

Version März 2018

Factsheet

Krebserregende Stoffe mit Schwellenwert

Michael Koller

Im Arbeitnehmerschutz behandelte man bis anhin alle krebserregenden Stoffe wie Kanzerogene ohne Schwellenwert. Kanzerogene ohne Schwellenwert können selbst in kleinsten Mengen Krebs auslösen. Durch Einhaltung des Minimierungsgebots kann dieses Risiko möglichst klein gehalten werden.

Gemäss heutigem Wissensstand weisen aber viele krebserregende Stoffe eine Schwellenkonzentration auf, unterhalb derer kein erhöhtes Krebsrisiko besteht. Bei solchen Kanzerogenen ist mit Einhaltung des MAK-Werts das Minimierungsgebot erfüllt. Es ist deshalb für die zu treffenden Massnahmen betreffend Arbeitnehmerschutz von grosser Wichtigkeit, zwischen den beiden Arten von krebserregenden Stoffen unterscheiden zu können. In der Schweizer Grenzwertliste werden Kanzerogene, welche nach Ansicht der Suva eine Schwellenkonzentration aufweisen, seit 2016 mit einer speziellen Notation gekennzeichnet.

Einführung

Krebserregende Arbeitsstoffe werden in der Schweiz in folgende drei Kategorien eingeteilt:

- C1_A Stoffe, die **bekanntermassen** beim Menschen krebserregend sind. Die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen beim Menschen.
- C1_B Stoffe, die **wahrscheinlich** beim Menschen krebserregend sind. Die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen bei Tieren.
- C2 Stoffe, die **möglicherweise** beim Menschen krebserregend sind. Die Einstufung erfolgt aufgrund von Nachweisen, die einen Verdacht auf eine krebserregende Wirkung begründen, die jedoch nicht ausreichen für die Einstufung in die Kategorie C1.

Die Schreibweise der drei Kategorien entspricht derjenigen in der CLP-Verordnung¹ der EU. Die Einteilung in eine Kategorie kann sich aber von der CLP-Verordnung unterscheiden, denn die Suva entscheidet autonom über die Klassifizierung.

Bei der Einteilung eines Stoffes in eine der drei Krebsklassen wird nur berücksichtigt, ob ein Stoff kanzerogen ist oder nicht - die zur Krebsauslösung nötige Expositionshöhe gegenüber diesem Stoff nicht miteinbezogen. Deshalb befinden sich in ein und derselben Krebskategorie ganz unterschiedlich starke Kanzerogene, ebenso Kanzerogene mit und ohne Schwellenwert. Beispielsweise wurde von der WHO verarbeitetes Fleisch (zum Beispiel geräuchertes, fermentiertes, gesalzenes, verwurstetes Fleisch) als eindeutig krebserregend klassifiziert [1] und in die höchste Krebsklasse eingeteilt - in dieser höchsten Krebskategorie befindet sich beispielsweise auch das hochpotente Aflatoxin, von welchem für die Auslösung von Krebs eine um mehrere Zehnerpotenzen kleinere Menge nötig ist als von Würsten. Diese rudimentäre Art des Einteilens von krebserregenden Stoffen hat wiederholt zu Kritik geführt [2]. Zur Kritik trägt auch bei, dass für die Einteilung oftmals Studien mit sehr hohen, im Alltag in der Regel irrelevanten Konzentrationen berücksichtigt werden. So kommt es, dass praktisch alle 900 von der WHO klassifizierten Stoffe als mindestens „möglicherweise“ krebserregend eingestuft wurden, und nur gerade das Caprolactam als wahrscheinlich nicht krebserregend gilt.

Eine derart vereinfachte Art des Klassifizierens kann beim nicht geschulten Leser zu Fehleinschätzungen und Ängsten führen. Um die Krebsgefahr richtig einschätzen zu können, reicht die alleinige Kenntnis der Krebskategorie nicht aus. Es braucht eine umfassende Risikoanalyse unter Miteinbezug der Potenz und des Mechanismus der Kanzerogenese. Ansätze für eine differenziertere Einteilung in Krebsklassen wurden erarbeitet [3], sind aber noch nicht genügend ausgereift und werden (noch) nicht angewendet. Ein erster Schritt in Richtung einer aussagekräftigeren Kategorisierung ist die Kennzeichnung derjenigen krebserregenden Stoffe, welche einen Schwellenwert aufweisen. Bei diesen Stoffen entfällt nämlich das Minimierungsgebot. Eine solche Kennzeichnung wurde von dem Suva im Jahr 2016 eingeführt. In diesem Artikel erläutern wir die wissenschaftlichen Grundlagen und deren Bedeutung für die Praxis.

Wie entsteht Krebs?

Der entscheidende Schritt bei der Entstehung von Krebs ist die Schädigung der DNA. DNA-Schäden sind sehr häufig und treten in einer Zelle jeden Tag tausende Male auf. Die meisten dieser DNA-Schäden sind jedoch nicht permanent, da sie von der Zelle repariert werden oder da die Zelle stirbt. Entsteht aber eine dauerhafte, vererbare DNA-Schädigung (das heisst eine Mutation), so kann dies der erste Schritt in der Entstehung von Krebs sein. Dies ist allerdings nur dann der

¹ EU-Chemikalienverordnung Nr. 1272/2008, welche die Einstufung (Classification), Kennzeichnung (Labelling) und Verpackung (Packaging) von Chemikalien regelt.

Fall, wenn sich die Mutation in einer bestimmten Region der DNA befindet, zum Beispiel in einem Tumorsuppressorgen² oder in einem Protoonkogen³.

Dieser erste Schritt in der Kanzerogenese wird **Initiation** genannt (siehe Abbildung 1) [4]. Er kommt durch die Einwirkung von sogenannt genotoxischen Substanzen zustande. Genotoxische Kanzerogene reagieren physisch mit der DNA, was zu Mutationen in Genen oder Chromosomen führt. Man unterscheidet:

- Genmutationen: Sie können durch die Bildung von DNA-Addukten oder DNA-Strangbrüchen entstehen. Dies führt zu Fehlern beim Ablesen des veränderten DNA-Strangs bei der Replikation.
- Strukturelle chromosomale Aberrationen: Dies sind Veränderungen in der Struktur von Chromosomen, welche man z. B. nach Brüchen in einem Chromosom mit anschliessendem Verlust oder fehlerhaftem Zusammenfügen von Chromosomenteilen sieht. Substanzen, welche zu solchen chromosomalen Brüchen führen, werden als Klastogene bezeichnet.
- Numerische chromosomale Aberrationen: Darunter versteht man Veränderungen in der Zahl einzelner Chromosomen (auch Aneuploidien genannt). Sie entstehen z. B. bei Beeinträchtigungen der Zellteilung und des Spindelapparats. Kanzerogene, welche solche numerischen Aberrationen verursachen, werden Aneugene genannt.⁴

Die Reaktion mit der DNA kann durch das Kanzerogen selbst oder durch einen Metaboliten des Kanzerogens geschehen. Im ersten Fall spricht man von direkt-genotoxischen Substanzen, im zweiten Fall von indirekt-genotoxischen Stoffen. Beispiele von direkt-genotoxischen Kanzerogenen sind Epoxide, Imine oder Alkyle. Beispiele von indirekt-genotoxischen Substanzen sind polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Nitrosamine, aromatische Amine oder Carbamate.



Abb. 1: „Multistage Model“ mit den einzelnen Schritten in der Krebsentstehung

² Ein Tumorsuppressorgen ist ein Gen, dessen Produkt die Entstehung eines Tumors hemmt. Dies geschieht durch Hemmung der Proliferation von Zellen mit einer Mutation.

³ Ein Protoonkogen ist ein in einer gesunden Zelle vorkommendes Gen, das sich durch Mutation in ein Onkogen verändert. Das Onkogen codiert für ein Protein, welches die Proliferation der mutierten Zelle fördert, sodass sich ein Tumor entwickeln kann.

⁴ Aneugene werden je nach Definition auch zu den nicht-genotoxischen Kanzerogenen (siehe unten) gezählt.

Eine Initiation allein genügt in der Regel nicht, damit sich aus einer Zelle mit einer Mutation ein bösartiger Tumor entwickelt. Hierzu sind weitere Schritte nötig. Der nächste Schritt in der Kanzerogenese ist die **Promotion**. Durch die Einwirkung weiterer krebserregender Stoffe kommt es zur Proliferation der initiierten Zelle und es entsteht eine präneoplastische Läsion.

In der Promotion kommen nicht-genotoxische Kanzerogene zum Zuge. Solche nicht-genotoxische Kanzerogene reagieren nicht mit der DNA selbst, sondern sind in Mechanismen involviert, welche die Entstehung von Krebs begünstigen. Diese Prozesse umfassen unter anderem die Stimulation der Zellteilungsrate, die Auslösung von chronischen Entzündungen, die Hemmung von Reparaturenzymen, die Bildung von ROS (Reactive Oxygen Species), die Hemmung der Apoptose und des Immunsystems, oder die Aktivierung von Rezeptoren wie zum Beispiel des Arylhydrocarbon-Rezeptors (AhR) oder des Östrogen-Rezeptors (ER). Zu den nicht-genotoxischen Veränderungen werden oft auch epigenetische Vorgänge gezählt wie zum Beispiel DNA-Methylierungen, Histon-Acetylierungen und Veränderungen an der nicht-codierenden RNA. Es existieren verschiedene Beschreibungen des Begriffs „Epigenetik“. Wir verstehen darunter permanente oder vererbte Beeinflussungen des Phänotyps bzw. der Genaktivität durch Eingriffe an den Chromosomen, ohne dass die DNA-Sequenz verändert wird. Diese Definition basiert im Wesentlichen auf den Definitionen des Cold Spring Harbor Meetings (2008) [5] und des NIH Roadmap Epigenomics Projects (ab 2013) [www.roadmapepigenomics.org].

Nicht-genotoxische Substanzen wirken also als Promotoren, d.h. sie fördern die Proliferation der von einem Initiator geschädigten Zelle. Es braucht meistens relativ hohe Konzentrationen nicht-genotoxischer Substanzen über einen längeren Zeitraum, bis Promotoren wirksam werden. Im Gegensatz zu genotoxischen Prozessen sind nicht-genotoxische Mechanismen nicht-stochastisch (also nicht-zufällig).

Der letzte Schritt im „Multistage Model“ ist die **Progression**. Hier kommt es zur irreversiblen, malignen Entartung der präneoplastischen Läsion durch die Entstehung weiterer genetischer Veränderungen. Diese Veränderungen umfassen vor allem genotoxische, strukturelle Eingriffe an Chromosomen durch Klastogene. Der maligne Tumor wächst nun autonom.

Krebserregende Stoffe ohne Schwellenkonzentration

Bei genotoxischen Stoffen ist keine kanzerogene Schwellenkonzentration bekannt. Selbst kleinste Konzentrationen können – zumindest theoretisch – Krebs auslösen (Abbildung 2). Ebenso werden Kanzerogene, bei denen die Datenlage keine definitive Aussage über das Vorliegen bzw. Fehlen einer Schwelle erlaubt, vorsichtshalber wie Kanzerogene ohne Schwellenkonzentration behandelt.

In Tat und Wahrheit dürften wohl auch „schwellenlose“ Kanzerogene eine Schwelle aufweisen [6], denn nicht jede Schädigung der Erbsubstanz führt zu einer malignen Neoplasie. Die betroffene Zelle kann mit diversen Mechanismen wie

DNA-Reparatur, Zellzyklusregulation, Apoptose, Detoxifizierung oder immunologischen Vorgängen, die Weiterentwicklung einer geschädigten Zelle in einen malignen Tumor verhindern. Diese Mechanismen sind allerdings nur bis zu einem gewissen Grad wirksam. Diese Schwellenkonzentration wird von manchen Autoren „biologischer Schwellenwert“ genannt. Er liegt in einem so tiefen Konzentrationsbereich, dass er für den Arbeitnehmerschutz meistens irrelevant ist und man konservativerweise von einer fehlenden Schwelle ausgeht.

Der biologische Schwellenwert könnte aber bei der Berechnung von Krebsrisiken von Bedeutung sein, wenn als Grundlage Tierexperimente herangezogen werden. Tierexperimente werden oft mit unrealistisch hohen Dosierungen durchgeführt, welche sämtliche Reparaturmechanismen überfahren. Von der hierbei beobachteten Krebsinzidenz wird auf das gewünschte Risiko am Arbeitsplatz hinunter extrapoliert, oftmals über mehrere Zehnerpotenzen. Die berechneten Konzentrationen können bei schwach potenten Kanzerogenen sehr niedrig sein und sich im Bereich des biologischen Schwellenwerts (oder aber dem Hintergrundrauschen von Krebs) bewegen. Bei einigen krebserregenden Stoffen muss ausserdem beachtet werden, dass sie endogen im menschlichen Körper gebildet werden und man durch allzu forsche Extrapolationen in diesen natürlichen Konzentrationsbereich stösst. Dies ist zum Beispiel bei Isopren oder Ethanol der Fall.

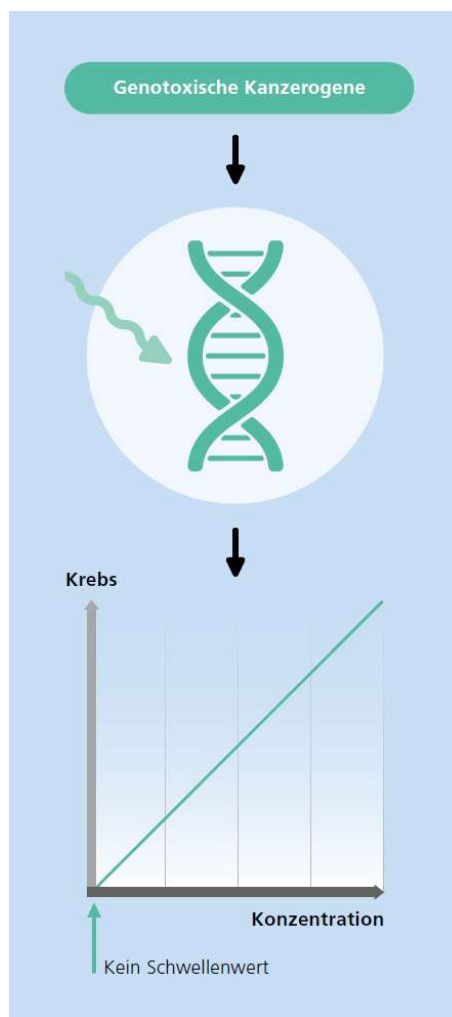


Abb. 2. Krebserregende Stoffe ohne Schwellenwert

Krebserregende Stoffe mit Schwellenkonzentration

Bei nicht-genotoxischen Kanzerogenen kann ein Schwellenwert beobachtet werden (Abbildung 3). Auch Kanzerogene, welche ausschliesslich auf Chromosomen wirken, können eine Schwelle aufweisen. Hierzu gehören Inhibitoren der Topoisomerase II⁵ und des Spindelapparats.

Bei sehr schwach genotoxischen Stoffen wird die krebserregende Wirkung erst bei höheren Konzentrationen sichtbar und unterscheidet sich vom natürlichen Hintergrund. Man spricht in diesem Fall von einem „practical threshold“ oder „apparent threshold“ (funktionelle oder scheinbare Schwelle). Es handelt sich also nicht um einen echten Schwellenwert im strengen Sinn, aber der Beitrag zum zusätzlichen Krebsrisiko ist unterhalb einer gewissen Konzentration vernachlässigbar, sodass diese Konzentration dennoch als „scheinbare“ Schwelle betrachtet wird.

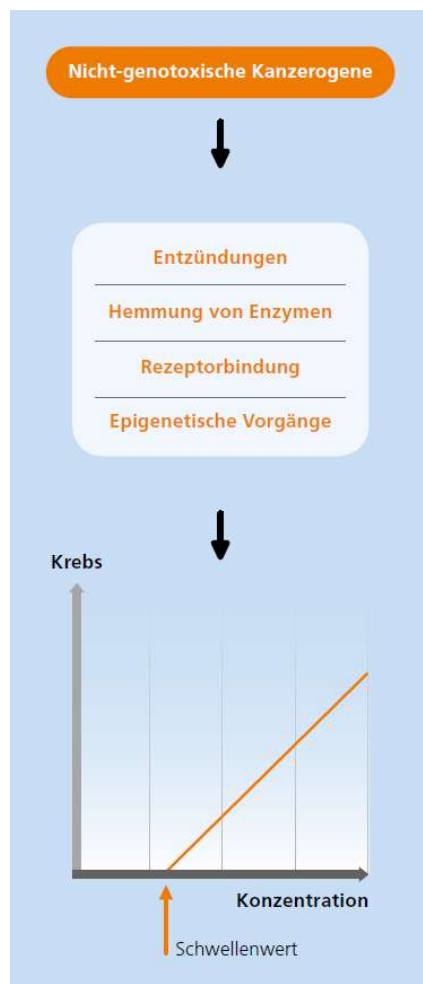


Abb. 3: Krebserregende Stoffe mit Schwellenwert

⁵ Die Topoisomerase II ist ein Enzym, welches die Helixwindungen der DNA auflockert.

Ein interessantes Phänomen, welches man bei gewissen krebserregenden Stoffen mit Schwellenwert beobachten kann, ist die **Hormesis** (Abbildung 4). Unterhalb der Schwellenkonzentration ist die Krebsinzidenz über einen definierten Konzentrationsbereich kleiner als die Hintergrundinzidenz von Krebs. Diese Spielart wurde zum Beispiel bei nicht-genotoxischen Hepatokarzinogenen wie TCDD (ein Dioxin) oder einigen Hormonen beschrieben.

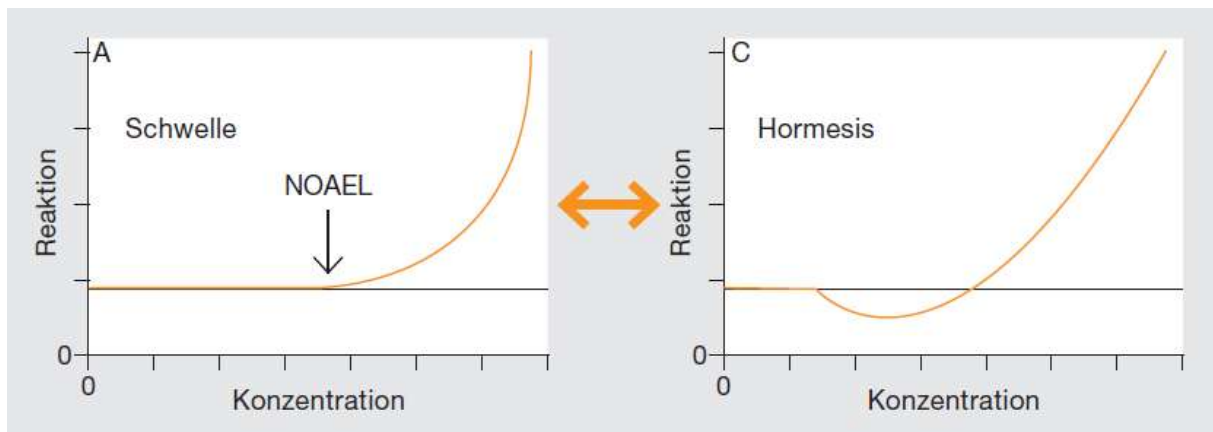


Abb. 4: Hormesis

Die Frage, ob eine Wirkschwelle vorhanden ist und wo sie liegt, ist nicht immer einfach zu beantworten, denn krebserregende Stoffe können gleichzeitig auf verschiedene Art und Weise wirken. So existieren Substanzen, welche in einem Organ eine Schwelle betreffend kanzerogener Wirkung aufweisen, in einem anderen Organ hingegen nicht. So wurde in einer grossangelegten Studie mit Zehntausenden von Mäusen („Mega-Mausstudie“) gezeigt, dass 2-Acetylaminofluoren in der Leber schwellenlos wirkt, in der Harnblase hingegen erst oberhalb einer bestimmten Dosierung Krebs auslöst [7]. Ein anderes Beispiel ist Benzo[a]pyren, welches an den Arylhydrocarbon-Rezeptor bindet und somit als nicht-genotoxischer Promotor auftritt; das Epoxyd-Abbauprodukt von Benzo[a]pyren hingegen bindet als Addukt an die DNA und wirkt somit in der Initiation. In letzterem Fall wirkt es als indirekt-genotoxisches Kanzerogen.

Verschiedene Komitees wie die SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits der EU) [8] oder die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) [9] kennzeichnen kanzerogene Stoffe, welche eine Wirkschwelle aufweisen, separat. Die **SCOEL** unterscheidet vier Gruppen von krebserregenden Substanzen, wobei zwei Gruppen für Kanzerogene mit Schwellenwert reserviert sind: In Gruppe C befinden sich die genotoxischen Kanzerogene mit einem „practical threshold“, in Gruppe D sind die nicht-genotoxischen und nicht-DNA-reaktiven Kanzerogene mit einem echten Schwellenwert eingeteilt (Abbildung 5):

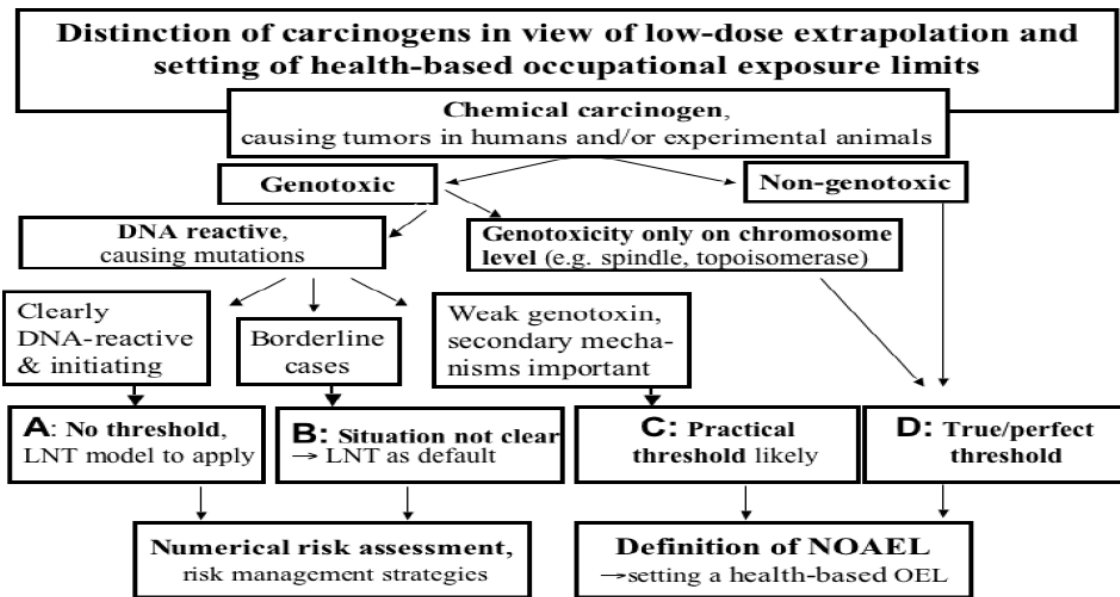


Abb. 5: Evaluation der chemischen Kanzerogene und Mutagene gemäss SCOEL [8]

Die **DFG** unterscheidet fünf Kategorien von krebserregenden Stoffen. In Kategorie 4 und 5 finden sich Kanzerogene mit Schwellenwert. Wie bei der SCOEL wird auch hier zwischen nicht-genotoxischen (Klasse 4) und genotoxischen (Klasse 5) Stoffen unterschieden.

In der **CLP-Verordnung** existieren zwar keine separaten Krebsklassen für krebserregende Substanzen mit Schwellenwert. Es können aber C1-Kanzerogene mit Schwellenwert unter bestimmten Umständen in die Krebskategorie C2 hinuntergestuft werden (siehe „Guidance on the Application of the CLP Criteria“ von ECHA, Kapitel 3.6.2.3.2) [10].

In der **Schweizer Grenzwertliste** gibt es – im Gegensatz zu SCOEL oder DFG – keine eigenen Krebsklassen für Kanzerogene mit Schwellenwert. Stattdessen findet man zusätzlich zur Krebsnotation ein #-Zeichen, wenn ein Schwellenwert vorhanden ist (zum Beispiel C1_A[#]). Im Gegensatz zu den separaten Krebskategorien für Kanzerogene mit Schwellenwert bei SCOEL oder DFG gibt die Schweizer #-Notation keinen Hinweis darüber, ob eine Substanz genotoxisch oder nicht-genotoxisch ist. Demgegenüber erlaubt es aber die Schweizer Kennzeichnung, die Einteilung einer krebserregenden Substanz in eine Krebskategorie direkt mit der Einteilung dieses Stoffes in der CLP-Verordnung zu vergleichen, denn die Schreibweisen stimmen überein. Dies erleichtert dem Arbeitsarzt und dem Arbeitshygieniker vor Ort die Arbeit.

Zur Zeit weisen 9 Kanzerogene eine #-Notation auf: Butylhydroxytoluol (BHT) Cadmium und seine Verbindungen, Dichlormethan, Diethylhexylphthalat (DEHP), 1,2-Epoxypropan, Formaldehyd, Hexachlorbutadien, Isopren und Trichlorethen. Allesamt sind C1_B-Kanzerogene. Insgesamt finden sich in der Schweizer Grenzwertliste 11 C1_A-Kanzerogene (inkl. Verbindungen), 68 C1_B-Kanzerogene und 61 C2-Kanzerogene.

Auswirkung auf den Arbeitnehmerschutz

Bei **krebserregenden Stoffen ohne Schwellenwert** geht man davon aus, dass auch kleinste Konzentrationen Krebs auslösen können. Zwar dürften auch diese „schwellenlosen“ Substanzen eine biologische Schwelle aufweisen, diese liegt aber in der Regel in einem so tiefen Konzentrationsbereich, dass eine Extrapolation der Dosis-Risiko-Funktion durch den Nullpunkt im Arbeitnehmerschutz gerechtfertigt erscheint. Bei schwellenlosen Stoffen schützt also das Einhalten eines MAK-Wertes (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) nicht sicher vor einem Restrisiko für Krebs. Gewisse wissenschaftliche Komitees wie die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) oder teilweise auch die SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits der EU) oder DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) vergeben deshalb bei genotoxischen Kanzerogenen keine gesundheitsbasierten Grenzwerte mehr. Sie berechnen stattdessen die Krebsrisiken, welche bei Expositionen gegenüber bestimmten Konzentrationen zu erwarten sind. Dies ist allerdings nur bei einigen (wenigen) Stoffen möglich und die Berechnung ist ausserdem – wie oben erwähnt – mit einigen Unsicherheiten behaftet.

Der Gesetzgeber berücksichtigt bei der Bestimmung von rechtlich verbindlichen Grenzwerten die von den wissenschaftlichen Komitees berechneten Krebsrisiken, er muss aber auch die Machbarkeit und sozioökonomische Aspekte miteinbeziehen. Dies erklärt, warum auch bei Einhalten eines MAK-Werts ein gewisses Krebsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann. Das Krebsrisiko ist umso kleiner, je tiefer die Konzentration und je kleiner die kanzerogene Potenz der Substanz ist. Es sollte durch Minimierung von Grad und Dauer der Exposition so klein als möglich gehalten werden (Minimierungsgebot). Die Vorkehrungen müssen aber mit verhältnismässigem Aufwand durchführbar sein (ALARA-Prinzip = **as low as reasonably achievable**).

Bei **krebserregenden Stoffen mit Schwellenwert** entfällt das Minimierungsgebot, denn bei Einhalten des MAK-Wertes muss nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko gerechnet werden. Diese Substanzen sind in der Schweizer Grenzwertliste mit einem #-Zeichen gekennzeichnet, welches sich hinter der C-Notation befindet.

C1-Stoffe, bei denen mechanistische Überlegungen die Existenz einer Schwelle implizieren, deren Höhe zur Zeit aber nicht bekannt ist, werden wie Kanzerogene ohne Schwellenkonzentration behandelt und das Minimierungsgebot ist anzuwenden. Sie sind nicht mit einem #-Zeichen gekennzeichnet.

Bei C2-Stoffen findet sich nie eine #-Notation, denn bei diesen Stoffen muss das Minimierungsgebot nicht angewendet werden. Die Vergabe einer #-Notation hätte also keine Konsequenzen hinsichtlich allfälliger Massnahmen im Arbeitnehmerschutz.

Referenzen

1. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015;16:1599-1600.
2. Nationalfonds S. Warnungen verwirren Konsumenten. *Horizonte*. 2016;108.
3. Hennes C, Batke M, Bomann W, et al. Incorporating potency into EU classification for carcinogenicity and reproductive toxicity. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2014;70:457-467.
4. Luch A. Nature and nurture - lessons from chemical carcinogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2005;5:113-125.
5. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhata R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes & development*. 2009;23:781-783.
6. Greim H, Albertini RJ. Cellular Response to the genotoxic insult: the question of threshold for genotoxic carcinogens. *Toxicol Res*. 2015;4:36-45.
7. Poirier MC, Fullerton NF, Kinouchi T, Smith BA, Beland FA. Comparison between DNA adduct formation and tumorigenesis in livers and bladders of mice chronically fed 2-acetylaminofluorene. *Carcinogenesis*. 1991;12:895-900.
8. SCOEL. Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits. European Commission. 2013.
9. DFG. MAK- und BAT-Werte-Liste 2014. In: Wiley-VCH, ed. Weinheim; 2014.
10. ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Helsinki: ECHA; 2012.