

Internationales Verbundprojekt SYNERGY

Gepoolte Analyse zur Kombinationswirkung von Gefahrstoffen auf die Entstehung von Lungenkrebs



Beate Pesch, Benjamin Kendzia, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Lungenkrebs ist die häufigste berufsbedingte Krebserkrankung. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflicher Exposition und Erkrankung muss berücksichtigt werden, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig nicht einzeln auftreten. Jedoch sind die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Kombinationswirkungen von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs noch unzureichend erforscht. Deshalb initiierte die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2007 das internationale Verbundprojekt SYNERGY. Ziel von SYNERGY ist die systematische Untersuchung von Kombinationswirkungen ausgewählter beruflicher Gefahrstoffe: Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Quarzfeinstaub, Nickel und Chrom unter Berücksichtigung von Messdaten.

Lungenkrebs ist die häufigste berufsbedingte Krebserkrankung. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflicher Exposition und Erkrankung ist von Bedeutung, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig nicht einzeln, sondern in Kombination auftreten. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über das Zusammenwirken der beruflichen Kombinationswirkung von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs (Synkanzerogenese) sind jedoch noch unzureichend. Bislang wurden zwar mehrere umfangreiche epidemiologische Studien durchgeführt, jedoch erforschten diese Studien überwiegend den Einfluss von Einzelstoffen (wie z.B. Asbest) auf das Lungenkrebsrisiko. Für Gefahrstoffkombinationen ist die statistische Aussagekraft dieser Studien nicht ausreichend. Belastbare Aussagen über Kombinationswirkungen sind daher nur mit einer gepoolten Analyse geeigneter Lungenkrebsstudien möglich. Auch muss das Zusammenwirken mit Rauchen, dem stärksten Risikofaktor für Lungenkrebs, eingehend untersucht werden. In den bisher durchgeführten Studien wurden darüber hinaus nur Expertenabschätzungen der möglichen Exposition gegenüber Gefahrstoffen vorgenommen, ohne die nunmehr sehr große Zahl von Messdaten in Datenbanken wie MEGA am Institut für Arbeitsschutz der DGUV

oder COLCHIC in Frankreich am *Institut National de Recherche et de Sécurité* eingehend zu berücksichtigen. Das internationale Verbundprojekt SYNERGY dient der Zusammenführung einer großen Zahl von epidemiologischen Studien mit umfangreichen Messdaten zur Untersuchung der Kombinationswirkung ausgewählter Karzinogene auf die Entstehung von Lungenkrebs. Die Verknüpfung von Erkrankungsdaten mit von Experten bewerteten Messdaten ist in SYNERGY ein erster entscheidender Schritt. Die arbeitsmedizinische Praxis, aber auch das BK-Recht, benötigen dringend belastbare quantitative Erkenntnisse zum Zusammenwirken von krebserzeugenden Gefahrstoffen.

Unfallversicherungsträger initiieren Projekt SYNERGY

Aufgrund der großen Relevanz der Thematik für die Entschädigung von beruflich bedingtem Lungenkrebs wurde im Jahr 2007 das Projekt SYNERGY von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) initiiert. Ziel von SYNERGY ist die systematische Untersuchung von Kombinationswirkungen ausgewählter beruflicher Gefahrstoffe: Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Quarzfeinstaub, Nickel und Chrom. Dazu wurden die bis dahin verfügbaren Fall-Kontroll-Studien und Messdaten für ein „Pooling“

in zwei Datenbanken akquiriert. Koordiniert wird das Projekt von der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, dem IPA und dem Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) der Universität Utrecht und. Das Projekt wird aus den Mitteln der Forschungsförderung der DGUV finanziert. Weitere Informationen zum SYNERGY-Projekt sind unter <http://synergy.iarc.fr> verfügbar.

International beachtete „Plattform“

SYNERGY ist in drei wissenschaftliche Arbeitspakete gegliedert, die erfolgreich durchgeführt wurden: 1) das Poolen von Einzelstudien in eine epidemiologische Datenbank, 2) die Zusammenführung von Messdaten zu den fünf Modellkarzinogenen in eine Expositionsdatenbank, die Model-

lierung einer Job-Expositions-Matrix und die Berechnung der kumulativen Exposition der Probanden, 3) die Schätzung des Lungenkrebsrisikos für die Einzelsubstanzen und in Kombination sowie im Zusammenwirken mit Rauchen.

Für die Zusammenführung von Daten aus bislang 14 Fall-Kontroll-Studien wurden alle Berufsangaben in die internationale Klassifikation der Berufe und Branchen überführt. Mit insgesamt 16.901 Lungenkrebsfällen und 20.965 Kontrollpersonen aus Europa und Kanada steht der bisher umfangreichste Datensatz mit detaillierten Berufs- und Rauchangaben für eine Risikoschätzung von Gefahrstoffkombinationen zur Verfügung (Tabelle 1). SYNERGY hat sich dabei

als eine international beachtete Plattform für Lungenkrebsstudien entwickelt. Immer mehr Studien haben aktiv um Aufnahme in die Datenbank gebeten. Aktuell liegen Daten aus Neuseeland und China für zukünftige Analysen vor.

Zusammenführung von Messdaten

Das zweite Arbeitspaket umfasste den Aufbau einer Expositionsdatenbank (ExpoSYN) von international verfügbaren Messdaten mit dem Ziel einer quantitativen Bewertung der Exposition gegenüber den oben genannten Lungenkarzinogenen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über den Datenbestand von „ExpoSYN“. Den größten Anteil von Messungen hat dabei die MEGA-Datenbank des IFA geliefert. Insgesamt umfasst ExpoSYN 356.551 Expositionsmessungen aus 18 europäischen Ländern und Kanada (Peters et al. 2011b). Von diesen wurden 100.000 Messwerte letztendlich für die Expositionsabschätzung verwendet. Zusätzlich zu den Arbeitsplatzkonzentrationen wurden umfangreiche Angaben zur Messung übermittelt, darunter der Anlass der Messung, das Messgerät, die Messdauer und die Analysemethoden.

Umfassende Job-Expositions-Matrix

Aus diesen Messdaten und unter expertengestützter Abschätzung der historischen Belastungen wurde eine Job-Expositions-Matrix (SYN-JEM) hergeleitet. Für jeden Gefahrstoff und Beruf wurde mit Hilfe umfangreicher statistischer Modelle eine mittlere Exposition abgeschätzt, aufgegliedert nach Region und Kalenderjahr. In diesem Modell wurden auch technische Begleitinformationen berücksichtigt. Das Vorgehen bei der statistischen Modellierung wurde am Beispiel von Quarzfeinstaub dargestellt (Peters et al. 2011c). Bei der weitergehenden Interpretation von Risikoschätzungen, die auf der Grundlage einer JEM generiert werden, ist kritisch zu beachten, dass ein großer Teil der Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze liegt und dass historische Messdaten aus der Zeit vor 1970 kaum vorhanden sind. Hinzu kommen länderspezifische Trends wie das Verbot von Asbest oder die Substitution von Stoffen wie Teer durch Bitumen. Weiterhin können Unterschiede zwischen bestimmten Analysemethoden bestehen, zum Beispiel für Benzo[a]pyren

Studie (Land)	Fälle		Kontrollen		Daten-sammlung [Jahre]	Herkunft der Kontrollen
	N	%	N	%		
Alle	16.901	100	20.965	100	1985-2009	
AUT (Deutschland)	3.180	18,8	3.249	15,5	1990-1995	Bevölkerung
HdA (Deutschland)	1.004	5,9	1.002	4,8	1988-1993	Bevölkerung
ICARE (Frankreich)	2.739	16,2	3.449	16,5	2001-2006	Bevölkerung
LUCA (Frankreich)	280	1,7	282	1,3	1989-1992	Bevölkerung
PARIS (Frankreich)	169	1,0	227	1,1	1988-1992	Krankenhaus
EAGLE (Italien)	1.908	11,3	2.065	9,8	2002-2005	Bevölkerung
ROME (Italien)	326	1,9	321	1,5	1993-1996	Krankenhaus
TURIN/VENETO (Italien)	1.086	6,4	1.489	7,1	1990-1994	Bevölkerung
CAPUA (Spanien)	559	3,3	512	2,4	2000-2009	Krankenhaus
LUCAS (Schweden)	1.014	6,0	2.307	11,0	1985-1990	Bevölkerung
MORGEN* (Niederlande)	43	0,3	115	0,5	1993-1997	Bevölkerung
INCO (Tschechische Rep.)	304	1,8	452	2,2	1998-2002	Krankenhaus
INCO (Ungarn)	391	2,3	305	1,5	1998-2001	Krankenhaus
INCO (Polen)	793	4,7	835	4,0	1999-2002	Krankenhaus & Bev.
INCO (Rumänien)	179	1,1	225	1,1	1998-2001	Krankenhaus
INCO (Russland)	599	3,5	580	2,8	1998-2000	Krankenhaus
INCO (Slowakei)	345	2,0	285	1,4	1998-2002	Krankenhaus
INCO (Großbritannien)	441	2,6	916	4,4	1998-2005	Bevölkerung
MONTREAL (Kanada)	1.176	7,0	1.505	7,2	1996-2002	Bevölkerung
TORONTO (Kanada)	365	2,2	844	4,0	1997-2002	Krankenhaus & Bev.

Tab. 1: Beschreibung der Studien (* Eingebettete Fall-Kontroll-Studie)

	Asbest	Chrom (Cr)	Nickel (Ni)	PAK*	RCS**	Gesamt
Anzahl der Messungen	71.816	57.119	52.751	25.954	148.911	356.551
Personengebunden	36.001	30.813	28.260	11.575	34.017	140.666
Stationär	35.815	26.306	24.491	14.379	114.922	215.913
Zeitraum	1968-2009	1965-2009	1967-2009	1975-2009	1951-2009	1951-2009
Gefahrstofftyp	Chrysotil 67%	Cr VI 43%	Lösliches Ni 1%	Benzo[a] Pyren 65%	Quarz 93%	-
	Amphibol 15%	Gesamt Cr 57%	Unlösliches Ni <1%	Naphthalin 35%	Cristobalit 2%	-
	nicht spezifisch 18%		Gesamt Ni 99%		Tridymit <1%	-
					nicht spezifisch 4%	-
Anlass der Messungen						
Survey	17%	25%	22%	40%	18%	21%
Inspektion	16%	32%	34%	34%	31%	28%
Compliance	9%	12%	10%	8%	5%	8%
Unbekannt	58%	31%	34%	18%	46%	44%
Messstrategien						
Repräsentativ	53%	75%	74%	75%	88%	76%
Worst case	9%	16%	13%	10%	3%	9%
Unbekannt	38%	9%	13%	15%	8%	15%
Länder						
Bulgarien	-	-	-	36	-	36
Kanada	6.474	4.298	5.007	534	8.449	24.762
Dänemark	54	1.108	662	206	318	2.374
Finnland	112	55	24	261	6	573
Frankreich	4.758	9.765	6.583	3.050	9.921	34.077
Deutschland	29.237	28.770	28.759	13.377	115.009	215.152
Griechenland	-	-	51	-	-	51
Island	-	16	16	44	-	76
Italien	6.468	1.330	933	1.318	2.793	12.842
Niederlande	98	520	770	282	687	2.357
Norwegen	1.232	7.394	7.225	2.985	1.292	20.128
Polen	4	40	45	1.954	331	2.374
Rumänien	485	129	-	245	508	1.367
Russland	212	-	-	-	-	212
Slowakei	579	1.362	373	545	806	3.665
Spanien	-	1	-	-	-	1
Schweden	160	217	111	324	897	1.709
Schweiz	0	188	120	9	0	317
Großbritannien	21.943	1.926	2.072	784	7.894	34.619

Tab 2: Expositionsdatenbestand der ExpoSYN aus dem SYNERGY-Projekt (* PAK = Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe ** RCS= Einatembare Quarzfeinstaub)

oder Chrom. Verfahren oder Messgeräte, die nur in einem Land eingesetzt wurden, erschweren es, Länderunterschiede in der Expositionshöhe von solchen technischen Faktoren zu trennen. Um die lebenslang kumulierte stoffliche Belastung für jeden Studienteilnehmer zu ermitteln, wurden die Expositionsabschätzungen der SYN-JEM mit den Berufsbiographien der Studienteilnehmer aus der epidemiologischen Datenbank verknüpft.

Schätzung des Lungenkrebsrisikos

Im dritten Arbeitspaket wurden nach einem umfangreichen statistischen Analyseplan die Risiken für die Entstehung von Lungenkrebs geschätzt. Zunächst wurden die Dosis-Wirkungs-Beziehungen für jeden krebserzeugenden Gefahrstoff einzeln ermittelt und für Störeinflüsse wie das Rauchen oder eine Beschäftigung in bekannten Risikoberufen kontrolliert. Dabei wurden die kumulative Gefahrstoffbelastung, aber auch die Dauer der Exposition und die Zeit seit der letzten Exposition eingehend untersucht, auch in wichtigen Subgruppen wie Nichtraucher. Unter 13.605 Männern mit Lungenkrebs waren insgesamt 490 Nieraucher. Weiterhin wurde das Risiko auch für die wichtigsten histologischen Subtypen von Lungenkrebs geschätzt. In umfangreichen Sensitivitätsanalysen wurden unter anderem Einflüsse der Teilnahmerate und einer mangelhaften Datenlage von Messungen in bestimmten Berufen geprüft. Das Zusammenwirken jedes Einzelstoffes mit Rauchen wurde eingehend analysiert.

Das IPA untersucht federführend die Substanzen Chrom und Nickel. Erste, vorläufige Ergebnisse wurden auf der Jahrestagung der DGAUM 2012 in Göttingen vorgestellt. Wegen der Komplexität der Daten sind jedoch noch weiterführende Auswertungen erforderlich, um die Ergebnisse auf eine belastbare Grundlage zu stellen. Eine besondere Herausforderung stellt dabei der Umgang mit den Messdaten aus unterschiedlichen Ländern dar. Die enge Korrelation einer Chrombelastung mit einer gleichzeitigen Nickelexposition erlaubt keine Auftrennung der Kombinationswirkung. Insofern wird es nicht möglich sein, ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nur einem dieser beiden Metalle statistisch zuzuweisen.

Zusatzuntersuchungen im Rahmen von SYNERGY

Parallel zu den Hauptfragestellungen von SYNERGY wurde eine große Zahl von Zusatzuntersuchungen durchgeführt, von denen bereits einige international publiziert wurden. Federführend wurde von der IARC eine Auswertung zum Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen (DME) durchgeführt (Olsson et al. 2010). Für diese Analysen wurde die Exposition nicht durch Messdaten, sondern von Experten semi-quantitativ als fehlend, gering oder hoch abgeschätzt. Mit zunehmender DME-Belastung zeigte sich ein steigendes Lungenkrebsrisiko. Weiterhin wurde eine Analyse zum Lungenkrebsrisiko von organischem Staub publiziert (Peters et al. 2011a). Die Vermutung, dass bestimmte organische Stäube das Immunsystem aktivieren und so schützend für Lungenkrebs wirken könnten, konnte dabei nicht bestätigt werden.

Das IPA hat eingehend den Einfluss des Rauchens auf die Verteilung der histologischen Subtypen des Lungenkrebses untersucht (Pesch et al. 2011). Dabei wurde bestätigt, dass Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome weitaus stärker mit dem Rauchen assoziiert sind als Adenokarzinome. Plattenepithelkarzinome und kleinzellige Karzinome sind dabei geringer differenziert als Adenokarzinome. Eine Verschiebung der Verteilung der histologischen Subtypen zu weniger differenzierten Formen, die auch bei einigen Gefahrstoffen beobachtet werden kann, liefert wichtige Hinweise zum Verständnis der Mechanismen bei der Entstehung von Lungenkrebs, die sowohl für die Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Gefahrstoffen, als auch die Bewertung der Synkanzerogenese von Gefahrstoffen mit dem Rauchen von Bedeutung sein können.

Das IPA hat weiterhin umfangreiche Analysen zum Lungenkrebsrisiko von Schweißern durchgeführt und erste Ergebnisse auf der DGAUM 2012 in Göttingen vorgestellt. Für Personen, die regulär als Schweißer gearbeitet hatten, ergab sich im Vergleich zu Personen, die nur gelegentlich geschweißt hatten, ein höheres Lungenkrebsrisiko. Für beide Gruppen stieg das Lungenkrebsrisiko mit zunehmender Dauer der Beschäftigung in diesen Berufen an. Darüber hinaus untersucht das IPA derzeit das Lungenkrebsrisiko von Bäckern sowie den Einfluss der gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Stellung im Beruf auf das Lungenkrebsrisiko.

Welche Berufe sind mit erhöhtem Lungenkrebsrisiko assoziiert?

Ein Vergleich der Lungenkrebsrisiken von SYNERGY, als größter Zusammenstellung von Fall-Kontroll-Studien, mit den Lungenkrebsrisiken der skandinavischen NOCCA Studie (Nordic Occupational Cancer Project), der bislang größten Studie auf der Basis amtlicher Registerdaten, und mit den Ergebnissen aus der größten europäischen Kohortenstudie EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) soll herausarbeiten, welche Berufe konsistent mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden sind und welche methodischen Einschränkungen bei den verschiedenen Studiendesigns zu beachten sind. Weitere vertiefende Analysen für bestimmte Berufe, zum Beispiel für Köche, Maler, Friseurberufe und Bauarbeiter, sind von den Projektpartnern durchgeführt worden.

Weitere Analysen notwendig

SYNERGY hat gezeigt, dass erfolgreich alle ambitionierten Arbeitspakete durchgeführt werden konnten. Vorläufige Ergebnisse zum Zusammenwirken der Gefahrstoffe liegen bereits vor. Um diese wissenschaftlich neuen Ergebnisse mit umfangreichen und komplexen Daten auf eine belastbare Grundlage zu stellen, sind jedoch weitere Analysen notwendig. Dazu gehören beispielsweise die Untersuchung der Zeitmuster der Exposition von mehreren Gefahrstoffen (parallel oder zeitversetzt), eine Exploration der mit unterschiedlichen Methoden gewonnenen Messdaten, alternative Annahmen zur historischen Belastung und die eingehende Behandlung von Messdaten unterhalb der Nachweisgrenze.

Beitrag als PDF



Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens,

Prof. Dr. Thomas Brüning,

PD Dr. Beate Pesch, Benjamin Kendzia

IPA

Literatur

1. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Bruske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, ..., Gross IM, Kendzia B, ..., Straif K: Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 941-948
2. Pesch B, Kendzia B, ..., Johnen G, ..., Groß IM, ..., Brüning T: Cigarette smoking and lung cancer - relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210-1219
3. Peters S, ..., Kendzia B, Pesch B, Straif K, Brüning T, Vermeulen R: Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax* 2011a; 67: 111-116
4. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, Kendzia B, ..., Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Development of an Exposure Measurement Database on Five Lung Carcinogens (ExpoSYN) for Quantitative Retrospective Occupational Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* 2011b; 56: 70-79
5. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, ..., Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies. *J Environ Monit* 2011c; 13: 3262-3268