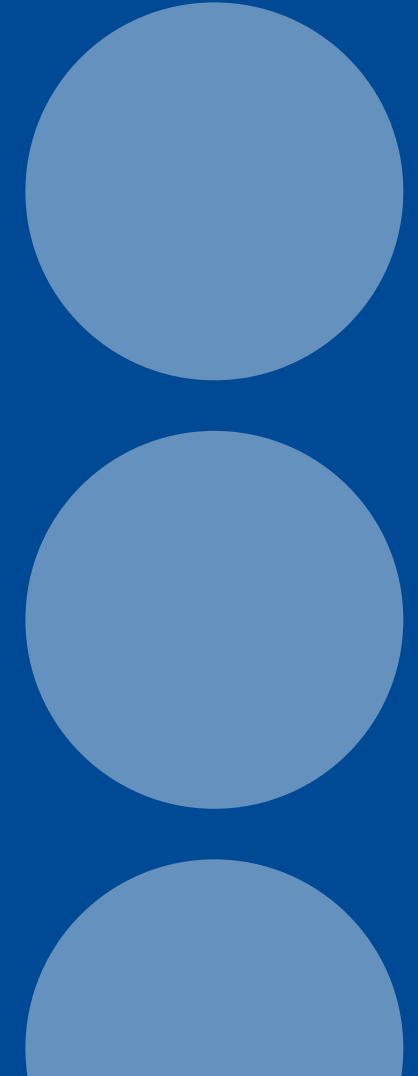


Kombinationswirkungen krebserzeugender Stoffe

Das SYNERGY-Projekt

Potsdamer BK-Tage, 08. -09. September 2020

Prof. Dr. med. Thomas Brüning, Prof. Dr. med. Thomas Behrens



Krebsursachen (Harvard Report on Cancer, 1998)

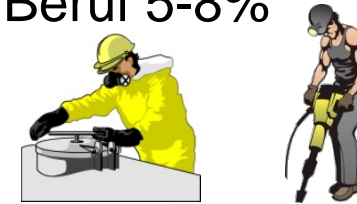
Lebensstil 70%

- Rauchen 30%
- Ernährung 30%
- sitzender Lebensstil 5%
- Infektionen 5%

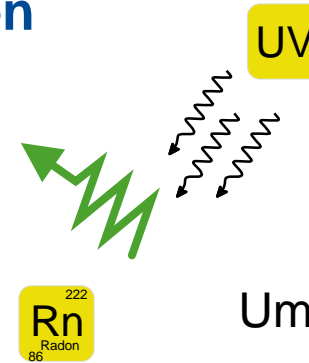
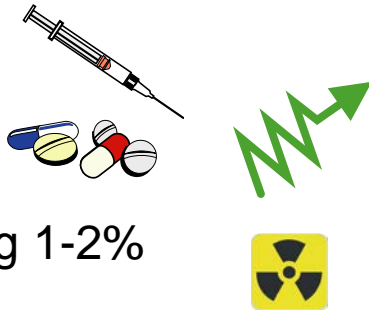


Genetische Prädisposition

Beruf 5-8%



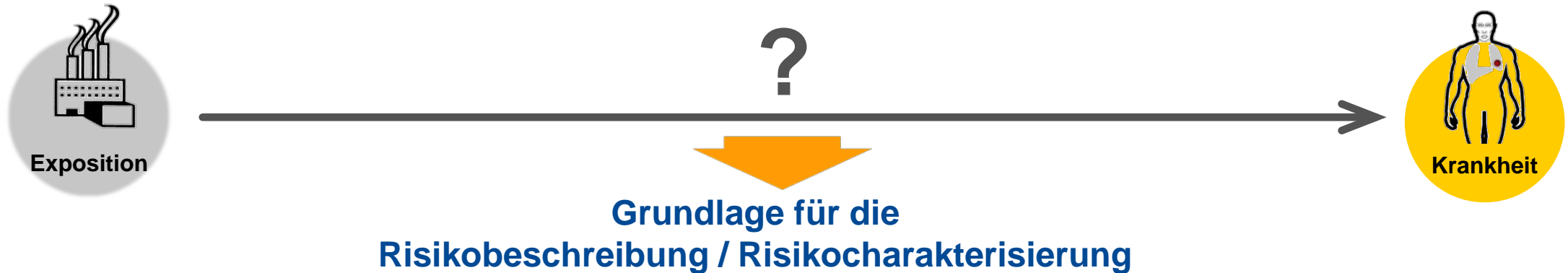
Medikamente / med. Behandlung 1-2%



Umwelt 2-4%

Krebs ist zu etwa 80% durch exogene Faktoren bedingt
Somit: Ansatz für gezielte Präventionsmaßnahmen !

Berufliche Risiken: Epidemiologische Studien



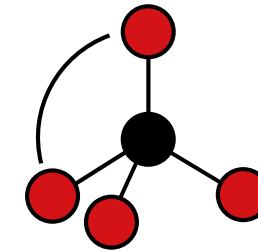
- **Belastbare Ergebnisse für die (Primär-)Prävention und Kompensation**
 - Eintrittswahrscheinlichkeiten
 - Dosis-Wirkungs-Beziehungen
 - Wirkschwelle
 - Verdopplungsrisiko....

Gefahrstoffforschung in epidemiologischen Studien

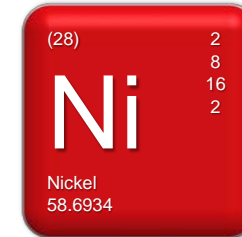
- Genaue Expositionsbewertung ist „Rückgrat“ jeglicher Risikoanalyse
 - **Direkte Bewertung:**
 - Luftmessungen/ Biomonitoring (meist akute Expositionen)
 - **Indirekte Bewertung (zurückliegende Expositionen):**
 - Beruf, job-spezifische Fragebogenmodule, Expertenrating usw.
 - Messwerte
 - Job-Expositions-Matrix (JEM)

Kombinationswirkungen krebserregender Substanzen

- Bislang keine spezifische technische Regelung für die Bewertung von Gemischen krebserzeugender Stoffe zur Prävention berufsbedingter Krebserkrankungen
- Wenige epidemiologische Erkenntnisse zu Kombinationswirkungen, z.B. BK 4114 (Asbest und PAK)
- Internes Diskussionspapier des AGS zu additiven Wirkungen bisher nicht verabschiedet
- Einzelne BK-Entscheidungen, z.B. zu Rauchen und Aromatischen Aminen



Quarz



© Pvince73 - stock.adobe.com

Kombinationswirkung im angewandten BK-Recht

Urteil des LSG Hessen vom 19. Juni 2018; A.Z.: L 3 U 129/13

Berufliche Einwirkung aromatischer Amine (max. 14 Monate)

Außerberufliche Einwirkung Tabakrauchen (30 Jahre bei 12 PJ)

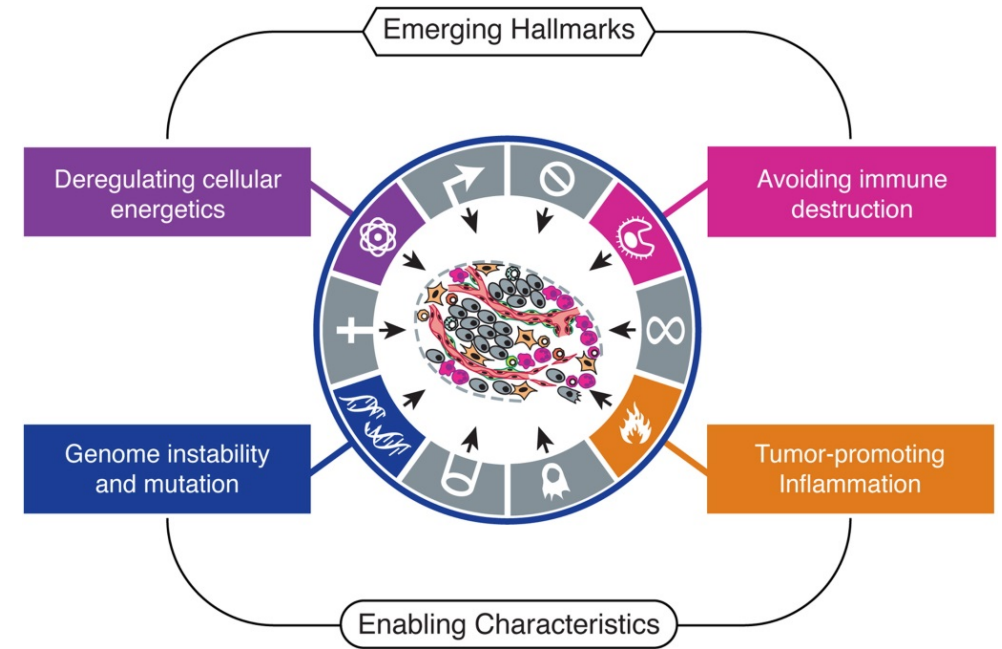
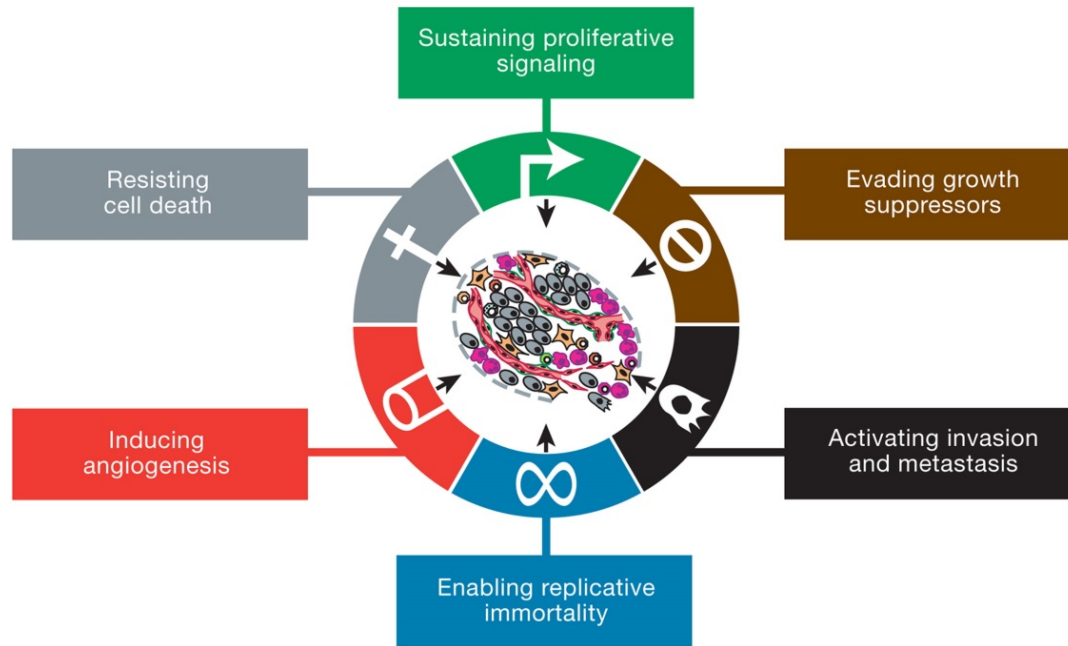
Medizinischer Gutachter:

- zwischen Zigarettenkonsum und beruflicher Einwirkung bestehe ein mehr als additiver Synergismus
 - ohne zusätzliche berufliche Belastung wäre der Kläger nicht erkrankt
- **Berufliche Einwirkung hat im Zusammenwirken mit Tabakkonsum die Krebserkrankung verursacht, daher wesentliche (Teil-)Ursache und BK-Anerkennung**

Vorgehen bei der Abschätzung von Kombinationswirkungen aus epidemiologischen Studien

Untersuchung des Zusammenwirkens komplementärer Ursachen

Hallmarks of Cancer



D. Hanahan & R.A. Weinberg (2011): Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell 144, 646-74.

Vorgehen bei der Abschätzung von Kombinationswirkungen aus epidemiologischen Studien

Biologische Betrachtungsweise:

- Untersuchung des Zusammenwirkens komplementärer Ursachen

Statistische Betrachtungsweise:

- Bei Stratifizierung (z.B. Raucher vs. Nichtraucher, ggü. 2. Stoff beruflich Exponierte vs. Nicht Exponierten) ist Effekt unterschiedlich in Untergruppen
 - Synergismus (Effektverstärkung bei Mehrfachexponierten)
 - Antagonismus (Effektabschwächung bei Mehrfachexponierten)

Wie misst man (statistische) Effektmaßmodifikation ?

Interaktion auf additiver Skala

- Kombinationswirkung zweier oder mehrerer Agenzien ist größer (Synergismus) oder kleiner (Antagonismus) als die Summe der Einzeleffekte

Interaktion auf multiplikativer Skala

- Kombinationswirkung zweier oder mehrerer Agenzien ist größer (Synergismus) oder kleiner (Antagonismus) als das Produkt der Einzeleffekte

Additivität und Überadditivität (Synergismus) auf Basis von Relativen Risiken

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	3	9
	Ja	15	21

überadditiv
→

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	3	9
	Ja	15	27

Auf Basis von Raten
(Inzidenz/100.000)

Relatives Risiko (RR) = Inzidenz Exponierte / Inzidenz Nicht-Exponierte

Additivität

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	1	3
	Ja	5	7

→

Überadditivität

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	1	3
	Ja	5	9

Multiplikatitivität und Übermultiplikatitivität auf Basis von Relativen Risiken

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	1	3
	Ja	5	7

überadditiv

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	1	3
	Ja	5	9

Multiplikatitivität

		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	1	3
	Ja	5	15

Keine Übermultiplikatitivität

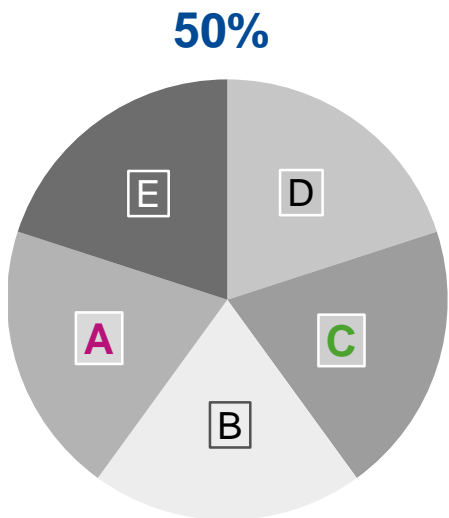
		Faktor A	
		Nein	Ja
Faktor B	Nein	1	3
	Ja	5	9

Interpretation kann schwierig werden....

- Ablehnen einer Interaktion auf multiplikativer Skala (weniger als multiplikativ), aber Bestätigung auf additiver Skala (überadditiv):
 - Gleichzeitiges Vorhandensein von Interaktion bzw. keiner Interaktion erscheint willkürlich
- Kanzerogenese als komplementärer Prozess (es gibt verschiedene Komponenten, die nur im Zusammenwirken Krankheit auslösen → „Interaktion“)

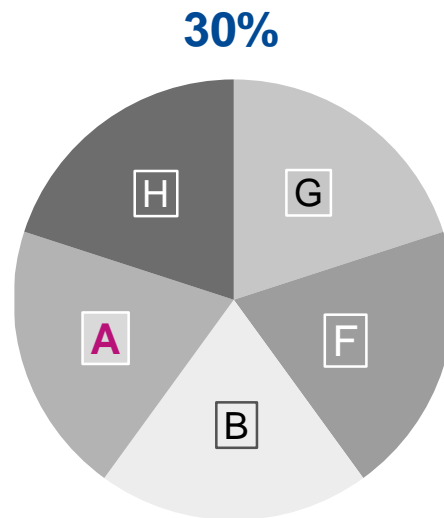
Biologische Interaktion verschiedener Faktoren

- Unterschiedl. komplementäre Ursachen, die für Krankheitseintritt erforderlich sind
- Drei hypothetische Ursachenkonstellationen mit 50%, 30% und 20%iger Häufigkeit
- Erst wenn jeweiliger Prozess „komplettiert“ ist, beginnt die Erkrankung



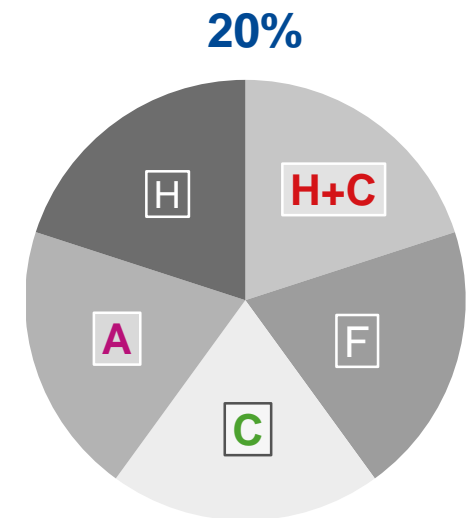
Ausreichende Ursachen I

- **A** ist notwendige Ursache (zu 100% erforderlich), z.B. notwendige Ursachen der „Hallmarks of Cancer“



Ausreichende Ursachen II

- Eliminiert man durch Präventionsmaßnahmen Faktor **C** (z.B. Rauchen), ist Prozess II die einzige verbleibende Konstellation und es liegt volle biologische Interaktion zwischen allen Faktoren vor.



Ausreichende Ursachen III

- In Prozess III ist der *über-additive* Synergismus von **H+C** (z.B. PAK und Rauchen) eigenständige Komponentenursache (**in nur 20% aller möglichen Ursachenkonstellationen!**)

Fazit

- „Synergismus“ (überadditive Verstärkung der Einzeleffekte) kommt eine eigene Komponentenfunktion zu
- (Über)additives Zusammenwirken ist nur in einigen möglichen Prozessen ein ursächlicher Faktor
- Additive Betrachtung ist sinnvoll, aber kein biologischer „Goldstandard“.
- Unteradditive Wirkung ist möglicherweise sogar häufiger

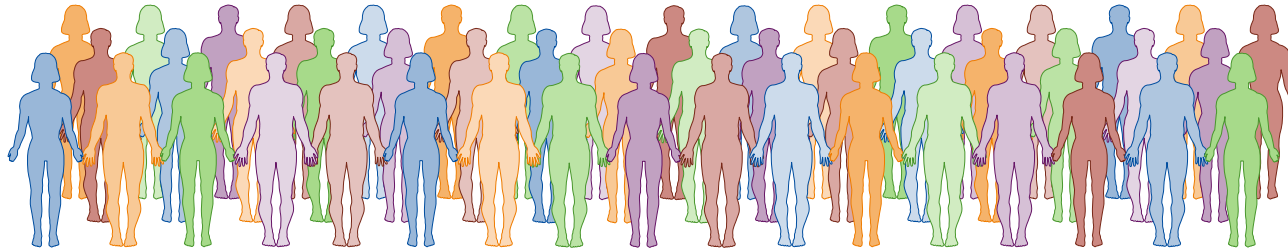
Schätzung beruflicher Krebsrisiken in bevölkerungs-basierten Studien: Beispiel SYNERGY

Ziel:

- Etablierung der größten arbeits-epidemiologischen Datenbank durch Poolen internationaler Fall-Kontrollstudien
- Vollständige Berufsbiographie und Rauchinformationen
- Entwicklung einer messwertgestützten Job-Expositions-Matrix (SYN-JEM) für fünf ausgewählte berufliche Lungenkarzinogene
- Risikoschätzung der stofflichen Exposition Ermittlung des Lungenkrebsrisikos bei Exposition gegenüber Quarz, Chrom, Nickel, Asbest und PAK, ihrer gegenseitigen Interaktion und der Interaktion mit Rauchen

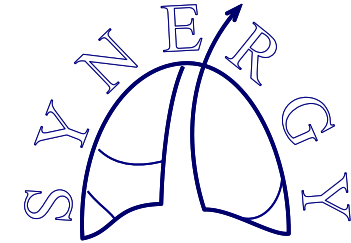
Gepoolte Analyse von Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von beruflichen Karzinogenen bei der Entwicklung von Lungenkrebs

Gepoolte Studie: ca. 20.000 Lungenkrebsfälle
und 23.000 Kontrollen



Ergebnis

Risiken / Dosis-Wirkungsbeziehungen
für *Kombinationswirkungen*



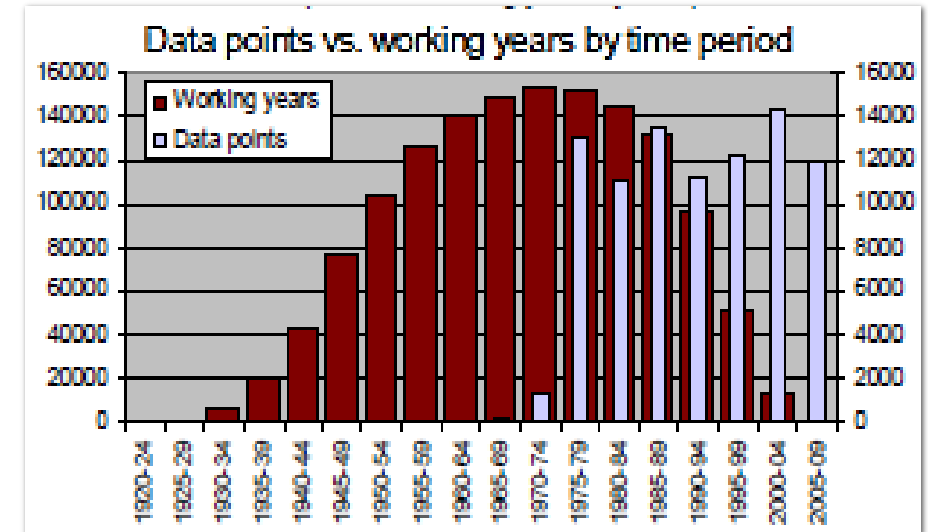
International Agency for Research on Cancer
Centre International de Recherche sur le Cancer

SYNERGY - Datenbestand zu Lungenkrebsrisiko und Gefahrstoffen

- **EpiSYN = intern. Forschungsplattform für berufliche Risiken**
(z.B. Schweißer, Bergleute, Bäcker, Feuerwehrkräfte)
16 Fall-Kontroll-Studien aus Europa, Kanada, Neuseeland und China
- **Expositionsabschätzung**
Expositionsdatenbank ExpoSYN
 - Messdaten: 360.000, davon ca. 100.000 personengetragene eingeschlossen
 - Expert-Rating der Exposition
- **SYN-JEM = Instrument zur beruflichen Expositionsabschätzung**
Modellierung einer Job-Expositions-Matrix

Methodische Herausforderungen bei der Nutzung von Messdaten

- **Harmonisierung der Messdaten**
aus unterschiedlichen Datenbanken
verschiedenen Methoden ermittelt
- **Abschätzung historischer Belastungen**
Messdaten in der Regel erst ab 1975



- **Abschätzung der Exposition im Niedrigdosisbereich**
Große Zahl der Messdaten unterhalb der Nachweisgrenze (96% der deutschen Asbestmessungen (MEGA) nach Asbestverbot)

Lungenkrebsrisiko (OR, 95% KI) nach Faserjahren (Männer)

ff/ml Jahre	Alle Männer	Nur blue-collar workers	Studien mit Bevölkerungskontrollen
< 0,5	1,06 (0,96-1,16)	0,93 (0,84-1,03)	1,05 (0,95-1,17)
< 1,2	1,26 (1,15-1,37)	1,12 (1,02-1,23)	1,28 (1,16-1,40)
< 2,8	1,25 (1,15-1,36)	1,11 (1,02-1,22)	1,31 (1,19-1,44)
≥ 2,8	1,38 (1,27-1,50)	1,23 (1,12-1,35)	1,50 (1,35-1,66)

Adjustiert nach Alter, Studie, Rauchen und nach Beschäftigung in Berufen mit bekanntem Lungenkrebsrisiko

Olsson et al. Epidemiology 2017

Asbest - Überadditive Interaktion mit Rauchen

TABLE 5. Lung Cancer ORs and 95% CIs, *P* Value for Multiplicative Interaction and RERI and 95% CI in Relation to Occupational Asbestos Exposure and Smoking Among Men and Women Overall and by Major Lung Cancer Cell Types, in the SYNERGY Study, 1985–2010

Men	Controls	Cases	OR (95% CI)
Never-smoker and never asbestos	2,875	283	1 (reference)
Never-smoker and asbestos	1,546	205	1.26 (1.04, 1.53)
Ever smoker and never asbestos	6,733	6,346	9.23 (8.13, 10.5)
Ever smoker and asbestos	5,256	6,753	11.9 (10.5, 13.6)
<i>P</i> value multiplicative interaction			0.82
RERI ^c with linear model			2.44 (1.89, 3.08)

$$\text{RERI} = \text{RR}(AB) - \text{RR}(A\bar{B}) - \text{RR}(\bar{A}B) + 1 = 11,9 - 9,2 - 1,3 + 1 = 2,4$$

Exzess des erwarteten RR durch eine Interaktion (Stärke des IA-Effekts). RERI >0, wenn überadditiv.

Olsson et al. Epidemiology 2017

Lungenkrebsrisiko - Hexavalentes Chrom - *Männer*



		Fälle	Kontr.	OR1 (95% KI)	OR2 (95% KI)
Referenz		9 474	12 631	1,0	1,0
Jemals Cr(VI)		4 131	3 820	1,38 (1,31-1,46)	1,15 (0,88-1,50)
Kumulative Exposition	>0 - 15,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre	956	934	1,27 (1,15-1,40)	1,12 (1,00-1,25)
	$\geq 15,2$ - 40,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J	1 035	958	1,38 (1,26-1,52)	1,19 (1,07-1,32)
	$\geq 40,2$ - 99 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J	1 010	951	1,37 (1,24-1,50)	1,18 (1,06-1,31)
	≥ 99 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J	1 130	977	1,51 (1,38-1,66)	1,33 (1,20-1,48)

OR1 adjustiert für Alter und Studie

OR2 zusätzlich adjustiert für Rauchverhalten

Lungenkrebsrisiko - Nickel - Männer



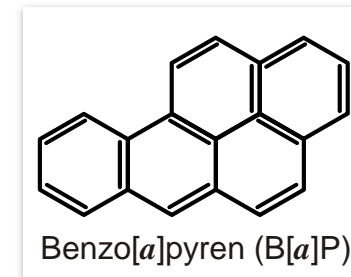
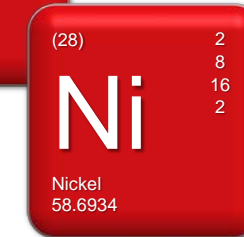
	Fälle	Kontr.	OR1 (95% KI)	OR2 (95% KI)	
Referenz	10 389	13 311	1,0	1,0	
Jemals Nickel	3 216	3 140	1,27 (1,20-1,35)	1,12 (1,05-1,19)	
Kumulative Exposition	>0 - 11,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre	672	772	1,04 (0,93-1,16)	0,92 (0,81-1,04)
	$\geq 11,9$ - 30,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J	746	771	1,18 (1,06-1,31)	1,06 (0,94-1,19)
	$\geq 30,8$ - 77,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J	906	790	1,43 (1,29-1,58)	1,19 (1,06-1,34)
	$\geq 77,5$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -J	892	807	1,43 (1,30-1,59)	1,30 (1,16-1,46)

OR1 adjustiert für Alter und Studie

OR2 zusätzlich adjustiert für Rauchverhalten

Stoffliche Analysen und ihre Kombinationswirkungen

- in Arbeit.....
 - Chrom-Nickel
 - PAK
 - Quarz
 - Kombinationswirkungen der fünf Karzinogene untereinander und mit dem Rauchen



© Pvince73 - stock.adobe.com

Vorteile von SYNERGY

- Große Zahl von Fällen (ca. 20.000) und Kontrollen (ca. 23.000) mit Angaben zu ausgeübten Berufen
- Detaillierte Berücksichtigung des Rauchens als wichtigstem außerberuflichem Risikofaktor
- Modellierung der Exposition auf Basis realer Messwerte (>100.000)
- Analyse von quantitativen Dosis-Wirkungsbeziehungen für fünf wichtige Karzinogene
- Analyse des Lungenkrebsrisikos für ausgewählte Risikoberufe
- Schätzungen im Niedrigdosisbereich für Präventionsfragen

Schwierigkeiten bei der Ableitung von Kombinationswirkungen aus epidemiologischen Studien

- Niedrige Expositionen in bevölkerungsbasierten Studien (kleine Risiken)
 - Dominanter Einfluss des Rauchens
- Messwerte-aber nicht
 - inhaltlich
 - örtlich
 - zeitlich korrespondierend mit Berufen/Studien

→ Missklassifikation der Exposition unvermeidbar
- Zeitliche Sequenz der Exposition (Mischexposition vs. getrennt)
- Fall-Kontrollstudien lassen keine direkte Schätzung von Exzessrisiken (Neuerkrankungsraten) zu

Kombinationswirkungen und BK-Verfahren – aktueller Stand

- BK 4114 „Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen“
 - „Mindestens additive Wirkungssteigerung“
- Bisheriges Ergebnis des SYNERGY-Projektes:
Kombinationswirkung von Asbestfaserstaub und inhalativem Zigarettenrauchen zeigt überadditiven Effekt

Kombinationswirkungen und BK-Verfahren

- Bisherige Diskussionen im AGS favorisieren für die **Prävention** eine additiv-synergistische Vorgehensweise.
- Für die Bewertung in **BK-Verfahren** ist bei nicht ausreichender Einzelstoff-Exposition für eine qualitative Bewertung einer Mischexposition eine entsprechende Evidenz einer Risikokumulation zu fordern, die die Annahme einer BK rechtfertigt (*Becker. Zbl Arbeitsmed 2015, 2016*).
- Bislang keine Evidenz für weitere Kombinationswirkungen im SYNERGY-Projekt.
- Rahmenbedingungen für die zu fordernde Evidenz müssen im Dialog zwischen Medizinern, Naturwissenschaftlern und Juristen erarbeitet werden.

Publikationen (Auswahl)

- Olsson AC, et al. Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiology* 2017; 28(2): 288-299
- Behrens T, et al. Exposure to Hexavalent Chromium and Nickel and Lung Cancer Risk: a Pooled Analysis of Case-Control Studies from Europe and Canada. 26th EPICOH Epidemiology in Occupation Health Conference, August 28-31, 2017, Edinburgh. *Occ Environ Med* 74 (Suppl 1): A152
- Behrens T, Taeger D, Pallapies D, Brüning T. Zur Diskussion gestellt: Synergistische Effekte nach Mehrfachexposition –Bewertung für die Regulation. *ASU* 2018; 53: 452–458
- Behrens T, Pesch B, Brüning T. Zur Diskussion gestellt: Herausforderungen bei der Bewertung synergistischer Effekte aus bevölkerungsbezogenen Studien. *ASU* 2018; 53: 526-529

Fragen?

komm **mit** mensch

Sicher. Gesund. Miteinander.

Analyse von (statistischer) Effektmaßmodifikation

- Produktterm (z.B. alkohol x rauchen) im Regressionsmodell
 - Interpretation hängt vom Modell ab:
 - Lineare Regression (Abweichen von additiver Skala)
 - Logistische oder Cox-Regression (Abweichen von Multiplikativität)

Effektmaßmodifikation auf additiver Skala

Additive Kombinationswirkung im multiplikativen Modell:

- Z.B. RERI („relative effect risk“)

$$RERI = RR(AB) - RR(A\bar{B}) - RR(\bar{A}B) + 1$$

Bsp.: $RERI = 9 - 5 - 3 + 1 = 2$

Exzess des erwarteten RR
durch Interaktion; Stärke
des IA-Effekts
>0 wenn mehr als additiv

		Faktor A			
		Nein	Ja		
Faktor B	Nein	1.0	3.0	1.0	3.0
	Ja	5.0	7.0	5.0	9.0

Hallmarks of Cancer

