



Beruflicher Umgang mit den Metallen Chrom und Nickel kann das Erkrankungs- risiko für Lungenkrebs erhöhen

Auswertung von Daten aus der SYNERGY-Studie liefert wichtige Erkenntnisse für die arbeitsmedizinische Prävention



Thomas Behrens, Benjamin Kendzia,
Thomas Brüning

Nach einer beruflichen Exposition gegenüber hexavalentem Chrom (Cr(VI)) und Nickel ist das Risiko für Lungenkrebs auch unter Berücksichtigung des außerberuflichen Risikofaktors Rauchen erhöht. Die jetzt veröffentlichte Studie aus dem IPA mit Daten aus der SYNERGY-Studie weist auf wichtige Unsicherheiten bei epidemiologischen Untersuchungen hin, die bei der Bewertung der Studienergebnisse zu berücksichtigen sind und die zu einer Fehleinschätzung des Risikos führen können.

Die berufliche Exposition gegenüber hexavalentem Chrom (Cr(VI)) sowie Nickel und seinen Verbindungen erfolgt vor allem bei heißen Metallverarbeitungsprozessen in der metallverarbeitenden Industrie. Beide Metalle sind seit vielen Jahren als berufliche Humankarzinogene

eingestuft. Diese Einstufung erfolgte hauptsächlich aufgrund von Daten aus der Chromatproduktion und Nickelraffinerie, zwei Industrien, die in Deutschland praktisch unbekannt sind (IARC 1990). Eine Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel ereignet sich aber auch bei weiteren

Kurz gefasst

Das Lungenkrebsrisiko ist nach einer beruflichen Exposition gegenüber hexavalentem Chrom (Cr(VI)) und Nickel erhöht.

Die Risikoerhöhungen wurden auch nach Kontrolle für den außerberuflichen Risikofaktor Rauchen beobachtet.

Die aktuelle Studie zeigt Unsicherheiten bei epidemiologischen Untersuchungen, die möglicherweise zu einer Fehleinschätzung des Risikos führen könnten.

heißen Metallverarbeitungsprozessen, allen voran bestimmten Schweißarbeiten, die vom IPA in einer früheren Arbeit in einer Subgruppenpopulation der SYNERGY-Studie bereits untersucht wurden (Pesch et al. 2019).

Bisher haben nur wenige Studien quantitative Expositions-Effekt-Beziehungen über eine große Bandbreite verschiedener Berufe mit einer möglichen Exposition gegenüber Chrom und Nickel abgeleitet. Hierfür konnten nun Daten der internationalen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie SYNERGY aus 14 Ländern mit über 16.000 Lungenkrebsfällen und nahezu 21.000 gesunden Kontrollpersonen herangezogen werden.

Insbesondere in Deutschland besteht ein großes Interesse daran, die Datengrundlage für die quantitative Bewertung des Chrom(VI)-bedingten Krebsrisikos zu verbessern: Im Hinblick auf die Prävention existiert für Chrom(VI) bislang nur ein Beurteilungsmaßstab, da zuvor die Qualität der Datengrundlage als unzureichend für die Ableitung einer Expositions-Effekt-Beziehung mit Toleranz- und Akzeptanzkonzentration beurteilt wurde. Ein derartiger Beurteilungsmaßstab ist allerdings im zukünftigen Regelwerk nicht mehr vorgesehen.

Analyse der Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel

Für die Analyse wurden die Berufsbiographien der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen rückwirkend hinsichtlich einer Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel detailliert analysiert. Erstmals konnten hierzu Messdaten aus internationalen sekundären Messdatenbank in einer sogenannten Job-Expositions-Matrix, die eine typische durchschnittliche Exposition für jeden Beruf sowie die lebenslang erworbene kumulative Exposition für

jeden Studienteilnehmer und jede Studienteilnehmerin schätzt, kombiniert werden. Als wichtigster außerberuflicher Risikofaktor für Lungenkrebs wurde zudem Rauchen in der Analyse berücksichtigt.

Die mediane Cr(VI)-Belastung bei Männern betrug bei den Lungenkrebsfällen 42,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre und 40,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre bei gesunden Kontrolle. Bei Frauen lagen diese Werte bei 26,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren, Fälle und Kontrollen unterschieden sich hier nicht. Für Nickel wurden bei Männern im Median 22,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre bei den Fällen und 21,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre bei den Kontrollen beobachtet. Frauen wiesen als Exposition im Median 16,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre (Fälle) bzw. 14,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre (Kontrollen) auf.

Erhöhte Lungenkrebsrisiken bei Exponierten

Die Risikoanalyse zeigte für Männer erhöhte Lungenkrebsrisiken (Odds Ratios, OR) für eine berufliche Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel. Die Expositions-Effektbeziehungen der kumulativen Exposition ergaben einen nahezu monotonen Trend (ORs für die höchste Expositions-kategorie: Cr(VI): >99,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre; OR=1,32, 95 % KI 1,19-1,47 und Nickel: >78,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahre, OR=1,29; 95 % KI 1,15-1,45). Die Ergebnisse für Frauen waren aufgrund ihrer selteneren beruflichen Exposition gegenüber Cr(VI) und Nickel weniger konsistent, wiesen jedoch grundsätzlich in die gleiche Richtung wie die der Männer. Des Weiteren konnte bei beiden Geschlechtern Verstärkungen der Risiken beim Zusammenwirken jedes Metalls mit dem Rauchen beobachtet werden, die leicht höher als additiv waren.

Zu den Stärken der Studie gehört die große Studienpopulation mit ausreichender Aussagekraft, um potenziell erhöhte Risiken in Subgruppen wie Frauen oder Nichtraucher zu erkennen, wobei detaillierte Informationen über Rauchgewohnheiten berücksichtigt werden konnten. Die Studie führte eine Vielzahl von Untergruppen- und Sensitivitätsanalysen durch, die die Robustheit der Ergebnisse



grundsätzlich bestätigte. Die Verwendung einer Datenbank mit Messungen aus verschiedenen Ländern und Branchen und die Modellierung eines zeitlichen Trends der Exposition ermöglichten eine quantitative Schätzung der lebenslang kumulierten Exposition über die gesamte Erwerbsbiografie und über Berufe und Branchen hinweg.

Bewertung zurückliegender Expositionen erschwert

Die Studie weist jedoch auf wichtige Einschränkungen hin, die bei der Schätzung von Krebsrisiken in epidemiologischen Studien zu berücksichtigen sind. Da für viele der Berufe der Teilnehmer und Teilnehmerinnen keine korrespondierenden Messwerte vorlagen und auch kaum historische Messungen vor 1970 berücksichtigt werden konnten, obwohl dieses die Mehrzahl der Berufe in SYNERGY betraf, mussten die Expositionsniveaus vieler Berufsphasen mittels eines statistischen Modells geschätzt werden. Dieser Umstand führt notwendigerweise zu einem gewissen Messfehler, der die Genauigkeit der Risikoschätzungen beeinträchtigt haben könnte. Dieser Fehler kann vor dem Hintergrund von Expositionsschätzungen im Niedrigdosisbereich und über eine weite Bandbreite von Berufsgruppen zu einer Über- oder Unterschätzung des Risikos geführt haben. Es ist darüber hinaus nicht auszuschließen, dass die Risikoschätzungen zumindest teilweise auf einen sogenannten „Blue-Collar-Worker“-Effekt zurückzuführen sind. Dieser bezieht sich auf zumeist in einem Produktionsbetrieb beschäftigte Industriearbeiter, die im Laufe ihrer beruflichen Karriere gegenüber mehreren beruflichen Kanzerogenen exponiert gewesen sein können. Bei Mehrfachexpositionen kann es schwierig sein, ein erhöhtes Krebsrisiko auf eine einzelne Substanz zurückzuführen. Dies gilt auch für Cr(VI) und Nickel: Die beiden Metalle

korrelierten in SYNERGY so stark, dass eine statistisch verlässliche Trennung der Exposition nicht durchgeführt werden konnte (Behrens et al. 2023).

Fazit

Die SYNERGY-Studie verdeutlicht, mit welchen großen Herausforderungen eine verlässliche quantitative Abschätzung von beruflichen Mischexpositionen mittels Job-Expositions-Matrizen in epidemiologischen Studien verbunden ist. Da in der SYNERGY-Studie typische Berufe mit sehr hohen Expositionsniveaus nicht beobachtet wurden, bewegten sich die Risikoschätzungen ausschließlich im Niedrigdosisbereich. Über möglicherweise erhöhte Lungenkrebsrisiken bei höheren Expositionen können daher keine Aussagen getroffen werden (Behrens et al. 2018).

SYNERGY kann deshalb aufzeigen, wo zukünftig die Datenlage zur Erfassung beruflicher Expositionen verbessert werden sollte, um Betriebe für die kontinuierliche Überwachung von Expositionen gegenüber schädlichen berufsbedingten Expositionen zu sensibilisieren.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens
Prof. Dr. Thomas Brüning
Benjamin Kendzia
IPA

Literatur

Behrens T, Pesch B, Brüning T. Zur Diskussion gestellt: Herausforderungen bei der Bewertung synergistischer Effekte aus bevölkerungsbezogenen Studien. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2018;53: 526-529. Online: <https://www.asu-arbeitsmedizin.com/synergistische-effekte-aus-bevoelkerungsbezogenen-studien/herausforderungen-bei-der-bewertung>

Behrens T, Ge C, Vermeulen R, Kendzia B, ... Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Straif K, Brüning T. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY). *Int J Cancer* 2023; 152: 645-660. doi: 10.1002/ijc.34272. Online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.34272>

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Chromium, Nickel, and Welding. No. 49. Lyon: IARC. 1990.

Pesch B, Kendzia B, Pohlabeln H, Ahrens W, Wichmann HE, Siemiatycki J, Taeger D, Zschiesche W, Behrens T, Jöckel KH, Brüning T. Exposure to welding fumes, hexavalent chromium or nickel and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2019; 188:1984-1993. doi: 10.1093/aje/kwz187. Online: <https://academic.oup.com/aje/article/188/11/1984/5561427?login=true>