

## Für Sie gelesen

### Ethylenoxid und das Risiko an Krebs zu erkranken

GM Marsh, KA Keeton, AS Riordan, EA Best, SM Benson. Ethylene oxide and risk of lympho-hematopoietic cancer and breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 919–939

Vorgestellt wird der qualitative Literaturreview von Marsh et al. Die Autoren schlossen 30 Studien mit beruflich Ethylenoxid-exponierten Personen ein und führten eine Metaanalyse von 13 Studien durch. Der Schwerpunkt lag dabei auf den Endpunkten Krebserkrankungen des blutbildenden Systems und Brustkrebs. Für andere Krebserkrankungen fanden sich entweder nur wenige Daten oder keine konsistenten Hinweise auf einen Zusammenhang mit einer Ethylenoxid-Exposition.



Als interessantes Ergebnis des qualitativen Literaturreviews ergab sich über die Zeit von 1980 bis 2010 ein klares Muster zunehmender epidemiologischer Studienqualität mit gleichzeitig abnehmenden Risiken für Krebserkrankungen des blutbildenden Systems. Dieser zeitliche Trend könnte nach Aussage der Autorinnen und Autoren entweder mit der verbesserten diagnostischen Präzision beziehungsweise der Studienqualität und damit einer besseren Adjustierung für Confounder zusammenhängen. So ergaben sich für die in den 1980er Jahren publizierten Studien deutlich und signifikant erhöhte relative Risiken, während dies für spätere Studien nicht der Fall war.

Insgesamt waren die Risiken für Krebserkrankungen des blutbildenden Systems bei Beschäftigten in der Ethylenoxid-Produktion und-Sterilisation kaum bis allenfalls moderat erhöht. Keine erhöhten Risiken zeigten sich auch für die separat analysierten Tumortypen des blutbildenden Systems in Abhängigkeit von der Ethylenoxid-Exposition. Für Brustkrebs wiesen nur zwei Studien auf mögliche Risikohöhen hin; das Gesamtrisiko war nicht erhöht.

Marsh et al. kommen zu dem Schluss, dass die ausgewerteten epidemiologischen Studien die Folgerung, dass Ethylenoxid mit einem erhöhten Risiko für die genannten Krebsarten assoziiert ist, nicht unterstützen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt das Team um Vincent et al. in einer anderen aktuellen Publikation mit dem Titel „Ethylene oxide: Cancer evidence integration and dose-response implication“ (1). Sie halten die tierexperimentellen Studien zum Ethylenoxid für inadäquat, um eine wirkliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zu definieren oder eine Tumorfrequenz für sehr niedrige Dosen vorherzusagen. Schließlich folgern sie, dass die Einstufung der International Agency for Research on Cancer und der US-Umweltbehörde EPA von Ethylenoxid als bekanntes Humankarzinogen die zugrundeliegende Evidenz überbetone.

Referenz:

1) MJ Vincent, JS Kozal, WJ Thompson, A Maier, GS Dotson, EA Best, and KA Mundt. Ethylene Oxide: Cancer Evidence Integration and Dose-Response Implications. *Dose Response*; 2019;1-17 DOI: 10.1177/1559325819888317

Autor:  
Dr. Dirk Pallapies

## Für Sie gelesen

### Die Feinkartierung von 150 DNA-Regionen von Brustkrebs-Patienten identifiziert 191 mögliche Risiko-Gene

L. Fachal et al.: Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. *Nat Genet.* 2020;52: 56-73.DOI: 10.1038/s41588-019-0537-1

Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass das Brustkrebsrisiko durch seltene Varianten in bestimmten Genen ungünstig beeinflusst wird. Diese können entweder innerhalb eines Gens liegen und so die Struktur des Genproduktes verändern oder außerhalb eines Gens und dort eine regulatorische Veränderung vornehmen, in dem zum Beispiel von einem Genprodukt größere oder kleinere Mengen hergestellt werden. Die meisten Krankheiten sind sehr komplex und stellen eine Kombination vieler einzelner genetischer Veränderungen dar, die zu einer Erhöhung des Krankheitsrisikos, und schließlich zur Entwicklung einer bestimmten Krankheit führen können, so auch beim Brustkrebs.

In der Fachzeitschrift *Nature Genetics* berichtet ein weltweit agierender Verbund von mehr als 450 Institutionen, dem auch das IPA angehört, dass es mittels Feinkartierung auf der DNA-Ebene gelungen ist, in 150 Risikoregionen 352 Stellen auf der DNA innerhalb und außerhalb von Genen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs-Defekten in 191 Genen beteiligt sind. Diese Ergebnisse basieren auf vergleichenden Untersuchungen des DNA-Materials von rund 110.000 Brustkrebs-Fällen und 90.0000 gesunden Kontrollen, die unter der Federführung einer Forschungsgruppe aus Cambridge zusammengeführt wurden. Sie geben nun einen tieferen Einblick in die Entwicklung von Brustkrebs. Denn bislang waren nur ca. 20 Prozent der neu beschriebenen 191 Gene als Brustkrebs-relevant bekannt. Rund ein Drittel der neu entdeckten Varianten prädisponieren Frauen für die Entwicklung der häufigsten Brustkrebsform, dem Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs, während 15 Prozent für Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebs prädisponieren. Die restlichen Varianten spielen eine Rolle in beiden Brustkrebsarten. Insgesamt wurde in der Mehrzahl der Fälle die Genexpression beeinflusst. Die Veränderung der eigentlichen Proteinstruktur spielte eine untergeordnete Rolle. So konnte beispielsweise festgestellt werden, dass neun verschiedene Varianten das Östrogenrezeptor-Gen *ESR1* regulieren. Weitere Varianten fanden sich an den Bindungsstellen des Östrogenrezeptor-

Proteins, also dem Genprodukt von *ESR1*, was die generelle Bedeutung dieses Rezeptors für die Brustkrebsentwicklung noch einmal unterstreicht.

Obwohl jede genetische Variante nur einen beschränkten Anteil an der Risikoerhöhung für eine Brustkrebsentwicklung darstellt, wird es mit dem neuen Wissen möglich sein, betroffenen Frauen zukünftig ein klareres Bild ihrer genetischen Risiken aufzuzeigen, und so helfen eine bestmögliche Strategie hinsichtlich Vorsorge bzw. Risiko-Reduktion zu entwickeln. Die Publikation zeigt auch, welche Studien-Dimensionen erforderlich sind, um aussagekräftige Ergebnisse für die Krebsprävention zu erhalten.

Die Autoren:  
Dr. Georg Johnen  
Dr. Hans-Peter Rihs

### Sind hoch- und niedermolekulare sensibilisierende Stoffe mit unterschiedlichen Erscheinungsbildern von Berufsasthma assoziiert?

Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, Munoz X, Sastre J, Klusackova P, Moore V, Merget R, Talini D, Svanes C, Mason P, dell'Omo M, Cullinan P, Moscato G, Quirce S, Hoyle J, Sherson DL, Kauppi P, Preisser A, Meyer N, de Blay F; European network for the PHenotyping of OCCupational ASThma (E-PHOCAS) investigators. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy* 2019 74(2):261-272

Bereits seit längerem ist bekannt, dass verschiedene Asthma-Phänotypen, also verschiedene Erscheinungsbilder von Asthma existieren. Beispiele sind allergische versus nicht-allergische, eosinophile versus nicht-eosinophile oder Th2-high versus Th2-low Formen. Eine exakte Typisierung ist für die zielgerichtete Therapie des Asthmas von Bedeutung, dies gilt auch für beruflich verursachtes Asthma. Im Rahmen der Multicenterstudie wurde untersucht, inwieweit sich das Profil von Berufsasthma unterscheidet, je nachdem ob es durch hoch- (HMW) oder niedermolekulare Allergene (LMW) ausgelöst wurde.

Hierzu lieferten die beteiligten Studienzentren retrospektiv Daten von Gutachtenpatienten mit Verdacht auf allergisches Berufsasthma und einem positiven bronchialen Provokationstest mit dem jeweiligen Allergen. Letzterer gilt als Goldstandard bei der Diagnostik von allergischem Berufsasthma. Neben den Befunden des Provokationstests wurden verschiedene Basisdaten der Begutachtung wie Personen- und Berufsdaten, Beschwerden und Medikation erfasst. Ebenfalls analysiert wurden die Daten von nicht-invasiven Methoden wie Messung des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) und Anteil an Eosinophilen im induzierten Sputum vor und nach dem Provokationstest.

Insgesamt lagen Daten von 1.167 Personen vor, von denen 54 Prozent einen positiven Provokationstest mit HMW-Allergenen (davon 31 Prozent mit Mehlen) und 46 Prozent mit LMW-Allergenen (davon 17 Prozent mit Isocyanaten, 7 Prozent mit Persulfaten) hatten. Mittels multivariater logistischer Regression zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen Berufsasthma durch HMW-Allergene und arbeitsbedingter Rhinitis, Konjunktivitis, Atopie und asthmatischer Sofortreaktion im Provokationstest. Das durch LMW-Allergene ausgelöste Berufsasthma war signifikant mit Brustenge bei der Arbeit, täglichem Auswurf und asthmatischer Spätreaktion im Provokationstest assoziiert. Die Basis-FeNO-Werte waren für HMW-Allergiker signifikant höher als für LMW-Allergiker. Noch stärker war der Unterschied 24 Stunden nach dem Provokationstest; der mittlere FeNO-Anstieg nach dem Provokationstest betrug 14 ppb (HMW) beziehungsweise 4 ppb (LMW). Eine signifikante Differenz im prozentualen Anstieg der Sputum-Eosinophilen nach dem Provokationstest konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Studie konnte zeigen, dass sich das phänotypische Profil von Berufsasthma durch HMW-Allergene und LMW-Allergene unterscheidet. Zusammen mit den Ergebnissen weiterer Studien könnte dies helfen, konkrete Risiken, die mit bestimmten Berufsasthma-Merkmalen assoziiert sind, zu identifizieren und dadurch die Verbesserung der Diagnostik sowie die Ableitung personalisierter Therapie- und Präventionsansätze zu ermöglichen.

Autorin:  
**Dr. Vera van Kampen**

## „Umweltbesorgnis“ – ein neues Krankheitsbild

Dömötör Z, Nordin S, Witthöft M, Köteles F Modern health worries: A systematic review. *J Psychosom Res* 2019, 124: 109781. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109781>

Unter dem Begriff „Modern Health Worries“ versteht man die Sorge, dass Umweltbelastungen negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben könnten. Typisch sind beispielsweise Gesundheits Sorgen im Zusammenhang mit Schadstoffen oder Schimmel in Innenräumen, Elektromagnetischen Feldern oder Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten. Erfasst wird das Ausmaß der „Umweltbesorgnis“ in der Regel mithilfe eines Fragebogens.



Im systematischen Übersichtsartikel von Dömötör et al. werden die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse vorgestellt und zu einer Hypothese zusammengefasst, die als Ausgangspunkt für zukünftige Forschung dienen soll. Ausgewertet wurden dazu 48 empirische Studien, die zwischen 2000 und 2018 veröffentlicht wurden.

Die Studien zeigen, dass die Erwartungen an die eigene Gesundheit zunehmend unrealistisch werden. Gelegentliche und an sich harmlose körperliche Symptome werden nicht mehr als normal akzeptiert. Findet sich keine medizinische Erklärung für die Beschwerden, entsteht ein Gefühl von Unsicherheit und Angst. Berichte in den Medien über mögliche Gesundheitsgefährdungen durch Umweltbelastungen tragen dazu bei, dass die eigenen Beschwerden diesen Umweltbelastungen vielfach unreflektiert als Ursache zugeschrieben werden. Die subjektiv empfundenen und die tatsächlichen Risiken gehen dabei immer weiter auseinander. So beginnt

## Für Sie gelesen

häufig eine Spirale der Umweltbesorgnis, die irgendwann selbst zu körperlichen Beschwerden führen kann, so die Autorinnen und Autoren.

Mehr Information und Aufklärung über Zusammenhänge zwischen Umweltbelastungen und gesundheitlichen Wirkungen durch Fachleute wird oft als Lösungsweg gesehen, um das Entstehen von unnötigen Gesundheitsorgen zu verhindern. Das setzt allerdings eine intensive und rationale Auseinandersetzung mit den angebotenen Informationen voraus. Die Studien zeigen jedoch, dass die Entstehung der Gesundheitsorgen eher mit einer intuitiven und emotionalen Verarbeitung von Informationen einhergeht, unabhängig vom Bildungsniveau oder der Persönlichkeitsstruktur. Dabei neigen Frauen eher zu Gesundheitsorgen, was vermutlich mit ihrer sozialen Rolle in der Gesellschaft zusammenhängt. Auch ältere Personen sind eher um ihre Gesundheit besorgt, was sich durch den zunehmend schlechter werdenden allgemeinen Gesundheitszustand erklärt.

Die wissenschaftliche Erforschung der „Modern Health Worries“ steht noch am Anfang. Ein hohes Ausmaß an Umweltbesorgnis wird als Risikofaktor für die Entwicklung chronischer körperlicher Beschwerden angesehen zum Beispiel im Zusammenhang mit der „Multiplen Chemikalien Sensibilisierung“. Zukünftige Studien sollen die Mechanismen der Entstehung aufklären und Ansatzpunkte für wirksame Präventionsmaßnahmen aufzeigen.

Autorin:  
**Dr. Kirsten Sucker**

### Erfassung von Feuchtarbeit durch eine Job-Expositions-Matrix

Lund T, Meulengrath Flachs E, Sorensen JA, Ebbehoy NE, Bonde JP, Agner T. A job-exposure matrix addressing hand exposure to wet work. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 959-966

Ziel der in der Publikation Lund et al. 2019 beschriebenen Studie war es, eine Job-Expositions-Matrix (JEM) für Feuchtarbeit zu entwickeln. Die JEM ist ein wichtiges Instrument, um die Exposition gegenüber möglichen Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz zu untersuchen. Sie kann auch zur Beratung bei möglichen Arbeitsplatzumgestaltungen oder Berufswechsel beziehungsweise der Berufswahl herangezogen werden.



Im Rahmen einer nationalen Umfrage in Dänemark hinsichtlich der beruflichen Umgebung wurde die Belastung durch Feuchtarbeit anhand einer Fragebogen-basierten Untersuchung einer nationalen Kohorte erhoben. Die Kohorte umfasste 62.363 Personen und wurde vom National Research Center for the Working Environment initiiert. In den Jahren 2000, 2005 und 2010 beantworteten rund 57 Prozent der Teilnehmenden im Alter zwischen 18 und 59 die Fragen zur Berufstätigkeit und Feuchtarbeit. Dabei wurden sowohl die Dauer der Tätigkeit mit „feuchten Händen“ als auch die Dauer des Tragens von Kunststoff- oder Gummihandschuhen, auch „Okklusion“ genannt, an den jeweiligen Arbeitsplätzen erfasst. Ab einer Gesamtdauer von zwei Stunden wurden solche Tätigkeiten als Feuchtarbeit eingestuft. Insgesamt konnten 24 Berufsgruppen identifiziert werden, die von der Feuchtarbeit im Bereich von zwei bis vier Stunden pro acht Stunden Arbeitsschicht betroffen sind: Dazu gehörten die Nahrungsmittelbranche, der Fischhandel, die Kosmetikbranche, der Gesundheitsdienst und Reinigungsberufe wie Haushaltshilfen und Reinigungskräfte. Erstaunlicherweise zeigten sich nur bei den sogenannten Reinigungsberufen eine Belastung von mehr als vier Stunden, die nach deutscher TRGS 401 eine Pflichtvorsorge für diese Arbeitsfelder bedeuten würden. Lund et al. betonen die Notwendigkeit und Wichtigkeit einer JEM, die dabei helfen kann, Tätigkeiten und Berufe zu identifizieren, die nicht klassischerweise als von Feuchtarbeit betroffen wahrgenommen würden und sich so einer gezielten Prävention entziehen könnten.

Autorin:  
**Prof. Dr. Manigé Fartasch**