern über die Umsetzung dieser Erkenntnisse beraten.

Ich möchte im Namen des Vorstandes der DGAUM allen aktiven Teilnehmern des Kolloquiums, Herrn Professor Schäcke, Berlin, für die Organisation und Herrn Professor Hallier, Göttingen, für die Bewältigung der schwierigen und zeitaufwendigen Aufgabe des Vorschlages eines Positionspapieres ganz herzlich danken.

Univ.-Prof. Dr. med. K. Scheuch

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V.

Synkanzerogenese Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz

Auf Einladung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin trafen sich vom 25. bis 26. Februar 2004 in Berlin führende Wissenschaftler der Arbeitsmedizin, der Toxikologie, der Epidemiologie und der Strahlenbiologie zu einem zweitägigen Workshop. Ziel der Veranstaltung war eine Bestandsaufnahme der internationalen und nationalen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Frage der qualitativen und quantitativen Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz, insbesondere Chemikalien und ionisierender Strahlung. Anhand der wissenschaftlichen Daten aus epidemiologischen und klinisch-kasuistischen Befunden beim Menschen, tierexperimentellen Ergebnissen und weiteren experimentellen Daten der Grundlagenforschung in der Molekularbiologie und Toxikologie wurden Grundprinzipien der Kanzerogenese von Arbeitsstoffen und ionisierender Strahlung herausgearbeitet und Folgerungen für die Bewertung von arbeitsbedingten Krebserkrankungen durch komplexe Belastungssituationen abgeleitet.

An gefahrstoffbelasteten Arbeitsplätzen ist der Beschäftigte selten nur einer Noxe ausgesetzt. Häufig kommt es zur gleichzeitigen oder sukzessiven Exposition durch mehrere toxische und krebserzeugende Stoffe, mitunter auch zu einer zusätzlichen Belastung mit krebserzeugender Strahlung. Bislang basiert die Risikoabschätzung für den Arbeitsplatz auf einer isolierten Betrachtung der Einzelstoffe ohne Berücksichtigung von Interaktionen im menschlichen Organismus. Dabei gibt es bereits heute fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse, die regelhafte Zusammenhänge begründen. Das Zusammenwirken krebserzeugender Stoffe war in den letzten Jahren Beratungsgegenstand mehrerer maßgeblicher Institutionen und Gremien, u.a. der internationalen Krebsforschungsagentur der Weltgesundheitsorganisation (IARC), der internationalen Föderation toxikologischer Fachgesellschaften (IUTOX), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie nationaler Gremien der USA, der Niederlande und anderer Nationen.

Am Anfang des Workshops wurden die wichtigsten Begriffe, die Interaktionen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz kennzeichnen, definiert. Dies war erforderlich, da die verschiedenen beteiligten Fachdisziplinen eine unterschiedliche Terminologie verwenden.

Es wurde vereinbart, von den in der Toxikologie üblichen und im internationalen

Standardlehrbuch von Hayes: Principles and Methods of Toxicology niedergelegten Definitionen auszugehen:

1. Synkanzerogenese: Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe zweier (oder mehrerer) krebserzeugender Stoffe. Bei DNA-reaktiven Stoffen (genotoxischen Stoffen) führt dies zu einer Summation (Addition) des genetischen Effekts dieser Stoffe. In der Regel erfolgt diese Verstärkung in einem Zielorgan, in dem beide krebserzeugenden Stoffe einen Tumor hervorrufen.

2. Promotion: Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung eines DNA-reaktiven (genotoxischen) Stoffes durch einen zweiten Stoff (Promotor), der mit einem zeitlichen Mindestabstand nach dem genotoxischen Stoff verabreicht wird.

Der Promotor fördert das Wachstum des malignen Zellhaufens (Klons) durch Anregung der Zellteilung oder durch Hemmung des Zelltodes (Apoptose).

3. Kokanzerogenese / Antikanzerogenese: Stoffe, die meist selbst nicht krebserzeugend wirken, können als Kokanzerogene die Tumorentstehung fördern, oder als Antikanzerogene das Krebsrisiko vermindern. Häufig handelt es sich um Stoffe, die den Stoffwechsel oder die Ausscheidung krebserzeugender Stoffe beeinflussen oder allgemein die Zellteilung verstärken bzw. hemmen

(Übersetzung aus Lehrbuch Hayes, s.o.).

Auf der Basis der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft aus mehreren Jahrzehnten sind folgende Grundprinzipien der Kanzerogenese unstrittig:

a) Krebs hat eine komplexe Entstehung, die häufig multikausal erfolgt.

Eine genetische Veränderung im Erbgut (DNA), die Initiation, ist der erste Schritt der Krebsentstehung. Die initiierte Zelle unterliegt einer klonalen Selektion, d.h. ihre Vermehrung wird in einer Abfolge von Schritten gegenüber der Vermehrung anderer (gesunder) Zellen bevorteilt. Jede Stufe der Kanzerogenese beinhaltet erneute genetische Veränderungen (z.B. die Einschaltung von „Krebsgenen“).

Nach Hanahan und Weinberg (2000) muss ein Gewebe essentielle Eigenschaften aufweisen, um als Krebs angesehen zu werden. Es sind dies die Unabhängigkeit von externen Wachstumssignalen, die Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen, die weitgehende Ausschaltung der Apoptose, eine uneingeschränkte Fähigkeit der Genomreplikation, die eigenständige Induktion der Blutgefäßbildung sowie die Fähigkeit, in gesunde Gewebe einzudringen und Metastasen zu bilden. Die vielfältigen miteinander interagierenden Signalwege einer gesunden Zelle ergeben eine große Zahl von Angriffspunkten für ein Kanzerogen. Diesen stehen umfangreiche Schutzfunktionen und Systemredundanzen gegenüber, so dass in der Regel mehrere „hits“ notwendig sind, um eine bestimmte kanzerogene Eigenschaft herbeizuführen.

Gleichzeitig oder sukzessive einwirkende krebserzeugende Noxen können am gleichen oder an verschiedenen dieser Angriffspunkte wirken. Selbst ein einzelner Stoff kann seine krebserzeugende Wirkung mehrfach entfalten, z.B. sowohl Initiator als auch Promotor sein.

Daher gilt ein Mehrstufenmodell; eine ausschließliche Betrachtung im Sinne eines monokausalen Ansatzes ähnlich einem Unfallablauf ist grundlegend unzutreffend.

b) Neben der Konzentration (c) des einwirkenden krebserzeugenden Arbeitsstoffes spielt die Zeit (t) der Einwirkung eine entscheidende Rolle. Dies wurde bereits in den 1950er Jahren von Druckrey im Tierexperiment nachgewiesen und neuerdings durch Lewis et al. (1997) bestätigt. Die Annahme eines linearen Wirkungsproduktes ($c \times t$) stellt hierzu eine Vereinfachung (im Sinne einer Konvention) dar. Die krebserzeugende Wirkung eines Arbeitsstoffes kann sich sowohl in der Erhöhung des Tumorrisikos als auch in einer Vorverlegung des Erkrankungszeitpunktes äußern.

Die prinzipielle Gültigkeit dieser Gesetzmäßigkeit kann allerdings in experimentellen und in epidemiologischen Untersuchungen maskiert werden. Unter anderem spielt eine Rolle, ob der krebserzeugende Stoff kontinuierlich oder intermittierend verabreicht wird. Bei der Beurteilung entsprechender Studien müssen daher die Dosis-Wirkungscharakteristik jedes Stoffes und das Studiendesign kritisch betrachtet werden.

c) Erwiesenermaßen humankanzerogene Noxen zeigen eine Organotropie; der Krebs entsteht vorzugsweise in einem bestimmten Organ, allerdings in der Regel nicht ausschließlich dort. Namentlich bei sehr hoher Belastung können auch weniger empfindliche Organe betroffen sein.

d) Für die synergistische Wirkung verschiedener Kanzerogene ist ein gemeinsamer Aufnahmeweg nicht zwingend erforderlich. Zum Beispiel führte die intratracheale Applikation von Asbest und die intraperitoneale Applikation von Nitrosaminen im Tierversuch zu einem Kombinationseffekt auf die Häufigkeit von Lungentumoren.

e) Das Zusammenwirken mehrerer Kanzerogene mit gleichem Zielgewebe/Zielorgan führt beim Individuum in der Regel zu einer mindestens additiven Erhöhung des Krebsrisikos.

Diese vom Mechanismus ausgehende Erkenntnis wird in einer nicht geringen Zahl von Studien mit kombinierten Effekten bestätigt. So zeigt die überwiegende Mehrzahl der epidemiologischen und tierexperimentellen Studien bei kombinierter Einwirkung von Asbest und Rauchen bzw. polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) einen mindestens additiven Effekt auf das Krebsrisiko auf.

Aufgrund der komplexen Mechanismen bei der Krebsentstehung sind die jeweiligen Fallkonstellationen zu bewerten. Vereinzelt scheinen Studien das Postulat einer mindestens additiven Wirkung unterschiedlicher Kanzerogene auf das Krebsrisiko nicht zu bestätigen und legen einen weniger als additiven oder sogar einen antagonistischen Effekt nahe. Ein möglicher Grund hierfür ist die Zusammensetzung der untersuchten Personengruppe aus Teilkollektiven mit unterschiedlicher Empfindlichkeit bzw. Disposition, etwa infolge Enzym polymorphismen.

Eine Enzyminduktion oder -hemmung kann den Stoffwechsel des krebserzeugenden Stoffes beeinflussen (Ko- oder Antikanzerogenese). Auch der Beobachtungszeitpunkt bzw. die Beobachtungsdauer epidemiologischer Studien spielen eine Rolle; so kann eine Kohortenstudie abgeschlossen worden sein, bevor die Tumorrisiken sich manifestierten, ein Problem das besonders bei schwach wirksamen Kanzerogenen und bei niedriger Expositionshöhe zu beachten ist. Der Untersuchungszeitpunkt kann aber auch zu spät gewählt sein, so dass besonders gefährdete Personen bereits verstorben sind. Schliesslich weisen nicht wenige epidemiologische Studien eine zu geringe Fallzahl und damit eine unzureichende Power auf, so dass das Ergebnis auch zufällig sein kann.

Aus diesen Gründen sollte bei der Beurteilung einer synkanzerogenen Wirkung die Dosiswirkungsbeziehung der betreffenden Stoffe so weit wie möglich bekannt sein. Grundsätzlich gilt, dass wenn eine Überadditivität der Risikoerhöhung zu beobachten ist, Synergie vorliegt; fehlende Überadditivität jedoch eine Synergie nicht ausschließt.

Diese allgemeinen, sich in wesentlichem Maße aus der toxikologischen Grundlagenforschung ergebenden Gesetzmäßigkeiten werden durch epidemiologische Untersuchungen bestätigt. Nach Henschler lassen sich die gesicherten Humankanzerogene (K1-Stoffe) nach dem Ausmaß der Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf die praktisch relevante additive und überadditive Synkanzerogenese in 4 Kategorien einordnen:

- epidemiologisch eindeutig, nachgewiesen,
- mit hoher Wahrscheinlichkeit additive Synkanzerogenese,
- hinreichende Wahrscheinlichkeit und
- massgeblicher Verdacht von Synkanzerogenese.

Als Zielorgan dominiert nach Henschler bei dieser Auswertung die Lunge, gefolgt von der Harnblase und dem blutbildenden System.

Neben diesen Kombinationen gesicherter Humankanzerogene gibt es Beispiele einer Synkanzerogenese von Humankanzerogenen (K1-Stoffe) mit tierexperimentellen Kanzerogenen (K2-Stoffe) oder von Kombinationen mehrerer K2-Stoffe. Bei K2-Stoffen handelt es sich um Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten (DFG 2003). Aus toxikologischer Sicht ist somit die Kanzerogenität dieser Stoffe für den Menschen evident. Ähnliches gilt für krebserzeugende Stoffe, die von der Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in die Kategorien 4 (krebserzeugende Stoffe mit Schwellenwert) oder 5 (schwach wirksame Kanzerogene) eingestuft sind.

Über die Wirkungen kombinierter Expositionen von chemischen Substanzen und ionisierenden

Strahlen liegen besonders reichhaltige Informationen vor, da nicht nur die Arbeitswelt sondern auch die Tumorthherapie und die Befunde bei Atombombenopfern in Japan Erfahrungen beim Menschen liefern. Nach Streffer et al. (2000) gibt es folgende Evidenz:

- Genotoxische Substanzen, etwa polyzyklische Kohlenwasserstoffe, haben wiederholt additive Wirkungen ergeben, alkylierende Substanzen sogar mitunter überadditive.
- Substanzen, die die DNA-Reparatur hemmen (u.a. Schwermetalle) erhöhen die Strahlenwirkung
- Promotoren, die die Zellproliferation stimulieren, haben in allen Fällen überadditive Effekte bewirkt.

Streffer et al. weichen allerdings ausdrücklich von der Definition von Hayes (s.o.) ab, indem sie einen nicht-pharmakologisch/toxikologischen Additivitätsbegriff verwenden. Nach Streffer et al. liegt auch dann Additivität vor, wenn die gemeinsame Exposition zweier kanzerogener Noxen krebserzeugend wirkt, die Quantitäten der Einzelexpositionen hierzu aber nicht ausreichen.

Für die Beurteilung einer synkanzerogenen Wirkung von Noxen ergibt sich somit folgendes:

Sofern epidemiologische Untersuchungen nicht gezielt zur Überprüfung synkanzerogener Wirkungen geplant worden sind, lassen sich diese nicht in jedem Fall als Beleg oder zur Widerlegung einer Synkanzerogenese heranziehen.

Im Allgemeinen lassen sich synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositionskonstellation unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und –dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen.

Redaktion: E. Hallier

Literatur zum Synkanzerogenese-Kommuniqué:

DFG (2003) Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 2003. Mitteilung 39 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe vom 1. Juli 2003. Wiley-VCH Verlag, Weinheim

Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. Cell 100, 57-70

Lewis DFV, Brantom PG, Ioannides C, Walker R, Parke DV (1997) Nitrosamine carcinogenesis: Rodent assays, quantitative structure-activity relationships, and human risk assessment. Drug Metab Rev. 29, 1055-1078

Streffer C (2000) Kombinierte Einwirkungen von Strahlen und Stoffen. In: Streffer C (Hrsg.):

Umweltstandards. Kombinierte Expositionen und ihre Auswirkungen auf den Menschen und seine Umwelt. Springer, Berlin, S. 107-170

Williams GM und Iatropoulos MJ (2001) Principles of testing for carcinogenic activity. In: A. Wallace Hayes (Hrsg.): Principles and Methods of Toxicology. Fourth Edition. Taylor & Francis, Philadelphia, S. 959 – 1000

[Download des Positionspapiers \(PDF,44 kb\)](#)