

## 8 Aktuelle Diskussion weiterer Kandidaten für krebserzeugende Arbeitsplatzeinflüsse

### 8.1 Synkanzerogenese

H. GREIM

#### Zusammenfassung

An gefahrstoffbelasteten Arbeitsplätzen kommt es häufig zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Exposition mehrerer krebserzeugender Stoffe, so dass mit synkanzerogenen Wirkungen zu rechnen ist. Kriterien für die Bewertung einer solchen Wirkung sind bisher jedoch ungenügend definiert worden. Daher werden in diesem Kapitel die theoretischen Voraussetzungen für eine Synkanzerogenese dargestellt und anhand von Beispielen aus epidemiologischen Studien und Tierversuchen näher erläutert. Daraus wird abgeleitet, unter welchen Bedingungen man von einer Synkanzerogenese ausgehen kann. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis des Wirkungsmechanismus der einzelnen kanzerogenen Komponenten, ihre Wirkungsstärken sowie Zeit und Höhe der Expositionen.

#### Einleitung

Da an gefahrstoffbelasteten Arbeitsplätzen die Beschäftigten selten nur einer Noxe ausgesetzt sind, kommt es häufig zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Exposition mehrerer toxischer und krebserzeugender Stoffe, vereinzelt auch zu einer zusätzlichen Belastung mit krebserzeugender Strahlung. Im Jahre 2004 hatte daher die Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) in einen Workshop ein Positionspapier erarbeitet, das neben den 18 Vorträgen im „Zentralblatt für Arbeitsmedizin“ veröffentlicht wurde. Das Positionspapier schließt mit der Feststellung, dass sich im Allgemeinen synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositionskonstellation unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien beurteilen lassen. Weiterhin wurden auch die für das Verständnis einer Verstärkung (aber auch Verminderung) der krebserzeugenden Wirkung mehrerer Faktoren wichtigsten Begriffe definiert:

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 dem Zielorgan, in dem beide krebserzeugenden Stoffe einen Tumor hervorrufen.

2. Promotion:

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

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.

Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass der Metabolismus der einzelnen Substanzen wie auch ihre Dosis-Wirkungsbeziehungen zur Beurteilung einer synkanzerogenen bzw. verstärkenden oder abschwächenden Wirkung bekannt sein sollten.

Die Empfehlungen des Workshops, dass zur Beurteilung synkanzerogener Wirkungen neben der Kenntnis der Expositionshöhe und -dauer die Wirkungsmechanismen der beteiligten Chemikalien bekannt sein müssen, wurde jedoch bisher im regulatorischen Bereich nur für eine Kombination umgesetzt. So ist in der Gefahrstoffverordnung und den entsprechenden Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS 910; Kapitel 4, Nr. 4) nur für Asbest und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) eine synkanzerogene Wirkung festgelegt. Im Merkblatt der entsprechenden BK 4114 heißt es:

Sowohl für PAK als auch für Asbest sind v.a. die Bronchialepithelzellen die Targetzellen ihrer jeweiligen klastogenen, transformierenden genotoxischen Wirkungen. Asbest und PAK bilden in Epithelzellen und Makrophagen der mittleren und tiefen Atemwege reaktive Sauerstoffspezies und generieren daraus resultierende oxidative DNS-Schäden. PAK und Asbest zeigen Mutagenität, sie wirken synergistisch sowohl im Transformationstest an Säugetierzellen *in vitro* als auch in der Lunge von Hamster und Ratte. Dabei wird davon ausgegangen, dass der Angriffspunkt beider Kanzerogene identisch ist (Bronchialepithelzellen) und klastogene, genotoxische oder promovierende Eigenschaften besitzen.

Weitere Vorschläge für die Bewertung des Risikos bei Expositionen gegenüber mehreren krebserzeugenden Stoffen sind in den TRGS nicht enthalten. Behrens et al. (2018a, b) weisen jedoch darauf hin, dass der Unterausschuss 1 des Ausschusses für Gefahrstoffe diskutierte, für die Bestimmung des Gesamtrisikos mehrerer Kanzerogene eine Addition der Einzelrisiken vorzunehmen.