



**IPA**

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin  
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung  
Institut der Ruhr-Universität Bochum

# Synkanzerogenese aus epidemiologischer Sicht

Dr. Dirk Pallapies

21. Mai 2016, XI. Potsdamer BK-Tage

RUHR  
UNIVERSITÄT  
BOCHUM

**RUB**

# Definitionen I

## Synkanzerogenese

Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung durch gleichzeitige oder aufeinanderfolgende Gabe zweier (oder mehrerer) krebserzeugender Stoffe

*(Nach Hayes: Principles and Methods of Toxicology;  
aus DGAUM-Positionspapier von 2004: Synkanzerogenese –  
Wechselwirkungen zwischen krebserzeugenden Noxen am Arbeitsplatz)*

Begriff in der Epidemiologie / englischsprachigen wissenschaftlichen Literatur nicht gebräuchlich

## Definitionen II

### **Epidemiologie**

Untersuchung von Krankheiten in Bevölkerungen

### **Synergie / Synergismus**

Zusammenwirken

In der Toxikologie:

Gemeinsamer Effekt zweier (oder mehrerer) Substanzen in der Regel größer als die Summe der Einzeleffekte

Begriff in der Epidemiologie kaum gebräuchlich

## Definitionen III

### **Statistische Interaktion**

Gegenseitige Beeinflussung der Effekte zweier (oder mehrerer) unabhängiger Variablen in einem Wahrscheinlichkeitsmodell;  
je nach Modell Abweichung von Additivität bzw. von Multiplikativität

### **Synonyme**

Heterogenität der Effekte; Effekt(maß)modifikation

### **Biologische Interaktion**

Zwei Ursachen notwendige Komponenten im selben kausalen Modell:  
Beispiel: Initiations-Promotions-Modell

## Hypothetisches Beispiel Interaktion Verhältnis vs. Differenz I

Asbest	Rauchen	10-Jahres-Risiko	Verhältnis	Differenz
–	–	1/1.000	3	2/1.000
+	–	3/1.000		
–	+	10/1.000	3	20/1.000
+	+	30/1.000		

*(Nach Rothman et al., 1980, 2008)*

## Verhältnis zwischen Nulliparität und Brustkrebs in 5-Jahres-Alterskategorien

Alter	Frauen ohne Geburten		Frauen mit Geburten		Odds ratio (95% KI)
	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	
20-24	3	9	11	7	0,21 (0,03-1,34)
25-29	7	16	41	12	0,13 (0,04-0,43)
30-34	15	18	75	62	0,69 (0,30-1,58)
35-39	22	15	123	88	1,05 (0,49-2,27)
40-45	26	10	162	128	2,05 (0,91-4,75)
45-49	25	16	178	223	1,96 (0,97-3,98)
50-54	32	23	159	250	2,19 (1,19-4,03)

*(Nach Thompson, 1991: Cancer and Steroid Hormone Study, 1980-1982)*

## Herausforderungen in der Krebsepidemiologie I

- » Beispiele betreffen binäre Variablen; in der Krebsepidemiologie Variablen zumeist kontinuierlich
- » Zeitliche Abfolge / Koinzidenz möglicherweise relevant; Expositions-Zeit-Profile nur schwer erfassbar
- » Verschiedene Variablen fast nie wirklich unabhängig voneinander
- » Effekte für die meisten kanzerogenen Substanzen bislang nur für ein Zielorgan nachgewiesen; kombinierte Betrachtung auch bei differierenden Endpunkten?

## Herausforderungen in der Krebsepidemiologie II

- » Gleichzeitige Exposition des Menschen gegenüber einer Vielfalt an Kanzerogenen und effektmodifizierenden Variablen, von denen immer nur einzelne erfasst / bestimmt werden können
- » Oft nur wenige Fälle mit „relevanter“ Expositionshöhe für zwei oder mehr Kanzerogene  
Falls ja, Expositionen oft kollinear
- » Valide Analyse von Interaktionen nur möglich bei guter Expositionsscharakterisierung für die Einzelfaktoren
- » Für die meisten Kanzerogene mutmaßlich kumulierte Exposition oder Spitzenexpositionen besonders relevant, aber auch besonders schwierig präzise messbar

## BK 4114 I

*„Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis, die einer Verursachungswahrscheinlichkeit von mindestens 50 Prozent nach der Anlage 2 entspricht“*

*„Im Fall der synergistischen Synkanzerogenese durch das Zusammenwirken der beiden genotoxischen K 1-Arbeitsstoffe Asbestfaserstaub und PAK besteht in der Regel eine mindestens additive Erhöhung des Lungenkrebsrisikos.“*

## BK 4114 II

### *Pastorino et al. 1984:*

- » RR für eine ausschließliche PAK-Exposition: 1,6
- » RR für eine ausschließliche Asbestfaserexposition: 1,9
- » RR für die Kombination von PAK und Asbestfasern: 3,3

### *Gustavsson et al. 2003:*

- » RR betrug für eine Asbestbelastung: 1,6
- » RR für eine Exposition gegenüber Verbrennungsprodukten: 1,7
- » RR für die gemeinsame Belastung mit diesen beiden Stoffgruppen: 2,2

*Zitat Merkblatt zur BK 4114: „Dabei finden sich sowohl multiplikativ als auch submultiplikativ synergistische Wirkungssteigerungen.“*

## Synkanzerogenese in der epidemiologischen Literatur

- » Fokussierung auf Verhältnissen von Risiken vs. Risikodifferenzen
- » Praktisch bislang kaum Nachweise von synkanzerogenen Effekten im Sinne einer deutlichen Effektsteigerung über die mathematisch adäquate Kombination der Einzeleffekte hinaus
- » Generell Interaktionen in krebsepidemiologischen Studien, falls überhaupt analysierbar, schwer zu interpretieren
- » Gültigkeit beobachteter Synkanzerogenese evtl. nur für die dokumentierten Expositionshöhen

## Effekt gemeinsam einwirkender Expositionen (Morfeld und Spallek, 2015)

- » Additivität der Einzelrisiken stellt bei Abwesenheit von Synergie das Maximum des Zusammenwirkens von Einzelrisiken dar.
- » Gemeinsames Risiko zweier Expositionen ist mindestens so groß wie jedes der Einzelrisiken.
- » Selbst bei Vorliegen von Synergie ist Unteradditivität für das gemeinsame Risiko möglich.

Für die Prävention: Betrachtung der Einzelrisiken ausreichend oder Summation der Einzelrisiken als Vorsichtsmaßnahme erforderlich?

## Fazit

*Thompson, 1991:*

*„For the joint effect of two risk factors, there are a myriad of possible null hypotheses for independence of causal action. Consequently, definitive conclusions regarding synergistic and antagonistic effects are generally beyond our grasp.“*

Epidemiologie allenfalls im Einzelfall für die Bewertung von Synkanzerogenese geeignet

Bedingungen: viele „relevant“ hoch gegenüber zwei oder mehr Substanzen Exponierte; Exposition für diese Substanzen bezogen auf das adäquate Expositionsmaß gut quantifizierbar; kaum Verzerrungen bzw. alle Verzerrungen weitgehend kontrollierbar



## **SYNERGY - Gepoolte Analyse von Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenwirken von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Lungenkrebs**

Projektkoordination: Internationale Agentur für Krebsforschung (Lyon), IPA (Bochum) und Institute for Risk Assessment Sciences (Utrecht)

<http://synergy.iarc.fr>

## SYNERGY

Internationale Forschungsplattform für  
Dosis-Wirkungs-Beziehungen von Gefahrstoffen und deren  
Zusammenwirken am Arbeitsplatz

### **EpiSYN = gepoolte Lungenkrebsstudien**

16 bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studien (Beruf, Rauchen)  
19.370 Lungenkrebsfälle und 23.674 Kontrollen

### **ExpoSYN = Datenbank mit Messdaten (MEGA u.a.)**

360.000 Messdaten zu Asbest, Quarz, PAH, Chrom, Nickel

### **SYN-JEM = epidemiologisches Instrument zu Quantifizierung der beruflichen Exposition für die Risikoschätzung**

Modellierung der Exposition in einer Job-Expositions-Matrix