

## ► Vorwort

Das synergistische Zusammenwirken zweier oder mehrerer Arbeitsstoffe unterhalb der jeweiligen Grenzwerte stellt die arbeitsmedizinische Toxikologie, aber auch die mit dieser Problematik befasste Verwaltung und Justiz vor große Herausforderungen. Ein wachsender Entscheidungsstau in der berufskrankheitenrechtlichen Anerkennung und Kompensation entsprechender Erkrankungsfälle erhöht den Druck hinsichtlich der Etablierung entsprechender Konventionen.

Der nachfolgend wiedergegebene Bericht über ein Fachgespräch unter Teilnahme zahlreicher Experten präzisiert die aktuellen wissenschaftlichen und rechtlichen Positionen.

In der März-Ausgabe 2006 der Zeitschrift „Die Berufsgenossenschaft“ erschien bereits ein Tagungsbericht über das Fachgespräch vom November 2005 zur Synkanzerogenese, der in Teilbereichen identisch mit dem jetzt vorliegenden Bericht ist. In Anbetracht der Aktualität des Themas und der im jetzigen Bericht detaillierter dargestellten Inhalte der einzelnen Beiträge kommen wir gerne dem Wunsch zahlreicher Teilnehmer des Fachgesprächs nach Publikation des Berichts in unserer Fachzeitschrift nach.

Die Schriftleitung

# Synkanzerogenese

## Bericht über das gemeinsame Fachgespräch der DGAUM und des HVBG

E. Kamrad, A. Kranig

*Die Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) und der Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) haben am 25. und 26. November 2005 gemeinsam ein interdisziplinäres Fachgespräch zur Problematik der Synkanzerogenese veranstaltet (s. „Die BG“ 3/2006, S. 121–123). Ziel war, die aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und deren rechtliche Einordnung zu der besonders berufskrankheitenrelevanten Fallkonstellation – Lungenkrebs nach Exposition gegenüber Asbeststaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) bei Unterschreiten der beiden Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahren – zu bewerten und im Hinblick auf ihre Bedeutung für den Verordnungsgeber, die Rechtsanwendung der UV-Träger und der Gerichte zu erörtern.*

## ► Einleitung

Bei den meisten Krebserkrankungen, die als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden können (§ 9 Sozialgesetzbuch VII i.V. mit der Berufskrankheitenverordnung), kommt es nicht auf die Erfüllung eines Dosisgrenzwerts an. Ist die Einwirkung mehrerer Noxen gesichert, bleibt zu beurteilen, ob eine dieser Noxen als wesentliche Teilursache für die Entstehung der Krebserkrankung in Betracht kommt.

Problematisch ist dagegen die Beurteilung beim Zusammenwirken mehrerer Krebs erzeugender Stoffe, sofern das Berufskrankheitenrecht Dosisgrenzwerte vorsieht. Von den im Berufskrankheitenrecht relevanten Noxen, die Lungenkrebs verursachen können, weisen Asbeststaub in der BK-Nr. 4104 und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) in der Empfehlung<sup>1</sup> des Ärztlichen Sachverständigenbeirates beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales – Sektion Berufskrankheiten (ÄSVB) Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 Benzo[a]pyren-Jahren (BaP)-Jahren auf. Die Frage stellt sich, wie der Einzelfall medizinisch und rechtlich zu beurteilen ist, wenn die ermittelten Einwirkungen gegenüber beiden Noxen unterhalb des jeweiligen Dosisgrenzwerts liegen.

Mit der grundsätzlichen medizinisch-wissenschaftlichen Aufarbeitung der Synkanzerogenese-Problematik hatten sich bereits ein Workshop der DGAUM am 25. und 26. Februar 2004 in Berlin und die Jahrestagung 2005 der DGAUM in Bochum befasst. Auf der Grundlage der Veranstaltung vom Februar 2004 hat der Vorstand der DGAUM eine Stellungnahme zur allgemeinen Problematik der Synkanzerogenese erarbeitet und veröffentlicht<sup>2</sup>. BK-rechtliche Konsequenzen konnten als Ergebnis dieser

Veranstaltungen zunächst auf Grund kontroverser Diskussionen noch nicht festgehalten werden. Vor dem Hintergrund der weiterhin offenen Fragen war es das erklärte Ziel des Fachgesprächs in Hennef, im interdisziplinären Gespräch die aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse und deren rechtliche Einordnung zu der besonders BK relevanten Fallkonstellation – Lungenkrebs nach Exposition gegenüber Asbeststaub und PAK bei Unterschreiten der beiden Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahren – zu bewerten und im Hinblick auf ihre Bedeutung für den Verordnungsgeber, die Rechtsanwendung der UV-Träger und der Gerichte zu erörtern. Das Fachgespräch vom November 2005 bot daneben die Gelegenheit, die Ergebnisse des Workshops der DGAUM im interdisziplinären Gespräch zwischen medizinischer Wissenschaft und Rechtsanwendern zu erörtern. An dem Fachgespräch nahmen neben Vertretern der für die Fragestellung maßgeblichen medizinischen Fachdisziplinen Vertreter des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, des Bundessozialgerichtes, der Landessozialgerichte, der Berufsgenossenschaften, der Sozialpartner in der Selbstverwaltung des HVBG sowie der Rechtsvertreter der Versicherten teil.

Die Beiträge beider Veranstaltungen – des Fachgesprächs vom November 2005 und des Workshops der DGAUM vom Februar 2004 – sollen im Rahmen einer HVBG-Broschüre veröffentlicht werden.

## ► Fachgespräch

Das Fachgespräch wurde gemeinsam von Vertretern der DGAUM und des HVBG moderiert und geleitet: seitens der DGAUM vom Präsidenten, Prof. Dr. med. Klaus Scheuch und vom Vizepräsidenten, Prof. Dr. med. Claus Piekarski, seitens des HVBG von Dr. jur. Gerhard Mehrrens, Vorsitzender der Geschäftsführung der BG für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, und Herrn Dr. jur. Kranig, HVBG.

Am ersten Tag der Veranstaltung standen im Vordergrund die Einführung in die generelle Fragestellung, inwieweit ein synergistisches Wirkungsprinzip der Synkanzerogenese allgemein anerkannt ist, sowie die

<sup>1</sup> Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )  $\times$  Jahre]

<sup>2</sup> Synkanzerogenese-Wechselwirkungen zwischen krebs erzeugenden Noxen am Arbeitsplatz, in Zbl Arbeitsmed 54 (2004) S. 146–149

Stellungnahme der DGAUM (s. Fn 3) zur Synkanzerogenese.

Prof. Dr. med. Ernst Hallier, Universität Göttingen stellte die Grundprinzipien der Kanzerogenese dar. Dabei wurden vor allem die wichtigsten Begriffe, die im internationalen Standardlehrbuch von Hayes: „Principles and Methods of Toxicology“ definiert sind und die Interaktionen zwischen Krebs erzeugenden Noxen kennzeichnen, vorgestellt. Die Zusammenfassung der Grundlagen war erforderlich, da die verschiedenen anwesenden Disziplinen der Medizin und der Rechtsanwendung unterschiedliche Terminologien verwenden. Das Fazit war, dass eine Tumorerkrankung nie monokausal entsteht. Es gibt kein „One-Hit-Phänomen“, sondern es sind zahlreiche Treffer der Zelle erforderlich, damit die vorhandenen Schutzfunktionen aufgehoben werden. Die Krebserkrankung ist immer Folge eines komplexen Geschehens. Arbeitsstoffe können in dieses komplexe Geschehen auf unterschiedliche Weise eingreifen, insbesondere können sie genotoxisch und auch epigenetisch wirken.

Einen Überblick zum Stand der Rechtsprechung im Bereich der Berufskrankheiten gab Wolfgang Keller, Richter am Landessozialgericht Rheinland Pfalz. Danach ist die Rechtsprechung in Fällen des synergistischen Zusammenwirkens von Asbest und PAK bei Unterschreitung des jeweiligen Grenzwertes bisher nicht einheitlich<sup>3</sup>. Einigkeit besteht, dass bei Überschreitung des Dosisgrenzwertes von mindestens einem der beiden Stoffe eine BK anerkannt werden kann. Die Anerkennung im Rahmen der sogenannten „Ergänzungsklausel“ (§ 9 Abs. 2 Sozialgesetzbuch VII) ist problematisch, da vorausgesetzt wird, dass neue gesicherte medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse zu dieser Fallkonstellation vorliegen. Darüber hinaus wird das Problem rechtlich unterschiedlich bewertet<sup>4</sup>.

Dr. jur. Jürgen Schürmann, BG Bau, stellte die Problematik aus Sicht der Unfallversicherung anhand von Fragen dar, die im Plenum kontrovers diskutiert wurden. Klä-

rungsbedürftig war, inwieweit die Grundlagen der Synkanzerogenese auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, auf plausiblen Modellen aus Tierversuchen oder auf Analogien basiert. Als Ergebnis wurde festgehalten, dass ein generelles Wirkungsprinzip der Synkanzerogenese nicht für alle Stoffe, die beim Menschen als Krebs erzeugend gelten (Kategorie 1 nach Abschnitt III der MAK-Werteliste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe) angenommen werden. Für jede Fallkonstellation (Art und Höhe der Noxeneinwirkung) ist eine synergistische Wirkung einzeln zu bewerten.

Die Vorträge am zweiten Tag betrafen die konkrete Fallkonstellation der Synkanzerogenese durch Asbeststaub und PAK. Vorgestellt wurden die Erkenntnisse aus molekularbiologisch-toxikologischer, arbeitsmedizinischer, epidemiologischer, tierexperimenteller und pathologisch-anatomischer Sichtweise.

Eingeleitet wurde der zweite Tag durch den Vortrag von Dr. jur. Andreas Kranig, der aus Sicht der Rechtsanwender die durch die genannten Fachdisziplinen der Medizin zu klärenden Fragen formulierte. Er machte im Anschluss an den Vortrag von Keller vom Vortrag deutlich, dass Einzelfallentscheidungen nach der Ergänzungsklausel des § 9 Abs. 2 Sozialgesetzbuch VII zwar bei Vorliegen entsprechender neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auch bei Unterschreiten der Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren und 100 BaP-Jahren grundsätzlich zulässig seien. Die Rechtsanwender seien aber im Unterschied zum Verordnungsgeber nicht zur Ausübung von sozialpolitischem Ermessen befugt, ohne das ein kombinierter Dosisgrenzwert nicht festgesetzt werden könne. Dies sei Sache des Verordnungsgebers. Daher sei eine zügige Beratung im Ärztlichen Sachverständigenbeirat dringend zu wünschen. Nur auf diese Weise werde eine verlässliche Entscheidungsgrundlage erreicht, die zu Rechtssicherheit und Gleichbehandlung führe.

Prof. Dr. med. Helmut Greim, Technische Universität München stellte die Mechanismen der Kanzerogenese dar und belegte sie durch Beispiele. Die Krebsentstehung wird als mehrstufiger Prozess verstanden. Danach wird der Prozess der Kanzerogenese zunächst durch ein genotoxisches Ereignis initiiert (Initiation). Die Zellen mit veränderter DNA sind hinsichtlich der Tumorentstehung unauffällig, es sei denn, ein zusätzliches Signal führt zur Zellteilung (Promotion), wodurch der DNA-Schaden auf die Tochterzellen vererbt wird. Die geschädigte DNA der initiierten Zellen kann jedoch repariert (DNA-Reparatur) oder die Zelle durch gezielten Zelltod eliminiert

werden (Apoptose). Auch diese Reparaturvorgänge können durch Genmutationen gestört werden. Damit können DNA-Schäden ausgelöst werden durch primär oder sekundär genotoxische Substanzen, durch gesteigerte Zellteilung (Zytotoxizität oder entzündliche Reaktionen) oder durch DNA-Reparatur und Apoptose infolge Hemmung entsprechender Enzyme oder Mutationen der regulierenden Gene. Als Beispiele wurden z.B. das Zielorgan Nase und eine Exposition gegenüber Buchen- und Eichenholzstaub sowie das Zielorgan Lunge und eine Exposition gegenüber Hartmetallen dargestellt.

Fazit des Beitrags von Prof. Greim: Bei der Bewertung synkanzerogener Wirkungen sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Übereinstimmende Lokalisation der Wirkungen.
- Plausibler Mechanismus für additive initiiierende oder promovierende Wirkungen.
- Zeitliche Abfolge der Einwirkungen. Bei gleichzeitiger Exposition wie auch bei aufeinander folgender Exposition gegenüber Initiatoren werden die Wirkungen addiert, da in beiden Fällen davon auszugehen ist, dass die genotoxischen Schäden persistent sind.
- Ausreichende Expositionshöhe und -dauer, um bei sekundär genotoxischen Substanzen zu begründen, dass die Exposition oberhalb der Wirkungsschwelle gelegen hat.
- Bei fehlenden oder unzureichenden Angaben zur Expositionshöhe aber übereinstimmender Organspezifitäten und Wirkungsmechanismen ist das Auftreten eines Tumors durch Synkanzerogenese wissenschaftlich plausibel.
- Bewertung des Einzelfalles. Es ist zu berücksichtigen, dass die verschiedenen Konstellationen, die zur Synkanzerogenese führen können, selten sind und damit epidemiologische Nachweise nicht geführt werden können.

Die biologische Plausibilität einer synkanzerogenen Wirkung von Asbest und PAK im Bereich der Lunge belegen auch die von Prof. Dr. med. Uwe Heinrich, Medizinische Hochschule Hannover, vorgestellten Kombinationswirkungen im Tierversuch. Asbest und PAK verursachen sowohl beim Menschen als auch im Tier Lungentumore. Damit ist eine wesentliche Voraussetzung für eine Vergleichbarkeit gegeben, dass im Prinzip die gleichen Zellen, hier die Epithelzellen des Respirationstraktes betroffen sind. Sowohl Asbest als auch PAK können in Lungenzellen reaktive Sauerstoffspezies und daraus resultierende oxidative DNS-Schäden gene-

<sup>3</sup> – LSG Hessen vom 11.04.2001, L 3 U 184/99, HVBG-Rundschreiben VB 62/2002  
 – LSG Hessen vom 31.10.2004, L 11/3 U 740/02, HVBG-Rundschreiben VB 18/2004; bestätigt durch Beschluss des BSG vom 15.06.2004, B 2 U 71/04 B, HVBG-Rundschreiben VB 62/2004  
 – BSG vom 04.06.2002 B 2 U 16/01 R, HVBG-Rundschreiben VB 89/2002  
 – LSG Rheinland-Pfalz vom 13.10.2003, L 2 U 119/03, HVBG-Rundschreiben VB 27/2004  
 – LSG Nordrhein-Westfalen vom 07.07.2004, L 17 U 269/00, HVBG-Rundschreiben VB 5/2005  
<sup>4</sup> Keller (SGB 4-2005, 205) u. Becker (MedSach 101 (2005), Nr. 4, 115); andere Auffassung Koch (in Lauterbach, SGB VII, Stand Aug. 2006, § 9 Rz 236 a)

rieren – also primäre und sekundäre genotoxische Effekte. Beide zeigen mutagene Wirkungen. Die synergistische Wirkung beider Noxen konnte im Transformationstest an Säugetierzellen in vitro und im In-vivo-Modell im Hamster und in der Ratte nachgewiesen werden. Daraus zog Prof. Heinrich die Schlussfolgerung, dass PAK und Asbest in der Lunge des Menschen synkanzerogene Wirkung haben.

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Müller, Deutsches Mesotheliomregister, BG-Kliniken Bergmannsheil Bochum, stellte die Erkenntnisse der Pathologie vor. Der Prozess Asbest assoziierter Tumoren verläuft im Wesentlichen über chronische Reaktionen auf inkorporierte, biobeständige Fremdkörper, die chronisch-schwendende, morphologisch über Jahre zu verfolgende Prozesse der Zellaktivierung mit Freisetzung zahlreicher Mediatoren bewirken. Die Tumorrealisation als Folge der chronisch erhöhten Belastung durch Asbest ist das Ergebnis eines jahrelangen komplexen Geschehens der Reaktion von Zellen und Geweben des Organismus. Bei bösartigen Lungen- und Kehlkopftumoren gibt es pathologisch-anatomisch kein spezifisches morphologisches Substrat, aus dem kausale Beziehungen zu Asbest oder anderen als Krebs erzeugend anerkannten Noxen sicher zu knüpfen wären.

Beim Zusammenwirken kanzerogener Stoffe sind auch antagonistische Effekte feststellbar. Über Erkenntnisse dazu referierte Prof. Dr. med. Hugo W. Rüdiger, Universitätsklinik Wien. Er belegt anhand einiger Beispiele aus der experimentellen Tierforschung, die zum Teil bereits aus den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts datieren, und anhand der Ergebnisse der Nachuntersuchungen von Exponierten in Seveso (Chemieunfall 1976 in Italien), dass das Zusammenwirken von Kanzerogenen die Tumorentstehung nicht nur verstärken, sondern auch hemmen können. Diese Ergebnisse belegen auch die Komplexität der Problematik. Es ist nicht möglich, eine Kombination von Kanzerogenen als synkanzerogen oder antikanzerogen oder in ihren Wirkungen als neutral zu kennzeichnen; unter anderem hängen die Wirkungen sehr stark von der jeweiligen Dosis ab. Fazit war, dass eine Synkanzerogenese beim Einwirken mehrerer Noxen nach wissenschaftlichen Grundsätzen als allgemeines Prinzip nicht a priori angenommen werden kann. Es muss immer die einzelne Konstellation betrachtet werden.

Zur Aussagefähigkeit der Epidemiologie beim Zusammenwirken von Asbest und PAK trug PD Dr. med. Peter Morfeld, Universität Köln/Institut für Arbeitswissenschaften der RAG AG Dortmund vor. Da-

nach liegen nur wenige epidemiologische Studien zur gemeinsamen Wirkung verschiedener Expositionen am Arbeitsplatz vor. Eine Studie, die die Kombinationswirkung von PAK und Asbestfasern untersucht, ist eine allein populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie von Pastorino et al. 1984<sup>5</sup>, die Rauchgewohnheiten berücksichtigt. Da PAK wesentliche Bestandteile des Tabakrauchs sind, können daraus Aussagen zur gemeinsamen Wirkung von PAK und Asbest am Arbeitsplatz gewonnen werden. Die Studie belegt nicht zwingend synergistische Effekte zwischen PAK und Asbest, schließt sie aber auch nicht aus. Die Ergebnisse der Studie tendieren eher zu einer kausativ-synergistischen Wirkung. Fraglich bleibt jedoch, ob und inwieweit die Erkenntnisse im Zusammenhang mit Rauchen Analogien auf Arbeitsplatzexpositionen zulassen.

Die Sicht der Arbeitsmedizin wurde von Prof. Dr. med. Stephan Letzel, Universität Mainz mit folgendem Fazit vorgetragen:

- Bei der Berücksichtigung historischer Messwerte für die Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“ darf sowohl für wissenschaftliche Aussagen als auch für gutachterliche Fragestellungen nicht übersehen werden, dass entsprechende Schadstoffmesswerte nur punktuelle Aussagen zulassen und diese häufig nur als Näherungswerte angesehen werden können.
- Aufgrund von einzelnen epidemiologischen Studien, Tierversuchen und zellbiologischen Untersuchungen ist qualitativ eine Synkanzerogenese bei Einwirkung beider Stoffgruppen biologisch plausibel.
- Bei der Herleitung der derzeit bestehenden Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahre für die Stoffgruppen „Asbest“ bzw. „PAK“ darf nicht übersehen werden, dass diese sich nur auf eine relativ kleine Anzahl von epidemiologischen Studien stützen und hierbei keine Differenzierung hinsichtlich unterschiedlicher Toxizität bzw. Kanzerogenität einzelner Vertreter dieser Stoffgruppen vorgenommen wurde. Zudem wurde das Rauchverhalten bei der Festlegung nur unvollständig berücksichtigt. Diese Dosisgrenzwerte sind als Konventionen anzusehen.
- Bei der Bewertung der epidemiologischen Studien, die zur Festsetzung der Dosisgrenzwerte für Asbest bzw. PAK geführt haben, ist zu berücksichtigen, dass auch bei den speziellen Kollektiven bereits

Koexpositionen gegenüber den beiden Stoffgruppen zu unterstellen sind.

- Eine Festsetzung eines kombinierten Dosisgrenzwertes für die beiden Stoffgruppen „Asbest“ und „PAK“ kann wissenschaftlich derzeit nicht erfolgen.

Für Asbest und PAK ist eine synkanzerogene Wirkung am Zielorgan Lunge zu unterstellen. Beim derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse können Dosisgrenzwerte für die Einzelsubstanzen nicht wissenschaftlich benannt werden. Empfehlungen zur Synkanzerogenese von PAK und Asbest können daher derzeit nur einen „wissenschaftlichen Kompromiss“ unter Einbeziehung sozialpolitischer sowie sozialrechtlicher Kriterien darstellen.

## ► Ergebnisse

Grundsätzlich bestand Einvernehmen darüber, dass Krebs eine komplexe Erkrankung ist, die viele Ursachen haben kann. Die häufigsten Ursachen betreffen den individuellen Lebensstil wie Rauchen und Ernährung. Aber auch Umwelteinflüsse und Einwirkungen am Arbeitsplatz sowie individuelle genetische Veranlagungen können eine Rolle spielen. Einzelne Faktoren, die zur Entstehung von Krebs beitragen, können sich gegenseitig auf verschiedene Weise beeinflussen. Dabei kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht von generellen Gesetzmäßigkeiten ausgegangen werden. Die schädigenden Einflüsse eines Stoffes können bei Einwirkung eines zweiten Gefahrstoffes unverändert bleiben, aber auch verstärkt, abgeschwächt oder aufgehoben werden. Denn durch verschiedene Faktoren wie die unterschiedlichen Stoffeigenschaften, unterschiedliche Wirkmechanismen beim Zusammenwirken und wahrscheinlich auch die individuelle genetische Veranlagung der Betroffenen kann der anerkannte Grundsatz, dass sich die genotoxischen Wirkungen beider Gefahrstoffe summieren, prinzipiell sowohl im Sinn einer Verstärkung als auch im Sinn einer Abschwächung moduliert werden. Daraus ergibt sich notwendigerweise, dass jede spezifische Expositionskombination gesondert betrachtet und beurteilt werden muss.

Für die Kombination Asbest und PAK kann nach den dargestellten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen grundsätzlich eine synergistische Wirkung angenommen werden, solange eine relevante Exposition vorliegt. Die grundsätzlichen Wirkungsmechanismen sowohl von Asbest als auch PAK sind weitgehend bekannt und im Wesentlichen unumstritten. Im so genannten

<sup>5</sup> Pastorino U, Berrino F, Gervasio A, Pesenti V, Riboli E, Crosignani P. Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *Int J Cancer* 1984; 33(2):231-237

## Resümee zum Fachgespräch Synkanzerogenese am 25. und 26.11.2005 in der BG-Akademie Hennef

Das Fachgespräch zur Synkanzerogenese wurde in allen Facetten der Toxikologie einschließlich tierexperimenteller Betrachtungen, der Pathologie, der Epidemiologie und der Arbeitsmedizin unter den Partnern aus der medizinischen Wissenschaft, der sozialen Rechtsetzung und Rechtsanwendung mit großem Engagement geführt, wobei ein wissenschaftlich fundiertes, in hohem Maße Konsens orientiertes Resultat erzielt wurde.

Als Ergebnis des Fachgesprächs ist folgende grundsätzliche Positionierung festzuhalten:

1. Auf dem Synkanzerogenese-Kolloquium<sup>6</sup> in der BG-Akademie Hennef am 25. und 26.11.2005 wurde sowohl die sozialrechtliche wie die wissenschaftliche Bewertung des derzeit zur Fragestellung „synkanzerogene Wirkung von Asbest und PAK“ vorliegenden Erkenntnisstandes diskutiert.
2. Es gibt nur wenige wissenschaftlich belastbare spezifische epidemiologische Daten, die das synergistische Zusammenwirken einer beruflichen Asbest- und beruflichen PAK-Exposition belegen bzw. quantifizieren. Die hier vorliegenden Ergebnisse widersprechen den tierexperimentellen und weiteren toxikologischen Studien nicht.
3. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien zum Zusammenwirken von Asbest und PAK sowie toxikologische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der beiden krebserzeugenden Gefahrstoffe weisen darauf hin, dass sich die primären genotoxischen Me-

chanismen beider Stoffe/Stoffgruppen unter der Grundvoraussetzung einer ausreichend hohen Exposition der „Einzelkomponenten“ im Tierexperiment und auf der In-vitro-Ebene zumindest nicht abschwächen. Es gibt deutliche Hinweise auf einen verstärkenden, zumindest summierenden Effekt als Resultat der primären genotoxischen Wirkung. Dies betrifft konkret die qualitative Betrachtung. Unter quantitativen Aspekten sind Expositionen im Niedrigdosisbereich sowie die Randbedingungen der Exposition (z. B. kombiniert, sequentiell, kumulativ, Expositionsspitzen) weiterhin zu diskutieren.

4. Nicht in allen Fällen geklärt ist die Frage der unmittelbaren Übertragbarkeit dieser In-vitro-Befunde und tierexperimentellen Resultate auf den Menschen. Insbesondere kann wissenschaftlich nicht sicher quantifiziert werden, welche „Mindestexpositionshöhe“ der jeweiligen Stoffe/Stoffgruppen notwendig ist, um ein synergistisches Zusammenwirken beider Stoffe/Stoffgruppen zu erzeugen. Der Mechanismus des Zusammenwirkens von Asbest und PAK auf den Menschen kann insbesondere im Niedrigdosisbereich und unter Berücksichtigung der Randbedingungen der Exposition auf der Basis des derzeitigen Wissenstandes nicht sicher erklärt werden. Die heutige wissenschaftliche Datenlage erlaubt nicht das Festlegen einer wissenschaftlich begründeten Dosischwelle für die jeweiligen

Einzelkomponenten, ab der ein synergistisches Zusammenwirken zu unterstellen ist.

5. Bei der Festlegung der Dosisgrenzwerte für Asbest und PAK wurde unter Einbeziehung sozialpolitischer sowie sozialrechtlicher Kriterien eine Konvention für den Verordnungsgeber und damit auch den Rechtsanwender getroffen. Dies erschwert die wissenschaftsbasierte Ableitung von Dosisgrenzwerten für eine synergistische Wirkung dieser Stoffe/Stoffgruppen unter Berücksichtigung der weiterhin gültigen jeweiligen Dosisgrenzwerte der Einzelnoxen von 25 Faserjahren und 100 B(a)P-Jahren.
6. Somit kann eine im wissenschaftlichen Sinn belastbare Begründung lediglich für eine qualitative BK „Lungenkrebs aufgrund der synkanzerogenen Wirkung von beruflicher Asbest- und PAK-Exposition“ gegeben werden. Aus den dargelegten Gründen und dem Gang der Diskussion ist die Abgrenzung durch einen Dosisgrenzwert derzeit nur im Sinne einer weiteren von Wissenschaft und Sozialpolitik gemeinsam getragenen Konvention sinnvoll.
7. Somit sind die bisher festgelegten und weiterhin gültigen Grenzkriterien für die Einzelsubstanzen PAK und Asbest keine Abschneidekriterien für die kombinierte Einwirkung beider Stoffgruppen. Es wird vorgeschlagen, dass der Verordnungsgeber auf der Basis des oben dargestellten Erkenntnisstandes über die erforderliche Konvention entscheidet.

Niedrigdosisbereich ist die vorhandene medizinisch-wissenschaftliche Datenlage allerdings als schwach anzusehen. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse in Bezug auf die molekularbiologisch-toxikologischen Wirkmechanismen stoßen hier an ihre Grenzen. Auch die vorliegenden epidemiologischen Daten zur synergistischen Wirkung von Asbest und PAK am Arbeitsplatz wurden als wenig belastbar für eine abschließende Beurteilung im Hinblick auf eine BK-rechtliche Bewertung der Problematik eingeschätzt.

Die abschließende Podiumsdiskussion mit allen Referenten, die Prof. Dr. med. Gerhard Schlüter, Wuppertal, leitete, ergab einen wissenschaftlichen Konsens dahingehend, dass grundsätzlich ein synkanzerogenes Wirkungsprinzip bei der Einwirkung von Asbest und PAK anzunehmen ist. Kein eindeutiges Meinungsbild bestand, ob generell eine additive oder eine überadditive Wirkung angenommen werden kann. Nach überwiegender Auffassung der vertretenen wissen-

schaftlichen Fachrichtungen kann bei der BK-rechtlichen Betrachtung jedenfalls eine additive synkanzerogene Wirkung angenommen werden. Kritisch diskutiert und abschließend nicht im Konsens geklärt wurde, ob eine additive synkanzerogene Wirkung auch bei Expositionen im Niedrigdosisbereich beider Stoffe unterstellt werden kann. Die vorgestellten Forschungsergebnisse enthalten dazu keine ausdrücklichen Aussagen.

Gegenüber dem Verordnungsgeber besteht von Seiten der Rechtsanwender – auch im Interesse der betroffenen Versicherten – der dringende Wunsch, baldmöglichst klare Entscheidungsgrundlagen für eine einheitliche Rechtsanwendung zu schaffen. Es sollte eine generelle Regelung getroffen werden, unter welchen definierten Voraussetzungen eine Anerkennung als BK bei Unterschreiten beider Dosisgrenzwerte für Asbeststaub und PAK erfolgen kann. Dieser Wunsch wurde von den Vertretern des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales aufgenommen.

Der Vizepräsident der DGAUM, Prof. Dr. med. Claus Piekarski, trug für die Veranstalter des Fachgesprächs, eine gemeinsame Schlusserklärung vor (s. Kasten).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse empfiehlt der HVBG den Berufsgenossenschaften, Lungenkrebserkrankungen jedenfalls dann wie Berufskrankheiten anzuerkennen, wenn im Einzelfall mindestens die hälftigen Werte der geltenden Dosiswerte für Asbeststaub und PAK erreicht sind<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Mitteilung des HVBG vom 21.04.2006 ([www.hvbg.de/d/pages/presse/hintergrund/synkanzero.html](http://www.hvbg.de/d/pages/presse/hintergrund/synkanzero.html))

### Anschrift der Verfasser:

Edith Kamrad, Dr. jur. Andreas Kranig  
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin  
edith.kamrad@hvbg.de  
andreas.kranig@hvbg.de