

Für Sie gelesen

Schichtarbeit und Darmkrebsrisiko

Papantoniou K, Devore EE, Massa J, Strohmaier S, Vetter C, Yang L, Shi Y, Giovannucci E, Speizer F, Schernhammer ES. Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 2018; 143: 2709-2717 doi: 10.1002/ijc.31655.

Die Auswirkungen von Schichtarbeit auf das Darmkrebsrisiko wurden bisher nur in wenigen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Potenzielle Mechanismen, über die Schichtarbeit karzinogen wirken kann, umfassen einen veränderten Lebensstil, Schlafmangel sowie hormonelle Veränderungen durch Licht in der Nacht.

In der Publikation von Papantoniou et al. wurden zu der Fragestellung zwei große US-amerikanische Kohortenstudien zu chronischen Erkrankungen bei Krankenpflegerinnen, die Nurses' Health Study (NHS) und die Nurses' Health Study 2 (NHS2), ausgewertet. In den seit 1976 und 1989 laufenden Studien werden der Gesundheitsstatus sowie potenzielle Risikofaktoren von ursprünglich jeweils über 100.000 Frauen zweijährlich erhoben. Als Risikofaktor wurde Nachtschichtarbeit als Beschäftigung mit mindestens drei Nachtschichten sowie zusätzlichen Tag- oder Abendschichten pro Monat definiert. Die Dauer wurde in verschiedenen Kategorien von jeweils mehreren Jahren berechnet. In der statistischen Auswertung wurden bekannte und potenzielle Risikofaktoren für Darmkrebs berücksichtigt, um den Effekt der Nachtarbeitsdauer auf das Erkrankungsrisiko auf der Datenbasis von 77.439 (NHS) bzw. 113.371 (NHS2) Frauen

zu schätzen. Im ausgewerteten Zeitraum erkrankten 1.527 (NHS, bis 2012) bzw. 438 (NHS2, bis 2013) Frauen an Darmkrebs. Unabhängig von der Dauer konnte in keiner der beiden Kohorten ein statistisch signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für Darmkrebs insgesamt bei Nachtschichtarbeiterinnen im Vergleich zu Frauen, die nie in Nachtschichtarbeit beschäftigt waren, gezeigt werden. Eine Subgruppenanalyse nach Tumorlokalisation in der NHS ergab jedoch ein um 60 Prozent erhöhtes Risiko für rektale Tumoren bei langjähriger Nachtschichtarbeit (15+ Jahre). Die Autoren merken an, dass eine frühere Auswertung der NHS noch ein generell um 35 Prozent erhöhtes Risiko für Darmkrebs bei langjähriger Nachtarbeit zeigte. Als einen möglichen Grund für das jetzt nicht mehr erkennbare Risiko für Darmkrebs insgesamt vermuten sie, dass viele Frauen während des langen Beobachtungszeitraumes in Rente gingen. In der aktuellen Auswertung wird somit eine insgesamt deutlich größere Zeitspanne betrachtet, während nur wenig zusätzliche Jahre in Schichtarbeit eingehen.

Die Heterogenität von Schichtarbeit und -systemen erschwert verallgemeinernde Aussagen über ihre Kanzerogenität, was sich auch in den unterschiedlichen Forschungsergebnissen zu Schichtarbeit und Darmkrebs zeigt. Neben der Dauer könnten sich außerdem Parameter wie die Intensität, Schichtlänge oder die Zeit seit der letzten Schichtarbeitsphase auswirken und sollten berücksichtigt werden.

Katharina Wichert
IPA



Bedeutung und Diversität der Antigene für die exogen allergische Alveolitis

Nogueira R, Melo N, Novais E Bastos H, Martins N, Delgado L, Morais A, C Mota P. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. *Pulmonology*. 2019; 25: 97-108
doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.07.003

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) oder im Englischen ‚Hypersensitivity Pneumonitis (HP)‘, ist eine Typ III vermittelte allergische Reaktion, ausgelöst durch umweltbedingte und vielfach auch arbeitsplatzbezogene Antigenexposition. Die europäische Neuerkrankungsrate für die EAA liegt bei 0,3 bis 0,9 pro 100.000 Einwohner, international sind die Neuerkrankungsraten aber sehr heterogen.

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird die Diskussion über die aktuelle Klassifizierung der EAA in eine akute, subakute und chronische Phase hin zu einer Einteilung entsprechend des Krankheitsverlaufs beziehungsweise der klinischen Ausprägung/Prognose der EAA vorgestellt. Eine Liste der EAA-Noxen aus den Bereichen Bakterien-, Schimmelpilz-, Mykobakterien-, Tier- und Pflanzenproteine sowie Chemikalien und Metalle zeigt die Vielfalt der Antigene. Eine Kreuzreaktivität der Noxen auch in phylogenetisch entfernten Bakterien und Schimmelpilz-Familien wurde durch die Identifikation von gemeinsamen Aminosäuresequenzen auf konservierten Proteinen (unveränderten Proteinen, die auf den letzten gemeinsamen Vorfahren zurückgehen) aufgeklärt. Neben den typischen bakteriellen Noxen der Farmerlunge, Maschinenarbeiterlunge und Befeuchterlunge können auch Schimmelpilzantigene (teil-)ursächlich für die Entwicklung einer EAA sein.

Bei der Farmerlunge variiert das ursächliche Bakterien-spektrum abhängig von geographischen, klimatischen und landwirtschaftlichen Bedingungen. Primär durch Schimmelpilzantigene ausgelöste Erkrankungen sind Holz-, Korkarbeiterlunge, Käsewäscherlunge, Salamieherstellerlunge sowie die Zwiebel-Kartoffelsortiererlunge. So liegt beispielsweise die Inzidenz der EAA bei Beschäftigten in der korkverarbeitenden Industrie in Spanien und Portugal bei 9 bis 19 Prozent.

Die Vogelhalterlunge ist mit 66 bis 68 Prozent aller EAA-Fälle die häufigste Erkrankung. Dabei stammt das häufigste Vogelantigen von Papageien und Kakadus. Mykobakterien, besonders *Mycobacterium avium* complex, sind als Auslöser für Whirlpool-lunge („hot tub lung“) bekannt. Auch bei

Fällen der Maschinenarbeiterlunge wurden Mykobakterien identifiziert.

Die serologische Diagnostik der EAA basiert auf der Bestimmung von spezifischen (s)IgG-Antikörpern im Serum oder seltener in der bronchoalveolaren Lavage. Qualitativ kann sIgG im Ouchterlony-Test nachgewiesen werden. Quantitative Testsysteme sind ELISA, ImmunoCAP oder Immulite, wobei die Ergebnisse verschiedener Testsysteme sehr unterschiedlich ausfallen können. Ein positiver sIgG-Nachweis ist ein spezifischer Marker für eine stattgefundene Exposition und kann hilfreich zur Abgrenzung von einer idiopathischen Lungenfibrose sein. Dieser sollte aber im klinischen Kontext bewertet werden.

Der inhalative Provokationstest gilt als ‚Goldstandard‘ für die Diagnose einer EAA, der allerdings aufgrund fehlender standardisierter Antigene und entsprechend ausgestatteter Praxen nur selten Anwendung findet. Die ursächlichen Antigene zu identifizieren, ist eine große Herausforderung und erfolgt lediglich in etwa 30 bis 60 Prozent der Fälle.

Bei einer frühzeitigen Diagnose der EAA, möglichst noch im akuten Stadium und nach sofortiger Entfernung des auslösenden Antigens, kann es zu einer vollständigen Heilung kommen. Auch bei der chronischen Form ist eine teilweise Genesung bei nicht fibrotischem Verlauf noch möglich.

Die Autoren empfehlen bei Verdacht auf eine EAA unbedingt die proaktive Suche nach potenziellen Antigenquellen/Noxen. Dabei kommt der Antigenvermeidung bei der Krankheitsprognose und der Prävention eine besondere Bedeutung zu. Dementsprechend sind Antigenmessungen zur Identifizierung und Quantifizierung der Noxen sowie zur Überwachung von Präventionsmaßnahmen wichtig.

Die Autoren empfehlen interdisziplinär übergreifende Forschung zu EAA-Antigenen, wie sie am IPA bereits seit langem, unter anderem im Rahmen des Bioaerosol-Projekts, praktiziert wird. Hier wurden in den letzten Monaten verschiedene relevante Antigene für die Maschinenhalterlunge aus Kühlschmierstoffen identifiziert. Diese Antigene stehen jetzt für weitere Fälle als Screening-Tools im Rahmen der spezifischen IgG-Diagnostik bei Verdacht auf eine EAA verursacht durch Kühlschmierstoffe zur Verfügung (siehe Anforderungsbogen unter www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/207).

Dr. Sabine Kespohl, Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Für Sie gelesen

Schweißrauch und Lungenkrebs

Honaryar MK, Lunn RM, Luce D, Ahrens W, Mannetje A, Hansen J, Bouaoun L, Loomis D, Byrnes G, Vlahur N, Stayner L, Guha N. **Welding fumes and lung cancer: a meta-analysis of case-control and cohort studies.** *Occup Environ Med* 2019; 76: 422-431 doi: 10.1136/oemed-2018-105447

Schweißen ist eine weit verbreitete berufliche Tätigkeit mit geschätzten 110 Millionen exponierten Beschäftigten, die im Jahr 2018 von der Internationalen Krebsagentur (IARC, Monographie 118) als krebserzeugend („Gruppe 1“) eingestuft wurde. Im Rahmen einer Working Group der IARC untersuchten Honaryar et al. als Ergänzung zu dieser Einstufung das Lungenkrebsrisiko für Schweißer mittels einer Meta-Analyse von 45 Fall-Kontroll- und Kohortenstudien. Die Ergebnisse wurden jetzt publiziert.

Aus den Kohortenstudien wurden insgesamt 16.485.328 Teilnehmende und aus den Fall-Kontrollstudien 137.624 Fälle und 364.555 Kontrollpersonen in die Meta-Analyse eingeschlossen. Das relative Risiko (RR), infolge der Exposition gegenüber Schweißrauch an Lungenkrebs zu erkranken, lag in den Kohortenstudien bei 1,29 verglichen mit der Gruppe von Personen, die nie geschweißt hatten (95% Konfidenzintervall (KI) 1,2-1,39). Berücksichtigte man das Rauchverhalten, reduzierte sich das RR auf 1,10 (95% KI 1,06-1,14). Aus den Fall-Kontrollstudien wurde ein etwas höheres gepooltes Risiko für die Entwicklung von Lungenkrebs infolge von Schweißen mit einem Odds Ratio (OR) von 1,87 (95% KI 1,53-2,29) berechnet. Bei den Studien, die das Rauchen und eine Asbestexposition berücksichtigen, lag das OR bei 1,17 (95% KI 1,04-1,38).

Eine Differenzierung nach histologischen Subtypen des Lungenkarzinoms zeigte kaum Unterschiede in den Risikoschätzern. Auch konnten keine regionalen Unterschiede zwischen Europa und den USA festgestellt werden. Bemerkenswert ist, dass die berücksichtigten fünf Kohortenstudien bei Edelstahlschweißern (stainless steel) mit einem RR von 1,04 praktisch keine Risikoerhöhung zeigten.

Die Meta-Analyse wurde als quantitative Ergänzung zur qualitativen Bewertung des Krebsrisikos durch die IARC bei einer Tätigkeit als Schweißer veröffentlicht. Sie stellt somit einen wichtigen Beitrag dar, der die Entscheidungskriterien der IARC-Einstufung von Schweißen als „Gruppe 1“ Karzinogen verdeutlicht. Das Lungenkrebsrisiko von Schweißern, die gegenüber einer komplexen Expositionsmatrix mit mehreren potentiellen Karzinogenen exponiert sein können (u.a.

Partikel, hexavalentes Chrom und Nickeloxid) ist somit im Wesentlichen unabhängig von der genauen stofflichen Exposition, die sich je nach Schweißverfahren erheblich unterscheiden kann. Die Ergebnisse der Meta-Analyse erwiesen sich darüber hinaus als relativ robust in verschiedenen Sensitivitätsanalysen. Die Studie bestätigt damit im Wesentlichen die Ergebnisse einer bereits 2006 publizierten Meta-Analyse von Ambroise et al.



Auf den ersten Blick überraschend erscheint das Ergebnis eines höheren Risikos für ausschließliche Autogenschweißer („gas welders“) im Vergleich zu ausschließlichen Lichtbogenschweißern („arc welders“). Hierbei ist zu beachten, dass in den zugrunde liegenden Original-Publikationen unter Gas-schweißen, das zu ausgesprochen geringen Schweißrauchemissionen führt, z. T. auch Brennschneiden und Fugen (flame cutting, burning, blow torch welding) subsummiert wurden, die ausgesprochen hohe Partikelemissionsraten aufweisen. Von daher ist die Möglichkeit einer Fehlklassifikation der „gas welders“ nicht auszuschließen. Analog werden unter Lichtbogenschweißen sowohl emissionsstärkere Verfahren wie MAG/MIG-Schweißen als auch emissionsschwächere Verfahren wie das WIG-Schweißen gefasst.

Ein weiteres auffälliges Ergebnis der Meta-Analyse ist, dass Studien mit ausreichender Adjustierung für Störfaktoren nur ein vergleichsweise geringes, um 10 bis 17 Prozent erhöhtes Lungenkrebsrisiko aufwiesen. Die Ergebnisse basieren dabei auf sechs Kohorten- und acht Fall-Kontrollstudien. Zudem konnte ein Publikations-Bias für kleine Studien mit positiven Assoziationen, der das gepoolte Ergebnis verzerren kann, nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Prof. Thomas Behrens, PD Dr. Wolfgang Zschiesche
IPA