

## Bekannte oder vermutete Risiko- faktoren für das Multiple Myelom

Übersicht der wissenschaftlichen Literatur  
mit Schwerpunkt auf diskutierten umwelt-  
und arbeitsplatzbezogenen Risiken



Niedersächsisches  
Landesgesundheitsamt

**Bekannte oder vermutete Risiko-  
faktoren für das Multiple Myelom**

**Übersicht der wissenschaftlichen Literatur  
mit Schwerpunkt auf diskutierten umwelt-  
und arbeitsplatzbezogenen Risiken**

Herausgeber:  
Niedersächsisches  
Landesgesundheitsamt  
Roesebeckstr. 4-6, 30449 Hannover

Michael Hoopmann  
Dr. Kristin Ohlendorf  
Dr. Klaus-Michael Wollin

März 2009

## Inhaltsverzeichnis

A Hintergrund und Methoden .....	7
1 Hintergrund .....	7
2 Medizinische Grundlagen .....	8
2.1 Hämatologische Krebserkrankungen .....	8
2.2 Multiples Myelom .....	9
2.2.1 Molekulare Pathogenese .....	9
2.2.2 Klinischer Verlauf .....	10
3 Evidenzbewertung eines möglichen Zusammenhanges .....	11
3.1 Kausalität, notwendige und hinreichende Bedingungen .....	11
3.2 Kausalitätskriterien nach Hill .....	12
3.3 Aussagekraft der Epidemiologischen Studientypen .....	14
3.3.1 Ökologische Studien .....	14
Spezialfall: Clusteranalyse .....	15
3.3.2 Querschnittstudie .....	16
3.3.3 Fall-Kontroll-Studie .....	16
3.3.4 Kohortenstudie .....	17
3.3.5 Interventionsstudie .....	18
3.4 Ergänzende Bewertungskriterien einzelner Publikationen .....	18
3.4.1 Umfang der Studien .....	18
3.4.2 Qualität der Expositionserfassung .....	19
3.4.3 Kontrolle von systematischen Verzerrungen .....	19
3.4.4 Spezifität der Studien .....	20
3.4.5 Sekundärpublikationen .....	20
4 Vorgehen bei der vorliegenden Literaturübersicht .....	21
B Ergebnisse .....	24
5 Epidemiologische Evidenz verschiedener Risiken auf die Entstehung von Multiplen Myelomen .....	24
5.1 Disposition und familiäre Risiken .....	24
5.2 Medizinische Vorgeschichte .....	27
5.2.1 MGUS .....	27
5.2.2 Autoimmunerkrankungen .....	27
5.2.3 Infektionskrankheiten .....	28
5.3 Verhaltensbedingte- und Lebensstilfaktoren .....	29
5.3.1 Übergewicht, Bewegung und Ernährung .....	29
5.3.2 Rauchen und Alkoholkonsum .....	29

5.3.3	Verwendung von Haarfärbemitteln.....	29
5.3.4	Sozioökonomischer Status .....	30
5.4	Umwelt-/Arbeitsplatz-Faktoren .....	31
5.4.1	Ionisierende Strahlung.....	32
5.4.1.1	Studien an den Überlebenden der Atombombenabwürfe .....	34
5.4.1.2	Arbeitsplatzbezogene Studien (Aufräumarbeiten) nach dem Tschernobyl-Reaktorunfall.....	35
5.4.1.3	Studien an Beschäftigten von Nuklearanlagen.....	35
5.4.1.4	Röntgenstrahlung in der medizinischen Versorgung .....	36
5.4.1.5	Evidenzeinschätzung ionisierende Strahlung.....	37
5.4.2	Aromatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe .....	38
5.4.2.1	Benzol.....	39
5.4.2.1.1	Stoffcharakterisierung: .....	39
5.4.2.1.2	Grundlagen der Evidenzeinstufung bisheriger Reviews .....	40
5.4.2.1.3	Ausgewählte Originalpublikationen.....	42
5.4.2.1.4	Evidenzbewertung Benzol.....	44
5.4.2.2	Weitere aromatische Kohlenwasserstoffe (Lösungsmittel).....	45
5.4.2.3	Dioxin(e) .....	46
5.4.2.4	Trichlorethylen .....	48
5.4.3	Beschäftigung in der Landwirtschaft und Exposition gegenüber Pestiziden...	49
5.4.3.1	Berufsgruppe Landwirte.....	49
5.4.3.2	Pestizide (allgemein).....	50
5.4.3.3	Spezifische Pestizide - Ergebnisse der „Agricultural Health Study“.....	51
5.4.3.4	Spezifische Pestizide – Studien außerhalb der AHS .....	55
5.4.3.4.1	Chlorphenole .....	56
5.4.3.4.2	Herbizide auf Basis von Phenoxyessigsäuren .....	57
5.4.3.4.3	DDT.....	57
5.4.3.5	Evidenzeinschätzung Pestizide .....	58
5.4.4	Sonstige arbeitsplatz- oder umweltbezogene Faktoren.....	59
5.4.4.1	Einzelstoffe oder Stoffverbindungen .....	59
5.4.4.1.1	Asbest .....	59
5.4.4.1.2	Formaldehyd.....	59
5.4.4.2	Physikalische Noxen .....	60
5.4.4.2.1	Elektromagnetische Felder, EMF.....	60
5.4.4.2.2	Ultraviolette Strahlung.....	60
5.4.4.3	Weitere betrachtete Berufsgruppen.....	61

5.4.4.3.1	Beschäftigte in der Holzindustrie.....	61
5.4.4.3.2	Beschäftigte in der Gummiindustrie .....	62
5.4.4.3.3	Beschäftigung in einer Fleischerei .....	62
6	Tierexperimentelle Ergebnisse und Kanzerogenitäts-Einstufungen der diskutierten Einzelstoffe und Chemikalien .....	63
6.1	Einzelstoffe und Substanzklassen .....	63
6.1.1	Ethanol (CASRN 64-17-5).....	63
6.1.2	Formaldehyd (CASRN 50-00-0).....	64
6.1.3	1,3-Butadien (CASRN 106-99-0) .....	64
6.1.4	Aromatische Kohlenwasserstoffe.....	64
6.1.4.1	Benzol (CASRN 71-43-2).....	64
6.1.4.2	Toluol (CASRN 108-88-3).....	65
6.1.4.3	Ethylbenzol (CASRN 100-41-4).....	65
6.1.4.4	Xylole (CASRN 1330-20-7) .....	65
6.1.4.5	Styrol (CASRN 100-42-5) .....	65
6.1.5	Chlorierte Kohlenwasserstoffe.....	66
6.1.5.1	Trichlorethylen (CASRN 79-01-6) .....	66
6.1.5.2	Pentachlorphenol (PCP) (CASRN 87-86-5) .....	66
6.1.5.3	2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin (CASRN 1746-01-6).....	66
6.1.6	Pestizide .....	67
6.1.6.1	Alachlor (CASRN 15972-60-8) .....	67
6.1.6.2	Atrazin (1912-24-9).....	67
6.1.6.3	Chlorpyrifos (CASRN 2921-88-2).....	68
6.1.6.4	Glyphosat (CASRN 1071-83-6).....	68
6.1.6.5	1,1,1-Trichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)-ethan (p,p'-DDT) (CASRN 50-29-3)	68
6.1.7	Chlorphenoxyessigsäuren.....	68
6.1.7.1	2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) (CASRN 94-75-7).....	68
6.1.7.2	2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T) (CASRN 93-76-5).....	69
6.1.8	2-Mercaptobenzothiazol (CASRN 149-30-4) .....	69
6.1.9	Dieselmotor-Emissionen (CASRN N.A.) .....	69
6.1.10	Asbest (CASRN 1332-21-4) .....	69
6.1.11	Röntgen- und $\gamma$ -Strahlen.....	70
6.2	Experimentell erzeugte multiple Myelome in Versuchstieren.....	70
7	Ergebniszusammenfassung .....	71
C	Anhang.....	73

8	Molekulare Pathogenese.....	73
8.1	Anomalien des Karyotyps und zytogenetische Charakterisierung multipler Myelome.....	74
8.2	Durch Karyotypisierung detektierbare Translokationen auf Ig-Loci.....	75
8.3	IGH-Translokationen .....	75
8.4	Durch die IgH-Translokation dysregulierte Oncogene .....	76
8.4.1	c-myc.....	76
8.4.2	Bcl-1/PRAD-1/Cyclin D1 .....	76
8.4.3	Cyclin D1 .....	76
8.4.4	FGFR3/MMSET.....	77
8.5	Etablierung des Multiplen Myelom.....	77
8.6	Adhäsionsmoleküle und Zelloberflächenmoleküle .....	78
9	Kanzerogenitätskategorien verschiedener Institutionen .....	80
9.1	IARC .....	80
9.2	EU.....	81
9.3	DFG - MAK .....	82
10	Literatur .....	84
11	Abkürzungen .....	91

# A Hintergrund und Methoden

## 1 Hintergrund

Es war die Vermutung geäußert worden, dass es in dem Wohngebiet nordöstlich von der (ehemaligen) Mülldeponie Stapelfeld zu übermäßig vielen Krebserkrankungen in den letzten beiden Jahrzehnten gekommen sei. In der in dem NLGA-Bericht „Krebsinzidenz in einem Wohngebiet im Südwesten der Stadt Cloppenburg“ beschriebenen Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob sich diese Vermutung anhand einer orientierenden Evaluation der tatsächlich aufgetretenen inzidenten Krebserkrankungen bestätigen oder entkräften lässt. Es handelt sich damit zunächst um die orientierende Evaluation, ob der Verdacht eines Krebsclusters epidemiologisch gestützt wird und sich nachfolgende weitere Untersuchungsschritte im Ablaufplan einer Krebsclusteruntersuchungen anschließen müssten.

Insgesamt zeigte es sich zwar, dass die Neuerkrankungsrate für „Krebs insgesamt“ nicht statistisch auffällig gewesen ist, jedoch konnte auf Basis von validierten Fallangaben eine mutmaßliche spezifische Fallerhöhung bei Plasmozytomen bzw. Multiplen Myelomen<sup>1</sup> identifiziert werden, die auf allerdings nur sechs Fällen im gesamten Untersuchungsgebiet basiert.

Die Bewertung der Multiplen-Myelom-Fälle konnte gerade auch vor dem Hintergrund einer noch nicht benannten plausiblen Exposition nicht abschließend erfolgen. Daher wurde im März 2008 empfohlen, eine vertiefte Literaturrecherche zu möglichen (bekannten oder diskutierten) umwelt- und arbeitsplatzbezogenen Risiken für Multiple Myelome durchzuführen: Schließlich seien Risiken bzw. Einflussfaktoren für das Multiple Myelom weitgehend unbekannt. Unstrittig sind vor allem nicht beeinflussbare Individualfaktoren - Alter, Geschlecht und Ethnizität -, für die unterschiedliche Inzidenzraten bekannt sind. Weiterhin wurden und werden verschiedene

- Erkrankungen (Infektionen, Diagnosen)
- Lebensstilfaktoren (frei wählbar) sowie
- Umwelt- bzw. Arbeitsplatzfaktoren

als mögliche Risikofaktoren diskutiert.

Der Vorschlag wurde vom Landkreis Cloppenburg aufgegriffen, der daraufhin das NLGA im September 2008 mit der Ausarbeitung einer Literaturarbeit zu diesem Thema betraute.

Damit ein aus der Literatur identifizierter möglicher oder wahrscheinlicher Risikofaktor den Ansatzpunkt für eventuelle vertiefende Untersuchungen bilden kann, ist auch die Spezifität in Richtung Zielerkrankung zu fordern. D.h. er darf nicht gleichzeitig auch für weitere andere Krebserkrankungsformen wie Leukämie oder lymphatische Erkrankungen als ähnlich starkes oder sogar stärkeres Risiko gelten, sofern diese Erkrankungen bei der orientierenden Evaluation unauffällig waren. Dies schränkt die Möglichkeit einer Identifikation von Ansatzpunkten für eine vertiefende Evaluation weiter ein.

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird der an sich genauere Begriff „Multiples Myeloms“ anstelle des im Deutschen ebenfalls gebräuchlichen Begriffes „Plasmozytom“, der auch im Bericht zur orientierenden Evaluation verwendet wurde, benutzt. Die beiden Begriffe werden synonym gebraucht [identische ICD-Codierung; vgl. Kap. 2.2].

## 2 Medizinische Grundlagen

Das Multiple Myelom (MM) gehört zu den Krebserkrankungen des blutbildenden Systems, den sogenannten hämatologischen Neoplasien.

Das MM macht ungefähr ein Prozent aller Krebsneuerkrankungen pro Jahr und ca. 14% aller neu diagnostizierten hämatologischen Krebserkrankungen aus. Es gehört mit einer Neuerkrankungsrate von 4 pro 100.000 zu den seltenen Erkrankungen. Betroffen sind überwiegend Personen im höheren Lebensalter (der Altersmedian liegt bei 65 Jahren).

Eine Schwierigkeit bei der Beurteilung von Risikofaktoren für die Entstehung des Multiplen Myeloms stellt die Abgrenzung von anderen hämatologischen Erkrankungen dar. Insbesondere ältere epidemiologische Untersuchungen betrachten oft die Gesamtheit aller hämatologischen Krebserkrankungen gemeinsam. Da sich aber die hämatologischen Krebserkrankungen in ihren Ursachen und ihrem Verlauf unterscheiden, muss bei der Beurteilung von Risikofaktoren eine erhebliche Unschärfe unterstellt werden. Im Folgenden soll das Multiple Myelom zum besseren Verständnis von ähnlichen oder verwandten Erkrankungen abgegrenzt werden.

### 2.1 Hämatologische Krebserkrankungen

Hämatologische Krebserkrankungen gehen von Zellen des blutbildenden Systems aus. Für die Blutbildung und Ausreifung der Blutzellen sind vor allem das Knochenmark, die Milz und die Lymphknoten relevant. Hämatologische Krebserkrankungen werden in zwei Hauptgruppen unterteilt: Leukämien und Lymphome. Zu den Leukämien und Lymphomen gehören eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen mit höchst unterschiedlichen Ausprägungen und Verlaufsformen.

Leukämien werden auch als „Blutkrebs“ bezeichnet. Sie zeichnen sich durch eine stark vermehrte Bildung von weißen Blutkörperchen und ihrer funktionsuntüchtigen Vorstufen aus. Diese finden sich vermehrt im peripheren Blut (Leukämie: griechisch für „Weisses Blut“). Die Leukämiezellen breiten sich im Knochenmark aus und können dort die normale Blutbildung verdrängen. Die verschiedenen Leukämien unterscheiden sich durch ihre Symptome und ihre Ätiologie. Leukämien werden daher nach der Morphologie der Ursprungszelle und dem Verlauf (akut oder chronisch) unterschieden: Je nach beteiligtem Zelltyp unterscheidet man myeloische von lymphatischen Leukämien.

Maligne Lymphome sind eine Gruppe bösartiger Erkrankungen der Lymphknoten („Lymphknotenkrebs“) bzw. des lymphatischen Systems. Sie beruhen auf einer malignen Entartung von Lymphozyten (lymphatischen Zellen, eine Gruppe der weißen Blutkörperchen) verschiedener Reifungs- und Differenzierungsstufen. Man unterscheidet zwischen B-Zell- und T-Zell-Lymphomen (Non-Hodgkin-Lymphome, NHL) sowie dem Morbus Hodgkin. Oft gehen sie mit einer Lymphknotenschwellung einher.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Klassifikation von hämatologischen Erkrankungen kompliziert ist und ständigen Aktualisierungen unterliegt aufgrund neuer Erkenntnisse bei Zelltypisierung und Zellgenetik. Die klinischen Verläufe von Leukämien und Lymphomen können sich ähneln und es gibt Überschneidungen der beiden Gruppen. So können beispielsweise Leukämien mit Lymphknotenschwellungen und Lymphome mit leukämischen Verläufen einhergehen.

## **2.2 Multiples Myelom**

Das Multiple Myelom wird nach der aktuellen Klassifikation der WHO („World Health Organisation“ = Weltgesundheitsorganisation) als Non-Hodgkin-Lymphom, kurz NHL, der B-Zell-Gruppe klassifiziert.

Nach den unterschiedlichen Versionen der Internationalen Klassifikation von Erkrankungen [ICD für „International Classification of Diseases“] ist das Multiple Myelom wie folgt zu kodieren: Gemäß der aktuellen allgemein gültigen ICD-10, sowie der spezifisch onkologischen Klassifikation, ICD – O, als C90.0; bei der Vorgängerversion, der ICD-9, als 203.0 bzw. 238.6<sup>[BA1]</sup>. Die Einteilung zur Histologie erfolgt unter der Nummer 9732/3 bzw. im deutschen Tumorhistologieschlüssel (THS) auch unter den Nummern 9731/3 oder 9733/3.

Obwohl man das Multiple Myelom als NHL klassifiziert, wird es aufgrund der klinischen Präsentation i.d.R. als eigenständige hämatologische Erkrankung angesehen. Entsprechend wird es auch in dieser Arbeit überwiegend unabhängig von den übrigen NHL-Formen betrachtet.

Es handelt sich beim Multiplen Myelom um eine bösartige Vermehrung von differenzierten B-Zellen, die als Plasmazellen bezeichnet werden (daher auch die ältere Bezeichnung „Plasmozytom“). Die B-Zell-Lymphozyten sind eine Zellgruppe, die für die Infektabwehr zuständig ist. Eine Hauptaufgabe der Plasmazellen ist die Produktion von Antikörpern (Immunglobulinen). Im Gegensatz zu vielen anderen Non-Hodgkin-Lymphomen kommt es nicht zu Lymphknotenschwellungen sondern zu einer bösartigen Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark mit nachfolgender Zerstörung des Knochens und vorrangiger Verdrängung der Erythrozyten. Daneben produzieren die Plasmozytomzellen funktionslose Antikörper bzw. Antikörperteile (monoklonale Proteine) im Übermaß. Diese können im Blut als sogenannte „monoklonale Gammopathie“ nachgewiesen werden.

Als eine mögliche Vorstufe für das Multiple Myelom gilt die „Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS) [vgl. Kap. 5.2.1]. Hierbei findet sich ebenfalls im Blut ein monoklonales Protein. Allerdings liegt dieses in niedriger Konzentration und ohne begleitende Krankheitssymptome vor. Es kann bei ca. 1% der Bevölkerung über 50 Jahre und ca. 5% der Bevölkerung über 70 Jahre nachgewiesen werden. Meistens handelt es sich um einen Zufallsbefund. Daraus kann sich im weiteren Verlauf ein Multiples Myelom entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit hierfür liegt bei ca. 1% pro Jahr.

### **2.2.1 Molekulare Pathogenese**

Das Multiple Myelom ist eine lymphoproliferative Erkrankung terminal differenzierter B-Zellen. Seine molekulare Pathogenese ist ein vielstufiger, komplexer Prozess mit Beteiligung verschiedenster Signalwege auf der molekularen Ebene (Übersichten in: Caers, 2008; Chng, 2007; Gutiérrez, 2007; Hallek, 2002; Landgren, 2007; Mahtouk, 2007; Tonon, 2007). Nachfolgend soll eine Übersicht über grundlegende Ereignisse auf der molekularbiologischen Ebene vermittelt werden. Eine vertiefende Darstellung der Thematik kann dem Anhang C, Kap. 8, entnommen werden.

Ein charakteristisches Merkmal des Multiplen Myeloms ist die genomische Instabilität und biologische Heterogenität. Myelomzellen sind in fast allen Fällen aberrant und aneuploid, man findet häufig numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen. Zu den rekurrent auftretenden Veränderungen zählen Zugewinne der Chromosomenregionen 1q21, 9q34, 11q23, 15q22 und 19q13, Deletionen der Chromosomenregionen 6q21, 8p12 13q14, 17p13 und 22q11.2 sowie die IGH-Translokationen t(4;14) und t(11;14). Ig-Translokationen sind in

der Mehrheit der MM-Tumoren anwesend. Ähnlich anderen post-germinalen-center B-Zelltumoren, sind Translokationen unter Beteiligung des IgH-Lokus (14q32) oder einem der IgL-Loki ( $\kappa$ , 2p oder  $\lambda$ , 22q11) verbreitet. Sie werden hauptsächlich durch Fehler in einem der B-Zell-spezifischen Mechanismen (VDJ-Rekombination, IgH-switch-Rekombination und somatische Hypermutation) der DNA-Modifikation vermittelt.

Als primäre Ereignisse gelten in etwa 40% der MM-Tumoren folgende chromosomalen Partner und Oncogene zu folgenden drei rekurrenten IgH-Translokationsgruppen:

1. CYCLIN D: 11q13 (Cyclin D1), 15%; 12p13 (Cyclin D2), <1%; 6p21 (Cyclin D3), 2%;
2. MAF: 16q23 (c-MAF), 5%; 21q12 (MAFB), 2%; 8q24.3 (MAFA), <1% sowie
3. MMSET/FGFR3: 4p16 (MMSET und gewöhnlich FGFR3), 15%.

Translokationen unter Beteiligung eines myc-Gens sind ein Beispiel für sekundäre Translokationen. Sie sind in MGUS selten oder fehlen, treten jedoch in 15% der MM-Tumoren auf, davon 44% in fortgeschrittenen Tumoren und annähernd 90% in humanen MM-Zelllinien.

Es ist mittlerweile akzeptiert, dass der Chromosomengehalt zwei grundlegende Wege der MM-Pathogenese widerspiegelt: etwa die Hälfte der MM-Tumoren ist mit 47-75 Chromosomen hyperdiploid und hat typischerweise multiple Trisomien der Chromosomen 3,5, 7, 9, 11, 15, 19 und 21, aber nur selten (<10%) eine der rekurrenten IgH-Translokationen aufweist. Bei nonhyperdiploiden MM-Tumoren (<48 und/oder >75 Chromosomen) zeigen üblicherweise etwa 70% eine der rekurrenten IgH-Translokationen. Wichtige Ereignisse auf chromosomaler Ebene sind der Verlust von Chromosom 13 (13q14), der Zugewinn von Chromosom (1q21), die Aktivierung von ras-Mutationen, p53-Mutationen und -Inaktivierung und Verlust von Chromosom (17p), die Aktivierung der NF $\kappa$ B-Signaltransduktion sowie die Cyclin D-Deregulierung.

Die neueren Studien zu den genetischen Grundlagen des Multiplen Myeloms mit fortgeschrittenen diagnostischen Methoden wie beispielsweise die Interphase-Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) haben das Verständnis der molekularen Pathogenese verbessern können und zu Fortschreibungen von molekularen Klassifikationen des Multiplen Myeloms geführt. Diese wiederum können als Grundlage einer individualisierten Therapie genutzt werden.

### **2.2.2 Klinischer Verlauf**

In vielen Fällen beginnt die Erkrankung schleichend. Die Symptome des Multiplen Myeloms umfassen bei der Präsentation vor allem Knochenschmerzen sowie allgemeine Schwäche. Durch die Plasmazellherde im Knochenmark mit osteolytischer Knochendestruktion kann es zu pathologischen Frakturen sowie einer Hyperkalzämie kommen.

Begleitend entwickelt sich durch die verminderte Knochenmarksreserve mit Verdrängung der Hämatopoese eine Anämie, wie auch durch verminderte renale Freisetzung von Erythropoetin und durch eine Eisenutilisationsstörung im Sinne einer Tumoranämie.

Häufig besteht bereits bei Präsentation eine Niereninsuffizienz. Diese entsteht auf dem Boden der Bence-Jones-Proteinurie (durch die monoklonale Gammopathie) bzw. auf dem Boden einer Hyperkalzämie.

Eine eingeschränkte Lymphozytenfunktion, Unterdrückung der normalen Plasmazellfunktion und ein sekundärer Antikörpermangel bedingt eine vermehrte Infektanfälligkeit.

Das Multiple Myelom ist bis heute nicht heilbar. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnose beträgt 31 Monate. 5-, 10- bzw. 20-Jahresüberlebenszeiten liegen bei 31%, 10% bzw. 4%.

Therapeutisch sind das klassische Therapieschema mit Melphalan und Prednison, sowie bei jüngeren Patienten auch eine autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie möglich. Neben symptomatischer Therapie kommen verschiedene neue Substanzen wie z.B. Thalidomid zum Einsatz.

### **3 Evidenzbewertung eines möglichen Zusammenhanges**

Für die Evidenzbewertung eines möglichen kausalen Zusammenhanges wurden verschiedenen Kriterien etabliert, die in Kapitel 3.2 diskutiert werden. Insbesondere müssen, bevor von einem anerkannten Kausalfaktor gesprochen werden kann, sich ergänzende Studienergebnisse aus verschiedenen Fachdisziplinen, wie etwa Epidemiologie und Toxikologie, vorliegen. Somit wären Diskussionen um die Evidenz möglicher Zusammenhänge zunächst auch innerhalb der einzelnen Fachdisziplinen zu führen.

Die Ausführungen zu den möglichen Risikofaktoren für Multiple Myelome in Kapitel 5 knüpfen dabei zunächst an der epidemiologischen Evidenzdiskussion an. Hierbei spielt insbesondere die Stärke der gefundenen Assoziationen, die Güte der Expositionsquantifizierung sowie die Berücksichtigung möglicher Confounder eine Rolle. Demgegenüber ist aber auch, wenn keine Assoziation nachgewiesen werden konnte, zu diskutieren, ob dies an dem Studiendesign liegen könnte. Daher darf bei negativen Studienergebnissen nicht vorschnell oder abschließend auf ein nicht-vorhandenes Risiko geschlossen werden.

Unabhängig von der Etablierung einheitlicher Kriterien zur Einstufung der Ergebnisse aus Forschungsstudien beinhaltet die Evidenzbewertung dennoch stets einen Anteil subjektiver Bewertung: So sind viele der einzelnen Kriterien, die in eine Evidenzbeurteilung eingehen, eher qualitativ ausgerichtet; aber selbst bei an sich quantitativ ausgerichteten Kriterien wie etwa die „Stärke der empirisch nachgewiesenen Korrelation“ führt die Auswahl der zu Grunde gelegten bzw. der Ausschluss der nicht-berücksichtigten Publikationen zu einem „subjektiven Faktor“, auch wenn die Auswahl wiederum vorab formulierten Kriterien zu unterliegen hat.

#### **3.1 Kausalität, notwendige und hinreichende Bedingungen**

Eine notwendige Bedingung für das Entstehen einer Krankheit ist definitionsgemäß eine Bedingung, die vorliegen muss, damit die Krankheit entsteht. Eine hinreichende Bedingung liegt vor, wenn sich mit dieser Bedingung die Erkrankung zwangsläufig einstellt. Da es aufgrund des komplexen Krankheitsgeschehens i.d.R. verschiedene (kausale) Mechanismen gibt, die zu einer Krankheit führen können, kann es möglich sein, dass es für eine Krankheit im obigen engeren Sinne weder notwendige noch hinreichende Bedingungen gibt, die Gültigkeit für alle Mechanismen haben. Insofern bietet es sich an, von hinreichenden bzw. notwendigen Bedingungen nur im Kontext eines einzelnen kausalen Mechanismus zu sprechen.

Ein kausaler Faktor lässt sich darauf aufbauend definieren als Bedingung, die eine Rolle in einem, mehreren oder allen kausalen Mechanismen spielt.

Ein Risikofaktor ist demgegenüber ein Faktor, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit erhöht.<sup>2</sup> Insofern kann ein derartiger Risikofaktor zum einen in dem vorher dargelegten Kontext als Teilbedingung eines kausalen Mechanismus verstanden werden; d.h. er wird Bestandteil eines noch unbekanntes bzw. noch nicht vollständig verstandenen Wirkungsablaufes sein, der nicht in all seinen Komponenten bekannt ist. Zum anderen braucht er jedoch nicht ein unmittelbarer Teil des kausalen Mechanismus zu sein, sondern kann mit der zu erklärenden Krankheit aus anderen Gründen assoziieren, etwa über eine Assoziation zu einem „wahren“ kausalen Faktor. Zudem kann ein Risikofaktor zunächst an sich zu unspezifisch instrumentalisiert sein [etwa „Rauchen“] und muss bzgl. der Wirkfaktoren näher spezifiziert werden, um ihn in einen kausalen Mechanismus einbauen zu können.

Die (sprachliche) Differenzierung zwischen „Risikofaktor“ bzw. „kausalen Faktor“ hat somit viel mit dem Grad der Kenntnis des kompletten Wirkmechanismus zu tun.

In dieser Arbeit wird, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, der Begriff Risikofaktor verwendet, und zwar in dem Sinne, dass ein Risikofaktor dann vorliegt, wenn hinreichend nachgewiesen worden ist, dass er das Risiko für ein Multiples Myelom erhöht.

Dieser Risikobegriff entspricht in etwa dem „zweiten C“ im Konzept der Ätiologie: Zunächst wird ein ungerichteter Zusammenhang – „Correlatio“ – festgestellt. Der zweite Schritt besteht darin festzustellen, dass es eine „Contributio“ (Förderung, Beitrag) gibt: der mutmaßliche Faktor erhöht die Häufigkeit des späteren Auftretens der Erkrankung. Den höchsten Grad der Gewissheit eines Zusammenhanges stellt die „Causa“ (Ursache) dar: aus einem Ereignis folgt zwingend die Krankheit.

### 3.2 Kausalitätskriterien nach Hill

Zur Evidenzbewertung, ob ein kausaler Faktor für eine Erkrankung vorliegt, werden häufig die sogenannten Kausalitätskriterien von Hill bzw. Bradford-Hill (Hill, 1965) diskutiert und sogar als „Checkliste“ heran gezogen [z.B. Bergsagel, 1999] Diese Kriterien sind nicht allein auf epidemiologische Forschungsergebnisse beschränkt bzw. nur epidemiologisch ausgerichtet, sondern fordern den Beitrag verschiedener Disziplinen für einen „Kausalitätsbeweis“.

Die einzelnen Kriterien sind allerdings nicht dogmatisch zu verstehen. Hill selbst wies ausdrücklich darauf hin, dass die Einstufung zur Kausalität nicht allein auf einer Reihe von Kriterien beruhen könne und betonte zudem die Bedeutung von systematischen Fehler gegenüber Zufallsfehlern [Phillips, 2004]; Signifikanztests können lediglich die zufälligen Fehler kontrollieren.

Im Folgenden sind die neun Hill-Kriterien, die als argumentativer Übergang von einer statistischen Assoziation zwischen möglichem Risikofaktor und Erkrankung bis hin zu einem epidemiologischen Kausalitätsnachweis dienen können, gemeinsam mit den von Rothman formulierten Hauptkritikpunkten zur Interpretation [nach Rothman, 1998; S 24ff] aufgelistet:

1. **Stärke der Assoziation:** Je stärker eine Beziehung ist, nachgewiesen als statistische Assoziation, desto eher sei dies ein Hinweis auf eine kausale Beziehung. Schwach ausgeprägte Assoziationen seien eher ein Hinweis dafür, dass nicht-kontrollierte Verzerrungen diese Assoziation verursacht haben.

Zwar weist eine starke Assoziation eher auf einen kausalen Zusammenhang hin – eventuell über intermediäre Faktoren -, doch kann aufgrund einer nur schwachen

---

<sup>2</sup> bzw. statisch betrachtet: der - bei Risiken unter eins – die Wahrscheinlichkeit senkt.

Assoziation keineswegs auf eine fehlende Kausalität geschlossen werden. Insbesondere bei häufigen Erkrankungsformen fallen die Assoziationsmaße bzw. die geschätzten Relativen Risiken deutlich geringer aus als bei seltenen Erkrankungsformen. So weisen bspw. die kardiovaskulären Erkrankungen mit ihren etablierten kausalen Faktoren nur vergleichsweise geringe Assoziationen auf.

2. **Konsistenz:** Übereinstimmende Beobachtungen einer Assoziation in verschiedenen Populationen und unter verschiedenen Umständen.  
Allerdings schließt eine fehlende Konsistenz eine möglich kausale Beziehung nicht aus: Bestimmte kausale Beziehungen kommen erst unter bestimmten Rahmenbedingungen zu Stande. Evtl. muss ein komplementärer Effekt vorliegen, um hinreichend zu einer Erkrankung zu führen; schließlich können alternative kausale Mechanismen existieren [s. Kap. 3.1].  
Das Konsistenz-Kriterium ist daher allein dann angemessen, wenn alle Details einer Kausalkette verstanden sind. Die Feststellung der Konsistenz von übereinstimmenden Beobachtungen kann an sich nur dazu dienen, dass ausgeschlossen werden kann, dass Faktoren, die über die einzelnen Studien variieren, für die übereinstimmend beobachtete Assoziation verantwortlich seien.
3. **Spezifität:** Das Auftreten des in Frage stehenden Faktors ist mit einer spezifischen Krankheit assoziiert.  
Diese Spezifität, dass ein Faktor nur einen einzelnen Effekt verursachen könne, ist kein Kausalitätskriterium: Einzelne Bedingungen können zu verschiedenen Effekten führen.
4. **Zeitliche Abfolge:** Die vermutete Ursache muss der Wirkung – dem Eintreten einer Erkrankung – zeitlich vorangehen.  
Dieses Kriterium muss an sich nicht diskutiert werden: Jede beabsichtigte Beobachtung eines möglichen Kausalzusammenhanges beinhaltet, dass der Faktor als vermutlicher Auslöser dem mutmaßlichen Effekt voraus geht. Dies bedeutet aber nicht, dass aus den Fällen, in denen der Effekt zeitlich vor dem Faktor beobachtet wurde, geschlossen werden kann, dass der Faktor als Kausalfaktor nicht in Frage käme; schließlich kann aus derartigen Beobachtungen keine Aussage zur Assoziation oder Kausalität für die Situation abgeleitet werden, in denen der Faktor zeitlich vorangeht.
5. **Biologischer Gradient,** d.h. es liegt eine monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung vor: Stärkere Exposition gegenüber einem Risikofaktor sollte zu einem häufigeren Auftreten der Erkrankung führen.  
Weder eine nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung spricht gegen einen kausalen Zusammenhang, noch spräche das Vorliegen für einen kausalen Zusammenhang dafür: Zum einen gibt es aber auch nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehungen, die grafisch dargestellt bspw. „J-förmig“ verlaufen (z.B. Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und kardiovaskulären Erkrankungen). Zum anderen können Confounder, die sowohl mit dem mutmaßlichen kausalen Faktor sowie der Erkrankungshäufigkeit assoziiert sind, eine monotone Beziehung zwischen „Dosis“ und „Wirkung“ hervorrufen.
6. **Plausibilität:** Die Plausibilität bezieht sich auf eine biologische Plausibilität der (Zusammenhangs-)Hypothese.  
Zwar erscheint diese Forderung bedeutend zu sein, doch sind Plausibilitätsüberlegungen selbst wiederum eher subjektiv und können sich als falsch herausstellen.
7. **Kohärenz:** Ursprünglich besagt das Kohärenzkriterium, dass die Interpretation einer beobachteten Assoziation als eine Ursache-Effekt-Beziehung nicht im Widerspruch

stehe zum Wissen über den natürlichen Krankheitsverlauf und zur Biologie der Erkrankung. I.d.R. wird das Kohärenzkriterium inzwischen weiter gefasst als Forderung an die Übereinstimmung zwischen epidemiologischen Daten und laborexperimentell gewonnenen Ergebnissen.

Dieses Kriterium, dass z. T. schwer von dem der Plausibilität abgrenzbar ist, bezieht sich aber nach Hill auf widersprüchliche Ergebnisse und wäre insofern auch kein Gegenargument gegen Kausalität, sofern gar keine kohärenten Ergebnisse vorlägen. Sicherlich führen widersprüchliche Ergebnisse aus anderen Fachdisziplinen dazu, eine Zusammenhangshypothese kritisch zu betrachten oder anzufechten; allerdings besteht stets die Gefahr von Fehlinterpretationen des scheinbar mit den eigenen Forschungsergebnissen in Konflikt stehenden Materials.

8. **„Experimentelle Evidenz“**: Hiermit ist nicht die Evidenz aus tierexperimentellen Studien gemeint, sondern epidemiologische Beobachtungen z.B. im Rahmen von Interventionsstudien (vgl. Kap. 3.3.5).

Strikt logisch ist damit aber diese experimentelle Evidenz kein Kriterium für eine mögliche Kausalität, sondern ein Überprüfungskriterium für eine hypothetische Kausalbeziehung.

9. **Analogie**: Es sind „ähnliche“ Wirkzusammenhänge (bei ähnlichen Faktoren und/oder ähnlichen Erkrankungsformen) bekannt bzw. werden diskutiert.

Hier spiegelt sich mehr die Vorstellungskraft der Wissenschaftler wider, Analogien aufzuzeichnen; das Fehlen derartiger Analogien wäre mithin eher ein Mangel an Phantasie oder Erfahrung, keinesfalls aber die Falsifizierung der Hypothese.

Die Aussagekraft speziell der epidemiologischen Studien hängt vom Studientyp wie auch von den gewählten statistischen Verfahren ab. Dabei legt die Wissenschaftsdisziplin Statistik stets Wert auf die Feststellung, dass die statistischen Verfahren bei der Auswertung von beobachteten Werten allein Assoziationen zwischen den Variablen bzw. Ereignissen nachweisen können, nicht jedoch einen Kausalitätsbeweis erbringen können.

### 3.3 Aussagekraft der Epidemiologischen Studientypen

Keine epidemiologische Studie allein kann *Kausalität* beweisen; gerade die ersten der beiden folgenden Studientypen, ökologische Studie bzw. Querschnittstudie, erlauben es nur, bezogen auf Kollektive oder Individuen, *Assoziationen* zwischen möglichen Risikofaktoren und Krankheiten darzustellen. Wenngleich die folgenden fünf Studientypen derartig angeordnet sind, dass man bei einer nachgewiesenen Assoziation von immer belastbareren Hinweisen in Richtung Kausalität ausgehen kann, so erfordert jeder Studientyp zusätzliche, insbesondere auch nicht-epidemiologische Forschungsergebnisse, bevor man von einer Kausalität sprechen kann.

Neben den reinen Studientypen können mit einem mehrstufigen Vorgehen auch verschiedene Studientypen gekoppelt werden, etwa indem man an eine Querschnittstudie eine Fall-Kontroll-Studie anhängt.

#### 3.3.1 Ökologische Studien

Hierbei werden Populationen (nicht Individuen) als Untersuchungseinheit betrachtet, um beispielsweise einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer Erkrankung und der durchschnittlichen Exposition der (i.d.R. regional definierten) Population herzustellen. Die gefundenen Beziehungen sind aber nicht unbedingt für die einzelnen Individuen der betrachteten Population gültig. Der Fehler des Übertragens von populationsbezogenen Aussagen auf Individuen wird auch als „ökologischer Trugschluss“ bezeichnet.

Allerdings sind ökologische Studien mit Abstand am kostengünstigsten, da i.d.R. kein Erhebungsaufwand anfällt. Grundlegend ist hier aber auch, dass die Exposition nennenswert zwischen den Regionen variiert.

Da die gefundenen Beziehungen auf Populationsebene durch einen Reihe von Möglichkeiten zustande kommen können, ist dieser Studientyp nur gering belastbar. Ihm wird lediglich ein geringer wissenschaftlicher Wert zugewiesen, so dass er an sich nur als Beleg eines Anfangsverdacht, der eine intensivere epidemiologische Betrachtung erfordert, herangezogen wird.

Als Beispiel für eine ökologische Studie zum Zusammenhang zwischen DDT bzw. Chlorphenol und Multiplem Myelom lassen sich Cocco, 2000, bzw. Schreinemachers, 2000, anführen.

### **Spezialfall: Clusteranalyse**

Eine Clusterstudie basiert auf einer nicht-geplanten Beobachtung einer scheinbar erhöhten Anzahl von Fällen einer bestimmten Erkrankungsart (z.B. Krebs) in einem kleinräumigen Gebiet; - an einem bestimmten Ort zu einer bestimmten Zeit. Das Auftreten von Clustern ist allerdings bei einer spezifischen, seltenen Krankheit ein erwartetes Phänomen: Aufgrund der zufälligen Variation und der kleinen Anzahl ist – berücksichtigt man die Vielzahl der möglichen regionalen Bezüge – ein zufälliges Zusammentreffen von einigen Fällen in *irgendeiner* Region sicher, selbst wenn sie für jede einzelne *vorab* („*a priori*“) *definierte* kleinräumige Region höchst unwahrscheinlich wäre. Es gibt keine statistische oder andere Methode zu entscheiden, ob ein Cluster zufällig bedingt ist oder nicht, da eine Clusteruntersuchung i.d.R. im nachhinein aufgrund einer Besorgnis in der Bevölkerung über eine scheinbare Erhöhung seltener Krankheitsfälle durchgeführt wird. Untersuchungen zu Clustern sind häufig nicht zielführend und werden eher als öffentliche Reaktion auf eine gesellschaftliche Besorgnis eingesetzt. Im Einzelfall können sich jedoch neue Forschungsthesen zu einem bislang unbekanntem möglichen Zusammenhang als Ergebnis einer Clusteranalyse ergeben [vgl. Schümann, 2009].

Bei einer Clusteranalyse wird zunächst mit einem ökologischen Ansatz, d.h. ohne unmittelbare Erhebung bei der Bevölkerung, untersucht, ob es sich tatsächlich um eine signifikante Häufung von Fällen handelt, d.h. um eine Häufung, deren zufälliges Zustandekommen *fast sicher* ausgeschlossen werden kann. Eine „signifikante“ Häufung von Krankheitsfällen kann allerdings trotzdem noch im Rahmen von Zufallsschwankungen auftreten, da auch hier mit üblichen Irrtumswahrscheinlichkeiten gearbeitet wird.

Wissenschaftlich werden die aus Clusteranalysen gewonnenen Erkenntnisse als gering eingeschätzt. Vorbehalte gegen Cluster-Studien beziehen sich unter anderem darauf, dass einzelne Cluster aufgrund der geringen Fallzahlen meistens zu klein für epidemiologische Untersuchungen sind oder auch dass die vermuteten Belastungen oft im Bereich niedriger Konzentrationen liegen und es nicht abgeschätzt werden kann, ob die räumliche Verteilung der Belastung der individuellen Exposition entspricht. Hinzu kommen bekannte Probleme des ökologischen Ansatzes.

Für eine a-priori definierte Clusterstudie, d.h. für eine nicht durch eine beobachtete, sondern aufgrund einer gegebenen Exposition vermutete erhöhte Erkrankungsrate durchgeführte kleinräumige Untersuchung, gelten viele der Einschränkungen nicht. Hier sind die Übergänge zur ökologischen Studienform, evtl. auch zur Querschnittstudie, die sich aber auf größere Populationen beziehen, fließend.

Beispiele für Clusteruntersuchungen im Zusammenhang mit dem Multiplen Myelom finden sich bei Schwartz, 1997.

### 3.3.2 Querschnittstudie

Hierbei werden in einer Population zu einem Zeitpunkt die Häufigkeit von Erkrankungen („Prävalenz“) sowie das gleichzeitige Vorkommen von Risikofaktoren bzw. Expositionsparameter erfasst, so dass – im Gegensatz zur im folgenden Unterkapitel behandelten Fall-Kontroll-Studie – allgemeingültige Aussagen über die Assoziation zwischen den Erkrankungen und der Exposition, auch als relative Risiken ausgedrückt, möglich sind. Als *relatives Risiko* wird der Faktor bezeichnet, um den sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter der Exposition erhöht (bzw. verringert).

Die Studiendauer ist relativ kurz, wodurch eine zeitliche Reihenfolge „Exposition vor Erkrankung“ nicht beobachtet werden kann. Gerade bei kleineren Populationen müssen mögliche Selektionseffekte (z.B. Vermeidungsverhalten von besonders sensiblen Personen gegenüber Gefahrstoffen oder das Fortziehen aus der Region besonders Betroffener) bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zur ökologischen Studie werden mögliche Risiko- und Einflussfaktoren bei den Einzelpersonen direkt erfasst (Befragung oder Messung), so dass die Analysen zum Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und der Exposition für andere Faktoren kontrolliert werden können.

Bei seltenen Erkrankungen spielen Querschnittstudien praktisch keine Rolle.

### 3.3.3 Fall-Kontroll-Studie

Bei diesem Studientyp wird eine Gruppe bereits identifizierter erkrankter Personen im Vergleich zu einer *geeigneten* nicht-erkrankten Kontrollgruppe nachträglich („retrospektiv“) auf das Vorhandensein der interessierenden Exposition untersucht. Von der relativen Häufigkeit der Exposition bei Erkrankten bzw. Nicht-Erkrankten kann auf das sogenannte Odds-Ratio als Schätzer des relativen Risikos für die Erkrankung unter der Exposition geschlossen werden.

Zu den jeweiligen Fällen werden dabei i.d.R. individuell eine oder mehrere – nicht bzgl. der Zieldiagnose erkrankte - Kontrollen gebildet. Fälle und Kontrollen werden nach verschiedenen Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Wohnregion einander zugewiesen bzw. „gematcht“. Die Anzahl der Kontrollen pro Fall wird im Matching-Verhältnis „1 : n“ wiedergegeben. Je mehr Kontrollen pro Fall, desto höher ist die statistische Power.

Gerade in der Krebsepidemiologie wird dieser Studientyp wegen der Seltenheit spezifischer Krebserkrankungsformen sehr häufig eingesetzt, zumal die Studien dank der retrospektiven Betrachtung im Vergleich zu den doch langen Latenzzeiten der Erkrankungen relativ schnell Ergebnisse liefern. Neben bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studien, bei denen zu den Fällen etwa mit Hilfe von Meldeamtsdaten bevölkerungsbezogene Kontrollen zugewiesen werden („matching“), werden auch Fall-Kontroll-Studien innerhalb der Population von Krankenhauspatienten durchgeführt. Dabei werden die Kontrollen aus Patienten gebildet, deren Erkrankung nicht mit den diskutierten möglichen Risikofaktoren in Verbindung stehen. Derartige krankenhausbezogene Fall-Kontroll-Studien sind weniger aufwändig als bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studien, wobei aber viel Wert auf die Auswahl geeigneter Patientenkontrollkollektive zu legen ist.

Ein gravierender Nachteil von Fall-Kontroll-Studien liegt allgemein in den durch verschiedene Einflüsse häufig (zu) ungenauen Angaben zu den erfragten potentiellen Expositionsfaktoren in der Vergangenheit. Gerade bei den Fällen tritt zudem ein „recall bias“ auf; diese Verzerrungsquelle besagt, dass Fälle sich eher an mögliche Risikofaktoren erinnern können, während den Kontrollen evtl. nicht mehr bewusst ist, jemals derartigen potentiellen Risikofaktoren ausgesetzt gewesen zu sein.

I.d.R. werden bei einer Fall-Kontroll-Studie diverse potentielle Expositions-faktoren erfragt; hierbei kann es zu Problemen bei multiplen Vergleichen kommen, sofern nicht die Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit der Studie kontrolliert wird.

Beispiele für derartige Fall-Kontroll-Studien für Multiple Myelome oder allgemeine hämatologische Krebserkrankungen finden sich z.B. in Eriksson, 1992, oder Domingo-Domenéch, 2005.

### **3.3.4 Kohortenstudie**

Während bei der Fall-Kontroll-Studie die Blickrichtung von der Erkrankung auf die Exposition geht, ist diese bei der Kohortenstudie immer von der Exposition auf die Erkrankung.

Bei einer Kohortenstudie wird eine Population, die sich hinsichtlich des Expositionsstatus ihrer Mitglieder unterscheidet, über einen hinreichend langen Zeitraum beobachtet, um so beispielsweise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krankheit in Abhängigkeit des Expositionsstatus feststellen zu können. Hierbei kann die *Inzidenz*, d.h. die Häufigkeit von Neuerkrankungen, oder auch die *Mortalität* (Sterblichkeit) an einer bestimmten Krankheit für Untergruppen der Population, beispielsweise für „stark Exponierte“, geschätzt werden. Kohortenstudien sind i.d.R. *prospektiv* ausgerichtet.

Von den Aussagemöglichkeiten her ist dieser Studientyp, bei dem parallel Expositionsstatus und Erkrankungswahrscheinlichkeit betrachtet werden, am vielseitigsten, sofern die Beobachtungszeiträume hinreichend groß genug gewählt sind, um überhaupt Effekte aufzeigen zu können. Insofern sind die „Personenjahre“ – als Summe der Produkte zwischen den Gruppenstärken der jeweiligen Studienteilnehmern und der Nachbeobachtungszeit („follow-up“) entscheidender als der reine Umfang der Kohorte.

Einen Spezialfall stellt die *retrospektive* Kohortenstudie dar, bei der zum Beobachtungszeitpunkt der zurückliegende (retrospektive) Verlauf der Expositionsentwicklung und idealerweise der Zielerkrankungen für die in die Studie eingeschlossenen Personen vorliegen. Diese ungleich günstigere Variante ist nicht so flexibel im Studiendesign, weil neue Expositionsparameter, Störgrößen oder Zielerkrankungen in die Beobachtungsphase nicht ohne weiteres eingebaut werden können. Dieser Studientyp erfordert geeignete Expositions- sowie Registerdaten.

Bei arbeitsplatzbezogenen Kohortenstudie wird häufig die Exposition am Arbeitsplatz aus den Berufsbezeichnungen abgeleitet; hierbei werden oft sogenannte „Job-Exposure“-Matrizen angewendet, in denen jedem Beruf bzw. jeder Tätigkeit eine typische Expositions-konzentration (pro Beschäftigungszeiteinheit) zugeordnet ist.

Bei prospektiven Kohorten, die sich auf Krebserkrankungen beziehen, wird i.d.R. ein Abgleich mit (Krebs-)Registerdaten oder Todesbescheinigungen zu festen Stichtagen durchgeführt. Dabei bleibt die zu Beginn der Kohorteneingrenzung ermittelte berufliche Exposition quasi fix und es wird allein das Krankheitsgeschehen beobachtet. Eine Wiederholung der Analyse nach einem längeren „Follow-Up“ – d.h. unter inzwischen zusätzlich aufgetretenen inzidenten oder verstorbenen Fällen der Ursprungskohorte – stellt gewissermaßen ein „update“ der Analysen dar.

Beispiele für derartig angelegte prospektive Berufskohorten sind bspw. die Pliofilm-Kohorte [Wong, 1995] oder die Monsanto-Kohorte [Collins, 2003].

Es gibt auch die Möglichkeit im Rahmen einer so genannten „eingebetteten Fall-Kontroll-Studie“ den Fall-Kontroll-Ansatz mit dem Kohortenansatz zu verknüpfen: Die im Laufe der Kohortenbetrachtung ermittelten Fälle werden mit nicht-erkrankten Kontrollen aus der

Kohorte gematcht, um so eine Fall-Kontroll-Studie, die auf der Ursprungsexpositionsermittlung beruht und damit keinem „recall bias“ unterliegt, durchzuführen. Derartige eingebettete Fall-Kontroll-Studien haben im Vergleich zu klassischen Fall-Kontroll-Studien i.d.R. deutlich weniger Fälle.

Beispiele für eingebettete Fall-Kontroll-Studien finden sich bei Wong, 1999, oder Schnatter, 1993.

### **3.3.5 Interventionsstudie**

Ausgangspunkt einer Interventionsstudie ist eine (prospektive) Kohortenstudie, wobei sich bei einer Teilpopulation der Expositionsstatus durch eine Intervention von außen im Beobachtungszeitraum geändert hat, so dass man den Effekt dieser Intervention an der Entwicklung der Zielerkrankungen beobachten kann. Dieser Studientyp kommt einer experimentellen Studie (Kontrolle und Steuerung der entscheidenden Expositionsparameter) am nächsten.

Aufgrund der langen Latenzdauer zwischen einer krebsauslösenden Exposition und der Erstdiagnostizierbarkeit einer Krebserkrankung sind derartige Studien in der Krebs Epidemiologie kaum praktikabel. Am nächsten kommen hier Evaluationsstudien zu Screeningmaßnahmen, die aber nicht die Häufigkeit eines individuellen Effektes bewerten können (wie bei Interventionsstudien zu Herz-Kreislaufkrankungen), sondern nur quasi ökologisch einen bevölkerungsbezogenen Effekt anhand vorher festgelegten Kriterien. Ein Beispiel hierfür ist die beabsichtigte Evaluation des eingeführten Mammakarzinomscreenings, bei der die Gesamtmortalität als Effektmaß herangezogen wird.

Ein Studie zu Unfall- oder auch Kriegsfolgen kann als (ungeplante) Interventionsstudie angesehen werden.

## **3.4 Ergänzende Bewertungskriterien einzelner Publikationen**

Die Aufgabe der Bewertung der Gesamtheit aller veröffentlichten Fachartikel zu einem möglichen Zusammenhang eines diskutierten Risikofaktors und Multiplen Myelomen führt zwangsläufig zur Frage, wie stark die Aussagen der einzelnen Publikationen gewichtet werden sollen, um so zu einer Gesamtaussage zur möglichen Evidenz des Zusammenhanges zu gelangen. Ein orientierendes Auszählen – wie viele Artikel bzw. dahinter stehende Studien konnten einen Effekt nachweisen, wie viele nicht – ist gerade bei heterogenen Aussagen nicht ausreichend; tatsächlich kann eine einzelne wohlgeplante und ausgewertete Studie mehr Evidenz aufweisen als etwa die Gesamtheit einer ganzen Reihe von Mortalitätsanalysen diverser historischer Kohorten von Berufsgruppen bzw. Werksangehörigen.

Dabei sind folgende Aspekte bei einer Gesamtbewertung von heterogenen Publikationsergebnissen zu berücksichtigen:

### **3.4.1 Umfang der Studien**

Eine Studie auf Basis einer großen Fallzahl ist allein aus statistischen Gründen belastbarer, da die Power der Studie steigt. Die für eine spezifizierte Alternativhypothese, i.e. eines ungleichen Risikos, festgelegte (statistische) Power gibt dabei an, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Test [zum festgelegten Signifikanzniveau  $\alpha$ ] auf Gleichheit des Risikos zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen zur Ablehnung führt.

Bei Kohortenbetrachtungen bilden Personenanzahl und Nachbeobachtungsdauer häufig gemeinsam – zusammengefasst als beobachtete „Personenjahre“ - den Studienumfang ab,

wobei die einzelnen Kohortenmitglieder mit ihrer individuellen Dauer zwischen mutmaßlichem Expositionsbeginn und Krankheitsereignis eingehen [vgl. Kap. 3.3.4]. Darüber ist die Dauer der Beobachtung für die Güte einer Kohortenstudie aus einem zweiten Grund mitentscheidend: Es stellt sich die Frage, ob vor dem Hintergrund von Latenzzeiten bis zum Ausbrechen der Krankheit überhaupt der beobachtete Zeitraum zwischen Exposition und Krankheitsindikator (Neuerkrankung; Todeseintritt) ausreicht? Insofern sind auch die „Personenjahre“ für sich allein genommen kein hinreichendes Qualitätskriterium.

### **3.4.2 Qualität der Expositionserfassung**

Die Abschätzung der Exposition gegenüber einem oder mehreren Stoffen kann in qualitativ und quantitativ unterschiedlicher Form erfolgen:

- Es liegen keine individuellen Expositionsdaten vor, sondern es werden allein Angaben zu regionalen Werten ersatzweise heran gezogen [→ ökologischer Ansatz; vgl. Kap. 3.3.1].
- Die Personen sind zu einer mutmaßlichen Exposition befragt worden.
- In der Arbeitsmedizin erfolgt eine Expositionsklassifikation häufig aufgrund der mit verschiedenen beruflichen Tätigkeiten verbundenen durchschnittlichen Expositionshöhen („Job Exposure Matrix“, kurz JEM) oder der Beruf selbst wird ersatzweise als Expositions-kategorie heran gezogen [vgl. Kap. 3.3.4].
- In der Umwelt kann eine individuelle Exposition aufgrund von Ausbreitungsrechnungen – ausgehend von der Emission aus einer oder mehrerer Quellen – erfolgen.
- Direkte Messungen (Einfach-/Mehrfachmessungen) liegen vor, bspw. mittels Dosimeter [vgl. Kap. 5.4.1.2]

Neben der Form der Expositionserfassung ist auch ihre Kategorisierung relevant, die von einer einfachen (qualitativen) Dichotomisierung (Exposition „ja / nein“) bis zu einer stetigen Quantifizierung der Expositions-konzentration reichen kann.

### **3.4.3 Kontrolle von systematischen Verzerrungen**

Neben den Zufallsschwankungen und einer unzureichenden Expositionserfassung sind mögliche (weitere) systematische Verzerrungen zu diskutieren.

Gerade in der Arbeitsmedizin ist der sogenannte „healthy worker effect“ u.U. relevant: In einem Beschäftigungsverhältnis stehende Arbeiter sind im Durchschnitt gesünder als der Bevölkerungsdurchschnitt, der eben auch bspw. kranke und behinderte Personen mitberücksichtigt. Insofern sind Erkrankungen, die nicht mit der Arbeit selbst in Verbindung stehen, in einer Kohorte von Beschäftigten relativ seltener als in einer Allgemeinbevölkerung.

Vergleicht man spezifische Krebsinzidenz oder –mortalität einer arbeitsepidemiologischen Kohorte mit Referenzzahlen aus einem bevölkerungsbezogenen Krebsregister, so kann allein dieser Effekt einen tatsächlichen geringen expositionsbedingten adversen Effekt überdecken.

Daher bietet es sich an, auch bei Kohortenbetrachtungen in arbeitsepidemiologischen Studien eine Kontrollpopulation aus anderen Beschäftigten zu bilden, um dann für die eigentliche Kohorte sowie die Kontrollgruppe einen Registerabgleich durchzuführen [vgl. z.B. Kirkeleit, 2008]. Die gesundheitsbezogenen Angaben zu „den Exponierten“ und zu den Kontrollen sollten aus derselben Quelle stammen.

### **3.4.4 Spezifität der Studien**

Epidemiologische Studien sind allein aus Kostengründen i.d.R. nicht nur auf eine Zielerkrankung und/oder auf einen Risikofaktor ausgerichtet:

Bei Fall-Kontroll-Studien wird zwar die Falldefinition genau vorgegeben, doch werden konkurrierende potentielle Risiken erfragt oder erhoben.

Bei Mortalitätsanalysen einer Kohorte werden diverse Sterbeursachen in Verbindung mit Berufscharakteristika bzw. mit einer damit in Verbindung stehenden Exposition gegenüber potentiellen Risikofaktoren gebracht. Ein Zusammenhang, der auf Basis einer explorativen Analyse diverser Todesursachen abgeleitet worden ist, hat bestenfalls den wissenschaftlichen Wert einer hypothesengenerierenden (explorativen) Datenanalyse.

Daneben werden aber auch von der Genese und Ätiologie her unterschiedliche Erkrankungsformen zu einer allgemeineren Kategorie zusammengefasst; insbesondere wurden verschiedene hämatologische Krebserkrankungsformen nicht nur parallel ausgewertet, sondern zuweilen auch als eine einzelne Zieldiagnose gemeinsam betrachtet [vgl. Wong, 1995; Bergsadel, 1999]. Die Ergebnisse derartige Analysen können nicht als spezifisch gemäß des dritten Hill-Kriteriums angesehen werden.

Somit muss in Studien an sich zwischen der Irrtumswahrscheinlichkeit für eine einzelne Zusammenhangsanalyse (zwischen spezifischer Erkrankung und spezifischer Exposition) sowie der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit der Studie unterschieden werden. Mithin wird man auch bei Fachpublikationen mit der Problematik von „multiplen Vergleichen“ konfrontiert, die dadurch verschärft wird, dass man einer Publikation oft nicht das Ausmaß der parallel – aus dem gleichen Datensatz - getesteten Hypothesen und der damit einhergehenden Anzahl von allein aus Zufallsgründen bedingten scheinbar statistisch auffälligen Zusammenhängen ablesen kann.

Ein als signifikant ausgewiesener Zusammenhang bei einem Einzelvergleich, der allerdings im Rahmen einer auf multiplen Vergleichen basierenden Auswertungsstrategie erzielt wurde, kann aus statistischen Gesichtspunkten an sich nur dann als relevant für die Evidenzbeurteilung eines Zusammenhanges herangezogen werden, wenn dieser auch unter Kontrolle der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit ( - abgeleitet aus dem Auswertepfad der zu Grunde liegenden Studie - ) als statistisch signifikant anzusehen wäre; dies impliziert, dass eine deutlich geringere Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art für den jeweiligen Einzelvergleich anzusetzen ist. Andernfalls sind die Ergebnisse derartiger multipler Vergleiche - oder umso mehr von rein explorativen Auswertestrategien ohne vorab eingeschränkte Hypothesenmenge - als hypothesengenerierend zu verstehen: die ermittelten Zusammenhänge wären in spezifischeren Studien als Nullhypothese, die a priori formuliert wurde, aufzugreifen und zu testen. Fehlt es an derartigen Studien bzw. konnten die Ergebnisse nicht reproduziert bzw. bestätigt werden, wäre zunächst von einem Zufallsbefund auszugehen, dem ähnlich wie bei reinen Fallberichten („case reports“) kein nennenswerter Beitrag zur abschließenden Evidenzbeurteilung zukommt.

### **3.4.5 Sekundärpublikationen**

In den letzten Jahren sind auch in der Epidemiologie verstärkt Reviews oder Meta-Analysen veröffentlicht worden, die unterschiedliche Ergebnisse von Originalarbeiten zu einem Thema komprimiert aufbereiten und damit einen schnelleren Zugang zu der möglichen Evidenz eines diskutierten Zusammenhanges zwischen einer Exposition und einer Erkrankung erlauben (vgl. Blettner, 1999).

Meta-Studien basieren auf den veröffentlichten Daten von mehreren Originalpublikationen, die in einer quantitativen Meta-Analyse gemeinsam neu ausgewertet werden. Damit wird quasi die zu Grunde liegende Fallzahl sowie die damit einhergehende statistische Power erhöht. Allerdings erfolgt keine „Meta-Analyse“ auf Basis der gepoolten Individualdaten der einzelnen Studien. Den einzelnen in eine Meta-Studie eingehenden Studien liegen dabei i.d.R. unterschiedliche Kriterien etwa bei der Expositionsquantifizierung zu Grunde, so dass sie – bei gleicher Gesamtfallzahl - nicht die gleiche Aussagekraft haben kann wie etwa eine einheitlich geplante Multicenter-Studie. Ein grundlegendes Problem bei diesen „Meta“-Publikationen ist auch, dass sie sich nur auf veröffentlichte Ergebnisse stützen können, die wiederum grundsätzlich der Gefahr eines sogenannten „publication bias“ unterliegen. D.h., nur auffällige Ergebnisse werden eingehend beschrieben, während unauffällige Assoziationen nicht beschrieben bzw. nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.

Reviews fassen demgegenüber die Ergebnisse von vorherigen Originalpublikationen qualitativ bewertend zusammen und erleichtern damit vom Ansatz her, sich ein Gesamtbild von der Evidenz eines Zusammenhanges zu verschaffen. Sobald man sich auf diese Publikationsformen bezieht, sollten die diesen Studien zu Grunde liegenden Originalarbeiten nicht zusätzlich mit eigenem Gewicht in ein Gesamturteil eingehen.

Ebenso sollten Kohortenstudien, für die eine ergänzte bzw. fortgeschriebene Version mit verlängerter Beobachtungsdauer oder optimierter Auswerteverfahren nur mit der neuesten Veröffentlichung eingehen, sofern die Beobachtungsperioden nicht disjunkt betrachtet wurden.

## **4 Vorgehen bei der vorliegenden Literaturübersicht**

Bereits auf der Informationsveranstaltung am 18.03.08 in Cloppenburg wurden in Form einer groben Übersicht „bekannte“ Risikofaktorbereiche für Plasmozytome dargestellt. Diese Informationen stammen aus der für ein Laienpublikum konzipierten Schriftenreihe „Blaue Ratgeber“ der Deutschen Krebshilfe. Die entsprechende Broschüre „Plasmozytom / Multiples Myelom“ erschien 2007 und liefert einen ersten Einstieg in die bekannten oder vermuteten Risiken.

Die folgende Darstellung dieser Einstufung als Abbildung 4.1 erfolgt daher nicht aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten heraus, sondern weil sie im Rahmen der Risikokommunikation bereits als Quelle genannt worden ist und darüber hinaus eine Art der synoptischen Übersicht mit den jüngeren wissenschaftlichen Reviews erlaubt. Durch eine Gegenüberstellung können Dissensen in der Beurteilung der Evidenz von Risiken aufgedeckt werden, denen anhand von Originalpublikationen näher nachgegangen werden könnte.

Zu möglichen Risiken und Einflussfaktoren des Multiplen Myeloms sind in jüngster Zeit zwei wissenschaftliche Reviews erschienen – von de Roos und von Alexander, erschienen in 2006 bzw. 2007 - auf denen sich diese Arbeit gerade für die unstrittigen Bereiche maßgeblich stützen kann. Der Review von Alexander zielt dabei speziell auf die epidemiologische Literatur ab und ist in diesem Bereich umfangreicher als der von de Roos anzusehen, der stärker auf die medizinischen Aspekte des Multiplen Myeloms (Diagnose, Therapie, Ätiologie) eingeht.

## Diagnosenspezifische Risikofaktoren

Übersicht erstellt aus den Angaben aus der Reihe der blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe

Früherkennung	Rauchen	erbl. Veranlagung/ familiäres Risiko	Ernäh- rung / Über- gewicht	Alko- hol	gynäko- log. Anam- nese	Schadstoffe (beruflich, selten Umwelt)	Viren	Sonstiges
Bauchspeichel- drüsenkrebs	+	+	(+)	+				Zuckerkrankheit, chron. Pancreatitis
Brustkrebs		+	+	+	+			Hormonersatz- therapie
Eierstockkrebs		+			+			
Lungenkrebs	+	+				+ <sup>[1]</sup>		
Gebärmutterkrebs	+	+	+		+		+	Strahlenbelastung im Bauch- / Beckenraum
Darmkrebs		+	+	+				chron. Entzündun- gen im Dickdarm
Plasmozytom	-	+	+			+ <sup>[2]</sup>	(+)	Strahlenbelastung

[1] Lungenkrebs: radioaktive Gase, Arsen, Asbest, Kadmium, Chrom, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

[2] Plasmozytom: Pestizide, Dioxine, Asbest, Dieselruß, organische Lösungsmittel, Farben, Lacke, Haarfärbemittel

Abbildung 4.1: Übersichtsfolie zur Informationsveranstaltung Cloppenburg am 18.03.08 zu diagnosenspezifischen Risikofaktoren und der Möglichkeit von Früherkennung

Neben epidemiologischen Studien, die Krankheitsgeschehen beim Menschen beobachten, sind zur Bewertung, ob bspw. ein spezifischer Stoff bzw. eine Chemikalie in ursächlichem Zusammenhang zu einer Krebserkrankungsform steht, weiterhin tierexperimentelle Studien relevant [vgl. Kap 3.2].

Zwei Suchstrategien wurden der Literaturrecherche zu tierexperimentellen Untersuchungen zugrunde gelegt:

1. Die Überprüfung von speziellen Datenbanken wie der NTP-Databse zu Informationen über das MM („multiple myeloma“, „plasmacytoma“ und „plasma cell leukemia“ als Keywords) sowie entsprechende Recherchen in „PubMed“, „Google“ bzw. „Google Scholar“ und
2. die Überprüfung von Einzelstoffmonographien (ATSDR, EHC, IRIS)<sup>3</sup> unter dem speziellen Aspekt quantitativer Krebsrisikoschätzungen und ihrer Grundlagen. Hierbei wurden Informationen zur Kanzerogenität insbesondere zu denjenigen Einzelstoffen zusammengestellt, die Gegenstand der epidemiologischen Untersuchungen waren.

Der folgende Ergebnishauptteil B dieser Übersichtsarbeit ist entsprechend zweigeteilt: Zunächst wird in Kapitel 5 die epidemiologische Relevanz von verschiedenen

<sup>3</sup> ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry); 2009: [Hhttp://www.atsdr.cdc.gov/](http://www.atsdr.cdc.gov/)  
EHC (Environmental Health Criteria); 2009:  
[Hhttp://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc\\_numerical/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/index.html)  
IRIS (Integrated Risk Information System); 2009: [Hhttp://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm](http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm)

Risikofaktorbereichen – berufliche Expositionen, Mischexpositionen wie auch spezifische Expositionen gegenüber Einzelstoffen – behandelt. Die Gliederung dieses Kapitels ist an die von Alexander, 2007, angelehnt.

Die zusammengefassten Ergebnisse der drei Reviews (Deutsche Krebshilfe („blaue Ratgeber“), 2007; Alexander, 2007; de Roos, 2006) wurden – gerade in den Bereichen, in denen die Evidenzbeurteilung dieser Reviews voneinander abwichen - ergänzt durch die Ergebnisse von:

- jüngeren Publikationen, die erst nach den Reviews veröffentlicht worden sind und deren Ergebnisse daher keinen Eingang in die Reviews finden konnten,
- vor 2006 bzw. 2007 veröffentlichte Arbeiten, deren Ergebnisse nicht oder nur unzureichend berücksichtigt wurden,
- zentralen für die Evidenzbeurteilung relevanten Originalarbeiten, um die Angaben aus den Reviews zu überprüfen und auch zu ergänzen.

Aufgrund des Ausgangspunktes der Literaturarbeit wurde allein der Bereich der „Arbeits- und Umweltfaktoren“ der kritischen Literaturbeurteilung unterzogen.

Der zweite Ergebnisteil, Kapitel 6, greift demgegenüber gezielt die im Kapitel 5.4 behandelten oder diskutierten Einzelstoffe und andere Risikofaktoren auf und beschreibt Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien sowie die Grundlagen nationaler wie internationaler Einstufungen zur Kanzerogenität der behandelten Einzelstoffe bzw. Stoffgruppen. Einstufungen zu den krebserzeugenden Eigenschaften eines Stoffes oder eines Stoffgemisches im Sinne der Bewertung der Stoffgefährlichkeit („Hazard“) beruhen stets auf Beobachtungen am Menschen und zur Kanzerogenität im Versuchstier. Insofern löst sich dieses Kapitel mit seinem weit überwiegend einzelstoffbezogenen Ansatz von den am Arbeitsplatz bzw. in der Umwelt häufig vorliegenden Mischexpositionen. Dieses einzelstoffbezogene Vorgehen ermöglicht damit vor allem auch die Beurteilung der Bedeutung anderer Tumorarten für die Kanzerogenität einer diskreten Substanz über das Multiple Myelom hinaus.

## B Ergebnisse

### 5 Epidemiologische Evidenz verschiedener Risiken auf die Entstehung von Multiplen Myelomen

Für die Karzinogenese des Multiplen Myeloms ist wie bei den meisten Krebserkrankungen von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen. Dabei spielen die individuelle Veranlagung, also die genetische Ausstattung eines Organismus, wie auch verschiedene von außen einwirkende Faktoren eine Rolle. Risiken können sowohl mit der eigenen unveränderlichen Disposition zusammenhängen als auch mit Faktoren, die von außen einwirken („Exposition“). Diese können dahingehend unterschieden werden, ob die Exposition gegenüber einem Risiko von dem Individuum mehr oder minder frei gewählt ist, wie z.B. Lebensstilfaktoren (Rauchen, Ernährung, körperliche Aktivität), oder ob sie anderweitig verursacht werden, wie z.B. durch infektiöse Agentien oder auch umwelttoxikologische Noxen.

In einer Übersicht ordnet Alexander, 2007, verschiedenen untersuchten Risiken vier Evidenzstufen zu: „anerkannte Risikofaktoren“, „mögliche Risikofaktoren“, „epidemiologische Daten inkonsistent“ sowie „vermutlich keine Risikofaktoren“ [vgl. nachfolgende Tabelle 5.2].

#### 5.1 Disposition und familiäre Risiken

Zu den bekannten, unveränderlichen Risiken für die Entstehung eines Multiplen Myeloms gehören das Alter, das Geschlecht, die Ethnizität sowie eine Familienanamnese mit Multiplem Myelom und anderen hämatologischen Erkrankungen.

Es ist gut belegt, dass die Inzidenz Multipler Myelome mit zunehmendem Lebensalter ansteigt und somit die Inzidenzrate bei alten Personen erhöht ist.

Ebenso ist gesichert, dass Männer eher als Frauen an einem Multiplen Myelom erkranken (vgl. Alexander, 2007).

Nach einer Online-Abfrage beim EKN<sup>4</sup> („Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen“) zeigen sich diese bekannten Effekte auch in Niedersachsen:

**Tabelle 5.1: Inzidenzrate Multiples Myelom (ICD10: C90.0) pro 100.000; Diagnosejahrgänge 2003 bis 2004 (EKN).**

Alter	Männer	Frauen
Bis 39 Jahre	0,10	0,05
40 – 59 Jahre	3,19	2,53
60 – 79 Jahre	18,44	12,08
80 Jahre und älter	18,73	12,16
insgesamt	5,03	4,08

Weiterhin ist gesichert, dass die Ethnizität einen deutlichen Einfluss auf die Inzidenz hat. Angehörige einer Ethnizität mit schwarzer Hautfarbe haben ein höheres Risiko für eine

<sup>4</sup> Zugriff unter: [www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/wp-db/index.php](http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/wp-db/index.php)

Erkrankung an Multiplem Myelom (Kyle 2007a). Diese ethnischen Unterschiede spielen für Niedersachsen eine untergeordnete Rolle.

Gut belegt ist, dass Fälle von Multiplen Myelomen innerhalb einzelner Familien gehäuft auftreten können (Lynch 2001). Das Risiko zu erkranken ist erhöht, sofern bereits bei einem Familienmitglied ein Multiples Myelom diagnostiziert wurde. Dieses „clustering“ kann sowohl mit familiären genetischen Faktoren als auch mit Gemeinsamkeiten bei Expositionen gegenüber (noch nicht identifizierten) Umweltrisiken erklärt werden (de Roos, 2006). Darüber hinaus finden sich Hinweise, dass Personen mit einer Familienanamnese mit hämatologischen Krebserkrankungen ein erhöhtes Risiko haben, an einem Multiplem Myelom zu erkranken (Alexander, 2007).

Ob auch alle anderen Krebserkrankungsfälle (jeglicher Krebsentität) eines erstgradigen Verwandten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms einhergeht, ist zweifelhaft. Einzelne Studien (Domingo-Doménech, 2005, McDuffie, 2009) scheinen darauf hinzudeuten. Allerdings handelt es sich überwiegend um Selbstauskünfte, die nicht validiert wurden. In einer Vergleichsstudie fanden sich erhebliche Diskrepanzen zwischen den Angaben, die von Betroffenen gemacht wurden und durch Krebsregisterdaten validierte Angaben. Es sind daher „over reporting“ bzw. Recall-Bias zu berücksichtigen: Fälle an Multiplem Myelom erinnern sich oftmals genauer an Krebserkrankungen in der Familie als nicht-betroffene Kontrollpersonen (Chang, 2006).

In einer großen Studie des „Swedish Family-Cancer Database“ (eine Verknüpfung des nationalen schwedischen Krebsregisters mit Daten des administrativen Familienregisters) konnte lediglich ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für Kinder von Eltern mit Multiplem Myelom gefunden werden, ebenfalls zu erkranken. Bei anderen hämatologischen Krebserkrankungen der Eltern (NHL, CLL) fand sich kein erhöhtes Risiko für die Kinder bzgl. eines Multiplen Myeloms (wohl aber ebenfalls an einem NHL zu erkranken). Umgekehrt fand sich auch kein signifikant erhöhtes Risiko für Kinder von Myelompatienten, an CLL (chronisch lymphatische Leukämie) oder einem NHL zu erkranken (Altieri, 2005).

Verschiedene Studien untersuchen genetische Faktoren, die einen Einfluss auf die Entstehung des Multiplen Myeloms haben könnten. Man beschäftigt sich hierbei vorwiegend mit der Kodierung für Gene, die die Immunabwehr und Entzündungsprozesse regulieren sowie Gene für Wachstumsfaktoren. Untersucht wurden unter anderem humane Leukozyten Antigene (HLA), Gene für Zytokine wie z.B. Interleukine (insbesondere IL6), Gene für Wachstumsfaktoren wie z.B. IGF (insulin like growth factor) und Genvarianten, die die Reparaturmechanismen zum Erhalt fehlerfreier DNA-Ketten kodieren. Es fanden sich Assoziationen für unterschiedliche Polymorphismen der Genkodierung unter anderem für HLA B5, HLA B18, HLA Cw2, HLA Cw5, HLA Cw6 und MTHFR (Methylentetrahydrofolatreduktase) (de Roos, 2006). Die Rolle, die die genannten Genveränderungen bei der Entstehung des multiplen Myeloms spielen, ist noch weitgehend unklar. Hinweise für einen einzelnen auslösenden Genpolymorphismus für die Entstehung des multiplen Myeloms ergeben sich bis jetzt nicht.

**Tab. 5.2: Zusammenfassung der beobachteten Assoziationen zwischen möglichen Risikofaktoren und Multiplen Myelom; nach Alexander, 2007**

<b>Faktor</b>	<b>Ungefährer Bereich der beobachteten Assoziationen</b>	<b>Spezifikation des Vergleiches</b>
<b><i>Anerkannte Risikofaktoren</i></b>		
Steigendes Lebensalter	12,0 – 16,0	< 65 vs. ≥ 65 Jahre
Männliches Geschlecht	1,5	Männer vs. Frauen
Ethnizität: schwarz	2,0 – 3,0	Ethnizität: schwarz vs. weiß
MM oder Hämatologische Krebserkrankungen in der Familienanamnese	1,5 – 5,0	MM oder HC bei Familienangehörigen ersten Grades vs. kein MM oder HC
MGUS	> 25,0	MGUS positiv vs. MGUS negativ
<b><i>Mögliche Risikofaktoren</i></b>		
Übergewicht	1,2 – 2,0	Adipös (BMI > 30) vs. normalgewichtig
Geringer Fischverzehr	1,2 – 1,7	Geringer vs. hoher Fischverzehr
Geringer Konsum an grünem Gemüse	1,1 – 2,5	Geringer vs. hoher gr. Gemüseverzehr
AIDS	4,0 – 12,0	AIDS Diagnose vs. keine Diagnose
Herpes Zoster (Gürtelrose)	1,2 – 2,6	Krankengeschichte: Infektion ja/nein
<b><i>Epidemiologische Daten inkonsistent</i></b>		
Verwendung von Haarfärbemitteln		
Gesamtexposition	0,8 – 1,5	Irgendeine Exposition vs. nie exponiert
Dauerhafte Haarfärbung	0,6 – 1,9	Permanente Exposition gg Haarfärbemittel vs. nie exponiert
Helle Haarfärbung	0,9 – 1,3	Verwendung heller Haarfärbemittel vs. nie exponiert
Dunkle Haarfärbung	1,3 – 3,0	Verwendung dunkler Haarfärbemittel vs. nie exponiert
Landwirtschaftliche Beschäftigung	1,1 – 1,2	Landwirte vs. keine Landwirte
Exposition gg. Holzstaub oder Holz (Sägereien o.ä.)	0,7 – 2,6	Exposition gg. Holzstaub oder Holz vs. nicht exponiert
Andauernde Reizung des Immunsystems (chronische Immunstimulation), z.B. durch Impfungen (Influenza, Polio etc.)	0,7 – 2,0	Andauernde Reizung des Immunsystems in der Vorgeschichte und/oder Impfungen vs. keine Exposition
Autoimmun-Erkrankungen (außer AIDS)		
Allgemeine Kategorie	0,7 – 2,0	irgendeine Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte: vs. keine ..
Rheumatische Arthritis	0,7 – 2,3	Krankengeschichte: rheumatische Arthritis vs. keine ..
<b><i>Vermutlich keine Risikofaktoren</i></b>		
Rauchen	0,8 – 1,3	Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher
Alkohol	0,4 – 1,5	Alkoholgenuss vs. kein Alkoholkonsum
Pestizide	0,8 – 1,4	Pestizidexposition vs. keine Exposition
Organische Lösungsmittel		
Exposition insgesamt	0,6 – 1,5	Irgendeine Exposition gg. organischen Lösungsmittel vs. keine Exposition
Benzol	0,7 – 1,4	Benzolexposition vs. keine ..
Trichlorethylen	0,8 – 1,4	Trichlorethylenexposition vs. keine ..
Ionisierende Strahlung		
Arbeiter in Nuklearbetrieben	0,7 – 1,1	Arbeiter in Nuklearbetrieben vs. Allgemeinbevölkerung
Berufsbedingte, therapeutische oder diagnostische Exposition	0,7 – 1,4	Exposition gg. ionisierender Strahlung vs. keine Strahlenbelastung
Asbest	0,5 – 3,0	Asbestexposition vs. keine ..
Allergische Reaktionen	0,6 – 2,0	allergische Reaktionen in der Vorgeschichte vs. keine Allergieanzeichen

## **5.2 Medizinische Vorgeschichte**

Verschiedene Vorerkrankungen wurden als Risikofaktor für die Entstehung eines Multiplen Myeloms untersucht. Insbesondere eine chronische Immunstimulation wird als ein möglicher Risikofaktor diskutiert. Daher wird bei Untersuchungen zu Zusammenhängen vor allem auf Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen fokussiert. Daneben gilt die „Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS) als einziger gesicherter Risikofaktor für ein Multiples Myelom.

### **5.2.1 MGUS**

Als eine mögliche Vorstufe für das Multiple Myelom gilt die „Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS). Es handelt sich i.d.R. um einen Laborbefund bei asymptomatischen Patienten, also einen Zufallsbefund. Bei ca. 1% der Bevölkerung über 50 Jahre und ca. 3-5% der Bevölkerung über 70 Jahre findet sich im Blut ein monoklonales Protein (M-Gradient) in niedriger Konzentration ohne Krankheitssymptome. Das Protein wird von einem einzelnen malignen oder potentiell malignen Klon von Plasmazellen produziert. Es wird mit einer Serumelektrophorese und einer anschließenden Immunfixation identifiziert. Mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1% pro Jahr kann sich im weiteren Verlauf ein Multiples Myelom oder eine andere hämatologische Erkrankung entwickeln. In einer Untersuchung wurden 1384 Patienten, die zwischen 1960 und 1994 an MGUS erkrankten, nachbeobachtet. Das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken, wurde bei ihnen als 25-fach erhöht angegeben, für den M. Waldenström 46-fach und eine Amyloidose 8,4-fach (Kyle 2007 a).

Dabei spielt die Konzentration des gemessenen Proteins eine wesentliche Rolle für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms: je höher der M-Gradient bei der Erstdiagnose MGUS, desto wahrscheinlicher ist eine maligne Progression (Kyle 2007 b).

Welche Risikofaktoren zur MGUS führen, ist bis jetzt nicht bekannt. Auch die Faktoren, die zur Progression von MGUS zum MM führen, sind weitgehend unbekannt. Es wird jedoch für beides diskutiert, ob Entzündungsprozesse Trigger für einen Schritt bei der Progression zur malignen Transformation der Plasmazellen darstellen können (Brown 2008).

Untersucht man die Prävalenz der MGUS bei US-Amerikanern afrikanischer Abstammung, so findet sich gegenüber weißen US-Amerikanern eine dreifach erhöhte Prävalenz. Die Wahrscheinlichkeit, dass in der Folge ein Multiples Myelom entsteht, ist jedoch identisch. Es wird gefolgert, dass die epidemiologische Untersuchung der Risikofaktoren für eine MGUS zur Klärung der Ätiologie des Multiplen Myeloms wesentlich beitragen könnte (Landgren 2006 c).

### **5.2.2 Autoimmunerkrankungen**

Verschiedene Autoimmunerkrankungen wurden mit der Entstehung des Multiplen Myeloms in Zusammenhang gebracht. Es wurde angenommen, dass eine chronische Immunstimulation zu der Entstehung eines Multiplen Myeloms führen könne. Durch eine chronische Antigenstimulation könnte eine maligne Entartung der Plasmazelle gefördert werden. Allerdings zeigte sich bei nachfolgenden Forschungsergebnissen, dass die maligne Transformation bereits auf einer früheren Stufe der B-Zell-Entwicklung stattfindet. Diese Vorstufen werden jedoch nicht durch Antigene stimuliert, so dass eine biologische Plausibilität nur schwierig herbeizuführen ist.

In den meisten Studien findet sich nur wenig Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und dem Multiplen Myelom. Zusätzlich ist zu diskutieren, ob die

Autoimmunerkrankungen oder die in der Folge eingesetzte immunsuppressive Medikation als Risikofaktoren zu werten sind.

Mehrere ältere Studien postulieren einen Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis und der Entstehung eines Multiplen Myeloms. Dies konnte bei den aktuellsten und größten Studien (Landgren, 2006 a) nicht bestätigt werden. Insgesamt finden sich (im Gegensatz zu anderen hämatologischen Erkrankungen) nur wenige Assoziationen zwischen Autoimmunerkrankungen und MM (Goldin, 2008).

In einer großen Studie von Landgren wurden lediglich Assoziationen für die Perniziöse Anämie und die Polymyalgia rheumatica gefunden (Landgren, 2006 a). Beide Assoziationen sind kritisch zu hinterfragen, da sich die Effekte auf das Jahr vor der Diagnosestellung des MM beschränken. Weiterhin sind die pathogenetischen Mechanismen ungeklärt. Es ist anzunehmen, dass es sich bei der Diagnose Polymyalgie eher um eine Fehldiagnose (misclassification bias) bei in der Frühphase des MM undifferenzierten klinischen Symptomen handelt als um einen pathogenetischen Zusammenhang.

Eine große aktuelle Studie (Brown, 2008), findet diverse Zusammenhänge zwischen MM bzw. MGUS und entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen, nicht jedoch für Allergien und nicht für rheumatoide Arthritis oder Systemischen Lupus erythematodes. Zusammenhänge wurden übereinstimmend mit anderen Studien für die autoimmunhämolytische Anämie und die perniziöse Anämie aber auch die Polymyositis, systemische Sklerose und den M. Bechterew gefunden. Es wird diskutiert, dass ein Teil der positiven Assoziationen statistisch auf multiples Testen zurückzuführen sein könnte.

### **5.2.3 Infektionskrankheiten**

Die Assoziation zwischen viralen Erkrankungen und der Entstehung von Krebs wird vielfach diskutiert und wurde verschiedentlich auch bestätigt. Inwiefern virale Infekte bei der Entstehung des Multiplen Myeloms eine Rolle spielen, ist ungeklärt. Gut belegte Zusammenhänge konnten lediglich für HIV und Hepatitis C gefunden werden.

Bei AIDS-Patienten findet sich ein 4-12-fach erhöhtes Risiko für ein Multiples Myelom. Es ist allerdings nicht geklärt, ob die virale Infektion oder die antivirale Medikation hierfür verantwortlich sind.

Für Hepatitis C muss ein Zusammenhang mit der Diagnose MM angenommen werden. So ging der serologische Nachweis von anti-HCV-Antikörpern mit einem OR von 4,5 für ein Multiples Myelom einher. Verschiedene Studien dokumentieren einen Zusammenhang zwischen Hepatitis C und hämatologischen Neoplasien. Auch in einer großen schwedischen Studie (Duberg, 2005) konnte dies bestätigt werden. Eine weitere italienische Studie findet zwar einen Zusammenhang mit Non-Hodgkin-Lymphomen, aber nicht mit dem Multiplen Myelom (Bianco, 2004).

Für Herpes zoster sind die Studienergebnisse hingegen widersprüchlich. Ob eine Gürtelrose als Ursache oder als Folge eines (möglicherweise noch unentdeckten) Multiplen Myeloms auftritt, lässt sich nicht eindeutig klären.

Für bakterielle Infekte als Auslöser für ein Multiples Myelom finden sich nur wenig Hinweise. Die Studienergebnisse sind widersprüchlich. Diskutiert wurden Pneumonien im Zeitraum von 1-5 Jahren vor der Erstdiagnose als später Trigger für MM (Landgren 2006 b).

Allerdings ist die zeitliche Abfolge bei den Infekten insgesamt kritisch einzuordnen: vielfach ist eher der Infekt ein Indikator für Störungen der Immunabwehr durch ein unentdecktes bzw. beginnendes MM als der Auslöser („reverse causality“ = umgekehrte Kausalität). Dennoch scheinen entzündliche Prozesse auch jenseits der „reverse causality“, einen Einfluss auf die

Entwicklung eines Multiplen Myeloms nehmen zu können. In der oben zitierten Studie (Brown 2008) werden Zusammenhänge für Pneumonien, Hepatitis, Herpes zoster und Polio postuliert. Aber auch Meningitiden und eine Sepsis in der Vorgeschichte (bis zu 10 Jahre vor der Diagnosestellung MM) werden als Risikofaktoren angenommen. Ob eine bereits lange Zeit vor einem manifesten Multiplen Myelom bestehende immunologische Störung zu den Infekten führt oder ob die Infekte selbst Trigger für das Multiple Myelom sind, bleibt ungeklärt.

## **5.3 Verhaltensbedingte- und Lebensstilfaktoren**

### **5.3.1 Übergewicht, Bewegung und Ernährung**

Mehrere große Studien konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhter Krebsinzidenz bzw. Krebsmortalität und Übergewicht feststellen (Calle, 2003, Pan, 2004, Reeves, 2007). Dies ließ sich auch für das Multiple Myelom bestätigen. Die Europäische EPIC-Studie (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) findet einen solchen Zusammenhang allerdings nur für Männer, nicht für Frauen (Britton, 2008).

Als plausibel werden biologische Mechanismen, die über IL6 und IGF (Insulin like growth factor) greifen, angesehen. Sowohl Interleukin 6 als auch IGF haben gut dokumentierte proliferative Effekte auf Myelomzellen in vitro und in vivo. Bis zu 30% der gesamten IL6-Produktion erfolgt in den Adipozyten (Fettzellen). Übergewicht und Adipositas haben daneben Auswirkungen auf die Regulation von IGF.

Körperliche Aktivität scheint hingegen keinen wesentlichen (protektiven) Einfluss auf die Entwicklung eines Multiplen Myeloms zu haben (Birmann, 2007).

Ernährungsfaktoren sind in mehreren Studien hinsichtlich ihres Einflusses auf das Multiple Myelom untersucht worden (de Roos, 2006, Alexander, 2007). Dabei finden sich einige konsistente Ergebnisse, die darauf hinweisen, dass eine Ernährung reich an Gemüse (insbesondere aus der Gruppe der Kreuzblütler) einen protektiven Effekt habe. Daneben scheint auch eine Ernährung reich an Fisch protektiv zu wirken (Fritschi, 2004). Für den Konsum von Milchprodukten, Fleisch und Fett finden sich hingegen erhöhte Risiken. In einer aktuellen Studie konnten die beschriebenen Zusammenhänge überwiegend bestätigt werden (Hosgood, 2007).

### **5.3.2 Rauchen und Alkoholkonsum**

Weder für Rauchen noch für Alkoholkonsum konnten Risiko-Effekte für die Entstehung des Multiplen Myeloms nachgewiesen werden. In einzelnen Studien wurde ein protektiver Effekt von moderatem Alkoholkonsum angenommen (Alexander, 2007, Hosgood, 2007). In einer aktuellen italienischen Studie konnte dies zwar für andere Non-Hodgkin-Lymphome gezeigt werden, nicht jedoch für das Multiple Myelom (Gorini, 2007).

Rauchen gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für eine Reihe von Krebsarten. Für das Multiple Myelom konnte dies nicht nachgewiesen werden (Alexander, 2007, de Roos, 2006, Fernberg, 2007).

### **5.3.3 Verwendung von Haarfärbemitteln**

Erste Berichte zu einem möglichen Risiko von Haarfärbemitteln für ein Multiples Myelom stammen aus dem Anfang der 80er Jahre, wo ein erhöhtes MM-Risiko bei Kosmetikerinnen und Friseurinnen gezeigt wurde [de Roos, 2006]. Insofern könnte dieses mögliche Risiko auch in

Kapitel 5.4 als arbeitsplatzbezogene Exposition betrachtet werden, allerdings kommt der Verwendung von Haarfärbemittel vor allem auch im privaten Bereich eine verstärkte Bedeutung zu, so dass dieser mögliche Risikofaktor hier – wie bei de Roos, 2006 – unter den Lebensstil assoziierten Risiken aufgeführt ist.

Sowohl de Roos, 2006, wie auch Alexander, 2007, verweisen auf inkonsistente Studienergebnisse. Die zitierten Studien reichen bei de Roos, 2006, bis 1999 zurück, während Alexander, 2007, auf weitere Studien, die seit 2000 publiziert worden sind, verweist. Die zusammenfassende Risikoschätzung von Alexander, 2007, zu verschiedenen Formen bzw. der Expositions kategorisierung bei einer Haarfärbung ist in Tabelle 5.2 aufgeführt.

Unter den von Alexander, 2007, aufgeführten jüngeren Publikationen ist auch eine Meta-Studie (Takkouche, 2005), die auf den zwischen 1966 und 2005 veröffentlichten Studienergebnissen zu der privaten Anwendung von Haarfärbemitteln und dem Risiko für verschiedene diskutierte Krebserkrankungsformen, u.a. Multiple Myelome, basiert. Die aus sechs Originalstudien ermittelten Schätzer für das Relative Risiko<sup>5</sup> von 1,11 bzw. 1,14 waren zum 5%-Niveau nicht signifikant. Auffallend ist, dass die Effektschätzungen, die nur auf den Fall-Kontroll-Studien basieren, bei den hämatologischen Krebserkrankungen größer sind als die der Kohortenstudien. Dies kann als Hinweis auf mögliche Verzerrungen [„recall bias“] in Fall-Kontroll-Studien gewertet werden.

Da zwischenzeitlich einige Produkte auch aufgrund der Hinweise auf eine mögliche Kanzerogenität vom Markt genommen worden sind, hat sich die Produktpalette der Haarfärbemittel in den zurück liegenden Jahren deutlich gewandelt (vgl. Zhang, 2004). Da für den privaten Bereich nicht die vor Jahrzehnten verwendeten Produkte sinnvoll abgefragt werden können, wird bei den bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studien von Zhang, 2004, wie auch von de Sanjose, 2006, der Beginn der Verwendung von Haarfärbemittel (vor / nach 1980) mitberücksichtigt.

Die Multicenter-Fall-Kontroll-Studie von de Sanjose, 2006, zum Zusammenhang zwischen hämatologischen Krebserkrankungsformen und der Verwendung von Haarfärbemitteln, in die 181 Multiple-Myelom-Fälle eingingen, zeigte keine deutliche Risikoerhöhung für irgendeine der Erkrankungsformen auf, wenngleich es Hinweise auf eine generelle Risikoerhöhung gab, sofern die Verwendung von Haarfärbemittel bereits vor 1980 einsetzte. Das Ergebnis zu den Multiplen Myelomen reiht sich bei den Studien, die keinen Zusammenhang aufzeigen konnten, ein: das kontrollierte Odds-Ratio lag bei 0,96 [95%-KI:[0,66; 1,41].

Bei den Studien zum Gebrauch von Haarfärbemitteln im privaten Bereich ist von geringeren Expositionsdosen als bei einer berufsbedingten Anwendung, wie sie einleitend bei Friseuren/innen und Kosmetikerinnen angesprochen wurde, auszugehen. Insofern fehlt es an Studien bei stark exponierten Personen, wobei auch die Effektschätzungen stärker bzgl. der Unterschiede in der Zusammensetzung der Haarfärbemittel differenziert werden müssten.

Insofern gibt es keinen Anlass, von der Evidenzeinschätzung, es läge eine inkonsistente Datenlage vor, abzuweichen, auch wenn die jüngeren Studien zum Risiko im privaten Gebrauch sogar eher in Richtung „vermutlich kein Risikofaktor“ tendieren lassen.

#### **5.3.4 Sozioökonomischer Status**

Konsistente Hinweise für einen Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und der Inzidenz des Multiplen Myeloms finden sich nicht (de Roos, 2006).

---

<sup>5</sup> Für die Haarfärbemittlexpositionskategorie „jemals benutzt“; zur Schätzung wurden Regressionsmodelle mit fixen bzw. stochastischen Regressoren verwendet.

## 5.4 Umwelt-/Arbeitsplatz-Faktoren

Diesen Faktoren kommt bei der Frage nach einem möglichen regionalen Krebscluster, bei dem i.d.R. zunächst oder ausschließlich umweltbezogene Risiken vermutet werden, die größte Relevanz zu.

Ausgangspunkt einer Diskussion eines potentiellen Risikofaktors für Multiple Myelome sind häufig Kohortenstudien diverser Berufsgruppen gewesen: Sofern ein erhöhtes Risiko für eine Berufsgruppe beobachtet worden ist, gilt es, die in dem Arbeitsumfeld auftretenden typischen Expositionen gegenüber möglichen Noxen zu identifizieren. Für weitergehende Analysen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einer vermuteten Noxe und der Zielerkrankung müssten entweder

- innerhalb der Berufsgruppe die Arbeiter hinsichtlich ihrer Exposition näher differenziert werden können, um so Dosis-Wirkungs-Beziehungen beschreiben zu können,
- und/oder an anderen Berufsgruppen sollten ähnliche Zusammenhänge beobachtet werden, die gegenüber der in der Diskussion stehenden Noxe ebenfalls exponiert sind, deren Arbeitsbedingungen sich aber ansonsten von der ersten Berufsgruppe maßgeblich unterscheiden.

Es ist insbesondere auszuschließen, dass eine andere Exposition, die mit der vermuteten Exposition in dem Arbeitsumfeld stark korreliert ist, für die beobachtete Risikoerhöhung eher verantwortlich ist.

Sofern für eine Noxe ein (arbeitsplatzbezogenes) Risiko nachgewiesen bzw. für möglich gehalten wird, kann damit noch nicht unmittelbar auf ein entsprechend hohes Umweltrisiko dieser Noxe geschlossen werden. Da die Expositionsdosis in der Umwelt i.d.R. deutlich geringer ist, fallen auch mögliche Risiken deutlich geringer aus.

Spezifische umweltepidemiologische Fragestellungen zu Multiplen Myelomen können aufgrund der geringen Inzidenz bzw. Prävalenz in der Wohnbevölkerung an sich nur über Fall-Kontroll-Ansätze angegangen werden.

So basierte bspw. eine 1992 veröffentlichte schwedische Fall-Kontroll-Studie zu möglichen Umweltrisiken auf insgesamt 275 Multiplen-Myelom-Fällen, die mit Kontrollen 1 : 1 gematcht wurden (Eriksson, 1992). Die zum Befragungszeitpunkt aktuell noch lebenden Fälle wurden per Fragebogen und Interviewer vor allem zu Expositionsfaktoren im Bereich Landwirtschaft und Holzverarbeitende Industrie befragt; bei den verstorbenen Fällen, die fast die Hälfte ausmachten, wurden die Angehörigen befragt. Um dem Problem der Korrelation der verschiedenen Faktoren zu begegnen und damit mögliche Confounder zu kontrollieren, wurden multivariate logistische Regressionsmodelle berechnet; dabei erwies sich keines der in das Endmodell aufgenommen 17 Umweltfaktoren<sup>6</sup> als zum 10%-Niveau statistisch signifikant. Dieser fehlender Nachweis kann verschiedene Ursachen haben:

- a) (inhaltlich): Es gibt keine Zusammenhänge zwischen den betrachteten Faktoren und der Inzidenz beim Multiplen Myelom.
- b) (systematisch): Die Expositionsfaktoren sind unter Berücksichtigung der jahrzehntelangen Latenzzeit zu ungenau erfasst. Bei der Gewichtung der Relevanz systematischer Verzerrungen sind auch die grobe Unterteilung in „exponiert“ versus

---

<sup>6</sup> Diese Faktoren bzw. Variablen waren jeweils in der Kategorisierung „ja/nein“: „Exposition gegenüber ..“: Rinder, Pferde, Schweine, Ziegen, Geflügel, Hunde, Vögel, Phenoxyessigsäuren, Chlorphenol, DDT, organische Lösungsmittel (am Arbeitsplatz), Asbest, Motorsägen, Kopierer, Abgase aus Verbrennungsmotoren, anorganische Fasern.

„nicht exponiert“ sowie die Mischung aus Eigenangaben und Angaben von Angehörigen zu berücksichtigen.

- c) (statistische Auswertung): Zwar wird das Kriterium für die Stabilität von logistischen Regressionsmodellen erfüllt, wonach mindestens 5 bis 10 Fälle pro in das Modell miteinbezogenem Regressor vorliegen sollten (vgl. Vittinghoff, 2007), doch wurden zudem Variablenselektionsschritte dem Endmodell vorgeschaltet. Gemeinsam mit den zufälligen wie systematischen Fehlern bei der Expositionsquantifizierung könnte daher das multivariate Endmodell evtl. als statistisch instabil anzusehen sein, so dass aufgrund der hohen Variabilität in den Schätzungen keine Signifikanz beobachtet werden kann.

Dem dritten Punkt c) kommt dabei eine nachrangige Bedeutung zu.

Insgesamt zeigt sich hier exemplarisch auch ein grundsätzliches Problem von Fall-Kontroll-Studien, die nicht eindeutig auf einen spezifischen Faktor fokussiert sind [vgl. Kap. 3.4.4]. Insofern sind spezifische Fall-Kontroll-Studien, die möglichst genau eine Zielgröße untersuchen und im Endmodell daneben nur die Confounder berücksichtigen, d.h. die Faktoren die sowohl mit dieser Zielgröße wie auch mit der Inzidenz von Multiplen Myelom korrelieren, aussagekräftiger.

Einen Überblick zu diskutierten Arbeits-/Umweltfaktoren sowie die Einschätzung der vorliegenden Evidenz gibt die folgende Synopse (Tabelle 5.3). Dabei wurde die Evidenzzuordnung nach Alexander, 2007, direkt gemäß der in der Publikation selbst aufgeführten Evidenzzuordnung übernommen [s. Kapitel 5], während die beiden anderen Übersichtsarbeiten keine Evidenzkategorien vorgesehen haben und daher eine Evidenzzuordnung abgeleitet wurde; dabei wurde versucht, möglichst auf die originalen Formulierungen bzgl. der Evidenz eines Zusammenhanges zuzugreifen.

#### **5.4.1 Ionisierende Strahlung**

Eine Exposition gegenüber hohen Dosen ionisierender Strahlung galt lange als etablierter Risikofaktor für Multiple Myelome (vgl. z.B. Eriksson, 1992); diese Einstufung basierte überwiegend auf der Grundlage der bis dahin veröffentlichten epidemiologischen Studien an Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Nagasaki und Hiroshima.

Allerdings erkannte Alexander, 2007, nach Durchsicht der erschienenen, insbesondere auch jüngeren, epidemiologischen Arbeiten keine Evidenz mehr für ein erhöhtes Multiples Myelom-Risiko bei ionisierender Strahlung. Demgegenüber kommt de Roos, 2006, zur gegenteiligen Schlussfolgerung und bleibt damit bei der „älteren Evidenzzuordnung“: *„There is evidence from studies .. to suggest that ionizing radiation causes myeloma“* [S. 934, 2. Spalte, vorletzter Absatz].

Insofern sind gerade die jüngeren Arbeiten zu diesem Thema für die Gesamteinschätzung ausschlaggebend.

Die Diskussion um ionisierende Strahlung als möglicher Kausal- bzw. Risikofaktor wird zunächst in vier Unterkapitel erfolgen:

**Tabelle 5.3: Evidenz von Umwelt-/Arbeitsplatz-Faktoren (RF)**

<b>Faktor / Exposition gegenüber</b>	<b>Evidenz Alexander</b>	<b>Evidenz „Blaue Ratgeber“</b>	<b>Evidenz de Roos</b>	<b>.. abgeleitet aus.. (Zitate im englischen Original)</b>
<b>Landwirtschaftl. Beschäftigung</b>	Daten inkonsistent		Möglicher RF	„Multiple studies have provided evidence that agricultural work is associated with myeloma risk“
<b>Holzstaub</b>	Daten inkonsistent		Daten inkonsistent	[ Es werden positive wie negative Assoziationen aufgelistet, ohne klare Evidenzeinstufung, o.ä.]
<b>Pestizide</b>	Scheinbar kein RF	Möglicherweise auslösender Faktor	Keine generelle Aussage möglich	[ Es werden positive wie negative Assoziationen aufgelistet, ohne klare Evidenzeinstufung, o.ä.] <i>Pesticide use may account for part of the association of agricultural work with myeloma</i>
<b>Für TCDD-assoziierte Pestizide</b>			Möglicher RF	„Because dioxin has been a chemical contaminant and has been associated with multiple myeloma, ...“
<b>Organische Lösungsmittel</b>	Scheinbar kein RF	Gut belegtes erhöhtes Risiko	Scheinbar kein RF	[Zitiert werden zwei Meta-Analysen, die keine signifikanten Zusammenhänge aufgezeigt haben.]
<b>Benzol (berufl. Exposition)</b>	Scheinbar kein RF	Scheinbar kein erhöhtes Risiko	Daten inkonsistent	„Limited evidence from cohort studies that occupational exposure to benzene is associated with myeloma incidence is contradicted by largely negative results.“
<b>Trichlorethylen</b>	Scheinbar kein RF			
<b>Strahlenexposition (Röntgen)</b>	Scheinbar kein RF	Kein Hinweis	Daten inkonsistent	„There is evidence ... to suggest that ionizing radiation causes myeloma.“ ... „there are inconsistencies in the body of evidence“
<b>Asbest</b>	Scheinbar kein RF	Möglicher RF	Möglicher RF	[ Es werden nur (geringfügig) positive Assoziationen aufgeführt.]
<b>Elektromagnetische Felder, EMF</b>		Scheinbar kein erhöhtes Risiko	Scheinbar kein RF / zu wenige Daten	[Die wenigen erwähnten Studien zu einer beruflichen EMF-Exposition wurden nicht in der Zusammenfassung der arbeitsplatzbezogenen Risiken erwähnt.]

- Registerbasierte prospektive bevölkerungsbezogene Kohortenstudien zu den Überlebenden der Atomwaffenabwürfe. Hier trat einmalig eine extrem hohe Dosis radioaktiver Strahlung auf.
- Studien zu nachweisbaren Effekten nach dem Tschernobyl-Unfall. Auch hier trat die Exposition einmalig auf; im Gegensatz zu den Atombombenabwürfen war die freigesetzte Dosis ungleich geringer (zumal unter Schutzmaßnahmen) und zudem ist die Zeitspanne seit dem Unfall noch vergleichsweise kurz.
- Kohortenstudien an Mitarbeitern von Nuklearbetrieben o.ä.. Hier liegt bei entsprechenden Tätigkeiten, die auch über Dosimeter arbeitsmedizinisch überwacht werden, i.d.R. eine (berufs-)lebenslange Exposition auf. Neben der Unterteilung in Arbeitsplätze, die keiner oder einer geringen Strahlenbelastung ausgesetzt sind, können auch Unfälle zu einer kurzfristigen deutlich erhöhten Zusatzbelastung führen.
- Studien zu Effekten von medizinisch eingesetzten Röntgengeräten. Hierbei ist einerseits zu unterscheiden zwischen der zur Patientenbehandlung (Diagnostik, Therapie) eingesetzten Strahlung, wobei die Anzahl der Röntgenbestrahlung und die jeweilige (geringe) Strahlendosis zur Summe kleiner kurzfristig auftretender Strahlenbelastungen zusammengeführt wird, und andererseits die berufsbezogene kontinuierliche Strahlenbelastung beim radiologisch tätigem medizinischen Personal. Die Röntgenstrahlung entspricht im wesentlichen der  $\gamma$ -Strahlung eines radioaktiven Zerfallsprozesses.

Andere Expositionsszenarien, bei denen eine erhöhte Strahlenbelastung auftritt (z.B. bei Piloten und Flugbegleitpersonal; Bergarbeitern aufgrund einer Radon-Exposition) werden aufgrund der generell geringeren Dosen nicht diskutiert. So wurde im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zwischen einer Radonexposition und hämatologischen Krebserkrankungen für die Bergleute im tschechischen Uranabbau nur eine zusätzliche lebenszeitbezogene  $\gamma$ -Strahlungsdosis von rund 0,1 mGy errechnet (Rericha, 2006); in dieser Studie fand sich kein erhöhtes Risiko für das MM.

Nur bei den Atombombenabwürfen ist von hohen Dosenbelastungen auszugehen. Es wird angenommen, dass demgegenüber bei einer ständigen geringen Strahlenexposition im Gegensatz zu einer kurzfristigen Spitzenbelastung die natürlichen DNA-Reparaturmechanismen greifen.

#### **5.4.1.1 Studien an den Überlebenden der Atombombenabwürfe**

Frühe Studien fanden ein erhöhtes Risiko für Multiple Myelome bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki. Die Reviews von Alexander, 2007, bzw. de Roos, 2006, bewerten die Evidenz für ein mögliches Strahlenrisiko für Multiple Myelome unterschiedlich, obgleich sie sich im wesentlichen auf dieselben Publikationen, vor allem von Preston, 1994, stützen:

Diese zu Grunde liegenden Publikationen beschreiben insgesamt 73 zwischen 1950 und 1987 bei Überlebenden der Atomwaffenabwürfe diagnostizierten Fälle des Multiplen Myeloms, von denen 59 die vorab festgelegten Kriterien für die engere Studiengruppe (mutmaßliche Exposition unterhalb von 4 Gy<sup>7</sup> (Multiple Myelome ohne zeitlich vorangegangene sonstige Krebsdiagnose) erfüllten. Während Alexander das Hauptergebnis der Publikation von

---

<sup>7</sup> Die Einheit Gray gibt die durch ionisierende Strahlung verursachte Energiedosis [„absorbierte Energie pro Masseneinheit“] an: 1 Gy = 1 J / 1 kg. Für Röntgenstrahlung ist ein Gray identisch mit einem Sievert (Sv).

Preston, 1994, zu den Multiplen Myelomen hervorhebt, nämlich die fehlende Dosis-Wirkungsbeziehung, weist de Roos gleichrangig auf ein statistisch erhöhtes Relatives Risiko von 1,9 pro Sievert hin, sofern die o.g. Einschlusskriterien fallen gelassen werden. Allerdings ist neben den Einschlusskriterien auch der gewählte Poisson-Regressions-Ansatz für die Frage, ob ein signifikanter Effekt vorliegt, entscheidend: Nach den von den Autoren des Originalartikels favorisierten Modellansatz ist auch bei der Lockerung der Einschlusskriterien kein Effekt nachweisbar [Preston, 1994].

Es liegt somit nach der Literatur keine Evidenz für ein überhöhtes Risiko für Multiple Myelomen bei Überlebenden der Atombombenabwürfe vor.

#### **5.4.1.2 Arbeitsplatzbezogene Studien (Aufräumarbeiten) nach dem Tschernobyl-Reaktorunfall**

Nach dem Reaktorunfall in den Tschernobyl-Atomwerken am 26.04.1986 waren über 100.000 Personen an den Notfallmaßnahmen oder den Aufräumarbeiten beteiligt, von denen ein Großteil auch radioaktiver Strahlung ausgesetzt gewesen war.

Diese „Aufräumarbeiter“ aus Russland, Weißrussland und aus den baltischen Staaten, bildeten die Studienpopulation einer ukrainisch-amerikanischen Fall-Kontroll-Studie zu hämatologischen Krebserkrankungen, die zwischen 1993 und 2000 diagnostiziert wurden. Für die Studienteilnehmer wurden die Strahlendosen im Niedrig- bis mittleren Dosisbereich eingeschätzt. Obgleich im ursprünglichen Studienkonzept nicht vorgesehen, wurden in Weißrussland auch Multiple Myelom Fälle befragt; zu jedem „Fall“ wurden etwa vier Fälle aus der übrigen Studienpopulation rekrutiert. Als mögliche Confounder wurden u.a. auch berufsbezogene Karzinogene oder eine Exposition gegenüber Pestiziden erfragt. Insgesamt wurden acht Fälle von Multiplen Myelom erfasst. Nicht in jedem Fall lag eine Dosimetrieschätzung vor, so dass diese Fälle nicht bei der Hauptanalyse berücksichtigt werden konnten. Die meisten Personen waren sehr geringen Dosen ausgesetzt gewesen (Median: 13 mGy); für alle Zieldiagnosen zusammen zeigt sich bei einer Dosis von mindestens 200 mGy ein signifikantes Odds-Ratio. Multiple Myelome wurden nicht gesondert ausgewiesen. (Kesminiene, 2008), da aufgrund der geringen Fallzahl an Multiplen Myelomen bei einem zudem geringen Gesamteffekt dies auch nicht aussagekräftig wäre.

#### **5.4.1.3 Studien an Beschäftigten von Nuklearanlagen**

Eine Arbeitsplatzexposition gegenüber ionisierender Strahlung kann typischerweise in unterschiedlich hohen Dosen bei Beschäftigten von Nuklearanlagen auftreten. Im Gegensatz zu den Studien an den Überlebenden der Atombombenabwürfe, bei der kurzfristig eine extrem hohe Exposition gegenüber ionisierender Strahlung auftrat, handelt es sich hierbei um eine mögliche Akkumulation geringer Dosen über mehrere Jahre.

Bei Alexander, 2007, sind rund zwanzig Studien aufgeführt, bei denen unter anderem ein Zusammenhang zu Multiplen Myelomen untersucht worden ist, ohne dass diese These durch die Studien gestützt worden sei. Insbesondere seien in allen zwölf von Alexander aufgeführten Studien, die nach 1995 veröffentlicht wurden, keine Effekte der geschätzten Strahlenexposition auf Multiple Myelome nachgewiesen worden.

Demgegenüber weist de Roos, 2006, auf nachgewiesene Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen der geschätzten Strahlenbelastung und der Mortalität an Multiplen Myelomen hin; allerdings umfassen die Mehrzahl der Studien deutlich weniger als zehn Fälle an Multiplen Myelom auf und nur bei einer Studie aus 1995 wird auf einen zum 5%-Niveau signifikanten Trendtest verwiesen.

Diese Studie basierte auf Daten zur Krebsmortalität aus drei Ländern. Zwölf Jahre später wurde eine entsprechende Studie mit Mortalitätsdaten aus 15 Ländern veröffentlicht, die – ebenfalls mit E. Cardis als Erstautor - als update der ersten Studie in dem Sinne angesehen werden kann, dass neben einer verlängerten Nachbeobachtungsdauer auch Daten aus zwölf zusätzlichen Ländern hinzu gekommen sind:

Ziel dieser weltweiten Multicenterkohortenstudie ist eine direkte Krebsrisikoschätzung für geringe Dosen radioaktiver Strahlung. Deshalb wurden über 400.000 Beschäftigte der Nuklearindustrie, für die Schätzungen der Strahlenexposition aufgrund der getragenen Dosimeter vorlagen, in entsprechende Mortalitätsanalysen eingeschlossen. Dabei wurden hoch-exponierte Personen ausgeschlossen (Cardis, 2007).

Bei den Mortalitätsanalysen, in die insgesamt 83 beobachtete Multiple-Myelom-Sterbefälle eingingen, zeigte sich ein statistisch grenzwertig-signifikanter Zusammenhang zwischen einer ansteigenden Strahlenexposition und Multiplen Myelomen (p-Wert des Trendtests: 0,058; Relatives Risiko für kumulierte Dosis von 100 mSv 1,61). (Cardis, 2007). Dieser Trend wird vor allem durch vier Fälle bestimmt, die in den höchsten kumulierten Dosen oberhalb 100 mSv aufgetreten sind (erwartet: 1,3 Fälle).

Eine derartige Multicenter-Studie hat eine ungleich höhere statistische Power Zusammenhänge aufzudecken, als Kohortenstudien einer einzigen Betriebskohorte oder auch aller nationalen Beschäftigten im Nuklearbetrieben. Dennoch haben auch diese arbeitsplatzbezogenen epidemiologischen Analysen großes Gewicht.

Beispielsweise gingen in eine Mortalitätsanalyse *aller* Beschäftigten in Nuklearbetrieben (über 50.000) im United Kingdom (sogenannte UKAEA-Kohorte (UKAEA = „United Kingdom Atomic Energy Authority“) insgesamt 49 Multiple Myelom Fälle ein und zwar nicht nur von Arbeitern, die aufgrund von Arbeitsschutzbestimmungen routinemäßig ein Dosimeter bei sich trugen und für die eine Strahlenexposition ermittelt werden konnte [s.o.], sondern auch für sonstige in Nuklearbetrieben beschäftigte Mitarbeiter (vgl. Atkinson, 2004). Hierdurch wird – anders als bei der Studie von Cardis, 2007, - auch ein Vergleich mit nicht-strahlenexponierten Kollegen am selben Arbeitsplatz möglich. Für keine der Gruppen fand sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Multiple Myelome.

In einer jüngeren Mortalitätsanalyse an Beschäftigten in Chemielaboratorien, die in Anlagen der Energiewirtschaft (incl. Nuklearanlagen) beschäftigt waren, wurde bei sieben weiblichen Todesfällen an Multiplem Myelom ein zum 5%-Niveau signifikant erhöhtes SMR von 3,56 beobachtet (Kubale, 2008). Männer waren unauffällig. Neben der im primären Interesse stehenden Exposition gegenüber potentiellen kanzerogenen chemischen Stoffen – unter anderem auch Benzol [vgl. Kap. 5.4.2.1] – kann auch eine Strahlenexposition nicht ausgeschlossen werden, die entweder durch Laborarbeit oder durch den Aufenthalt in den Anlagen selbst, in denen u.a. auch Uran angereichert wurde, auftrat. Das Design lässt keine Aussagen zu, welche potentiellen Arbeitsplatzexpositionen die anscheinende Erhöhung der MM-Rate verursacht haben könnte.

#### **5.4.1.4 Röntgenstrahlung in der medizinischen Versorgung**

Die Kanzerogenität von Röntgenbestrahlung in der therapeutischen oder diagnostischen Anwendung wird seit langem auch epidemiologisch behandelt; hierzu wurden hämatologische Krebserkrankungen im Rahmen von Kohortenbetrachtungen an radiologisch tätigen Medizinern bzw. Personal untersucht. Ebenso wie bei den Arbeitern in Nuklearbetrieben liegen hier typischerweise geringe bis moderate Strahlungsdosen vor, die dafür aber jahrelang bestanden haben.

Laut Alexander, 2007, weist die Mehrzahl in diesem Zusammenhang genannten rund 30 Studien – Studien an radiologischem Personal sowie Studien an diagnostisch oder therapeutisch bestrahlten Patienten - eher darauf hin, dass kein erhöhtes Multiples-Myelom-Risiko bestehe, während wiederum de Roos, 2006, auch bei diesen eher geringen Dosen ionisierender Strahlung auf ein belegtes Multiples-Myelom-Risiko verweist.

Tatsächlich wird in der Aufstellung von de Roos, 2006, nur bei vier der insgesamt 19 aufgeführten Studien bzw. Auswertungen eine Assoziation zum Multiplen Myelom statistisch [5%-Niveau] ausgewiesen:

- Eine Kohortenbetrachtung der Mortalität US-amerikanischer radiologisch tätiger Beschäftigter aus 1963 führte bei fünf exponierten Fällen zu einem Effektschätzer von 5,0 [95%-KI: [1,6; 12,0]]
- Eine Längsschnitt-Auswertung aus 1985 von Daten aus 15 Krebsregistern untersuchte bei Zervixtumorpatientinnen das Auftreten eines weiteren Tumors nach einer Strahlenbehandlung. Bei einer Nachbeobachtung von 15 Jahren wurden 33 Multiple Myelome registriert, einhergehend mit einem knapp zum 5%-Niveau signifikanten Ergebnis. Dies führte für die Inzidenz zu einem Relativen Risiko von 2,0. 1988 wurde ergänzend in diese Kohortenbetrachtung eine eingebettete Fall-Kontroll-Analyse veröffentlicht, wobei kein erhöhtes Risiko für Frauen mit einer höheren Bestrahlungsdosis gegenüber einer geringeren Durchschnittsdosis von unter 2 Gy gefunden wurde.
- Eine 1992 veröffentlichte Kohortenbetrachtung der Mortalität dänischer Neurologie-Patienten führte bei vier exponierten Fällen zu einem Effektschätzer von 4,6, der bei einem 95%-KI von [1,2; 12,0] als knapp signifikant anzusehen ist.
- Eine 1994 veröffentlichte schottische Kohortenstudie führte für ein Patientinnenkollektiv zu einem knapp zum 5%-Niveau signifikanten Anstieg der Mortalität um einen Faktor von 2,6.

Bei einer umfangreichen neueren Kohorten-Studie von Linet, 2005, an radiologischem Personal wurden bei ursprünglich über 70.000 Beschäftigten die aufgetretenen hämatologischen Krebserkrankungen – auf Basis von Befragungen der Kohortenmitglieder sowie von Todesbescheinigungen – ermittelt. Darunter traten mit 28 MM-Fällen keine statistisch auffällige Erhöhung gegenüber der erwarteten Fallzahl auf.

Sont, 2001, berichtet über eine kanadische Kohortenstudie von Beschäftigten, die beruflich gegenüber ionisierender Strahlung exponiert sind (Beschäftigte der Nuklearindustrie, medizinisches und zahnärztliches Personal sowie Exposition an einem Industriearbeitsplatz). Angaben zur Höhe der beruflich bedingten Strahlendosis stammen aus dem kanadischen „National Dose Registry“. Das medizinische bzw. zahnärztliche Personal ist gegenüber Beschäftigten der Nuklearindustrie deutlich geringer exponiert; die mittlere kumulierte Dosis wird mit weniger als 0,01mSv angegeben. Über alle Beschäftigten der Gesamtkohorte wurden geschlechtsübergreifend 29 inzidente MM-Fälle ermittelt, was zu einem standardisierten Inzidenzverhältnis von 0,68 führt.

#### **5.4.1.5 Evidenzeinschätzung ionisierende Strahlung**

Gerade bei positiven Nachweisen, die auf absolut betrachtet wenigen Fällen basieren, können systematische Fehler eine zentrale Rolle spielen, insbesondere auch als Folge der wissenschaftlichen Veröffentlichungspraxis, z.B. „publication bias“.

In jüngeren Studien, die auf belastbaren Fallzahlen basieren, konnte hingegen kein deutlich erhöhtes Risiko zwischen ionisierender Strahlung und Multiplen Myelomen nachgewiesen werden.

Auch wenn die Bewertung der epidemiologischen Arbeiten bei Alexander, 2007, sorgfältiger und auch im Sinne der Originalpublikationen angemessener erfolgte als bei de Roos, 2006, sollte dennoch abweichend von Alexander, 2007, die Einstufung von ionisierender Strahlung insgesamt als möglicher Risikofaktor für Multiple Myelome bestehen bleiben. Schließlich mangelt es an Studien mit hohen Dosen und damit hoher Nachweiswahrscheinlichkeit eines möglichen Effektes, während demgegenüber im Niedrig-Dosisbereich der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung bei kleineren Kohorten oder Fall-Kontroll-Ansätzen an sich nicht möglich ist, so dass bei entsprechender Publikation ein „publication bias“ zu einzelnen Assoziationsnachweisen geführt haben könnte.

Allerdings erscheint es gerade auf Basis der jüngeren Publikationen evident zu sein, dass das Ausmaß eines möglichen Risikos sicherlich geringer ist als noch vor einigen Jahren vermutet. Da gerade im Bereich der Röntgenanwendung die neueren Geräte weitaus weniger Strahlung aussenden als noch zu Mitte des vorherigen Jahrhunderts – des Expositionsszenarios, dem die Studien zu Wirkungen der Röntgenstrahlung [Kap. 5.4.1.4] unter Berücksichtigung von Latenzzeiten zu folgen haben – darf mit genügender Sicherheit angenommen werden, dass aktuelle Dosen von Röntgengeräten zu keiner Risikoerhöhung beim Multiplen Myelom beitragen.

#### **5.4.2 Aromatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe**

Kohlenwasserstoffe sind in der Natur in fossilen Rohstoffen wie Erdöl, Erdgas oder Kohle in größeren Mengen enthalten. Sie dienen als Ausgangsstoff für eine Vielzahl von industriell eingesetzten chemischen Synthesevorgängen.

Das einfachste Beispiel für einen „aromatischen Kohlenwasserstoff“ ist Benzol [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>]. Kohlenwasserstoffe mit mehreren annellierten Ringen werden als polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, kurz PAK, bezeichnet; bekannte Beispiele hierfür sind Naphthalin oder auch Benzo(a)pyren.

Halogenkohlenwasserstoffe sind durch die Substitution von Wasserstoffatomen durch ein Halogen (Fluor, Chlor, Brom, Iod) charakterisiert. Mit Chlor als substituierendem Halogen führt dies zu den Chlororganischen Verbindungen, zu denen DDT, Lindan, Pentachlorphenol, Trichlorethylen oder auch Vinylchlorid zählen. Einige dieser Halogenkohlenwasserstoffe werden unter Kapitel 5.4.3.4 als Pestizid näher betrachtet.

Die polychlorierten Biphenyle, PCBs, sind gemäß der Terminologie entsprechend aus zwei über eine Einfachbindung verknüpfte Benzolringe, dem „Biphenyl-Grundgerüst“, aufgebaut, an dem Wasserstoffe durch Chloratome ersetzt sind. Anstelle des Halogens Brom für Chlor und einem die Benzolringe verbindendes Sauerstoffatom gelangt man zur Gruppe der polybromierten Biphenyle, PBDE.

Auch die Dioxine (Dibenzodioxine und Dibenzofurane) sind eine Gruppe aromatischer organischer Verbindungen (vgl. Kap. 5.4.2.2): An einen Dibenzodioxin-Grundgerüst, d.h. einem Dioxinring mit zwei annellierten Benzolringen, können jeweils bis zu acht Chlor- oder andere Halogen-Atome gebunden sein. Die Anzahl der Chloratome und ihre Position an den Benzolringen beeinflussen die Toxizität der jeweiligen Verbindung, die kanzerogene Wirkung und die Persistenz in der Umwelt.

Deutliche Expositionen gegenüber den genannten organischen Verbindungen, von denen viele arbeits- und umwelttoxikologisch diskutiert werden, treten meist bei Arbeitsprozessen (Herstellung, Weiterverarbeitung, aber auch Anwendung etwa bei professioneller Pestizidausbringung) und weniger als Umweltexposition auf. Daher bilden Untersuchungen an Betriebskohorten typischerweise den Ausgangspunkt für epidemiologische Studien zu möglichen kanzerogenen Risiken von Kohlenwasserstoffen.

#### **5.4.2.1 Benzol**

##### **5.4.2.1.1 Stoffcharakterisierung:**

Benzol gehört zu den sogenannten leicht-flüchtigen aromatischen Kohlenwasserstoffen. Diese organischen Verbindungen stammen vor allem aus Erdölprodukten und den Abgasen des Kfz-Verkehrs, entstehen aber auch beim Zigarettenrauchen, was zu einer Erhöhung der Innenraumkonzentration gegenüber der Außenluft führt.

Die Aufnahme von Benzol erfolgt durch den Menschen hauptsächlich über die Atemluft. Demgegenüber treten die Zufuhr über Nahrung und Trinkwasser sowie die Resorption durch die Haut in den Hintergrund. Die durchschnittliche inhalative Benzolaufnahme bei nicht beruflich exponierten Erwachsenen liegt bei etwa 60 µg pro Tag, ohne Berücksichtigung einer etwaigen Zusatz-Exposition durch Tabakrauch [Wichmann, 2000]. Aufgrund der Verringerung des Benzolgehaltes im Kraftstoff ist in der Folge die Benzolbelastung der Umwelt in den letzten Jahren deutlich gesunken. Ab dem 01.01.2011 ist in Deutschland der herab gesetzte Immissionsgrenzwert von 5µg/m<sup>3</sup> gültig.

Eine Benzolkonzentration in der Atemluft von mehr als 9.700 ppm gilt bei einer Einwirkdauer von drei bis zehn Minuten als tödlich (Acute exposure guideline level, AEGL-3).

Hauptzielorgan bei chronischer Einwirkung von Benzol ist das Knochenmark. Benzol schädigt das blutbildende System, indem es im Knochenmark ablaufende, für die Blutbildung bedeutsame Prozesse hemmt. Benzol und seine Stoffwechselprodukte können z.B. Chromosomenbrüche hervorrufen. Derartige Effekte gelten für hohe Dosen als gesichert, jedoch sind die Resultate nicht für geringere Dosen unterhalb von 100 ppm gesichert (IARC, 1999a; vgl. auch Kap. 6.1.4.1):

In den 70er-Jahren wurde über die ersten Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Arbeitern, die in der Schuhindustrie und in den Druckereien hohen Benzolkonzentrationen ausgesetzt waren, berichtet. So wurde die Konzentration von Benzol innerhalb einer Schuhfabrik in Turin auf bis zu 92 ppm geschätzt, wobei Arbeiter zum Teil kumulierten Dosen von über 500ppm-Jahr ausgesetzt gewesen waren (Seniori Costantini, 2003). Diese kumulierten Dosen werden als Summe der Produkte zwischen den geschätzten arbeitsplatzspezifischen Konzentrationsdosen [in ppm] und der Beschäftigungsdauer [in Jahren] an diesem Arbeitsplatz berechnet und sind somit keine durchschnittlich am Arbeitsplatz aufgenommene jährliche Benzoldosen.

Nach den oben erwähnten ersten Berichten zu arbeitsplatzbezogenen Fallhäufungen sind umfangreiche Untersuchungen zur Rolle von Benzol für die Entstehung hämatologischer Krebserkrankungen durchgeführt worden [Benzabeh, 1996; Bergsagel, 1999]. 1981 kam die IARC („International Agency for Research on Cancer“) zu dem Schluss, dass es eine Evidenz für eine Assoziation zwischen der Benzolexposition und dem Auftreten der akuten myeloischen Leukämie, AML, gebe. Da Benzol als Toxin des Knochenmarks erkannt worden ist, werden auch weiterhin alternative hämatologische Krebserkrankungsformen, u.a. das Multiple Myelom, im Zusammenhang mit einer hohen Benzolexposition diskutiert.

#### **5.4.2.1.2 Grundlagen der Evidenzeinstufung bisheriger Reviews**

In 1999 führte Bergsagel in einem Review anhand der veröffentlichten Studien aus, dass es zwar eine strenge Evidenz – gemessen an den Bradford-Hill-Kriterien – für ein erhöhtes Risiko von AML mit zunehmender Benzolexposition gebe, dass aber eben im Gegensatz dazu keinerlei Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Multiplen Myelomen und Benzol oder anderen Erdölprodukten vorläge.

Bergsagel verweist u.a. auf Publikationen zu der „Pliofilm“-Kohorte: Die Analysen zu dieser Kohorte basieren auf Analysen der Mortalität von ehemaligen Arbeitern zweier „Goodyear“-Fabriken in Ohio, bei denen „Pliofilm“, eine dünne transparente und Wasser undurchlässige Transportfolie auf Kautschukbasis, hergestellt wurde. Diese Kohorte wurde für eine Reihe von ab 1975 publizierten Analysen zum Zusammenhang zwischen Benzol und verschiedenen hämatologischen Krebserkrankungen verwendet. Während vorangegangene Analysen, die jedoch i.d.R. zunächst die Gesamtheit aller hämatologischen Krebserkrankungen gemeinsam betrachteten, Hinweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen und Benzol lieferten, zeigt sich nach der jüngsten und spezifischsten Analyse von Wong [Wong, 1995], die auf bis 1987 nachbeobachteten Daten basiert, ein zum 5%-Niveau (zweiseitig) nicht-signifikantes SMR von 2,91 für die Gesamtheit der Arbeiter. Über die ansteigenden Benzol-Expositionskategorien findet sich kein Anstieg der Mortalität an Multiplen Myelomen, der als Hinweis im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung hätte dienen könnte. Allerdings basiert selbst diese Analyse auf insgesamt nur vier Todesfällen an Multiplem Myelom, von denen drei der untersten Expositionskategorie zuzuordnen sind [Wong, 1995]; entsprechend wird auch ausgeführt, dass die Pliofilm-Studie für andere hämatologische Krebserkrankungen außer akuter myeloischer Leukämie keine hinreichende Fallzahl für irgendeine belastbare Auswertung gebe. Die Auswertungen für AML führten hingegen zum Nachweis eines ansteigenden Mortalitätsrisikos mit zunehmender Benzolexposition, der aber nur jenseits eines Benzol-Schwellenwertes von ca. 200ppm/Jahr beobachtet werden konnte.

Neben der Pliofilm-Kohortenstudie konnten auch weitere, auf weitaus mehr Fällen basierende retrospektive Kohortenstudien keine Hinweise für ein Risiko finden (Bergsagel, 1999): So fand sich kein einziger Todesfall an einem Multiplem Myelom bei 1.369 inzwischen verstorbenen Personen einer Kohorte von über 74.000 chinesischen Industriearbeitern. Unter den zahlreichen Studien an Beschäftigten der Mineralölindustrie befanden sich zwei mit quantitativ ermittelten Expositionsdaten, bei denen von gemessenem Gesamt-Hydrogenkarbonat proportional auf eine Benzol-Exposition geschätzt wurde.

In der ersten dieser Studien fanden sich in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie einer Kohorte von Vertriebsmitarbeitern der Mineralölindustrie in den USA keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für ein Multiples Myelom durch eine Benzolexposition [Wong, 1999]. Dies betrifft sowohl eine auf Basis einer quantitativ geschätzten Expositionskategorie durchgeführten Analyse wie auch eine auf Basis der Berufsbezeichnungen, wobei anzunehmen ist, dass die Fahrer [der Tanklastwagen] am stärksten Benzol ausgesetzt gewesen waren. Letztere wiesen jedoch nur ein Relatives Risiko von 0,9 auf; ähnliche unauffällige Risikoschätzungen um „eins“ lieferten die Modelle mit den Expositionsvariablen „Dauer der Exposition“, „kumulative Exposition“ sowie „Spitzenexposition“. Allerdings ist die Benzolexposition unter den Vertriebsmitarbeitern relativ gering; Wong, 1999, selbst führt aus, dass während die Spitzenbelastung bei Mitarbeitern einer türkischen Schuhfabrik bei 650 ppm bzw. bei der Pliofilm bei 750 ppm gelegen hätten, demgegenüber die von ihm betrachteten Arbeiter in der mutmaßlich am stärksten belasteten Benzolkategorie lediglich eine Exposition von durchschnittlich etwa 3 – 4 ppm ausgesetzt gewesen seien; die aufgeführten Spitzenbelastungen lassen sich aus den Textangaben als eine Benzolexposition oberhalb von

8 ppm errechnen. Sofern die Reparaturmechanismen des Körpers ausreichend sind, um einen präkanzerogenen Prozess zu kontrollieren, würde es plausibel sein, dass bei derartig geringen Expositionsdosen kein Effekt nachgewiesen werden kann.

Auch die zweite Studie – eine in eine Kohortenstudie an kanadischen Beschäftigten der Mineralölindustrie eingebetteten Fall-Kontroll-Studie – führte zu keinem Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer (geringen) Benzolexposition und Multiplen Myelomen: Eine Teilkohortenanalyse von Marketing- und Vertriebsmitarbeitern innerhalb der Kohorte der zwischen 1964 – 1983 in der kanadischen petrochemischen Industrie beschäftigten Arbeiter und Angestellten lieferte nach zwanzig Beobachtungsjahren zunächst ein SMR von 1,83 (95%-KI: [0,73; 3,77]) (Schnatter, 1993). Die von Bergsagel, 1999, aufgeführte, in diese Teilkohorte eingebettete Fall-Kontroll-Studie basiert auf sieben MM-Fällen; hierbei konnte kein Zusammenhang zu Benzol oder auch Gesamt-Hydrogencarbonat aufgezeigt werden (Schnatter, 1996).

Allerdings ist die in diesen beiden Studien der Expositionsquantifizierung zu Grunde liegende Annahme eines konstanten Anteils von Benzol am Gesamt-Hydrogencarbonat zu hinterfragen: so hat sich tatsächlich der relative Anteil des Benzols über die Jahre geändert [Infante, 2006], so dass in diesen Studien eine Missklassifikation der tatsächlichen Benzolexposition und damit einhergehend eine Unterschätzung des wahren Risikos vorliegen könnte.

Die kanadische Kohorte lieferte auch für die um rund 10 Jahre verlängerte Nachbeobachtungszeit bis 1994 nach wie vor ein erhöhtes SMR für das Multiple Myelom für die Teilkohorte von Marketing- und Vertriebsmitarbeitern (SMR = 2,08; 95%-KI [0,95; 3,95]), ohne dass sich jedoch ein klares Muster hinsichtlich der Beschäftigungsdauer oder auch von Latenzperioden ergeben würden (Lewis, 2000). Eine Inzidenzbetrachtung einer alternativ gebildeten Teilkohorte, die systematisch jüngere Beschäftigte der kanadischen petrochemischen Industrie umfasst, führte bei insgesamt nur drei Fällen zu keinem erhöhten SIR für das Multiple Myelom (Lewis, 2003).

Auch eine umfangreiche, auf Daten der skandinavischen Krebsregister basierende Studie der Mortalität von ehemaligen Tankstellenangestellten [Lynge, 1997] zeigte ebenso wenig einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Benzol und Multiplem Myelom wie die aufgeführten sieben Fall-Kontroll-Studien mit Fallzahlen zwischen 131 und 1.098 [Bergsagel, 1999]. Benzabeh, 1996, wies zudem in seiner kurz zuvor publizierten, auf 13 Studien basierenden Übersicht der zu diesem Thema veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien darauf hin, dass auch mit dem Rauchen, das mit einer erhöhten Benzolexposition einher geht, keine Assoziation zu Multiplen Myelomen gefunden worden sei.

Eine entsprechende Evidenzeinstufung wie bei Bergsagel, 1999, dass keine Hinweise für Benzol als Risikofaktor des Multiplen Myeloms vorliegen, findet sich auch bei den folgenden Reviews von Alexander, 2007, sowie De Roos, 2006.

Gestützt wird diese Einstufung bei Alexander u.a. auch durch zwei jüngere arbeitsplatzbezogenen Kohortenstudien, die keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Benzolexposition und der Mortalität an einem Multiplen Myelom gefunden haben:

Eine neuere britische Kohortenstudie an rund 5.500 Beschäftigten, die auf ihrem Arbeitsplatz gegenüber Benzol exponiert gewesen waren, basierte auf den Mortalitätsdaten von inzwischen 2430 verstorbenen Personen, die nach insgesamt fast 40 Jahren seit der Expositionserfassung 1966/67 verstorben sind (Sorohan, 2005). Die beobachtete standardisierte Mortalitätsrate – im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung – beim Multiplen Myelom liegt sogar unter eins, so dass aus dieser Studie kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Benzol und Multiplem

Myelom gezogen werden kann.

Allerdings ist diese Kohortenstudie eine „Zensuskohorte“, wobei insgesamt 233 Betriebe teilgenommen hatten aus höchst unterschiedlichen Industriebereichen: Schuh- und Lederfabrikation, Stahlindustrie, chemische Industrie, Raffinerien etc.. Nur bei jedem vierten Betrieb wurde die tägliche mittlere oder auch Spitzen-Benzolexpositionskonzentration mit mehr als 25 ppm angegeben. Je nach Industriezweig dürften weitere stofflichen Arbeitsplatzexpositionen hinzu kommen.

Trotz der Größe dieser Kohorte ist sie sowohl bzgl. der Multiplen Myelome sowie der Exposition gegenüber Benzol als relativ unspezifisch einzuordnen.

Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes SMR für Multiple Myelome aufgrund einer Arbeitsplatzexposition durch Benzol lieferte eine Kohortenstudie, die an über 4.400 Chemikararbeitern durchgeführt worden ist. Diese „Monsanto“-Kohorten aus Arbeitern, die zwischen 1940 und 1977 beschäftigt waren, lieferte bei der Mortalitätsanalyse bis 1991 zunächst nur drei Todesfälle an Multiplen Myelomen, was zu einem (aufgrund der Fallzahlen) nicht belastbaren erhöhten SMR von 3,23 führte (Infante, 2006)), während beim update (bis einschließlich 1997) bereits insgesamt 13 Todesfälle an Multiplem Myelom zu beobachten waren; davon traten zehn Fälle bei Arbeitern auf, die auf der Arbeit mit Benzol exponiert gewesen waren, zwei davon allerdings nur mit kurzfristig hohen Konzentrationen von mehr als 100 ppm (Collins, 2003)<sup>8</sup>. Alle diese 10 Todesfälle an Multiplem Myelom traten 20 oder mehr Jahre nach der ersten (Arbeitsplatz-)Exposition auf; das SMR von 1,8 ist grenzwertig signifikant (95%-Konfidenzintervall [0,9; 3,3]). In dieser Arbeit lieferte die Expositions-kategorisierung über die „Tage von hohen Benzolkonzentrationen (> 100 ppm)“ ein klareres Bild als die Modellierung anhand der kumulativen Exposition. Allerdings reicht die Datenlage, zumal bei unklarer Expositionsquantifizierung, nicht aus, um von einem deutlichen Hinweis sprechen zu können.

#### **5.4.2.1.3 Ausgewählte Originalpublikationen**

Zur Vertiefung der Beurteilung der spezifischen Reviews von 1996 bzw. 1999 zum möglichen Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen sowie zu den jüngeren Reviews zu Multiplen Myelomen von Alexander, 2007, bzw. de Roos, 2006, wird im Folgenden auf einige neuere ergänzende Publikationen näher eingegangen:

Eine unzureichende Zahl von Fällen kann bei der Kohortenbetrachtung von Bloemen, 2003 als Grund angeführt werden, dass diese Arbeit nicht bei den Reviews von Alexander, 2007, bzw. de Roos, 2006, berücksichtigt worden ist: In seiner bis ins Jahr 1996 fortgesetzten Mortalitätsbetrachtung von Chemikararbeitern, die zwischen 1938 und 1970 beschäftigt waren, wurden nur drei Todesfälle an Multiplen Myelomen, einhergehend mit einem (nicht signifikanten SMR unter eins), beobachtet. Zudem liegt die geschätzte Benzolkonzentration in etwa in dem Bereich der untersten Kategorie der Pliofilm-Kohorte (Wong, 1995). Sofern – wie von einigen Forschern vermutet - ein oder verschiedene Schwellenwerte für die Wirkung von Benzol in Bezug auf das Auftreten der verschiedenen hämatologischen Krebserkrankungen vorläge, ist ein nicht erhöhtes SMR somit zu erwarten. Zudem ist bei dieser Studie die Nachbeobachtungszeit relativ lange, so dass sich etwaige Effekte, die am stärksten in der Zeit der mittleren Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung zu beobachten wären, bereits nur abgeschwächt beobachtet werden könnten (Infante, 2005).

---

<sup>8</sup> im Review von Alexander wurden nur die anderen acht Fälle als Fälle unter Exposition angegeben

Darüber hinaus sind jedoch epidemiologisch belastbarere jüngere Publikationen für die Bewertung der Evidenz eines Zusammenhanges zwischen Benzol und der Inzidenz von Multiplen Myelomen zu nennen:

Eine Meta-Analyse von insgesamt sieben Kohortenstudien zum Zusammenhang zwischen Benzol und Multiplem Myelom lieferte ein SMR in einer gewichteten Poisson-Regression von 2,13 [95%-KI: [1,31; 3,46]]. Da die zu Grunde liegenden Kohorten zu verschiedenen „Follow-up-Perioden“ [Dauer der Nachbeobachtung nach Expositionsende; vgl. Kap. 3.3.4] beobachtet wurden, galt es eine für die Latenz von Multiplen Myelomen angemessene Nachbeobachtungszeit anzusetzen, um so Verzerrungen durch zu kurze oder auch zu lange Nachbeobachtungsphasen zu minimieren. Hierbei wurde eine mittlere Latenzzeit von 25 Jahren angenommen und wurden die entsprechenden Publikationen zu Grunde gelegt. Kohorten an Arbeitern in der Mineralölindustrie (Raffinerien) wurden aufgrund der unklaren bzw. eher geringfügigen Expositionshöhe bewusst auf den jeweiligen Arbeitsplätzen nicht berücksichtigt.

In 2008 wurde die Auswertung einer bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie bzgl. des Zusammenhanges zwischen hämatologischen Krebserkrankungen und Benzol oder anderen Lösungsmitteln publiziert (Seniori Costantini, 2008). Zu jedem von insgesamt 263 MM-Fällen, die bei dieser Auswertung berücksichtigt wurden, wurden vier Kontrollen gesammelt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass in Italien die Verwendung von Benzol am Arbeitsplatz seit nahezu 30 Jahre streng reguliert wurde. Das Odds-Ratio für eine mittlere oder hohe Benzolexposition für Multiples Myelom war mit einem Wert von 1,8 grenzwertig signifikant. (Eventuell bedingt durch die lange Zeitspanne zwischen Exposition und Durchführung der Studien konnten die bekannten Zusammenhänge bei den akuten myeloischen Leukämien hingegen hier nicht nachgewiesen werden. Insofern liegt auch mit dieser Studie ein Hinweis auf eine deutlich längere Latenzzeit – von z. T. über 25 Jahren - bei Multiplen Myelomen im Vergleich zu AML vor.)

Während die Neubewertung von Infante, 2006, Kohorten an Arbeiter der Mineralölindustrie explizit ausgeschlossen hat, wurde 2008 eine norwegische Kohortenstudie an ehemaligen (zwischen 1981 und 2003) Beschäftigten bei der Ölförderung in der Nordsee veröffentlicht (Kirkeleit, 2008). Unter den rund 70.000 Beschäftigten waren rund 40.000 auf den Ölplattformen („offshore“) selbst beschäftigt, wobei wiederum rund 7.000 unmittelbar an der Gewinnung von Rohöl bzw. Erdgas arbeiteten („upstream operators offshore“), die als am stärksten gegenüber Benzol exponiert gewesen sind. Allerdings ist der Benzolgehalt im Rohöl eher gering; allein bei einzelnen Arbeiten wie dem Reinigen von Tanks könnten hohe Benzolkonzentrationen als Spitzenbelastungen auftreten, während die durchschnittliche Benzolexposition unterhalb der in den ursprünglich untersuchten Industriezweigen [z.B. Schuhindustrie] beobachteten Konzentrationswerte auftritt. Anders als bei den bislang beschriebenen Kohorten, bei denen aus Registerdaten die erwarteten Fallzahlen für die Standardisierte Mortalitätsrate errechnet wurde und dabei implizit die Gesamtbevölkerung als Kontrollgruppe herangezogen wurde, wurde hier für die Bewertung der Inzidenz eine nach Alter, Geschlecht und Wohnort gematchten Kontrollgruppe aus einer Arbeiterpopulation generiert. Damit wird ein möglicher „Healthy worker effect“ [vgl. Kap. 3.4.3] vermieden, der u.U. ein Risiko unter Arbeitsplatzexposition maskieren kann.

Unter den Arbeitern der höchsten Expositionskategorie wurden neun inzidente Fälle am Multiplen Myelom beobachtet, verbunden mit einem zum 5%-Niveau signifikant erhöhten Relativen Risiko von rund 2,5.

Für die Gesamtheit aller „offshore“-Arbeiter und Angestellten ergab sich ein mit elf inzidenten Fällen nur grenzwertig signifikantes Relative Risiko von 1,74.

Ein ähnlich geringfügig erhöhte Inzidenz fand sich auch bei einer australischen Studie („Health watch“) an Arbeitern der Mineralölindustrie (Gun, 2004; Glass, 2006): Die Kohorte wurde zwischen 1980 und 1983 befragt und Krebsinzidenz und –mortalität prospektiv weiterverfolgt. Mehr als die Hälfte der Beschäftigten begann die Arbeit nach 1965.

Bis Ende 1996 lagen insgesamt 15 inzidente Fälle an Multiplem Myelom vor bzw. acht Sterbefälle. Das SIR gegenüber der aus Registerdaten errechneten „erwarteten Fallzahl“ betrug 1,72 (95%-KI: [0,96; 2,84]); das SMR der Kohorte ergab sich zu 1,63 (95%-KI: [0,70; 3,22]) (Gun, 2004).

Allerdings traten in dieser Kohorte über die nächsten Jahren bis Ende 1999 keine weiteren inzidente Fälle auf, so dass sich das SIR der Kohorte für die verlängerte Nachbeobachtungszeit auf 1,1 reduzierte. (Glass, 2006). Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie zeigte keinerlei Assoziation zwischen Benzol und Multiplen Myelomen, wohl aber zu Leukämien (Glass, 2006).

#### **5.4.2.1.4 Evidenzbewertung Benzol**

Eine mögliche Exposition gegenüber Benzol ist nicht auf den Arbeitsplatz beschränkt: der vorwiegende Expositionspfad ist luftgetragen; für Raucher ist die dominante Quelle einer Benzolexposition der Tabakrauch.

Für die Einordnung bzw. den „Evidenzbeitrag“ der Fall-Kontroll-Studien ist die Güte der Benzol-expositionsquantifizierung, die Höhe der Benzol-exposition unter den „Benzol-Exponierten“ sowie der zeitliche Abstand zwischen Benzol-exposition und Diagnose des Multiplen Myeloms entscheidend. Auf die in dem Review für die Evidenzeinstufung zitierten zentralen Publikationen zu den Kohorten ist hier zwischen Kohorten an Arbeitern der Mineralölindustrie/Raffinieren einerseits und der chemischen Industrie bzw. der verarbeitenden Industrie mit hoher Anwendung von Lösungsmitteln („Schuhindustrie“) andererseits zu unterscheiden. Auch ist bei den Kohortenbetrachtungen die Latenzzeit zwischen Expositionsbeginn und Neuerkrankungs- bzw. Todesdatum entscheidend, der Beobachtungszeitraum sollte die (angenommene) mittlere Latenz umfassen, die bei ca. 25 Jahren angenommen wird (Infante, 2006).

Aufgrund der vorliegenden, insbesondere auch neueren Publikationen erscheint die Einstufung der Evidenz von Benzol gemäß „Daten inkonsistent“ oder sogar „möglicher Risikofaktor“ angemessener als die Einstufung von Alexander, 2007, „vermutlich kein Risikofaktor“:

- Schließlich waren insbesondere bei den „negativen Studien“, die keinen Zusammenhang aufzeigten, die Fallzahlen, die Qualität der Expositionserfassung oder die Höhe der Exposition bei den publizierten Studien häufig unzureichend. Diese Studien reichen nicht aus, um ein mögliches Risiko ausschließen bzw. es als quantitativ unerheblich klassifizieren zu können.
- Aufgrund der Stoffeigenschaften von Benzol erscheint ein Zusammenhang mit Multiplen Myelomen unmittelbar plausibel zu sein:  
Ein Zusammenhang zwischen einer Benzol-exposition und den akuten myeloischen Leukämien gilt als nachgewiesen. Dabei weisen die myeloischen Leukämien im Vergleich zu Multiplen Myelomen oder auch Non-Hodgkin-Lymphomen eine höhere Inzidenz sowie eine kürzere Latenzzeit auf; diese beiden Aspekte erleichtern den Nachweis eines Zusammenhanges.  
Medizinisch plausibel ist aber auch ein Zusammenhang mit anderen hämatologischen Krebserkrankungen; speziell für Non-Hodgkin-Lymphome scheint ebenfalls mit Benzol ein fast sicherer Risikofaktor vorzuliegen (Clapp, 2008). Insofern erscheint

auch ein Zusammenhang mit Multiplen Myelomen, die histologisch betrachtet den Non-Hodgkin-Lymphomen zugerechnet werden dürften, durchweg plausibel.

- Zudem gibt es aufgrund jüngerer Studien aus 2007 und 2008 zu verschiedenen Benzolexpositionsszenarien erneute Hinweise für einen Zusammenhang.
- Offen ist die Frage, ob eine Risikoerhöhung nur bei hohen Benzolkonzentrationen beobachtet werden kann. Dies könnte über ein Schwellenwertmodell erklärt werden. Dem gegenüber gibt es aber auch Hinweise, die allerdings noch nicht statistisch stabil sind, für geringe Risikoerhöhungen bei vergleichsweise geringerem Level in der Mineralölindustrie; gerade hier stünde auch die Frage nach möglichen Expositionsspitzen an oder auch nach anderen Noxen, die im Arbeitsumfeld gemeinsam mit einer Benzolexposition einhergehen bzw. mit ihr stark korrelieren. Bei dieser Frage spielt auch die Unsicherheit bei der Kategorisierung der Exposition (Schwellenwert; Spitzen- oder aggregierte Belastungen) eine wichtige Rolle.

Dabei ist allerdings zu beachten, dass selbst mit den in den Originalpublikationen angesprochenen „geringeren Arbeitsplatzexpositionen“ Benzol-Konzentrationen in einer Konzentrationshöhe verbunden sind, die an sich nicht in der Umwelt trotz ubiquitärer Verbreitung von Benzol vorkommen, und auch nicht durch individuelles Verhalten (→ Rauchen) verursacht werden. So konnte schließlich auch kein Effekt des Rauchens – einhergehend mit einer bezogen auf die normale Hintergrundbelastung deutlich erhöhten Benzolkonzentration - nachgewiesen werden [vgl. Kap. 5.3.2]. Diese Möglichkeit einer arbeitsplatzbezogenen Assoziation zwischen Beschäftigungen, die mit einer hohen Benzolexposition einhergehen, und dem – nach entsprechend langer Latenzzeit – vermehrt auftretenden Multiplen Myelomen könnte auch darauf hinweisen, dass nicht Benzol, sondern ein bislang latenter, mit der Benzolexposition assoziierter Arbeitsplatzfaktor für das erhöhte MM-Risiko verantwortlich ist. Hierauf weist insbesondere Kirkeleit, 2008, hin.

#### **5.4.2.2 Weitere aromatische Kohlenwasserstoffe (Lösungsmittel)**

Weitere als Lösungsmittel verbreitet eingesetzte aromatische Kohlenwasserstoffe sind Toluol (oder auch Methylbenzol), Xylol (oder auch Dimethylbenzol) sowie Ethylbenzol. Diese Stoffe weisen zum Teil ähnliche Lösungseigenschaften wie Benzol auf, das selbst weitgehend als Lösungsmittel substituiert worden ist. Spezifische Effektschätzungen zu einem dieser drei Lösungsmittel führen weder Alexander, 2007, noch de Roos, 2006 auf. Von den Stoffeigenschaften her sind diese Lösungsmittel als möglicher MM-Risikofaktor weniger plausibel als Benzol [vgl. Kap. 6.1.4.2 - 6.1.4.4].

Die in Kap 5.4.2.1.3 bereits beschriebene Fall-Kontroll-Studie (Seniori Costantini, 2008) betrachtete neben Benzol auch weitere Gruppen oder auch spezifische Lösungsmittel, darunter unter anderem auch Toluol sowie Xylol. Dabei korrelierten die Expositionen gegenüber diesen Lösungsmitteln: zwei Drittel der Personen, die gegenüber Benzol exponiert waren, waren auch gegenüber Toluol oder Xylole exponiert. Insofern können erhöhte Effektschätzer auch über ein erhöhtes Risiko bei einem der korrelierenden alternativen Lösungsmittel hervor gerufen werden [→ Confounding]. In diesem Falle zeigte es sich, dass dennoch kein erhöhtes MM-Risiko unter einer Toluol- oder Xylol-Exposition nachgewiesen wurde. Allerdings zeigte sich – ergänzend zu dem bereits dargestellten Benzolrisikoschätzer [OR = 1,8; vgl. Kap. 5.4.2.1.3] das geschätzte MM-Risiko sich auf 2,3, 95%-KI: [1,0; 5,4], erhöhte, wenn nur die Personen, die ausschließlich gegenüber Benzol exponiert gewesen sind, betrachtete.

Neben Untersuchungen zu spezifischen Lösungsmitteln wurden auch Studien durchgeführt, die eine generelle bzw. eine nicht-näher spezifizierte Exposition gegenüber Lösungsmitteln

betrachtet. Hierzu verweisen beide Reviews darauf, dass dabei kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für MM gefunden worden sei (vgl. auch: Tab. 5.2).

Zwar weist ein kleine japanische Fall-Kontroll-Studien mit insgesamt 57 MM-Fällen (Sonoda, 2005) eine knapp zum 5%-Niveau signifikante Erhöhung von MM bei einer Exposition gegenüber „chemischen Produkten“, in dem Sinne von organischen Lösungsmittel oder Mineralölprodukten aus, doch ist aufgrund von multiplen Vergleichen, unspezifischer Expositions-klassifikation sowie der sehr geringen Fallzahl diese Fall-Kontroll-Studie nicht belastbar.

Der zentrale Literaturhinweis zu einer unspezifischen Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln, der übereinstimmend von Alexander, 2007, sowie de Roos, 2006, benannt wurde, ist demgegenüber Chen, 1996: Hier wurden aus den geschätzten SMR's für MM von insgesamt 55 Kohortenstudien an Arbeitern, die irgendeiner Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln ausgesetzt gewesen sind, ein gewichteter Durchschnittswert gebildet. Dieses einfach ermittelte Gesamt-SMR für irgendeine Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln betrug für das Multiple Myelom 1,14, 95%-KI: [0,83; 1,56], und ist somit statistisch unauffällig.

Insgesamt gibt es daher keinen Hinweis, dass ein sonstiges Lösungsmittel (neben dem ausführlich diskutierten Benzol; s. 5.4.2.1.4) zu einem erhöhten MM-Risiko führen könne.

#### **5.4.2.3 Dioxin(e)**

Als Dioxine wird im engeren Sinne die Gruppe der polychlorierten Dibenzop-dioxine, PCDD, angesprochen, wobei aber allgemein auch die chemisch ähnlich aufgebauten Dibenzofurane, PCDF mit unter dem Begriff „Dioxine“ subsumiert werden (vgl. Schwartz, 1997). In jüngerer Zeit werden koplanare (dioxinähnliche) PCBs wegen ihres Wirkmechanismus in die Bewertung von Dioxin-Stoffsummen mit einbezogen. Dioxine entstehen als (unerwünschte) Nebenprodukte bei der Herstellung chlororganischer Chemikalien oder bei Verbrennungsreaktionen.

Die bekannteste Einzelverbindung dieser Stoffgruppe, die zugleich die höchst Toxizität aufweist, ist das als „Seveso-Dioxin“ bekannte 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin, kurz 2,3,7,8-TCDD [vgl. Kap. 6.1.5.3]. Nach dem Inkrafttreten der Stockholmer Konvention 2004<sup>9</sup> sind Emissionen von PCDD/PCDF in die Umwelt so weit wie möglich zu verringern oder zu verhindern.

Verschiedene Cluster von Multiplen Myelomen [vgl. Kap. 3.3.1] wurden unter dem Aspekt einer möglichen Dioxinbelastung in nahegelegenen Gewässern – hervorgerufen durch ausgebrachte Pestizide, die verweht wurden – als „Dioxinhypothese“ diskutiert (Schwartz, 1997), wobei in diesem Zusammenhang folgende Überlegungen zu Grunde lagen:

- a. Eine Dioxinverunreinigung des Oberflächenwassers führt zu einer Anreicherung von Dioxinen bei Fischen u.ä..
- b. Personen, die häufig Fisch verzehren, weisen eine erhöhte Konzentration von Dioxinen im Körper auf.

---

<sup>9</sup> Die Stockholmer Konvention beinhalten völkerrechtlich bindende Verbots- und Beschränkungsmaßnahmen für bestimmte persistente organische Schadstoffe. Sie trat am 17. Mai 2004 in Kraft. Darin werden die Herstellung und der Gebrauch von neun Pestiziden (Aldrin, Chlordan, DDT, Dieldrin, Endrin, Heptachlor, Hexachlorbenzol, Mirex, Toxaphen) sowie die polychlorierten Biphenyle sowie Dioxine bzw. dioxinähnliche Substanzen (vgl. Kap. 5.4.2.3) eingeschränkt bzw. verboten

- c. Personen mit hoher Exposition gegenüber Dioxinen haben ein erhöhtes Risiko für ein Multiples Myelom.

Der letzte Punkt, der mögliche Risikofaktor Dioxin, wird bei Schwartz, 1997, einerseits mit Studien an Eskimos in Alaska sowie an schwedischen Fischern der Ostküste begründet, die jeweils ein erhöhtes MM-Risiko aufweisen würden sowie über den Nahrungspfad verstärkt Dioxine aufgenommen hätten, und andererseits über die Studien nach dem Dioxin-Unfall bei Seveso [s.u.].

Unter den eigentlichen epidemiologischen Studien zum Grad der Risikoerhöhung durch eine unmittelbare Exposition gegenüber Dioxinen und insbesondere speziell deren „toxischsten Vertreter“ Tetrachlordibenzodioxin können drei Expositionsszenarien unterschieden werden:

- [1] Bevölkerungsbezogene Studien nach dem Dioxin-Unfall bei Seveso, Italien.
- [2] Berufsepidemiologische Studien an Arbeitern die in der chemischen Produktion an Syntheseprozessen arbeiten, in denen auch TCDD freigesetzt wird.
- [3] Studien zum Einsatz von chlorhaltigen Pestiziden, die neben den reinen Wirkstoffen auch Verunreinigungen an TCDD enthalten können.

Bei einem Industrieunfall am 10.07.1976 bei Seveso wurde die dortige Bevölkerung einer hohen Dioxin-Exposition ausgesetzt. Im Rahmen eines fortgesetzten Mortalitäts-Follow-Up wurde – unterteilt für drei verschiedene Expositionszonen – die Entwicklung der Mortalität beobachtet. Während de Roos, 2006, mit dem 10-Jahres-Follow-Up argumentierte, das sowohl für Frauen wie für Männer ein erhöhtes Relatives Mortalitätsrisiko gezeigt haben sollte (Frauen: 5,2; Männer: 3,2; beide nicht signifikant), basierte der Review von Alexander, 2007, auf dem 20-Jahres-Mortalitäts-Follow-Up von Bertazzi, 1999:

Es wurden drei Untersuchungszone betrachtet: in der am stärksten kontaminierten Zone A wohnten in etwa 750 Einwohner, während in der anschließenden schwächer exponierten Zone B rund 5000 Einwohnern wohnten; um A + B wurde zudem eine leicht exponierte Zone R betrachtet. Die beiden am deutlichsten exponierten Zonen A und B zusammen wiesen in den 20-Jahren nach dem Unfall insgesamt fünf Todesfälle an Multiplem Myelom auf. Das Standardisierte Mortalitätsratio belief sich bei den Frauen bei 4 Fällen auf 3,2 (95%-KI: [1,2; 8,8]), während es bei den Männern mit 0,6 unauffällig war; für beide Geschlechter zusammen ergab sich ein SMR von 1,7 (95%-KI: [0,7; 4,2]) Alle weiblichen Fälle traten im Zeitrahmen von 5 bis 14 Jahren nach dem Unfall auf (Bertazzi, 1999).

Neben der Mortalität wurde auch die Krebsinzidenz beobachtet: hier wurden im 15-Jahreszeitraum unter den bis 74jährigen insgesamt 5 Fälle, davon drei Frauen, in der zusammengefassten Zone A + B beobachtet. Auch das Standardisierte Inzidenzverhältnis ist korrespondierend zu der Mortalität mit 4,9 [95%-KI: [1,5; 16,1]) statistisch signifikant, bei den Männern beträgt es 1,9. (Pesatori, 2003). Da inzidente und Sterbefälle weitgehend deckungsgleich sein dürften, ergibt sich damit kein zusätzlicher Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Multiplem Myelom und Dioxin.

Im kürzlich publizierten 25-Jahres-Mortalitäts-Follow-Up (Consonni, 2008) zeigt sich im Vergleich der Teilregionen für die Gesamtheit der hämatologischen Krebserkrankungen ein deutlicher Abfall der Standardisierten Mortalitätsrate von 2,23 (Kernzone A) über 1,59 (Zone B) auf 0,99 (Zone R). Dieser Abfall zeigt sich auch für die Multiplen Myelome, wobei aber die Fallzahlen für A (2 Fälle) und B (5 Fälle) zu gering sind, um von einem stabilen Resultat sprechen zu können:  $SMR_{Zone A} = 4,34$  (95%-KI [1,07; 17,5]),  $SMR_{Zone B} = 1,68$  (95%-KI [0,69; 4,10]),  $SMR_{Zone R} = 1,10$  (95%-KI [0,71; 1,69]). Das SMR für A und B zusammen

dürfte somit gegenüber der 20-Jahres-Betrachtung auf ein SMR von etwa zwei gestiegen sein; beide neuen Todesfälle traten in der Zone A auf.

In arbeitsmedizinischen Kohortenanalysen zur Krebsmortalität ging eine steigende TCDD-Exposition am Arbeitsplatz mit einem Anstieg der gesamten Krebsmortalität einher, ohne dass spezifische Lokalisationen herausragten (Crump, 2003; Steenland, 1999). Dabei wies die bei Alexander, 2007, zitierte Studie an über 5.000 Mitarbeitern von zwölf amerikanischen Fabriken, die mit TCDD verunreinigte Produkte herstellten, speziell für das Multiple Myelom ein SMR, das auf 10 Todesfällen basiert, von 2,07 auf (95%-Konfidenzintervall [0,99; 3,80]) Absolut betrachtet ist dieser Punktschätzer verglichen mit den übrigen Krebslokalisation relativ hoch, doch aufgrund der geringen Fallzahl nicht weiter belastbar (SMR für Krebs gesamt: 1,13 mit 95%-Konfidenzintervall von [1,02; 1,25]) (vgl. Steenland, 1999).

Bei den „dioxin-assoziierten“ Pestiziden, zu denen Untersuchungen angestellt wurden, sind insbesondere Chlorphenole wie auch Phenoxy-Herbizide zu nennen, die beide mit Dioxinen verunreinigt sein können: Bspw. wurden in einer Mortalitätsanalyse (Kogevinas, 1997) der Zusammenhang einer möglichen Dioxinexposition und MM analysiert: In insgesamt 36 Berufskohorten aus 12 Ländern, wobei 31 Kohorten aus der Produktion der Pestizide (Chlorphenole, Phenoxy-Herbizide) entstammen und die übrigen fünf Kohorten aus Pestizidanwendern bestehen, verstarben 17 Personen an einem Multiplen Myelom. Ein Zusammenhang zwischen den MM-Todesfällen und einer Dioxin-Exposition konnte dabei nicht belegt werden.

Weitere Studien bei Anwendern von Pestiziden, die TCDD-Anteile enthalten wie z.B. Phenoxy-Herbizide, werden in den Unterkapiteln 5.4.3.4.1 und 05.4.3.5 behandelt.

Insgesamt zeigt sich, dass Dioxin als Kanzerogen auch für Multiple Myelome als möglicher Kausalfaktor einzustufen ist; Unklar ist, ob das Risiko bei Multiplen Myelomen vergleichsweise stärker als bei anderen Krebslokalisation bzw. Krebserkrankungsformen ausgeprägt sein könnte. Dazu fehlt es bislang an Evidenz.

#### **5.4.2.4 Trichlorethylen**

Trichlorethylen als weiterer chlorierter Kohlenwasserstoff ist ein farbloses, ehemals weit verbreitetes Lösungsmittel und wurde in der Metall- und Glasindustrie, Druckindustrie und in metallverarbeitenden Betrieben oder auch bei der chemischen Reinigung und in der Textildbearbeitung eingesetzt. Außerdem wird es in der Bitumen- und Asphaltindustrie als Lösemittel für Bitumen verwendet.

Trichlorethylen wurde bei Tieren als kanzerogen eingestuft, doch ist die Evidenz für den Menschen beschränkt (Raaschou-Nielsen, 2003). Mithilfe des dänischen Krebsregisters wurde die Krebsinzidenz über 30 Jahre von rund 40.000 Arbeitern aus insgesamt 347 dänischen Betrieben mit registrierter Anwendung von Trichlorethylen untersucht. Dabei wurden auch 31 Fälle von Multiplen Myelomen beobachtet, ohne dass damit jedoch eine Inzidenzerhöhung vorliegt (SIR bei Männern 1,1, bei Frauen 0,9).

In eine Meta-Analyse von Alexander, 2006, gingen neben der o.g. Studie von Raaschou-Nielsen, 2003, noch sechs weitere Kohorten bzw. Fall-Kontroll-Studien zu einem möglichen Zusammenhang zwischen MM und Trichlorethylen ein. Die Meta-Analyse lieferte keine Hinweise auf ein erhöhtes MM-Risiko unter einer Exposition gegenüber Trichlorethylen. Dabei wiesen allerdings sechs der acht betrachteten Studien eine Fallzahl (verstorbene oder inzidente MM-Fälle) unter Exposition von höchstens sechs auf. Lediglich die Publikation von Blair, 1998, weist neben der o.g. von Raaschou-Nielsen, 2003, mit insgesamt 14 MM-Fällen eine höhere Fallzahl unter einer Trichlorethylen-Exposition auf. Diese Publikation beschreibt eine Kohortenanalyse an ehemaligen Mitarbeitern des Bodenpersonals in Flughäfen, die in

den 50er-Jahren mit der Wartung und Reinigung von Flugzeugen beschäftigt waren, wobei in großem Umfange Trichlorethylen eingesetzt worden ist. Hier wurde eine statistisch nicht-signifikante Relative Risikoerhöhung (bezogen auf die Mortalität) unter der Exposition im Vergleich zu den übrigen Beschäftigten von 1,3 (95%-KI [0,5; 3,4]) ermittelt. Verglichen mit der Bevölkerung von Utah ergibt sich für die gesamte Kohorte ein statistisch grenzwertig erhöhtes MM-SMR von 1,4; 95%-KI: [0,99; 1,98] (Blair, 1998).

In einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie aus Deutschland wurden verschiedene Arbeitsplatzrisiken für lymphomatische Krebserkrankungen untersucht. Unter den insgesamt 554 B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom-Fällen wurden auch 76 Multiple-Myelom-Fälle gefasst (Mester, 2006), so dass der Anteil der Multiplen Myelome an der Gesamtheit der B-Zell-NHL-Fälle in etwa 20% ausmacht. Bei der Analyse der B-Zell-NHL bzgl. eines möglichen Zusammenhanges mit einer Exposition gegenüber organischen Lösungsmitteln erwies sich Trichlorethylen als grenzwertig signifikant [p-Wert des Trendtests < 0,1]; bei Benzol wurde demgegenüber kein Zusammenhang gefunden (Seidler, 2007).

Insgesamt gibt es aus epidemiologischen Studien keine belastbaren Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen und Trichlorethylen.

### **5.4.3 Beschäftigung in der Landwirtschaft und Exposition gegenüber Pestiziden**

#### **5.4.3.1 Berufsgruppe Landwirte**

Die Ergebnisse zu den Risikoerhöhungen bei Landwirten sind seit nunmehr rund dreißig Jahren und diversen in den Untersuchungen berücksichtigten Ländern relativ konsistent. Es zeigt sich, dass „landwirtschaftliche Beschäftigung“ mit dem Auftreten von Multiplen Myelomen assoziiert ist; entsprechend findet sich auch in dem Review von Alexander, 2007, dass der Zusammenhang epidemiologisch evident sei.

Im Rahmen einer 2008 veröffentlichten Meta-Studie der zwischen 1970 und Oktober 2007 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen und landwirtschaftlichen Arbeitsplätzen wurden 21 Studien identifiziert (Perrotta, 2008): Es zeigte sich zwar auch, dass die Ergebnisse bei einer allgemeinen Angabe „landwirtschaftliche Beschäftigung“ heterogen sind, da einige Studien auch zu negativen Assoziationen gekommen sind. Eine auf Mortalitätsstudien eingeschränkte Analyse lieferte einen Gesamteffektschätzer [Odds-Ratio] von 1,25 [95%-KI: [1,03; 1,52]], während eine schärfer definierte Exposition gemäß „10 oder mehr Jahre landwirtschaftliche Tätigkeit“ zu einem gemeinsamen Odds-Ratio von 1,87 [95%-KI [1,11; 3,16]] führte.

Einzelne Studien kommen sogar zu weit höheren geschätzten Risiken bzw. Odds-Ratios: In einer bereits zitierten deutschen bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie (Mester, 2006)<sup>10</sup> [vgl. Kap. 5.4.2.4] wurden insgesamt neun MM-Fälle bei Personen identifiziert, die über mehr als 10 Jahre als Landwirte bzw. als in der Landwirtschaft angestellte Arbeiter beschäftigt waren. Dies führt zu einem hochsignifikanten Odds-Ratio von ungefähr 8.

Allerdings fehlt es den Studien zum Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen und einer „landwirtschaftlichen Beschäftigung“ an der Identifikation der Risikofaktoren bzw. Noxen, die für diese beobachtete Risikoerhöhung verantwortlich sind. Pestizide (vgl. Kap. 5.4.3.3 – 5.4.3.4) mögen dazu beitragen, ohne jedoch diese Erhöhung vollständig erklären zu können.

---

<sup>10</sup> In der Publikation wurden die Berufsgruppen weiter unterteilt, was aber zu sehr geringen Fallzahlen führt.

Neben Pestiziden gibt es andere spezifische anorganische wie organische Expositionen unter Landwirten, wie Farben, Lösungs- oder Holzschutzmittel einerseits, andererseits auch direkter Tierkontakt bzw. die mit Viehhaltung verbundene Exposition gegenüber Bioaerosolen. Darunter fallen auch spezifische Expositionen gegenüber Stäuben, Zoonosen oder auch Pollen. Denkbar ist auch, dass eine Effektmodifikation durch Infektions- oder Autoimmunkrankheiten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem umweltbezogenen Risikofaktor und dem Multiplen Myelom vorliegt: Bspw. diskutiert Lee, 2006, die Möglichkeit einer Effektmodifikation durch Asthma auf den Zusammenhang zwischen Pestizidanwendung und dem histologisch dem MM nahestehenden NHL.

Svec, 2005, beschreibt eine umfangreiche Analyse von Todesbescheinigungen aus 24 Bundesstaaten der USA: dabei wurden in über 35.000 Fällen ein Multiples Myelom als Todesursache angegeben. Eine Fall-Kontroll-Betrachtung zu einem möglichen Zusammenhang zwischen Berufen mit hohem Tierkontakt - wie Landwirten - und Todesursache Multiples Myelom führte zu einem kontrollierten OR von 1,24, 95%-KI: [1,17; 1,32]. Dieser Effektschätzer ist jedoch identisch zu der eingeschränkteren Berufsgruppe „landwirtschaftliche Beschäftigung mit Tierkontakt“, die mehr als 95% der gesamten beruflich gegen Tieren exponierten Personen ausmacht; der zusammengefasste OR-Schätzer für außerhalb der Landwirtschaft beruflich gegen Tiere exponierte Personen beträgt demgegenüber 0,99. Insofern liefert diese Analyse keinen überzeugenden Hinweis, dass ein allgemeiner Tierkontakt das erhöhte MM-Risiko bei Landwirten erklärt.

Perotta, 2008, hat in seinen Meta-Analysen auf Basis geeigneter Einzelstudien gemeinsame OR-Schätzungen – allesamt zum 5%-Niveau - für den Zusammenhang zwischen (Stall-) Tierkontakt und Multiplen Myelom veröffentlicht: mit Schafen OR = 1,71, mit Pferden OR = 1,72 und mit Rindern OR = 1,59. All diese Odds Ratios sind zwar ebenfalls statistisch signifikant, doch basieren diese gemeinsamen Schätzer nur auf zwischen zwei und vier Fall-Kontroll-Studien. Perotta weist in diesem Zusammenhang auf einen möglichen „Publication Bias“ hin.

Eine der bei Perotta, 2008, berücksichtigten Querschnittstudien ist dabei die im Kapitel 5.4 bereits einleitend beschriebenen Studie von Eriksson, 1992: Hier weisen zwar die Stalltierkontaktvariablen in der bivariaten Analyse signifikant erhöhte Odds-Ratios auf, die jedoch bei der multivariaten Analyse aufgrund der untereinander korrelierenden Faktoren verschwinden.

Insofern dürfen die von Perotta, 2008, aufgeführten Schätzer nicht überinterpretiert werden; welche Faktoren, für die Erhöhung des Multiplen-Myelom-Risikos verantwortlich sind, bleibt offen. Somit leiten sich aus dieser Beobachtung einer leicht erhöhten Multiplen-Myelom-Inzidenz bzw. Mortalität unter Beschäftigten in der Landwirtschaft keine Präventionsansätze ab.

#### **5.4.3.2 Pestizide (allgemein)**

Die Bezeichnung Pestizid definierte ursprünglich Substanzen, die darauf abzielen, schädliche Lebewesen zu töten. Im allgemeinen Sprachgebrauch ist der Begriff Pestizid inzwischen weitergefasst und bezieht sich auf jedwede Substanz, die benutzt wird, (tierische, mikrobiologische oder pflanzliche) Lästlinge oder Schädlinge zu kontrollieren, zu zerstören oder präventiv gegen den Befall zu schützen (vgl. Duffus, 2007), d.h. sie zu töten, vertreiben oder in Keimung, Wachstum oder Vermehrung zu hemmen.

Damit umfassen Pestizide Pflanzenschutzmittel sowie Mittel zur Schädlingsbekämpfung. Die wichtigsten Obergruppen innerhalb der Pestizide sind Insektizide (Mittel gegen Insekten), Herbizide (gegen Pflanzen), Fungizide (gegen Pilze bzw. Pilzkrankheiten) oder auch Bakterizide (gegen Bakterien).

In einer italienischen Fall-Kontroll-Studie zu hämatologischen Krebserkrankungen wurden auch Odds-Ratio-Schätzungen für ein Multiples Myelom unter Exposition gegenüber den verschiedenen Pestizidanwendungsgruppen untersucht (Miligi, 2006). Dazu wurden in neun nicht-städtischen Regionen Italiens u.a. 205 prävalente Multiple Myelom Fälle (und entsprechende Kontrollen) befragt. Insgesamt 49 waren gegenüber Fungiziden exponiert gewesen, was zu einem OR von 1,0 führt; gegenüber Herbiziden waren 8 Fälle exponiert gewesen (→ OR: 1,6 mit einem 95%-KI: [0,8; 3,5]) sowie 39 Fälle gegenüber Insektiziden (OR: 1,2, 95%-KI: [0,7; 1,6]). Als problematisch wird in der Publikation die Expositionserfassung beschrieben, insbesondere auch, dass die Anwendungsklassen verschiedenste Wirkstoffgruppen an Pestiziden umfassen.

Die meisten, vor allem älteren, Studien bzgl. eines möglichen Multiplen-Myelom-Risikos im Zusammenhang mit einer Pestizidexposition sind bzgl. der Güte der Expositionserfassung sehr limitiert (de Roos, 2006). Neben Studien zu „allgemeinen Pestizidexpositionen“, die praktisch keine Rückschlüsse auf toxikologische Wirkungen zulassen und daher im weiteren nicht näher betrachtet werden, wurden in epidemiologischen Studien auch die (geschätzte) Exposition gegen spezifische Pestizide untersucht.

#### **5.4.3.3 Spezifische Pestizide - Ergebnisse der „Agricultural Health Study“**

In der „Agricultural Health Study“, kurz AHS, einer prospektiven Kohortenstudie, die in den landwirtschaftlich geprägten US-Bundesstaaten Iowa und North Carolina an „Pestizidanwendern“ durchgeführt wurde, wurde der Zusammenhang zwischen diversen Pestiziden sowie dem Gesamtspektrum der Krebserkrankungen analysiert.

Die AHS ist weltweit die größte Studie zu Pestizidexpositionen mit detaillierten Expositionsinformationen zu den einzelnen Pestiziden. Da die Ermittlung der Daten vor einer etwaigen Krebsdiagnose erfolgte, ist ein Response Bias – ein Problem gerade bei Fall-Kontroll-Studien – ausgeschlossen. Aufgrund detaillierter Informationen zu anderen Pestiziden wie auch individuellen Risiken wie Rauchverhalten, Ernährung oder auch Alkoholkonsum ist es möglich, die Analysen für mögliche Confounder zu kontrollieren. Schließlich erlaubt das fortwährende „Follow-Up“ der Kohorte der Pestizidanwender die Analysen später auf einer breiteren Fallbasis zu replizieren, sobald neue inzidente Fälle in der Kohorte aufgetreten sind (Hou, 2006).

Alle Personen in Iowa und North Carolina, die anwendungsbeschränkte Pestizide verwenden wollen, müssen sich als „Pestizidanwender“ registrieren lassen; damit verbunden ist eine Schulung zur sicheren Anwendung der Pestizide. Bei den Anwendern sind zwei Kategorien zu unterscheiden: „private Anwender“ – wie Landwirte –, die in etwa 70% der lizenzierten Anwender ausmachen, sowie die „professionellen Anwender“, insbesondere Angestellte von Firmen zur gewerbemäßigen Pestizidanwendung. Die AHS ist als prospektive Kohortenstudie konzipiert, wobei Fall-Kontroll-Analysen sowohl zu Krebserkrankungen wie auch zu sonstigen Erkrankungen eingebettet sind. Der zentrale Fragebogen [„enrollment questionnaire“], der insbesondere die Pestizidexpositionen gegenüber 50 verschiedenen Pestiziden im Zeitrahmen der Registrierung als Pestizidanwender erfasst, umfasst bereits 21 Seiten (Alavanja, 1996). Dabei wurde bei 22 Pestiziden Angaben zur Dauer der Verwendung, der durchschnittlichen jährlichen Anwendung und dem Beginn der Anwendung erfragt, während für die übrigen Pestizide lediglich die grobe Expositionsunterteilung in „nie“ oder „jemals“ erfragt wurde (Bonner, 2005). Neben dem Basisfragebogen wurden weitere ergänzende Fragebögen („takehome questionnaires“) ausgeteilt, die detaillierte Informationen enthalten und eine Abschätzung der Höhe der lebenslangen Exposition erlauben. Diese Bögen wurden nicht von allen Personen der Kohorte ausgefüllt. Aus den Angaben zur Dauer der Verwendung (von „unter einem Jahr“ bis „mehr als 30 Jahre“), der durchschnittlichen

jährlichen Anwendung („weniger als fünf Tage/Jahr“ bis „über 150 Tage/Jahr“) und den Beginn der Anwendung („vor 1960“ etc.) sowie aus zusätzlichen Informationen der ergänzenden Fragebögen etwa zu den Methoden der Anwendung, zu Schutzmaßnahmen oder zu Mischungen verschiedener Pestizide wurden Expositionstage abgeleitet (Koutros, 2008; Dosemici, 2002). Der ursprüngliche Auswertungsplan hat entsprechende Fall-Kontroll-Studien für Non-Hodgkin's Lymphome, Leukämien, maligne Melanome, bösartige Hirntumore sowie Prostata-, Eierstock-, Brust-, Lungen-, Darm-, Magen-, Bauspeicheldrüsen und Hodenkrebs vorgesehen (Alavanja, 1996).

Die AHS umfasst 57.311 Personen, die zum Zeitpunkt der Befragung zwischen 1993 und 1997 als lizenzierte „Pestizidanwender“ registriert waren: 52.395 private Anwender aus Iowa und North-Carolina sowie 4.916 kommerzielle Anwender ausschließlich aus Iowa. Von dieser Gesamtzahl werden die prävalenten Personen, die bereits zum Zeitpunkt der Befragung an (einer) der Zielerkrankung(en) erkrankt waren, ebenso wenig bei den spezifischen Zusammenhangsanalysen berücksichtigt wie Personen, bei denen die Fragebogenangaben zur jeweiligen Exposition unzureichend sind. Damit unterliegen die einzelnen Publikationen leichten Schwankungen bei der ausgewerteten Nettostichprobe, die jeweils bei rund 50.000 Pestizidanwendern liegt. Die Auswertungen zum Diazonin bspw. basieren hingegen allein auf den ergänzenden Fragebögen und daher auf weit weniger Befragten, nämlich 23.106 (Freeman, 2005). Zudem variiert der Beobachtungszeitraum der prospektiven Beobachtung der Krebsinzidenz bis zum jeweiligen Abgleich über die Krebsregister in Iowa und North-Carolina und damit die Fallzahlen bei den Krebserkrankungen: jüngeren Publikationen liegen mehr inzidente Fälle zu Grunde; so reicht die Nachbeobachtungszeit bei den jüngsten Veröffentlichungen bis zum 31.12.04 (vgl. z.B. Koutros, 2008).

In den Review von Alexander, 2007, gingen vier Veröffentlichungen der AHS zu einzelnen Pestiziden ein, die in der nachfolgenden Tabelle 5.3 aufgeführt sind.

Trotz einiger absolut betrachtet stark erhöhter Relativer Risiken (Alachlor, Atrazin, Glyphosat) liegt bei den Multiplen Myelomen in keinem Falle eine statistische Signifikanz zu einem der Pestizide vor; allerdings ist ein statistischer Nachweis eines Zusammenhanges aufgrund der geringen Nachbeobachtungszeit auch nicht zu erwarten gewesen, die zum einen die zu erwartende Fallzahl beeinflusst und zum anderen als zu kurz anzusehen ist, um „die“ – bzw. die individuellen – Latenzzeit(en) hinreichend abzudecken [vgl. Kap. 3.4.1].

**Tabelle 5.3: In Alexander, 2007, aufgeführte Publikationen der „Agriculture Health Study“**

Pestizid (Anwendung als)	Erstautor	Publik.-jahr	„n“ d. Publik. (Anteil Exponierter)	Beobachtungsdauer Inzidenz	Fälle MM insg. (. unter Exposition)	Angaben zu MM im Abstract <sup>11</sup>	Ergänzende Angaben zu MM in der Gesamtpublikation
Alachlor (Herbizid)	Lee	2004b	49.980 (53%)	- Ende 2000	22 (11)	RR <sub>IWLD</sub> = 5,66 KI <sub>95%</sub> : [0,7; 45,7]	RR <sub>expo</sub> = 0,93 KI <sub>95%</sub> : [0,3; 2,8] RR <sub>LD</sub> = 1,60 KI <sub>95%</sub> : [0,37; 7,01] p <sub>trend; LD</sub> = 0,14  p <sub>trend; IWLD</sub> = 0,13
Atrazin (Herbizid)	Rusiecki	2004	53.943 (68%)	- Ende 2001	32 (23)	RR <sub>LD</sub> = 1,60 KI <sub>95%</sub> : [0,37; 7,01] p <sub>trend; LD</sub> = 0,41  RR <sub>IWLD</sub> = 2,17 KI <sub>95%</sub> : [0,45; 10,32] p <sub>trend; IWLD</sub> = 0,21	Ähnliche Ergebnisse bei RR <sub>LD</sub> sowie RR <sub>IWLD</sub> , sofern als Referenz die nicht-exponierte Personengruppe gewählt wird.
Clorpyrifos (Insektizid)	Lee	2004a	54.383 / 24.671 (41%)	- Ende 2001	32 / 19 (10 / 6)	/ .	RR <sub>expo</sub> = 0,77 Ergänzende Auswertungen allesamt ohne Effekte.
Glyphosat (Herbizid)	De Roos	2005	54.315 (75,5%)	- Ende 2001	32 (24)	Verweis auf Assoziation	RR <sub>expo</sub> = 1,1 KI <sub>95%</sub> : [0,5; 2,4] RR <sub>adj</sub> = 2,6 KI <sub>95%</sub> : [0,7; 9,4] Keine Signifikanz bei den Trends

Während gegenüber Atrazin – dem am stärksten eingesetzten Pestizid in der Getreidewirtschaft in den USA - 68% der Befragten exponiert gewesen waren (Rusiecki, 2004) ist die Exposition gegenüber andere Pestiziden seltener und somit auch die Fallzahlen unter derartigen Pestizidexpositionen. So sind weniger als 10% etwa gegenüber DDVP exponiert gewesen (Khoutros, 2008), so dass sich spezifische Auswertungen für Multiple Myelome trotz längerer Nachbeobachtungszeit nicht sinnvoll interpretieren ließen.<sup>12</sup>

Neben den in der Tabelle 5.3 aufgeführten Pestiziden sind bis Februar 2009 weitere 15 Publikationen der AHS zu spezifischen Pestiziden (bzw. Wirkstoffen) oder auch Pestizidgruppen und der Inzidenz von Krebserkrankungen veröffentlicht worden.<sup>13</sup>

Die Veröffentlichungen zu den spezifische Pestiziden (in Klammern: Anwendung) betreffen:

<sup>11</sup> Es sind drei Schätzungen des Relativen Risikos bzw. der zu Grunde liegenden Form der Expositions kategorisierung zu unterscheiden: Die größte Kategorisierung erfolgt in „jemals exponiert? : ja / nein“ [ $\rightarrow$ RR<sub>expo</sub>]. Darüber hinaus erfolgte – innerhalb der Gruppe der Exponierten - eine Quantifizierung als (ungewichtete) „Tage unter Exposition ( lebenslang)“ [LD] sowie der nach Intensität gewichteten „Tage unter Exposition (lebenslang)“; hierfür wird in den Abstracts das RR für den Vergleich für das höchste vs. dem niedrigsten Expositionsquartil angegeben [ $\rightarrow$  RR<sub>LD</sub> bzw. RR<sub>IWLD</sub>], z.T. ergänzt um einen Trendtest über alle vier Expositionsstufen [ $\rightarrow$  p<sub>trend; LD</sub> bzw p<sub>trend; IWLD</sub>]. Bei der Schätzung der Relativen Risiken wurde auf die Poisson-Regression zurück gegriffen.

Aufgrund eines kritischen Kommentars (Poole, 2005) wurden ergänzend zu der Original-Publikation zu Alachlor (Lee 2004b) u.a. die jeweils höchste Expositionsstufen mit der Gruppe der Nicht-Exponierten (anstelle der am geringsten Exponierten) verglichen: dadurch resultierten geringere Effektschätzungen, insbs. RR\*<sub>IWLD</sub> = 2,36, KI<sub>95%</sub>: [0,56; 9,93] (Lee 2005).

Daran zeigt sich auch die Instabilität der Analysen, die auf weniger Fällen unter den Exponierten basieren.

<sup>12</sup> Khoutros, 2008, verweist darauf, dass bereits die Fallzahlen für die häufigeren hämatologischen Krebserkrankungsformen „Leukämien“ bzw. „Non-Hodgkin-Lymphome“ zu gering seien und dass daher die Gesamtheit der hämatologischen Krebserkrankungsformen als Gruppe betrachtet werden musste.

<sup>13</sup> Über eine Medline-Recherche mit den Suchbegriffen „Agricultural Health Study“ und „Cancer“ wurden insgesamt 58 Veröffentlichungen identifiziert, worunter diese pestizidspezifischen Publikation identifiziert werden konnten.

- Aus der Gruppe der Carbamate:
  - o Carbaryl (Insektizid)
  - o Carbofuran (Insektizid)
  - o S – Ethyl - N, N – dipropylthiocarbamat, kurz EPTC (Herbizid),

bzw. die Einzelstoffe:

- Captan (Fungizid)
- Carbofuran (Insektizid)
- Chlorthalonil (Fungizid)
- Cyanazin (Herbizid)
- Diazinon (Insektizid)
- Dicamba (Herbizid)
- Dichlorvos bzw. DDVP (Insektizid)
- Fonofos (Insektizid)
- Imazethapyr (Herbizid)
- Malathion (Insektizid)
- Pendimethalin (Herbizid)
- Phorat (Insektizid)
- Trifluralin (Herbizid)

Daneben wurden noch die Gruppe der als Insektizide eingesetzten Organochlorverbindungen, zu denen neben DDT [vgl. Kap. 5.4.3.4.3] Chlordan, Heptachlor, Toxaphen, Aldrin, Dieldrin sowie Lindan zählen, im Zusammenhang mit der beobachteten Inzidenz der Pestizidanwender behandelt, sowohl als Exposition gegenüber der Gesamtgruppe wie auch gegenüber jedem einzelnen Stoff der organochloriden Insektizide. Die Expositionen liegt allerdings meist länger zurück; schließlich sind die Anwendungen inzwischen verboten oder stark eingeschränkt worden (vgl. Kap. 5.4.3.4.3). Insofern sind epidemiologische Studien an Wirkungen dieser chemischen Gruppe von Pestiziden in westlichen Staaten nicht länger durchführbar (Purdue, 2006). Aufgrund der Menge der Einzelvergleiche war zu erwarten, dass einige der aufgezeigten Assoziationen für sich allein genommen „statistisch signifikant“ wären [s. „Einzelirrtumswahrscheinlichkeit vs. Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit“; Kap. 3.4.4] Es zeigen sich jedoch einige bereits anderswo diskutierten Zusammenhänge, etwa zwischen Lindan und NHL.

In keiner dieser Publikationen der AHL zu einzelnen Pestiziden oder Pestizidgruppen findet sich ein statistisch belastbarer Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Inzidenz von Multiplen Myelomen.

Hierbei wurden – auf Grund der geringen Fallzahl von Multiplen Myelomen bei den im Vergleich zu Tabelle 5.3 seltener eingesetzten Pestiziden – die MM-Fälle nur innerhalb der Gesamtgruppe der hämatologischen Krebserkrankungen (ICD-9: 200 – 208) aufgeführt. Dadurch, dass zum Teil als Untergruppe der hämatologischen Krebserkrankungen Leukämien (ICD-9: 204 – 208) oder auch Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-9: 201, 203) betrachtet wurden, kann zwar über Differenzenbildung die MM-Fallzahl unter Pestizidexposition nach oben hin abgeschätzt werden, aber ein genaue Fallangabe oder Schätzung eines (instabilen) Relativen Risikos ist damit nicht möglich.

Lösgelöst von der Frage der Gesamttirrtumswahrscheinlichkeit auf Grund der Multiplen Vergleiche ist bereits bezogen auf die seltene Zieldiagnose Multiples Myelom die statistische „Power“, überhaupt einen Zusammenhang zwischen einem Pestizid und dem Auftreten von Multiplen Myelomen aufzudecken, trotz der Kohortenstärke limitiert.

Zwar liegt - nach eigenen Überschlagsrechnungen mit einem angenommen üblichen Signifikanzniveau von 5% - diese Power bei der kompletten Kohortenstärke von 50.000 für ein beobachtbares Relatives Risiko von zwei<sup>14</sup> bei über 90%, jedoch bereits bei der eingeschränkten Kohorte von rund 25.000 Anwendern, für die genauere Expositionsangaben vorliegen, sinkt diese Power auf unter 80% und damit unter einen Wert, der üblicherweise als notwendige Power angesehen wird. Dabei basiert diese Kalkulation auf einem beobachtbaren (!) Relativen Risiko von zwei; ein beobachtbares Relatives Risiko ist jedoch auf Grund von Unschärfen bei der Expositionsbestimmung geringer als das wahre (latente) Relative Risiko. Bei einem Ansatz für das beobachtbare Relative Risiko von 1,5 sinkt die Power auf rund 60% bzw. 40% (Kohortenumfang 50.000 bzw. 25.000).<sup>15</sup>

Aus zwei Gründen ist somit die bisherige Beobachtungsdauer für das Multiple Myelom in der AKS an sich zu kurz:

- Die statistische Power ist nicht ausreichend, um eine wahre Risikoverdopplung sicher nachweisen zu können.
- Die durchschnittliche Latenzzeit seit der mutmaßlicher Exposition ist bzgl. des Multiplen Myeloms an sich zu gering.

Zudem ist die Diskriminierung in die Exposition gegenüber den einzelnen Stoffen schwierig, da die Anwender i.d.R. gegenüber verschiedenen Pestiziden bzw. Wirkstoffen exponiert gewesen sind und somit die Expositionskonzentrationen miteinander korrelieren. Insofern kommt diesen Veröffentlichungen vor allem eine „hypothesengenerierende“ Bedeutung zu und weniger eine konfirmatorische mit Richtung auf die Evidenz eines Risikos.

Ein belastbarer Beitrag zur Evidenzeinschätzung, dass Pestizide ursächlich zu Multiplen Myelomen führen können, ist somit mit den bisherigen (!) Studienveröffentlichungen der AHS nicht gegeben.

#### **5.4.3.4 Spezifische Pestizide – Studien außerhalb der AHS**

Neben Studien an (hauptberuflichen) Pestizidanwendern bzw. an Beschäftigten der Produktion von Pestiziden (z.B. Kogevinas, 1997) wurden auch bevölkerungsbezogene Studien in landwirtschaftlichen Regionen durchgeführt (McDuffie, 2001; Miligi, 2006); hier sind Herbizidanwendungen deutlich häufiger als das Ausbringen von Insektiziden, so dass hier eher stabile Effektschätzer zu erwarten sind.

---

<sup>14</sup> i.e., bei einer Verdopplung der Inzidenzrate für Multiples Myelom.

<sup>15</sup> In Lee, 2004b, finden sich auch Angaben zur Power, wobei die Herleitung aber nicht näher beschrieben ist: Demnach variiert die Power, eine eineinhalbfache Inzidenzerhöhung aufzudecken, für die einzelnen Krebslokalisationen. Für die Gesamtheit der hämatologischen Krebserkrankungen betrage sie 75%.

Bei dieser Kalkulation dürfte auch die damalige Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich nur 5,5 Jahren eingegangen sein.

In die eigenen Überschlagsrechnungen ging eine ungefähre Wahrscheinlichkeit, innerhalb der Nachbeobachtungszeit ein Multiples Myelom zu entwickeln, ohne dass ein erhöhtes Risiko vorliegt, mit 0,0004 ein. Diese Wahrscheinlichkeit wurde abgeleitet aus acht Jahren Nachbeobachtung sowie einer ungefähren Inzidenzrate von 5 pro 100.000. Dieser grobe Wahrscheinlichkeitsschätzer und damit einhergehend die Power dürfte eher zu hoch angesetzt sein, da die Inzidenz von Multiplen Myelomen insbesondere im hohen Lebensalter stark ansteigt, während die Kohorte zu Beginn aus einer vergleichsweisen jüngeren Population besteht.

Alexander, 2007, führt eine Mortalitätsstudie im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber den Organochlorverbindungen Dieldrin und Aldrin auf, auf die aber aufgrund der Fallzahl nicht näher eingegangen werden muss (Unter Exposition wurde nur ein MM-Fall beobachtet, was dem Erwartungswert entsprach.)

Darüber hinaus wurden in weiteren Studien die Pestizide Chlorphenole, Phenoxy-Herbizide sowie DDT im Zusammenhang mit Multiplen Melomen betrachtet:

#### **5.4.3.4.1 Chlorphenole**

Chlorphenole, eine Gruppe von 19 chlorierten Phenolen unterschiedlichen Chlorierungsgrades, zählen zu den schwerflüchtigen Chlorkohlenwasserstoffen. Sie werden u.a. als Holzschutzmittel, Herbizide und Fungizide eingesetzt; einzelne Chlorphenole wie Pentachlorphenol, dessen Anwendung bereits 1984 auf industrielle Bereiche eingeschränkt worden ist, gelten als möglicherweise kanzerogen [vgl. Kap. 6.1.5.2]. Bei der thermischen Umwandlung von Chlorphenolen können polychlorierte Dibenzodioxine [vgl. Kap. 5.4.2.2] entstehen.

Speziell das seit 1936 verwendete Holzschutzmittel Pentachlorphenol, das mittlerweile von der IARC als mögliches Humankarzinogen eingestuft worden ist [Cooper, 2008], stand als möglicher Risiko- oder kausaler Faktor für Non-Hodgkin-Lymphome in der Diskussion. In Westdeutschland lassen sich immer noch Spuren von Pentachlorphenol im Urin beim Menschen nachweisen, auch wenn die mittlere Konzentration, die in Westdeutschland um 1990 noch bei rund 3 µg/l gelegen hat, 1998 nur noch zu rund 1 µg/l ermittelt wurde [Schulz, 2007].

Aufgrund der Diskussion um einen Zusammenhang mit Non-Hodgkin-Lymphomen scheint auch ein möglicher Zusammenhang mit Multiplen Myelomen denkbar:

Im Rahmen einer ökologischen Studie (Schreinemachers, 2000) in vier Bundesstaaten der USA, die von der Getreidewirtschaft geprägt sind, wurde die Krebsmortalität der Counties – vergleichbar mit den deutschen Landkreisen - in Abhängigkeit ihrer Weizenanbaufläche als Surrogat für eine Exposition gegenüber chlorphenolen Herbiziden analysiert. Hierbei konnte kein statistischer Zusammenhang mit der MM-Mortalität aufgezeigt werden.

Cooper, 2008, führte eine Medline-Recherche bzgl. Studien zum Krebsrisiko und einer Exposition gegenüber Chlorphenolen durch. Für die Auswahl der einzelnen Studien war u.a. die Güte der Expositionsabschätzungen gegenüber Chlorphenolen sowie das Fehlen etwaiger alternativer kanzerogener Risiken entscheidend. Bezüglich eines spezifischen MM-Risikos konnte keine Fall-Kontroll-Studie identifiziert werden; bei den Kohorten-Studien gingen zwei Publikationen einer groß angelegten Kohortenstudie an Mitarbeitern von Sägewerken von 1997 und mit einem Update von 2006 ein: Während in der Veröffentlichung von 1997 – basierend auf rund 24.000 Arbeitern, die im Durchschnitt rund 10 Jahre beschäftigt waren und über rund 25 Jahre nachbeobachtet wurden – keine Effekte für NHL sowie MM festgestellt werden konnten, wurde in der jüngeren Auswertung mit verlängerter Nachbeobachtungszeit ein Risikoanstieg für das Multiple Myelom unter einer Penta-, nicht jedoch unter einer Tetrachlorphenolexposition festgestellt: Es konnte für die beobachteten 25 inzidenten Fälle ein zum 5%-Irrtumsniveau signifikanter Zusammenhang zur Dauer der Pentachlorphenolexposition aufgezeigt werden. In den Analysen wurden zudem Latenzperioden berücksichtigt. Ein klares Bild ergab sich für eine 20-Jahres-Latenz, bei der das Relative Risiko für die über mindestens fünf Jahre exponierten Arbeiter gegenüber den kurz exponierten Arbeitern (unter einem Jahr) 3,8 betrug.

Cooper, 2008, betont daneben, dass es nur eine geringe Evidenz für einen Zusammenhang zwischen hämatologischen Krebserkrankungen und Chlorphenolen gebe, die weniger als vier Chloratome in der Strukturformel enthalten.

#### **5.4.3.4.2 Herbizide auf Basis von Phenoxyessigsäuren**

Eine andere Gruppe diverser Herbizide und Fungizide weisen als Strukturskelett die „Phenoxyessigsäure“ auf [vgl. Kap. 6.1.7]. Zu diesen „Phenoxy-Herbiziden“ zählt als verbreiteter Vertreter die 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (kurz 2,4-D), wobei dieser auf das Pflanzenwachstum abzielende Wirkstoff häufig in Kombination mit anderen herbiziden Wirkstoffen, wie z.B. Dicamba, vermarktet wird. Auch das im Vietnamkrieg eingesetzte Entlaubungsmittel „Agent Orange“ gehört als 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure in diese Gruppe von Herbiziden; dieser Vertreter ist vor allem aufgrund seiner Kontamination mit Dioxinen und dessen Folgen bekannt geworden.

De Roos, 2006, betont, dass derartige mögliche Dioxin-Kontaminationen von Pestiziden bei der Interpretation von in Studien nachgewiesenen positiven Assoziationen zwischen Multiplen Myelom und einer entsprechenden Pestizidanwendung, etwa auch von Phenoxy-Herbiziden, relevant sind. So seien neben der erwähnten Publikation von Erikson, 1992, mit einem nicht-signifikantem OR von 1,9 auch bei einer neuseeländischen Mortalitätsstudie ein knapp-signifikantes SMR von 5,5 für Arbeiter nachgewiesen worden, die in der Produktion von Phenoxyherbiziden oder aber als deren Anwender beschäftigt waren.

Die weite Verbreitung von Phenoxy-Herbiziden lässt sich auch an einer bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie ablesen (McDuffie, 2001): Insgesamt 517 an Multiplem Myelom erkrankte Männer sowie 1506 Kontrollen aus sechs (nicht urbanen) kanadischen Provinzen wurden zu Pestizidanwendungen (Herbizide, Insektizide, Fungizide) befragt. Eine unspezifische Pestizidexposition, operationalisiert als Exposition von mehr als 10 Stunden im Jahr gegenüber irgendeinem Pestizid, lag bei rund einem Viertel der Befragten vor; für die unspezifische Exposition ergab sich ein OR von 1,22 [95%-KI [0,96; 1,55]].

Dabei lag in fast allen Fällen u.a. eine Exposition gegenüber Phenoxy-Herbiziden vor (Fälle 25,3%, Kontrollen 21,2%). Für diese Gruppe wurde ein u.a. für medizinische Vorerkrankungen multivariat kontrolliertes OR von 1,38 (95%-KI [1,06; 1,81]) für MM ermittelt. Bei den Einzelvertretern erwiesen sich 2,4-D mit einem entsprechend kontrolliertem OR von 1,32 [95%-KI [1,01; 1,81]) sowie Mecoprop [OR=2,33; 95%-KI [1,58; 3,44]) als statistisch signifikant.

Unter den Herbiziden war zudem das oben erwähnte Dicamba mit einem OR knapp unter 2 auffällig. Bei den multivariat kontrollierten Auswertungen wurde allerdings nicht nach den Anwendung sonstiger Pestizide kontrolliert, so dass sich auch über in der Anwendung assoziiert verwendete Produkte Risikoerhöhungen erklären lassen.

#### **5.4.3.4.3 DDT**

Das Insektizid 1,1,1-Trichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)-ethan (p,p'-DDT) wurde bzw. wird seit Anfang der 40er-Jahre als Kontakt- und Fraßgift eingesetzt. Wegen seiner guten Wirksamkeit gegen Insekten, der geringen Toxizität für Säugetiere und des einfachen Herstellungsverfahrens war es jahrzehntelang das weltweit meistverwendete Insektizid. Allerdings reicherte es sich wegen seiner chemischen Stabilität und guten Fettlöslichkeit im Gewebe von Menschen und Tieren an. Der Einsatz von DDT als Insektizid ist seit 1972 in der Bundesrepublik Deutschland verboten. In der ehemaligen DDR wurde DDT jedoch, mit gewissen Anwendungseinschränkungen, noch bis 1989 in der Landwirtschaft eingesetzt. Weltweit ist die Herstellung und Verwendung von DDT seit Inkrafttreten der Stockholmer

Konvention im Jahr 2004 infolge seiner ausgezeichneten insektiziden Wirkung und kostengünstigen Produktion nur noch zur Bekämpfung von krankheitsübertragenden Insekten, insbesondere den Überträgern der Malaria, zulässig [vgl. Fußnote im Kapitel 5.4.2.2]. Auch heute noch lässt sich im Körperfett eingelagertes DDT etwa über Untersuchungen an Frauenmilch quantitativ bestimmen, wobei die nachgewiesenen Konzentrationen über die letzten Jahren stark rückläufig sind und sich bspw. in Niedersachsen von 1999 bis 2007 halbiert haben (Hoopmann, 2008).

Eine bei de Roos, 2006, aufgeführte vorläufige Auswertung einer Kohortenstudie von Arbeitern, die das Insektizid DDT während einer Anti-Malaria Kampagne in Italien zwischen 1946 und 1950 angewendet hatten, führte noch zu einem nicht statistisch-signifikant erhöhten SMR von 3,4, das sich jedoch in der späteren Auswertung (Cocco, 2005) nicht verfestigte: hier konnte für keine Krebserkrankungsform, die im Zusammenhang mit DDT diskutiert wird, ein erhöhtes SMR nachgewiesen werden, wobei die Stärke dieser Kohortenanalyse in einer, verglichen etwa mit üblichen beruflichen Expositionsangaben wie „Tage unter Exposition“, recht genauen quantitativen Expositionsschätzung lag.

Ebenfalls keine Assoziation wurde in einer ökologischen amerikanischen Studie zwischen Mortalität an MM und dem im Körperfett eingelagertem DDE, dem bedeutendsten und persistentesten DDT-Metaboliten, gefunden (Cocco, 2000). In dieser ökologischen Studien wurden aus 22 Bundesstaaten Angaben zur durchschnittlichen DDE-Belastung, die aus einem Biomonitoring-Programm aus den 60er-Jahren stammen, im Zusammenhang mit der Mortalität analysiert; hierbei wurden Angaben etwa zum Durchschnittseinkommen oder zur Bevölkerungsdichte kontrolliert. Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen der Mortalität an Multiplem Myelom und den eingehenden DDE-Durchschnittswerten aufgezeigt werden. Da es sich hier um eine ökologische Studie handelt, darf der mangelnde Nachweis eines Zusammenhanges nicht allzu stark gewichtet werden.

#### **5.4.3.5 Evidenzeinschätzung Pestizide**

Es ist evident, dass nicht jedes einzelne Pestizid als Risiko- oder gar kausaler Faktor für das Auftreten eines Multiplen Myeloms angesehen werden kann. Andererseits ist gerade bei den hoch exponierten beruflichen Pestizidanwendern ein Auftreten in einzelne spezifische Expositionen aufgrund der parallelen Anwendung verschiedener Stoffe schwierig. Studien, bei denen in multivariaten Modellen zur Anpassung des beobachteten Myelom-Risikos versucht wurde, statistische Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Pestiziden bzw. Wirkstoffen abzubilden, sind nicht bekannt.

Aus den Berufskohortenanalysen ergeben sich Hinweise, dass bestimmte Pestizide eine Rolle bei der Ausbildung eines Multiplen Myeloms spielen können; die Assoziation zwischen diesen spezifischen Pestiziden und dem Multiplen Myelom wird mit einer ungenauen, da unspezifischen Pestizid-Expositionsklassifikation verwaschen.

Aufgrund der allgemeinen, wenngleich von nationalen und internationalen Institutionen differenziert bewerteten und differenziert eingestuften Kanzerogenität sowie den flankierenden Ergebnissen aus bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studien erscheint die Einstufung als „möglicher Risikofaktor“ für die Organochlorierte Pestizide (insbs. DDT, Lindan) plausibel.

Für die Phenoxy-Herbizide sowie die Chlorphenole liegt hingegen eine unzureichende Datenlage vor, um selbst eine vorläufige Evidenzeinstufung vornehmen zu können. Dabei sollte der Grad der Verunreinigung mit DDT, der als plausibler Grund für ein MM-Risiko angeführt wurde (de Roos, 2006), an sich zu gering sein, um mögliche kanzerogene Effekte

über den DDT-Anteil auszulösen. (Zur Kanzerogenitätseinstufung der Stoffe selbst vgl. Kap. 6.1.5.2 und 6.1.7).

Weitere vereinzelt publizierte nachgewiesene Assoziationen zwischen Multiplem Myelom und anderen spezifischen Pestiziden könnten auch einem Publication Bias geschuldet sein, wonach eher „positive“ Ergebnisse publiziert werden, während ein fehlender Nachweis einer Assoziation eher nicht publiziert wird. Es sind weitere Studien abzuwarten, bevor hier selbst von möglichen Risiken gesprochen werden kann.

Bei einer „allgemeinen Pestizidexposition“ liegen allein aufgrund der verschiedenen Wirkstoffe scheinbar inkonsistente Ergebnisse vor; eine Evidenzeinstufung für eine generelle Pestizidexposition erscheint nicht sinnvoll.

#### **5.4.4 Sonstige arbeitsplatz- oder umweltbezogene Faktoren**

##### **5.4.4.1 Einzelstoffe oder Stoffverbindungen**

###### **5.4.4.1.1 Asbest**

Sowohl Alexander, 2007, wie De Roos, 2006, können auf Basis der damals vorliegenden epidemiologischen Studien keine Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Asbestexposition und einem vermehrten Auftreten von Multiplen Myelomen erkennen. Die meisten Studien, die einen möglichen Zusammenhang untersuchten, kamen zu Schätzungen für das Relative Risiko bzw. das Odds-Ratio um eins.

Seitdem 1970 Asbestfasern als krebserregend eingestuft worden sind, erfolgte schrittweise die Einschränkung in der Verwendung von Asbest, bis 1993 die Herstellung und Verwendung von Asbest in Deutschland verboten wurde. Mit der zurückgehenden Exposition gerade im Arbeitsumfeld sind epidemiologische Studien zu Wirkungen von Asbest – ähnlich wie bei den organochloriden Pestiziden - in westlichen Staaten nicht mehr sinnvoll durchführbar. Neuere Studien liegen vermutlich deshalb auch nicht vor.

Die jüngste Studie zu diesem Thema<sup>16</sup> stammt von Battista, 1999. In eine retrospektiven Kohortenstudie an 734 ehemaligen Beschäftigten im Waggonbau, bei dem Asbest umfangreich eingesetzt worden war, wurde die Mortalität analysiert. Hierbei wurde zwar ein statistisch signifikantes erhöhtes SMR für Multiple Myelome von 4,29 ermittelt, aber die Fallzahl von drei erlaubt keine weitergehende kausale Interpretation.

Insgesamt ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Asbest und Multiplen Myelomen nicht hinreichend belegt, um von einem möglichen Risikofaktor sprechen zu können.

###### **5.4.4.1.2 Formaldehyd**

Alexander, 2007, führt sechs Studien auf, in denen ein möglicher Zusammenhang zwischen Multiplen Myelomen und einer Exposition gegenüber Formaldehyd aufgegriffen worden ist. Dabei fand sich ebenfalls kein Hinweis auf einen Zusammenhang.

---

<sup>16</sup> Medline-Recherche mit den Stichwörtern „Asbestos“ im Titel und „Multiple Myeloma“ im Titel oder Abstract.

Eine derartige Medline-Recherche führt eher zu Studien, die eine Assoziation mit Multiplen Myelomen in den Daten erkannt haben, während bspw. bei Veröffentlichungen von Mortalitätsanalysen, die keine Assoziation nachweisen konnten, das Stichwort „Multiple Myeloma“ i.d.R. nicht im Abstract auftauchen wird.

#### **5.4.4.2 Physikalische Noxen**

##### **5.4.4.2.1 Elektromagnetische Felder, EMF**

In der Übersicht der Deutschen Krebshilfe, 2007, zu möglichen Risiken des Multiplen Myeloms sind zwar Elektromagnetische Felder – im Sinne, dass kein Zusammenhang vorliege – aufgeführt, jedoch stand die Frage, ob Elektromagnetische Felder die Inzidenz des Multiplen Myeloms beeinflussen können, auch nicht als zentrale Forschungsfragestellung im Raum: eine mögliche Kanzerogenität von Elektromagnetischen Felder wird vielmehr vor allem für Leukämien bzw. Gehirntumore diskutiert, wobei bei Leukämien vor allem die nieder-frequenten Felder (bis 50 Hz) diskutiert werden.

Alexander, 2007, führt insgesamt vier Studien in diesem Zusammenhang auf, mit dem Hinweis, dass kein Zusammenhang gefunden worden sei. Eine Medline-Recherche mit den Stichwörtern „Multiple Myeloma“ sowie „Electromagnetic fields“ führte entsprechend zu sehr wenigen Treffern; die neueste gelistete Publikation ist wiederum Mester, 2006 [vgl. Kap. 5.4.2.4 sowie 5.4.3.1].

Bei Mester, 2006 wurden für die Berufsgruppe Klempner und Schweißer sowie für Elektriker erhöhte Odds-Ratios für Multiples Myelom ermittelt. Eine mögliche Gemeinsamkeit dieser Berufsgruppen könnte in einer Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern bestehen. Angesichts des Umfangs der in dieser Publikation gelisteten OR's zwischen verschiedenen Berufsgruppen und verschiedenen lymphatischen Krebserkrankungen kommt diesem Ergebnis nur ein hypothesengenerierender Wert zu.

Ein Zusammenhang zwischen der MM-Inzidenz und niederfrequenten elektromagnetischen Feldern wurde darüber hinaus nur in der Veröffentlichung von Håkansson, 2003, aufgezeigt: Im Rahmen einer Kohortenstudien an Industriearbeitern, bei denen die Widerstandsschweißung eingesetzt wird, die zu einer hohen Exposition gegenüber extrem niederfrequenten elektromagnetischen Feldern führen kann, wurde auch die MM-Inzidenz betrachtet. Im Gegensatz zu diversen anderen Krebserkrankungsformen (z.B. Leukämien oder auch Krebserkrankungen des Nervensystems, des Darms, der Leber, der Niere oder der Brust) gehörten die Multiplen Myelome jedoch nicht zu den Diagnosen, bei denen vorab eine Assoziation plausibel erschien und daher als Zieldiagnosen betrachtet wurden. Im Rahmen einer nachfolgenden explorativen Auswertungsrunde wurden bei mittleren und hohen (nicht jedoch sehr hohen) Expositionen gegenüber niederfrequenten elektromagnetischen Studien erhöhte Schätzungen für das Relative Risiko bei Frauen von 2,9 bzw. 3,8 ermittelt, die jedoch nicht zum 5%-Niveau signifikant waren.

Ansonsten wurde über keine Zusammenhänge berichtet; das Ergebnis bei Håkanson muss – gerade auf Grund des explorativen Charakters - als Zufallsbefund eingestuft werden. Insofern liegt kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen elektromagnetischen Feldern – weder für nieder- noch für hochfrequenten Felder – und Multiplen Myelomen vor.

##### **5.4.4.2.2 Ultraviolette Strahlung**

Die These, dass die ultravioletter Strahlung der Sonne zum Teil verantwortlich für den Inzidenzanstieg bei Non-Hodgkin-Lymphomen sei, ist 1992 formuliert worden (vgl. Grandin, 2008); ein Indiz dafür sei auch ein entsprechender Inzidenzanstieg bei Bevölkerungsgruppen, die verstärkt der Sonnenstrahlung ausgesetzt sind, wie insbesondere auch landwirtschaftlich Beschäftigte (vgl. Kap. 5.4.3.1).

In einer französischen Fall-Kontroll-Studien wurden unter anderem 103 Fälle an Multiplem Myelom mit der vierfachen Zahl von Kontrollen hinsichtlich der UV-Exposition verglichen.

Insgesamt zeigt sich dabei kein erhöhtes Odds-Ratio bei den Multiplen Myelomen (Grandin, 2008).

Es gibt somit keinen epidemiologischen Hinweis auf einen möglichen Risikofaktor ultraviolette Strahlung.

### **5.4.4.3 Weitere betrachtete Berufsgruppen**

#### **5.4.4.3.1 Beschäftigte in der Holzindustrie**

Eine Berufsgruppe, für die in mehreren Studien immer wieder ein erhöhtes Multiples-Myelom-Risiko nachgewiesen worden ist, sind Beschäftigte in der Holzindustrie: Hierunter sind sowohl Beschäftigte in der weiterverarbeitenden Holzindustrie, i.e. der Möbelindustrie, dem baunahen Bereich (Bauholz) wie auch der Holzwerkstoffindustrie (Furnier-, Sperrholz-, Holzfaser- und Spanplattenindustrie) zu verstehen wie auch die Arbeit in Sägereien bis hin zur Beschäftigung in der Forstwirtschaft. Dabei kann es zu einer Exposition der Arbeiter gegenüber organischem Material sowie natürlichen und synthetischen Chemikalien kommen. Im einzelnen sind Holzstaub, Schimmelpilze, Bakterien, Holzschutzmittel, Klebemittel sowie Farben und Lacke zu diskutieren (vgl. Huff, 2001). Auch die Verwendung von Pestiziden, die zum Schutze der Waldbäume ausgebracht wurden, wurden als mögliches berufsgruppenspezifisches Risiko diskutiert [vgl. z.B. Kap. 5.4.3.4.1]. Grundsätzlich unterscheiden sich die Expositionsszenarien bei Arbeiten mit „frischen Holz“, wie in der Forstwirtschaft oder bei Sägereien, von der mit „behandeltem Holz“, wie in der Möbelindustrie und Holzwerkstoffindustrie.

Alexander, 2007, führt aus, dass die Ergebnisse an entsprechenden Berufskohorten sowie auch in Fall-Kontroll-Studien mit einer Exposition „holzverarbeitende Industrie“ inkonsistent seien. Auch de Roos, 2006, verweist darauf, dass die Mehrzahl der entsprechenden Fall-Kontroll-Studien keinen Zusammenhang mit Multiplen Myelomen aufgezeigt hätten; vereinzelt führten auch Studien zu einem statistisch signifikanten Zusammenhang bei Holzstaub oder Frischholz. Eine retrospektive Kohortenstudie an Beschäftigten von amerikanischen Gärtnereien führte zu einem SMR für MM – basierend auf sechs verstorbenen MM-Fällen – von 4,01, 95%-KI: [1,47; 8,83]. Hierbei werde eine spezifische Exposition gegenüber Karbolineum diskutiert.

Auch die „grenzwertig signifikanten“ Ergebnisse einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie (Eriksson, 1992), für Waldarbeiter - mit einer angegebenen eineinhalbfachen Risikoerhöhung (KI: [1,00; 2,3]) – sowie gegenüber frischem Holz – mit einem OR von 1,5; KI: [1,0; 2,4) - wird bei de Roos, 2006 aufgeführt. Allerdings fand diese Studie keine Assoziation zwischen Multiplen Myelomen und einer Beschäftigung in Sägereien und auch nicht der in der Möbelindustrie. Zudem beziehen sind die angegebenen Konfidenzintervalle auf eine 90%-Überdeckungswahrscheinlichkeit und nicht auf das übliche 95%-Niveau; sämtliche Expositionsangaben in Verbindung mit der Holzindustrie erwiesen sich darüber hinaus in der multivariaten Analyse als unauffällig.

Insgesamt ist die Evidenz in der Holzindustrie deutlich geringer als in der Landwirtschaft; auf Grund der diversen potentiellen Risikofaktoren in der Holzindustrie (Pestiziden, Holzstaub, Lösungsmittel etc.) erscheint die Evidenzeinstufung von Alexander, 2007, gemäß „Daten inkonsistent“ als angemessen.

#### **5.4.4.3.2 Beschäftigte in der Gummiindustrie**

Beschäftigte in der Gummiindustrie sind neben einer Exposition gegenüber den bereits diskutierten organischen Lösungsmitteln, insbesondere Benzol oder auch Styrol<sup>17</sup>, auch potentiell relativ hoch exponiert gegenüber 1,3-Butadien oder auch dem Organosulfid Dimethyldithiocarbamat (DMDTC) (vgl. Sathiakumar, 2005).

Weder die bisherigen entsprechenden Kohortenstudien noch Fall-Kontroll-Studien für die Exposition „Arbeitsplatz in der Gummiindustrie“ konnten einen Hinweis auf ein erhöhtes MM-Risiko liefern (De Roos, 2006; Alexander, 2007).

So wurde in einer auf rund 18.000 zwischen 1944 bis 1991 Beschäftigten der synthetischen Gummiindustrie basierenden amerikanisch-kanadischen Kohortenstudie die Mortalitätsentwicklung beobachtet. Bis zum jüngsten Mortalitätsabgleich in 1998 konnten dabei insgesamt 26 MM-Todesfälle beobachtet werden, was relativ genau dem Erwartungswert von 27,3 entsprach (Sathiakumar, 2005). Somit fand sich in dieser groß angelegten Kohortenbetrachtung kein Hinweis auf eine Risikoerhöhung.

Eine aktuelle Studie von Sorahan, 2009, bei Arbeitern, die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol exponiert waren, einem Vulkanisationsbeschleuniger in der Kautschukindustrie, der bspw. bei der Herstellung von Latexmatratzen Verwendung findet, liefert ein SMR für das Multiple Myelom von 4,4. Dieses ist allerdings – bedingt durch die geringe Fallzahl von drei Fällen - nicht statistisch signifikant.

#### **5.4.4.3.3 Beschäftigung in einer Fleischerei**

In einer Fall-Kontroll-Studie an Beschäftigten der fleischverarbeitenden Industrie bzw. von Fleischereien wurde ein Zusammenhang zwischen verschiedenen beruflichen Tätigkeiten sowie dem Auftreten von hämatologischen Krebserkrankungen als Todesursache untersucht (Metayer, 1998). Hintergrund dieser Studie war, dass diese Beschäftigten auch gegenüber Viren exponiert sein können, die bei Rindern und Hühnern zu hämatologischen Krebserkrankungen führen.

Insgesamt 56 hämatologische Krebserkrankungen, darunter 12 Multiple-Myelom-Fälle wurden identifiziert, wozu in 49 Fällen ein Telefoninterview zu möglichen Risiken geführt werden konnte.

Bei den Analysen wurde bei Männern ein OR von 18,0 [95%-KI: [1,6; 207,5]] für die Tätigkeit, Fleisch zu zerlegen, und dem Multiplen Myelom ermittelt.

Diese Studie steht unseres Wissens singulär da und wurde auch nicht in den Reviews von Alexander, 2007, oder de Ross, 2006, aufgeführt. Da daher keine Replikation dieser Studienergebnisse an anderen Studien vorliegen, muss zunächst von einem Einzelergebnis, das zudem auf relativ wenigen Fällen basiert, abgesehen werden, das keinen verlässlichen Hinweis auf ein mögliches Risiko zulässt.

---

<sup>17</sup> Synonyme für Styrol: Styren, Phenylethen oder auch Vinylbenzol.

## 6 Tierexperimentelle Ergebnisse und Kanzerogenitäts-Einstufungen der diskutierten Einzelstoffe und Chemikalien

Bioassays zur Untersuchung der kanzerogenen Eigenschaften von Chemikalien sind seit langem als valide Werkzeuge der Vorhersage möglicher kanzerogener Wirkungen für den Menschen anerkannt und akzeptiert. Die Relevanz von tierexperimentellen Studien, vor allem von Untersuchungen mit chronischer Exposition (2-Jahresstudien), beruht auf folgenden, allgemein anerkannten Beobachtungen:

- a. Versuchstier und Mensch teilen viele grundlegende Gemeinsamkeiten in der Genetik, der Toxikologie und des kanzerogenen Responses,
- b. Befunde aus unabhängig durchgeführten Studien zu ein und derselben Chemikalie sind konsistent,
- c. alle bekannten Humankanzerogene, die adäquat getestet worden sind<sup>18</sup>, waren ebenfalls kanzerogen im Versuchstier und teilen – zumeist ohne Ausnahme – identische Zielorgane und
- d. bei etwa einem Drittel aller Humankanzerogene wurde ihre Kanzerogenität zuerst im Versuchstier nachgewiesen.

Vor diesem Hintergrund war zu prüfen, inwieweit Dokumentationen von tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien Aussagen zum MM treffen und diese ggf. die Einstufung der Kanzerogenität eines konkreten Stoffes bestimmt haben.

Bei den im Folgenden diskutierten Einzelstoffen ist in Klammern die "Chemical Abstract Service Registry Number", kurz CASRN, angegeben.

Details zu den einzelnen Kategorien der bei den Einzelstoffdiskussionen erwähnten Kanzerogenitätseinstufungen (IARC, EU, DFG-MAK ) finden sich im Anhang C, Kapitel 9.

### 6.1 Einzelstoffe und Substanzklassen

#### 6.1.1 Ethanol (CASRN 64-17-5)

NTP, 2004, berichtet für Ethanol (5% in Trinkwasser) aus einer 2-Jahresstudie an der männlichen B6C3F1-Maus hepatozelluläre Adenome (19 von 48) und hepatozelluläre Adenome oder Karzinome (25 von 48). Auf Grund des Studiendesigns war die Bewertung der kanzerogenen Aktivität von Ethanol nicht möglich, da im Vordergrund die Ermittlung des kanzerogenen Potentials von Urethan stand. Hauptquelle der Urethan-Exposition für den Menschen ist der Alkoholenuss. IARC stuft Ethanol in alkoholischen Getränken in die Gruppe 1 als Humankanzerogen ein, die DFG-MAK-Kommission, 2008, stuft in die Gruppe 5 (Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als gering erachtet wird).

---

<sup>18</sup> Adäquate Testung bedeutet die Durchführung tierexperimenteller Studien nach anerkannten Richtlinien wie z.B. den Chemicals Testing – Guidelines der OECD.

### **6.1.2 Formaldehyd (CASRN 50-00-0)**

Verschiedene Inhalationsstudien mit Formaldehyd belegen die Evidenz für seine Kanzerogenität (insbesondere Plattenepithelkarzinome der Nase) in der Ratte. In vier Trinkwasserstudien an der Ratte wurde in einer Studie eine erhöhte Inzidenz für Vormagentumoren bei den männlichen Tieren gefunden. In einer weiteren wurden erhöhte Inzidenzen für gastrointestinale Leiomyosarkome zusammen bei männlichen (m.) und weiblichen (w.) Tieren gefunden. In einer dritten Studie mit m. und w. Ratten war bei den männlichen Tieren die Zahl der malignanten Tumoren und die Inzidenz von haematolymphoreticularen Tumoren (Lymphome und Leukämien) und testikularen Adenomen erhöht, während die vierte Studie negativ war (IARC, 2006).

Einstufungen: IARC, 2006, Humankanzerogen, Kat. 1; EU Kat. 3 (Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zu Besorgnis geben, über die jedoch ungenügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen.). Das Unit Risk der U.S. EPA (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0419.htm>) beruht auf der Dosis-Wirkungsbeziehung für Plattenepithelkarzinome der Nase in männlichen F344-Ratten (IRIS, 2009).

Die DFG-MAK-Kommission stuft Formaldehyd in seine Kat. 4 ein (Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen.).

### **6.1.3 1,3-Butadien (CASRN 106-99-0)**

1,3-Butadien wurde auf krebserzeugende Eigenschaften in vier Inhalationsstudien in der Maus und in einer weiteren in der Ratte geprüft. In Mäusen wurden Tumoren in multiplen Organen und allen Dosisgruppen induziert. Die Tumoren umfassen maligne Lymphome und kardiale Haemangiosarkome. In einer Inhalationsstudie an Ratten war die Tumorinzidenz in verschiedenen Organen erhöht (IARC, 2009).

Die EU und DFG-MAK-Kommission stufen 1,3-Butadien als Humankanzerogen (Kat. 1) ein. IARC, 2009, hat gegenüber 1999 die Chemikalie neu in die Kategorie 1 eingestuft (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Listagentsalphorder.pdf>) (Monographie in Vorbereitung). Das Unit Risk der U.S. EPA, 2009, beruht auf Leukämie-Inzidenzdaten (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0139.htm>).

## **6.1.4 Aromatische Kohlenwasserstoffe**

### **6.1.4.1 Benzol (CASRN 71-43-2)**

Snyder, 1980 (vgl. auch: IPCS, 1993) berichten für C57BL/6J Mäuse nach chronisch-inhalativer Exposition gegenüber 300 ppm Benzol eine Plasmocytom-Inzidenz von (1/40). Weitere Studien am Versuchstier, die explizit MM berichten, konnten nicht ermittelt werden. Die quantitative Abschätzung des durch Benzol bedingten zusätzlichen kanzerogenen Risikos (Unit Risk, Oral Slope Factor) beruht auf Dosis-Wirkungsdaten für den Endpunkt Leukämie (IRIS, 2009). Benzol ist nach IARC-, DFG-MAK- und EU-Einstufung ein Humankanzerogen (jeweils Kat.1).

#### **6.1.4.2 Toluol (CASRN 108-88-3)**

Toluol wurde auf kanzerogene Wirkungen nach inhalativer Exposition in jeweils einer Studie an der Maus und an der Ratte getestet. Ein Anstieg der Tumorinzidenzen wurde nicht beobachtet. Die wiederholte Applikation auf die Mäusehaut führte nicht zu Hauttumoren.

IARC stuft Toluol in seine Kat. 3 (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans) ein, es liegen keine Legaleinstufung durch die EU oder eine Einstufung der DFG-MAK-Kommission vor.

#### **6.1.4.3 Ethylbenzol (CASRN 100-41-4)**

Ethylbenzol wurde in jeweils einer Inhalationsstudie an der Maus und Ratte auf kanzerogene Eigenschaften geprüft. In der Maus erhöhte Ethylbenzol die Inzidenz von Lungenadenomen in den männlichen und von Leberadenomen in den weiblichen Tieren. In m. Ratten war die Inzidenz renaler tubulärer Adenome und Karzinome erhöht. Eine weitere Studie in Ratten nach oraler Verabreichung konnte nicht bewertet werden (IARC, 2000).

IARC stuft Ethylbenzol in der Gesamtbewertung in die Kat. 2B ein (Inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of ethylbenzene; sufficient evidence in experimental animals). Die EU hat Ethylbenzol in Bezug auf Kanzerogenität nicht eingestuft; die DFG-MAK-Kommission hat die Einstufung in die Kat. 3A vorgenommen (Stoffe, bei denen die Voraussetzungen erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.).

#### **6.1.4.4 Xylole (CASRN 1330-20-7)**

Die Stoffgruppe umfasst die Einzelstoffe o-Xylol (CASRN 95-47-6), m-Xylol (CASRN 108-38-3) und p-Xylol (CASRN 106-42-3). Xylole (technisch rein oder Xylol-Mischungen) wurde in der Maus an einem Stamm und an der Ratte in zwei Stämmen nach Schlundsondenapplikation untersucht. Eine Prüfung an der Ratte mit einer Xylol-Mischung wurde als nicht adäquat für die Beurteilung der Kanzerogenität bewertet. Nach Verabreichung von technisch reinem Xylol wurden weder in der Maus noch in der Ratte erhöhte Tumorinzidenzen beobachtet. Kanzerogenitätsstudien mit einzelnen Isomeren liegen nicht vor (IARC, 1999b).

IARC stuft Xylole in seine Kat. 3 (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans) ein; es liegen keine Legaleinstufung durch die EU oder Einstufung der DFG-MAK-Kommission vor.

#### **6.1.4.5 Styrol (CASRN 100-42-5)**

In einer Studie mit Mäusen nach inhalativer Exposition war die Inzidenz pulmonarer Adenome in den männlichen und weiblichen Tieren erhöht. Zwei Studien mit oraler Gabe waren negativ, zwei weitere Gavage-Studien wurden als nicht geeignet bewertet. Styrol wurde an der Ratte in vier Schlundsonden-Studien, einer Trinkwasser-Studie und zwei Inhalationsstudien untersucht. Insgesamt zeigten die Rattenstudien keine zuverlässige Evidenz für erhöhte Tumorraten (IARC, 2002).

IARC, 2002, bewertet die Evidenz kanzerogener Wirkungen von Styrol für den Menschen und im Versuchstier als begrenzt (limited evidence in humans/limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of styrene) und stuft die Chemikalie in die Kat. 2B (Possibly carcinogenic to humans) ein. Die EU hat keine Einstufung getroffen, nach DFG-MAK-Kommission ist Styrol in die Kat. 5 eingestuft worden (Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist.).

## **6.1.5 Chlorierte Kohlenwasserstoffe**

### **6.1.5.1 Trichlorethylen (CASRN 79-01-6)**

Trichlorethylen wurde in zwei geeigneten Kanzerogenitätsstudien in der Maus nach oraler Gabe getestet (IARC, 1995). Diese Studien zeigten eine signifikante Zunahme der Inzidenz der benignen und malignen Lebertumoren. In zwei Studien an Ratten war in den männlichen Tieren die Inzidenz von Nierenzelltumoren erhöht, in einer Studie wurde eine erhöhte Inzidenz von testikulären Tumoren beobachtet. Die Prüfung auf Kanzerogenität nach inhalativer Aufnahme in insgesamt 4 Prüfungen in der Maus zeigte in einer Studie eine Zunahme der Inzidenz bei Lymphomen, eine weitere Studie zeigte eine erhöhte Inzidenz für Lebertumoren und drei Studien zeigten eine erhöhte Zunahme von Lungentumoren.

Die Gesamtbewertung der IARC mit Einstufung in die Kategorie 2A wird mit begrenzter Evidenz für Kanzerogenität im Menschen und ausreichender Evidenz im Versuchstier begründet. Nach Legaleinstufung der EU ist Trichlorethylen in die Kat. 2 eingestuft (Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollten.). Die DFG-MAK-Kommission (2008) hat Trichlorethylen als Humankanzerogen eingestuft.

### **6.1.5.2 Pentachlorphenol (PCP) (CASRN 87-86-5)**

Die Kanzerogenität von PCP wurde mit 2 verschiedenen Formulierungen nach oraler Verabreichung in der Maus untersucht. Ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von hepatocellulären Adenomen und Karzinomen sowie adrenalen Phaeochromocytomen wurde für beide Formulierungen in den männlichen Tieren und von hepatocellulären Adenomen in den weiblichen Tieren bei einer der Formulierungen beobachtet. Bei den weiblichen Mäusen wurde weiterhin ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von malignen vasculären Tumoren der Leber und Milz bei beiden Formulierungen gefunden.

IARC stuft PCP in seine Gruppe 2B (possibly carcinogenic to humans) ein (inadequate evidence in humans, sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of penta-chlorophenol). Die EU stuft Pentachlorphenol in seine Kat. 3 ein, die DFG-MAK-Kommission PCP in die Gruppe 2. Die quantitative Abschätzung des durch PCP bedingten zusätzlichen kanzerogenen Risikos (Unit Risk, Oral Slope Factor) beruht auf Dosis-Wirkungsdaten für den Endpunkt hepatocelluläre Adenome/Karzinome, Pheochromocytome/malignante Pheochromocytome, Hämangiosarcome/Hämangiome in B6C3F1-Mäusen (IRIS, 2009) (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0086.htm>).

### **6.1.5.3 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin (CASRN 1746-01-6)**

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) gehört zur Gruppe der polychlorierten Dibenzop-dioxine (PCDD). Die Gruppenbezeichnung „Dioxine“ umfasst 75 TCDD und weiterhin 135 polychlorierte Dibenzofurane (PCDF).

Kanzerogenitätsstudien mit 2,3,7,8- TCDD wurden an der Ratte und Maus nach oraler Gabe sowie an juvenilen Mäusen nach intraperitonealer sowie subkutaner Injektion an Hamstern und Mäusen nach dermalen Applikation durchgeführt. In drei Tests an der Maus führt die orale Aufnahme zur Erhöhung der Inzidenz von hepatocellulären Adenomen und Karzinomen in den männlichen und weiblichen Tieren. Die orale Verabreichung an Ratten erhöhte die Inzidenz benigner hepatocellulärer Neoplasmen in den weiblichen Tieren in zwei Stämmen und die Inzidenz hepatocellulärer Karzinome in einem Stamm. Eine Erhöhung der Inzidenz von Adenomen der Schilddrüse wurde in den weiblichen und männlichen Ratten nach Schlundsondenapplikation berichtet. In einer Futterstudie erhöhte 2,3,7,8-TCDD die Inzidenz der Plattenzellkarzinome von Zunge, des harten Gaumens, der Nasenmuschel und der Lunge in beiden Geschlechtern. In weiblichen Mäusen war die Inzidenz dermalen Fibrosarkome nach

dermalen Applikation erhöht. Intraperitoneale oder subkutane Administration von 2,3,7,8-TCDD am Hamster erhöhte die Inzidenz von Plattenzellkarzinomen der Haut (IARC, 1997).

Die IARC hat 2,3,7,8-TCDD von der Kat. 2A in die Kat. 1 (Humankarzinogen) umgestuft (limited evidence in humans, sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity.). Die DFG-MAK-Kommission stuft 2,3,7,8-TCDD in seine Kat. 4 ein (Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen.).

In einer Kanzerogenitätsstudie an Swiss-Webster-Mäusen und dermalen Applikation von 2,7-Dichlordibenzodioxin wurde nach vorhergehender Promotion mit Dimethylbenzanthracen in einem Tier (1/23 oder 1/25?, Geschlecht wird nicht genannt) ein Plasmozytom berichtet (King, 1973).

Zu PCDFs liegen keine Langzeit-Kanzerogenitätsstudien vor. Die Behandlung mit 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran (2,3,7,8-TCDF), 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF) und 1,2,3,4,7,8-Hexachlorodibenzofuran (1,2,3,4,7,8-HxCDF) nach vorhergehender Einfachdosis N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) führte zu erhöhten Inzidenzen von Papillomen der Mäusehaut. Die Behandlung mit 2,3,4,7,8-PeCDF und 1,2,3,4,7,8-HxCDF nach vierwöchiger Behandlung mit N-Nitrosodiethylamin (NDEA) führte zu einer erhöhten Inzidenz hepatozellulärer Karzinome und der hyperplastischen Nodula in männlichen Ratten. Die Behandlung mit 2,3,4,7,8-PeCDF sowie 1,2,3,4,7,8-HxCDF nach einer Einmaldosis NDEA erhöhte die Inzidenz fokaler hepatischer Läsionen in weiblichen Ratten.

In der zusammenfassenden Beurteilung stuft IARC PCDFs in seine Kategorie 3 ein (Not classifiable as to their carcinogenicity to humans.).

## **6.1.6 Pestizide**

### **6.1.6.1 Alachlor (CASRN 15972-60-8)**

Die in IRIS (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0129.htm>) berichteten 2-Jahresstudien zur oralen Aufnahme dokumentieren systemische Toxizität, jedoch keine kanzerogenen Effekte. IARC und DFG-MAK-Kommission haben keine Einstufung zur Kanzerogenität vorgenommen, die EU stuft Alachlor in die Kat. 3 ein (Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zu Besorgnis geben, über die jedoch ungenügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen.).

### **6.1.6.2 Atrazin (1912-24-9)**

Nach oraler Verabreichung mit dem Futter erhöhte Atrazin in einer Studie an der Maus nicht die Tumorzinidenz. In einer adäquaten Studie von insgesamt 2 Studien mit Fischer-Ratten wurde nach oraler Verabreichung keine erhöhte Tumorzinidenz beobachtet. In Sprague-Dawley-Ratten war die Inzidenz von Mammatumoren erhöht, nicht jedoch in ovariectomierten Tieren. Atrazin führte nach intraperitonealer Injektion in der Maus zu einer erhöhten Inzidenz von Lymphomen (IARC, 1999c).

IARC hat Atrazin von der Kat. 2B in 3 abgestuft (Inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of atrazine, sufficient evidence in experimental animals). In der Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass der Wirkmechanismus, der zur Erhöhung der Mammatumoren in Sprague-Dawley-Ratten führt, nicht für den Menschen relevant ist. EU und DFG-MAK-Kommission haben Atrazin in Bezug auf Kanzerogenität nicht eingestuft.

### **6.1.6.3 Chlorpyrifos (CASRN 2921-88-2)**

In Fütterungsstudien mit Sherman-Ratten und Beagle-Hunden sowie Dosen von bis zu 3 mg/kg/d Chlorpyrifos wurde nach einer Expositionszeit von ein bis zwei Jahren keine erhöhte Tumorzinzidenz gegenüber den Kontrollen beobachtet (ATSDR, 1997).

IARC, EU und die DFG-MAK-Kommission-Kommission haben den Stoff nicht bewertet bzw. keine Einstufungen (EU) der Kanzerogenität von Chlorpyrifos vorgenommen. IRIS (2009) (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0026.htm>) bewertet Chlorpyrifos auf der Basis nichtkanzeregener Wirkungen.

### **6.1.6.4 Glyphosat (CASRN 1071-83-6)**

IARC, EU und die DFG-MAK-Kommission-Kommission haben Glyphosat nicht bewertet bzw. keine Einstufungen der Kanzerogenität (EU) von Glyphosat vorgenommen. In IRIS, 2009 (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0057.htm>) wird Glyphosat auf der Basis nichtkanzeregener Wirkungen bewertet und der Stoff in die Kat. D eingestuft (not classifiable as to human carcinogenicity). Die ursprüngliche Einstufung in die Kat. 3 auf der Basis renaler Tumoren in Mäusen wurde nach Revaluierung der Basisstudie und fehlender statistischer Signifikanz sowie Zweifeln an einem Glyphosat vermittelten Effekt aufgehoben.

### **6.1.6.5 1,1,1-Trichlor-2,2-bis(4-chlorphenyl)-ethan (p,p'-DDT) (CASRN 50-29-3)**

DDT wurde adäquat auf Kanzerogenität in oralen Studien in Mäusen, Ratten und Hamstern und nach subkutaner Injektion in Mäusen geprüft. Nach oraler Gabe wurden in den männlichen und weiblichen Mäusen Karzinome der Leber und Hepatoblastome in den männlichen Tieren beobachtet. In einer Studie war die Inzidenz von Lungenkarzinomen und in drei Studien die von malignen Lymphomen erhöht. Eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren wurden in der Maus nach subkutaner Applikation beobachtet. In der Ratte war die Inzidenz von Lebertumoren in den weiblichen und männlichen Tieren in einer bzw. zwei Studien erhöht. In zwei Studien mit ähnlichen oder höheren Körperdosen, die in den Mäuse- und Rattenstudien Lebertumoren induzierten, ist in Hamstern eine etwas erhöhte Inzidenz von adrenocorticalen Adenomen beobachtet worden (IARC, 1991).

IARC stuft p,p'-DDT in seine Kat. 2B ein (possibly carcinogenic to humans). Die EU hat den Stoff in die Kat. 3 eingestuft, die DFG-MAK-Kommission hat keine Einstufung vorgenommen und einen MAK-Wert abgeleitet. Die quantitative Abschätzung des durch DDT bedingten zusätzlichen kanzerogenen Risikos (Unit Risk, Oral Slope Factor) beruht auf Dosis-Wirkungsdaten für den Endpunkt Lebertumoren in der Maus und Ratte nach oraler Applikation (IRIS, 2009) (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0147.htm>).

## **6.1.7 Chlorphenoxyessigsäuren**

### **6.1.7.1 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure (2,4-D) (CASRN 94-75-7)**

U.S. EPA hat 2,4-D erstmalig 1996 in seine Kat. D (not classifiable as to human carcinogenicity) eingestuft und diese Einstufung nach erneuten histopathologischen Untersuchungen fraglicher Gehirn-Gewebsproben von Ratten und Milzgewebsproben von Mäusen beibehalten. Die vorliegende Kanzerogenitätseinstufung der IARC zu Chlorphenoxyherbiziden nach Exposition am Arbeitsplatz kann nicht für 2,4-D herangezogen werden, da andere Einzelstoffe bewertet wurden. Die EU und die DFG-MAK-Kommission haben 2,4-D in Bezug auf Kanzerogenität nicht eingestuft.

#### **6.1.7.2 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure (2,4,5-T) (CASRN 93-76-5)**

In IRIS (2009) werden Kanzerogenitätsstudien an B6C3F1- und B6AKF1-Mäusen sowie Wistar-Ratten nach oraler Applikation und subkutaner Injektion berichtet. Erhöhte Tumorinzidenzen wurden nur für männlichen B6C3F1-Mäuse beobachtet. U.S. EPA bewertet diese Untersuchungen wegen des Studiendesigns (kleine Tierzahlen, Dauer der Exposition und keine Evidenz für MTD-Dosierung) als inadäquat zur Bewertung der kanzerogenen Eigenschaften und hat 2,4,5-T in seine Kat. D (not classifiable as to human carcinogenicity) eingestuft (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0323.htm>). IARC, EU und die DFG-MAK-Kommission haben keine Kanzerogenitätseinstufungen vorgenommen.

#### **6.1.8 2-Mercaptobenzothiazol (CASRN 149-30-4)**

Die u. a. als Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummiindustrie verwendete Substanz ist von der EU in Bezug auf kanzerogene Eigenschaften nicht eingestuft. Eine IARC-Monographie liegt nicht vor. Die DFG-MAK-Kommission hat den Stoff in die Kat. 3B eingestuft und einen MAK-Wert abgeleitet. NTP, 1988, hat 2-Mercaptobenzothiazol in 2-Jahresstudien in der Maus und in der Ratte nach Schlundsondenapplikation untersucht. Es gab einige Anhaltspunkte für Kanzerogenität in männlichen F344/N-Ratten (erhöhte Inzidenzen für Leukämien, Adenome der Bauchspeicheldrüse, Nebennieren-Pheochromocytome und Adenome oder Karzinome der Präputialdrüse). Es gab weiterhin einige Anhaltspunkte für Kanzerogenität in weiblichen F344/N-Ratten (erhöhte Inzidenzen für Nebennieren-Pheochromocytome und Hypophysenadenome). Es gab keine Anhaltspunkte für Kanzerogenität von 2-Mercaptobenzothiazol in den männlichen B6C3F1-Mäusen und zweifelhafte Evidenz in den w. B6C3F1-Mäusen (hepatocelluläre Adenome und Karzinome).

#### **6.1.9 Dieselmotor-Emissionen (CASRN N.A.)**

Tierexperimentelle Untersuchungen wurden an verschiedenen Spezies und mit verschiedenen Bestandteilen von Deselemissionen (Gesamtemissionen, Gasphasebestandteile ohne Partikel, Partikel oder Partikelextrakte) durchgeführt. Mit Dieselmotor-Gesamtemissionen wurden Mäuse, Ratten, Hamster und Affen (*Macaca fascicularis*) inhalativ exponiert. In fünf Rattenstudien mit verschiedenen Stämmen wurde eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz von benignen und malignen Lungentumoren beobachtet. In drei Studien am Hamster wurden in zwei von ihnen keine Lungentumoren induziert, eine weitere wurde als ungeeignet bewertet. In zwei Mäusestudien war die Inzidenz von Lungentumoren gegenüber den aktuellen Kontrollen erhöht, in einer Studie jedoch nicht im Vergleich zu den historischen Kontrollen (IARC, 1989).

Einstufung nach IARC, 1989: 2A, wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen (Sufficient evidence for the carcinogenicity in experimental animals of whole diesel engine exhaust, limited evidence for the carcinogenicity in humans of diesel engine exhaust.). Die DFG-MAK-Kommission stuft Dieselmotor-Emissionen in die Kat. 2 ein (Stoffe, die als krebserzeugend beim Menschen anzusehen sind.).

#### **6.1.10 Asbest (CASRN 1332-21-4)**

Asbeste (Chrysotil, Aktinolith, Amosit, Anthophyllit, Krokydolith und Tremolit) sind Silikatmineralien mit Faserstruktur. Alle kommerziellen Asbestarten, die getestet worden waren, erwiesen sich als kanzerogen in Mäusen, Ratten, Hamstern und Kaninchen. Mesotheliome wurden in der Maus nach intraperitonealer Injektion von Asbestfasern beobachtet. In Ratten wurden nach Inhalation verschiedener Asbestarten Lungenkarzinome

sowie Mesotheliome sowie Mesotheliome und Sarkome nach intrapleuraler oder intraperitonealer Applikation induziert. Die ingestive Verabreichung von Asbestfiltermaterial führte in der Ratte ebenfalls zu einer Erhöhung der Tumorzinzidenz. Mesotheliome wurden in Hamstern und Kaninchen nach intrapleuraler Injektion einer Reihe von Asbestfasern hervorgerufen (IARC, 1998).

Die EU, IARC und DFG-MAK-Kommission haben Asbest als Humankarzinogen eingestuft (Kat. 1). Das Unit Risk der U.S. EPA (<http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0371.htm>) beruht auf Dosis-Wirkungsbeziehungen für Lungenkrebs und Mesotheliome aus der Beobachtung am Menschen.

### **6.1.11 Röntgen- und $\gamma$ -Strahlen**

Röntgen- und  $\gamma$ -Strahlen sind auf kanzerogene Eigenschaften mit verschiedenen Dosen und unter unterschiedlichen Bedingungen in Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Rhesusaffen untersucht worden. In erwachsenen Tieren wurden für beide Strahlungsarten dosisabhängig erhöhte Inzidenzen für Leukämien und eine Reihe von Neoplasmen einschließlich von Tumoren der Mamma, Lunge und Schilddrüse beobachtet.

Myelome wurden neben einer Reihe anderer Tumoren in Rhesusaffen nach supralethaler Ganzkörperexposition gegenüber Röntgenstrahlen (3 bis 8,6 Gy, im Mittel 6,8 Gy) mit nachfolgender autologer Knochenmarkstransplantation beobachtet (Broerse, 2000). Die Tiere wurden in die Studie zwischen 1960 und 1973 eingesetzt, die durchschnittliche Latenzzeit für die Entwicklung eines Tumors nach Röntgenbestrahlung betrug 12 Jahre mit einem Bereich von 7 bis 16 Jahren (Broerse, 2000). In 1981 hatten sich maligne Tumoren in 8 von 12 der exponierten Affen und bei keinem in der Kontrollgruppe (0/21) entwickelt. Die Zahl der Tiere mit einer Malignität erhöhte sich 1995 auf 10 in der behandelten und 7 in der Kontrolle. Bezogen auf die Beobachtungszeit der behandelten Gesamtgruppe (ausgedrückt als Lebensjahre) betrug die Inzidenz maligner Tumoren (10/257) und (7/482) für die Kontrollen.

IARC stuft Röntgen- und  $\gamma$ -Strahlen in seine Kat. 1 (Humankarzinogen) ein.

## **6.2 Experimentell erzeugte multiple Myelome in Versuchstieren**

Metabolisch inerte Stoffe wie Paraffinöle (z.B. 7-N-Hexyloctadecan, Phytan oder Pristan (2,6,10,14-Tetramethylpentadecan)), Siliconele und Plastikimplantate (z.B. Polycarbonat-Scheiben) induzierten nach peritonealer Applikation Plasmocytome in BALBV/cAn-Mäusen wobei Pristan die am weitestgehend untersuchte Modellschubstanz ist (Potter, 1992; Potter, 1995; Potter, 1996). Eine beschleunigte Plasmocytomagenese wird durch Kombination von Pristan mit viralen Faktoren wie dem *Abelson murine leukemia virus* erreicht. Als weiteres Modell der Plasmocytomagenese ist die Spontanschbildung in transgenen Mäusen untersucht worden (Asosingh, 2000; Kovalchuk, 2002). Allgemein spielen Tiermodelle des Multiplen Myeloms eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Antitumormitteln.

## 7 Ergebniszusammenfassung

Die Evidenzeinstufung von möglichen Risikofaktoren für das Multiple Myelom basiert fast ausschließlich auf epidemiologischen Studien.

Die umfassende Literaturrecherche zu tierexperimentellen Ergebnissen aus klassischen Kanzerogenitätsstudien nach oraler, inhalativer oder dermaler Exposition erbrachte in nur äußerst begrenztem Umfang Hinweise für Benzol; 2,7-Dichlordibenzodioxin und  $\gamma$ -Strahlung als mögliche Risikofaktoren, wenn von der Induktion von Multiplen Myelomen in Mäusen durch Paraffinöle, Siliconele und Plastikimplantate abgesehen wird. Bemerkenswert ist die Situation, dass bei den betrachteten Pestiziden mit Ausnahme von p,p'-DDT überwiegend keine Einstufung zum krebserzeugenden Potential - oder wenn vorhanden - für die Kat. 3 (Alachlor, Atrazin) und auch nicht durchgehend von IARC, der EU bzw. der DFG-MAK-Kommission vorgenommen wurden. Quantitative Dosis-Wirkungsbeziehungen der hier behandelten Stoffe wurden auf der experimentellen Basis anderer Tumoren als dem MM begründet.

Die zusammengefassten Einschätzungen der Reviews von de Roos, 2006, und Alexander, 2007, wurden anhand der Ergebnisse aus neu hinzu gekommenen Publikationen ergänzt bzw. modifiziert.

Dabei konnten einige Hinweise zu Risikofaktoren, die den Lebensstil betreffen (insbesondere Übergewicht) weiter untermauert werden. Neuere Studien zu Autoimmunerkrankungen und Infektionserkrankungen, bei denen die epidemiologischen Daten als inkonsistent eingeschätzt wurden, ergeben ein zunehmend differenziertes Bild bezüglich möglicher Risikofaktoren. Unspezifische und übergreifende Kategorien („andauernde Reizung des Immunsystems“ und „Autoimmunerkrankungen allgemein“) treten gegenüber konkreten Diagnosen wie z.B. Hepatitis C, autoimmunhämolytische Anämie bzw. perniziöse Anämie in den Hintergrund. Für die Rheumatoide Arthritis als Risikofaktor finden sich in aktuelleren Studien keine Belege.

Einige Bereiche, die für die Diskussion von Umwelteinflüssen relevant sein könnten, wurden in der vorliegenden Arbeit epidemiologisch anhand von jüngeren und/oder zentralen Originalpublikationen vertieft.

Dies betrifft zum einen die Stoffkategorien Benzol/Mineralölprodukte, bei denen das NLGA von der Einstufung von Alexander, 2007, abweicht: Im Gegensatz zu dem Review von Alexander sieht das NLGA durchaus einen möglichen Zusammenhang zwischen Benzol bzw. damit korrelierenden Stoffen in Erd- bzw. Mineralöl und dem Auftreten von Multiplen Myelomen. Aber auch bei „Pestiziden“ sollte nicht für die Gesamtheit aller Pestizide davon gesprochen werden, dass hier anscheinend kein Risiko vorliege. Genau genommen kann eine derartige Aussage nur für spezifizierte Pestizide bzw. Wirkstoffe getroffen werden, für die mehrere Studien keinen belastbaren Hinweis auf einen Zusammenhang finden konnten.

Die folgende Tabelle 6.1 fasst die Ergebnisse für die vertieft diskutierten Bereiche zusammen:

**Tabelle 6.1.: Ergebniszusammenfassung zur Evidenz von diskutierten Umwelt- und Arbeitsplatzfaktoren**

<b>Faktor / Exposition gegenüber</b>	<b>Einstufung</b>
<i>Landwirtschaftliche Beschäftigung</i>	Genügend Evidenz, um von einem Risiko in dem Sinne, dass die Wahrscheinlichkeit eines Multiplen Myeloms erhöht ist, sprechen zu können. Allerdings fehlt die Identifikation der kausal wirkenden Noxen; dazu sind die Daten zu inkonsistent.
<i>Holzstaub</i>	Daten inkonsistent
<i>Pestizide</i>	Bislang kein konsistenter Nachweis eines Risikos für ein spezifisches Pestizid; Studien zu einer allgemeinen Pestizidexposition erlauben keine Aussagen.
<i>Dioxin(e)</i>	Möglicher Risikofaktor
<i>Organische Lösungsmittel</i>	
<i>Benzol (berufl. Exposition)</i>	Möglicher Risikofaktor
<i>Trichlorethylen</i>	Scheinbar kein Risikofaktor
<i>Strahlenexposition (Röntgen)</i>	Zumindest im relevanten Niedrigdosisbereich scheinbar kein Risikofaktor
<i>Asbest</i>	Scheinbar kein Risikofaktor
<i>Elektromagnetische Felder</i>	Scheinbar kein Risikofaktor
<i>Sonstige Umweltfaktoren</i>	Kein belastbaren Hinweise

Allerdings führen die angegebenen „möglichen Risikofaktoren“ nicht nur zu einer möglichen Inzidenzerhöhung beim Multiplen Myelom, sondern gelten auch als (mögliche) Risiken für andere Krebserkrankungsformen, speziell hämatologische Krebserkrankungen. Insofern konnte kein umweltbezogener Faktor identifiziert werden, der allein (spezifisch) für das Multiple Myelom als möglicher Risikofaktor wirkt.

## C Anhang

### 8 Molekulare Pathogenese

Die Pathogenese des Multiplen Myeloms ist ein komplexer Prozess, der eine Vielzahl genetischer Veränderungen umfasst (Übersichten in: Caers, 2008; Chng, 2007; Gutiérrez, 2007; Hallek, 2002; Landgren, 2007; Mahtouk, 2007; Tonon, 2007). Normale Plasmazellen entstehen in der Hämatopoese durch Aktivierung von B-Lymphozyten und liegen nach ihrer Reifung im Knochenmark ausdifferenziert vor. Sie produzieren spezifische Antikörper; maligne klonale Plasmazellen produzieren demgegenüber abnormale Antikörper, die keine Fähigkeit für die Immunantwort besitzen. Diese Antikörper, die monoklonalen Immunglobuline vom Typ IgG, IgA, IgD sowie IgE und Immunglobulin-Leichtketten, sind im Serum bzw. Urin nachweisbar.

Myelomzellen sind in fast allen Fällen aberrant und aneuploid, man findet häufig numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen. Aberrante Proteine führen wahrscheinlich zur Deregulation des Zellzyklus und zur Störung der Apoptose, wodurch die maligne Myelomzelle weiter proliferiert und im Knochenmark akkumuliert. Im Knochenmark sezernieren die MM-Zellen und Stromazellen Zytokine und interagieren über Adhäsions-Moleküle. Diese Prozesse aktivieren Stromazellen (einschließlich Osteoklasten), die das Wachstum und Überleben von MM-Zellen zusätzlich unterstützen (Bakkus, 1992, Klein, 1995).

In der normalen Plasmazellentwicklung führt die Antigen-Aktivierung unreifer B-Lymphocyten in sekundären lymphatischen Geweben zur Differenzierung in kurzlebige Plasmablasten; oder Centroblasten, die einem Ig-Isotyp-Switching und somatischen Mutationen an der Antigen-Bindungsseite unterliegen (Caers, 2008). Diese beiden spezifischen Mechanismen der DNA-Umwandlung führen zur Bildung hochaffiner Antikörper. Die Centroblasten entwickeln sich zu Centrocyten und differenzieren in Gedächtnis-B-Zellen oder Plasmablasten. Letztere differenzieren schließlich in langlebige Plasmazellen. Das Immunglobulin, das von kurzlebigen Plasmazellen abgegeben wird, ist i.d.R. nicht somatisch hypermutiert und vom IgM-Typ, obwohl ein Umschalten („switching“) zu anderen Isotypen (IgG, IgA, IgD, IgE) vorkommen kann (Hallek, 2002).

Die maligne Plasmazelle des MM ist im Knochenmark lokalisiert und vom Knochenmarkstroma abhängig. MM-Zellen haben eine signifikant niedrigere Ig-Synthese als normale Plasmazellen. Daher scheinen die entscheidenden oncogenen Ereignisse beim MM erst nach der Differenzierung in langlebige Plasmazellen aufzutreten oder aber sie stören diese Differenzierung nicht. Im Knochenmark sezernieren MM-Zellen und Stromazellen Zytokine und interagieren über Adhäsionsmoleküle. Diese Vorgänge aktivieren Stromazellen (einschließlich Osteoklasten), welche das Wachstum und Überleben von MM-Zellen zusätzlich unterstützen.

Die genaue Natur der Krebs-Stammzelle des MM ist nicht vollständig bekannt (Ghosh, 2008). Hinweise deuten darauf hin, dass die MM-Prekursorzelle eine durch Antigenkontakt im germinalen Zentrum des Lymphknotens bereits selektierte B-Zelle sein könnte. MM-Zellen selbst sind relativ inaktiv und weisen einen geringen Proliferationsindex und eine niedrige Klonierungseffizienz der primären MM-Zellen auf. Deshalb ist es zweifelhaft, ob MM-Zellen allein die proliferative Kapazität haben, die für die Initiation, Aufrechterhaltung und

Progression des MM notwendig ist. Der Interaktion von dendritischen Zellen und MM-Zellen scheint in der Stammzellendifferenzierung eine gewisse Rolle zuzukommen. Darauf weisen Untersuchungen zur Bedeutung von Signalwegen hin, die bei der Selbsterneuerung normaler Stammzellen von Bedeutung sind und die ebenfalls in der Kanzerogenese eine Rolle spielen. Dies wurde z.B. für den Hedgehod-(Hh) und den wnt-Signalweg beschrieben; die Bedeutung der Notch-Signaltransduktion wird kontrovers diskutiert (Caers, 2008).

Myelomzellen sind in starkem Maße von ihrer Mikroumgebung im Knochenmark abhängig, die Zellkommunikationsfaktoren und in besonderer Weise Myelom-Wachstumsfaktoren produziert (Podar, 2007; Vande Broek, 2008). Interleukin-6 (IL-6) ist in dieser Hinsicht ein essentieller, jedoch nicht hinreichender Schlüsselfaktor für das Überleben und die Proliferation der Myelomzellen. Als weitere dieser Faktoren sind z.B. der „insulin-like growth factor-I“, IFN- $\alpha$ , IL-10, der „hepatocyte growth factor“, die Wnt-Familie, Mitglieder der „epidermal growth factor“ (EGF)-Familie und der B-Zell „activating factor/a proliferation-inducing ligand“ (BAFF/APRIL) beschrieben worden (Mahtouk, 2007).

## **8.1 Anomalien des Karyotyps und zytogenetische Charakterisierung multipler Myelome**

Das Multiple Myelom ist durch eine bemerkenswerte Instabilität des Karyotyps gekennzeichnet und hat keine spezifische Chromosomen-Auffälligkeit zum Kennzeichnen. Es gibt offenbar keinen gemeinsamen genetischen Wirkmechanismus, der die MM-Pathogenese erklärt. In multiplen Myelomen führen die genetischen Veränderungen zur Überexpression von Oncogenen wie Cyclin D1-t(11;14) und Trisomie 11, Cyclin D3-t(6;14)-, MMSET/FGFR3-t(4;14)-, or c-MAF-t(14;16). Weiter werden Deletionen von Chromosom 13q14 [del(13)], das Retinoblastom-Gen betreffend, oder von Chromosom 17p13 [del(17)], das Tumorsuppressor-Gen p53 betreffend, bei 50% und 10% bis 30% der MM-Patienten gefunden. Eine Chromosom-1q21-Amplifikation wird in 43% bzw. 72% der Patienten mit neuer oder rezidivierender MM beobachtet (Mahtouk, 2007).

RAS (rat sarcoma viral oncogene homolog)-Mutationen und genetische Veränderungen im MYC (myelocytomatosis viral oncogene homolog)-Lokus (8q24) u.a. sind nachgeschaltete oncogene Ereignisse, die schließlich zur Transformation der MGUS-Zelle und zur neoplastischen Zelle des MM führen.

Zusätzlich zu den genetischen Veränderungen in den Myelomzellen ist die Wechselwirkung zwischen Myelomzelle und dem umgebenden Milieu von Bedeutung für die Pathogenese des MM. Die Zellen des Knochenmarkstromas sezernieren das Zytokin IL-6, das normale B-Vorläuferzellen zum Wachstum stimuliert. IL-6 bewirkt in Kombination mit anderen Wachstumsfaktoren die Proliferation von Vorläuferzellen und erweitert die Immunglobulin-Selektion bei Reifung der B-Zellen und spielt somit auch für das Wachstum und Überleben der Plasmazytomzelle eine wichtige Rolle (Kawano, 1988). IL-6 vermittelt nach Rezeptorbindung ein wachstumsförderndes Signal über die Aktivierungen der RAS-MAP (Mitogen Activated Protein)-Kinase- und des JAK-STAT (Janus Activated Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription)-Signaltransduktionsweges. Kürzlich wurde gezeigt, dass die konstitutive Aktivierung von anderen Komponenten dieses Signaltransduktionsweges für die IL-6-unabhängige Proliferation von Myelomzellen verantwortlich ist (Hodge, 2004).

Neben dem von IL-6 aktivierten JAK-STAT-Signalweg spielen sehr wahrscheinlich noch weitere Signaltransduktionswege eine essentielle Rolle bei der Proliferation von Zellen des MM, wie z.B. der MEK/ERK-Signalweg (Jundt, 2004, Klein, 2003).

## 8.2 Durch Karyotypisierung detektierbare Translokationen auf Ig-Loci

Eine erhebliche Zahl von MGUS-Plasmazellen scheint Aneuploidien aufzuweisen, wie aus FISH-(Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung)-Untersuchungen bekannt ist (etwa 50%) (Drach, 1995). Die Ereignisse, die zur Karyotyp-Instabilität führen, beginnen demnach im Stadium der MGUS und nehmen während des gesamten Krankheitsverlaufes zu. Charakteristische numerische Chromosomenanomalien betreffen vor allem die Monosomie 13 und Trisomie von Chromosom 3, 5, 7, 9, 11, 15 und 19. Nicht-zufällige strukturelle Chromosomenanomalien betreffen am häufigsten das Chromosom 1 ohne offenkundige Locuspezifität: 14q32 (IgH-Locus) zu 20–40%; 11q13 (Bcl-1-Locus) in ca. 20%, aber meist transloziert zu 14q32; die 13q14 interstitielle Deletion zu 15% und 8q24 zu etwa 10% (Hallek, 2002).

## 8.3 IGH-Translokationen

IgH-Translokationen können in primäre und sekundäre unterschieden werden: Während primäre als initierende Ereignisse in der Pathogenese des MM erscheinen, sind die sekundären in der Progression beteiligt. Anders als in anderen B-Zelltumoren, ist in MM eine bemerkenswerte Diversität der chromosomalen Loci, die an IgH-Translokationen beteiligt sind, zu beobachten.

Ein frühes Ereignis in der Myelom-Pathogenese ist eine chromosomale Translokation, deren Bruchpunkt regelmäßig in der Isotyp „Switch“-Region des Immunglobulin-Schwerketten-Genlocus (IgH-Lokus) von Chromosom 14 zu finden ist (Calasanz, 1997). Diese Translokation führt zur Überexpression von Oncogenen, wie CCND1 (Cyclin D1 auf 11q13), FGFR-3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3 auf 4p16) und MAF (Avian musculoaponeurotic fibrosarcoma auf 16q23 u.a.) auf den entsprechenden Partnerchromosomen und bewirkt auf diese Weise wahrscheinlich die Entstehung der immortalisierten MGUS-Zelle (Rasmussen, 2003). Die rearrangierten Ig-Gene sind stark somatisch hypermutiert, in der Weise, als hätten sie eine Antigen-Selektion durchlaufen, die Hypermutation wird jedoch nicht fortgesetzt. Das bedeutet, dass maligne Plasmazellen keine Funktion bei der Immunabwehr haben, da die Antikörper nur durch eine vollständige Hypermutation der Ig-Gene gebildet werden können.

Karyotyp-Analysen zeigen in 20 – 40% der MM mit Karyotyp-Anomalien eine Translokation unter Beteiligung von 14q32 mit höherer Inzidenz in der extramedullären Phase der Erkrankung und in Zelllinien. Etwa 40% der MM weisen IgH-Translokationen mit fünf rekurrenten chromosomalen Mustern: 11q13 (CCND1), 4p16 (FGFR/MMSET), 16q23 (CMAF), 6p21 (CCND3) und 20q11 (MAFB) (Fonseca 2004, Bergsagel 2005). In etwa 30% dieser Translokationen ist 11q13 (Bcl-1, Cyclin D1) der Partner-Chromosomen-Locus. Andere seltenere Partner-Loci sind z.B. 8q24 (c-myc) in weniger als 5%, 18q21 (Bcl-2), 11q23 (MLL-1) und 6p21.1. Durch Kombination einer konventionellen Karyotyp-Analyse mit der Southernblot-Technik, die Translokationen in den IgH-Switch-Regionen entdeckt, konnte gezeigt werden, dass die meisten (19/21) der Myelom-Zelllinien IgH-Translokationen haben, welche vor allem die IgH-Switch-Region einbeziehen. Vor allem haben 7 von 9 Zelllinien ohne offenkundige 14q32-Karyotyp-Anomalie mit konventioneller Karyotyp-Analyse eine Translokation, welche eine IgH-Switch-Region einbezieht (Bergsagel, 1996; Bergsagel, 1997). In sechs Fällen fand sich eine Translokation mit 11q13 mit Überexpression

von Cyclin D1. Die vier klonierten Translokations-Bruchpunkte liegen in oder nahe der IgH-Switch-Region. Fünf zusätzliche Myelom-Zelllinien zeigten eine IgH-Switch-Translokation, welche das Telomer von Chromosom 4 betrifft (4p16.3), obwohl keine Karyotyp-Anomalie in den Patienten entdeckt wurde (Chesi, 1997). Offensichtlich ist das Oncogen FGFR3 an der Translokation 4;14 beteiligt. Der t(6;14)-Bruchpunkt tritt ebenfalls in Myelom-Zelllinien auf und liegt auf 6q25 nahe dem IRF4 (MUM1/ICSAT/LSIRF), einem Mitglied der „interferon regulatory factor“ (IRF)- Transkriptionsfaktoren-Familie (Lida, 1996). Die Spiegel der IRF4-mRNA waren erhöht. IRFs regulieren unter anderem die humorale Immunantwort und sind für eine normale Plasmazelldifferenzierung wichtig. Basierend auf diesen Befunden ist wahrscheinlich, dass Translokationen an IgH-Loci oder an einen der IgL-Loci ein fast regelmäßig auftretendes Ereignis in MM sind und gewöhnlich IgH-„Switch“-Regionen betreffen. Sie beteiligen bevorzugt zwei Loci, 11q13 (Bcl-1, Cyclin D1) in 25% und 4p16.3 (FGFR3) in 25%. Die verbleibenden 50% beteiligen unterschiedliche Partner-Chromosomen (8q24 (c-myc), 18q21 (Bcl-2), 6p21.1, 11q23 (MLL-1), 1p13, 1q21, 3p11, 6p25, 7q11, 12q24, 16q23, und 21q22).

## **8.4 Durch die IgH-Translokation dysregulierte Oncogene**

### **8.4.1 c-myc**

C-myc spielt eine zentrale Rolle in der Kontrolle der Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose (Janz, 2006). Eine Translokation t(8;14) tritt in weniger als 5% der Fälle auf; variante Translokationen unter Beteiligung von 8q24 werden in nur wenigen Prozent gesehen. Selten wurden Karyotyp-Anomalien von 8q24 gefunden, die nicht eine Translokation mit einem der Ig-Loci beinhalten. Fasst man Anomalien von 8q24 und andere beschriebene Anomalien von c-myc oder MLVI-4 zusammen, treten genetische Anomalien in der Nähe von c-myc etwa in 10–20% der MM auf.

### **8.4.2 Bcl-1/PRAD-1/Cyclin D1**

Der Bcl-1-Locus auf Chromosom 11q13 ist an Translokationen auf 14q32 bei der CLL, Lymphomen und MM beteiligt. Die ersten t(11;14)-Bruchpunkte wurden vor kurzem von MM-Zellen kloniert; im Gegensatz zu Mantelzell-Lymphomen war die MTC-Region nicht beteiligt; die Bruchpunkte des IgH-Locus lagen darüber hinaus meist in der Switch-Region (Bergsagel, 1996). Das Cyclin D1-Gen (CCDN1) liegt etwa 120 Kilobasen telomerisch von diesen Bruchpunkten. Cyclin D1 zusammen mit CDK4 phosphoryliert und inaktiviert das Retinoblastom-Genprodukt (pRb) und erlaubt die Progression durch die G1-Phase des Zellzyklus. Im Gegensatz zu anderen Genen, die in dieser Region identifiziert wurden, gibt es eine enge Assoziation zwischen t(11;14) und der erhöhten Expression von Cyclin D1 (Akiyama, 1994). Auch andere Translokationen deuten darauf hin, dass Cyclin D1 tatsächlich das Target-Gen der t(11;14) beim MM ist, auch wenn die Distanz der Bruchpunkte vom Cyclin D1-Gen groß ist und daher auch andere Gene beteiligt sein können.

### **8.4.3 Cyclin D1**

Cyclin D1 wurde ausführlich bei Lymphomen untersucht, wo es fast ausschließlich und regelmäßig bei Mantelzell-Lymphomen exprimiert ist. Die Expression von Cyclin D1 wurde in MM noch nicht so gut untersucht. In 21 Myelom-Zelllinien, von denen 6 die t(11;14) haben, besteht eine klare Beziehung zwischen der Translokation und der Überexpression von Cyclin D1 (Bergsagel, 1996). Der Nachweis der t(11;14)(q13;q32)-Translokation beim MM

ist durch eine lymphoplasmazytische Zellmorphologie und einen aggressiveren Verlauf gekennzeichnet (Chesi, 1997; Tricot, 1995).

#### **8.4.4 FGFR3/MMSET**

Das Gen des „fibroblast growth factor receptor 3“ wurde an 4p16.3 in der Translokation t(4;14)(p16;q32) identifiziert (Chesi, 1997). Diese Translokation wurde durch FISH-Analyse in 15% der MM nachgewiesen. Das Ergebnis der t(4;14)-Translokation ist die gleichzeitige Dysregulierung von FGFR3 auf der(14) und des multiple myeloma SET domain-Gens (MMSET) auf der(4) (Gutierrez, 2007). FGFR3 ist nur in den Myelom-Zelllinien mit der Translokation t(4;14) hoch exprimiert. Aktivierende Mutationen von FGFR3 kommen in Myelom-Zelllinien ebenfalls häufig vor. Zusätzlich führt wahrscheinlich das mutierte FGFR3-Allel zu einer cis-Dysregulation. Es damit ist wahrscheinlich, dass die Translokation t(4;14) in MM-Zellen zur erhöhten Expression von FGFR3 führt. FGFR3 wird durch FGF stimuliert, was mit der terminalen Differenzierung und der Apoptose interferiert und das Wachstum der MM-Zellen stimuliert. Aktivierende Mutationen von FGFR3 treten später auf und führen dann zu Tumorprogression und –überleben in Abwesenheit von FGF.

### **8.5 Etablierung des Multiplen Myelom**

Die Pathogenese des MM hängt von der Anwesenheit verschiedener Wachstumsfaktoren ab, die das Überleben, die Zellteilung und die Differenzierung der MM-Zellen im Knochenmark während der verschiedenen Krankheitsstadien unterstützen und die Kommunikation der MM-Zellen mit der Mikroumgebung wie z.B. dem Knochenmark-Stroma gewährleisten. Die Wachstumsfaktoren stimulieren ebenfalls die Proliferation früher Plasmazellen (Plasmablasten) und ihre Differenzierung zu reifen Plasmazyten.

Interleukin 6 ist ein Zytokin mit pleiotropen Effekten auf hämatopoetische und nicht-hämatopoetische Zellen (Akira, 1993). IL-6 ist für Wachstumsprozesse von wesentlicher Bedeutung. Es induziert die Differenzierung gereinigter B-Zellen in Ig-sezierende Plasmazellen und ist auch ein Wachstumsfaktor für das MM. IL-6 unterstützt das Überleben und die Ausbreitung von MM-Zellen durch Stimulation der Zellteilung und durch Hemmung der Apoptose. Retinoinsäure (RA) induziert den programmierten Zelltod von Myelom-Zelllinien durch Herunterregulation der IL-6R-Expression. Ähnlich wirken auch IL-6R-Antagonisten, welche die Aktivierung von MM-Zellen durch IL-6 blockieren und damit den programmierten Zelltod auslösen. Die Herkunft von IL-6 als MM-Wachstumsfaktor stammt nur partiell von den Tumorzellen selbst (autokrine Produktion), überwiegend aber parakrin aus dem Knochenmarkstroma (Klein, 1995). IL-6 wird in großen Mengen durch Knochenmark-Stromazellen, Osteoblasten und Osteoklasten sezerniert.

Virales IL-6 (vIL-6), das durch die dendritischen Zellen des Knochenmarks produziert wird, die mit dem Kaposi-Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV) infiziert sind, ist eine weitere Quelle für IL-6 in MM (Rettig, 1997).

Der erste Schritt des IL-6-vermittelten Signalweges wird durch die IL-6-Bindung an IL-6R/gp80 ausgelöst und zur Phosphorylierung und Homodimerisation von gp80 führt. Nachfolgend werden drei Hauptsignalkaskaden aktiviert: der janus kinase 2(JAK2)/signal transducers and activators of transcription (STAT)3-Signalweg; die Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase (MEK)/ERK-Signalkaskade und der PI3-K (phosphatidylinositol-3'-kinase)/AKT-Signalweg, die in der Proliferation und Inhibition der Apoptose resultieren (Caers, 2008).

Der Fortschritt des MM wird durch die Zunahme chromosomaler Aberrationen begleitet. Dies weist darauf hin, dass die Transformation der MGUS zum MM zusätzliche Mutationen benötigt, um das Überleben und die Zellteilung des malignen Zellklons vom Knochenmarkstroma zu entkoppeln.

Der IL-6 vermittelte Signalweg erklärt die zentrale Bedeutung von Ras in der Pathogenese des MM. Ras-Mutationen wurden bei etwa 39% neu diagnostizierter MM gefunden. Die Häufigkeit der Ras-Mutationen nimmt mit Progression der Krankheit zu, mit seltenem Nachweis von N- und K-ras-Mutationen bei solitären Myelomen und MGUS und häufigerem Auftreten beim MM (9–30%) und bei terminaler Erkrankung oder Plasmazell-Leukämien (63,6–70%) (Neri, 1989). Aktivierende Mutationen der Ras-Gene führen zu Wachstumsfaktor-Unabhängigkeit und Unterdrückung der Apoptose in MM-Zellen.

Die Überexpression von Bcl-2 in MM-Zellen blockiert die Apoptose. Bcl-2 hat eine herausragende Rolle in der Pathogenese von B-Zell-Neoplasien, vor allem in follikulären Lymphomen, wo mehr als 80% der Patienten die Translokation t(14;18) haben, welche zu einer Überexpression von Bcl-2 führt. Diese Translokation tritt in MM wesentlich seltener auf (0–15%). Dennoch wird eine Überexpression von Bcl-2 in der Mehrzahl der MM und Myelom-Zelllinien beobachtet (Ladanyi, 1992). Das Tumorsuppressor-Gen p53 bindet an bestimmte „response elements“ der Bcl-2- und Bax-Gene, was zur Herunterregulierung von Bcl-2 und Heraufregulierung von Bax führt. In der Folge führt die Störung der Balance zwischen Bax und Bcl-2 zu einer Zunahme apoptotischer Prozesse. p53-Mutationen sind selten beim MM und ein spätes Ereignis im Erkrankungsverlauf; sie treten in etwa 5% beim inaktiven MM und in 20 – 40% bei akuten Plasmazell-Leukämien auf.

## 8.6 Adhäsionsmoleküle und Zelloberflächenmoleküle

Die Expression von Adhäsionsmolekülen und anderen Zelloberflächenmolekülen ist für die Kommunikation von MM-Zellen mit dem Knochenmarkstroma wichtig. Bestimmte Änderungen des Musters von Zelloberflächenantigenen charakterisieren die Differenzierung von B-Vorläuferzellen in reife B-Lymphozyten. Plasmazellen existieren mindestens als frühe und späte, reife Plasmazellen, die immunphänotypisch unterschiedlich sind, aber beide CD38 exprimieren. Frühe Plasmazellen exprimieren zusätzlich CD22, CD35 und Oberflächen-IgE-Rezeptoren sowie intrazytoplasmatische Ig-Leichtketten in geringer Konzentration. Subpopulationen von reifen, normalen Plasmazellen zeigen einen sehr heterogenen Immunphänotyp; sie können frühe B-Zell-Antigene (CD19, CD20, CD10), myeloische Antigene (CD13, CD33), HLA-DR, allgemeine hämatopoetische Antigene (CD45) und Adhäsionsmoleküle (CD11b, CD11c) exprimieren (Moscinski, 1994). Die neoplastischen MM-Zellen folgen wahrscheinlich diesem Reifungsmuster.

Es existieren Zellklone, welche den Immunphänotyp von frühen B-Zell-Vorläuferzellen zeigen und CD38 hoch exprimieren, sowie CD10, CD34, CD19, CD20, und CD24 (21). Unreife Myelomzellen (CD38<sup>++</sup>CD45<sup>+</sup> oder CD38<sup>++</sup>CD49E<sup>-</sup>) scheinen den gleichen klonalen Idiotyp zu exprimieren wie reife Zellen (CD38<sup>++</sup>CD45<sup>-</sup> oder CD38<sup>++</sup>CD49E). Zuletzt scheinen ko-stimulierende Moleküle wie CD28 und B7-1 oder B7-2 auf einigen unreifen Myelomzellen exprimiert zu sein, aber auf reifen MM zu fehlen (Epstein, 1995). Dies verhindert die Aktivierung von T-Zellen gegen den Tumor. Die Adhäsion von MM-Zellen an das Stroma stimuliert die IL-6-Sekretion durch normale und MM-Knochenmark-Stromazellen (Uchiyama, 1993) unter anderem durch Stimulation der IL-6-Gen-Transkription in Knochenmark-Stromazellen, welche durch Bindung des Transkriptionsfaktors NFκB an

den IL-6-Promotor vermittelt wird (Chauhan, 1993). Ein Zelloberflächenmolekül, das die IL-6-Sekretion in MM-Zellen anregt, ist CD40, ein Mitglied der TNF-Rezeptor-Superfamilie, das auf den meisten B-Zell-Neoplasien exprimiert wird. Die Aktivierung von CD40 stimuliert das Wachstum und Überleben von MM-Zellen in vitro und die IL-6-Sekretion in MM-Zellen und -Zelllinien (Tong, 1996).

## 9 Kanzerogenitätskategorien verschiedener Institutionen

Die nachfolgenden Definitionen der Kanzerogenitätskategorien wurden den jeweiligen Originalpublikationen entnommen.

### 9.1 IARC

**IARC** (WORLD HEALTH ORGANIZATION INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 2006):<sup>19</sup>

- Group 1: The agent is carcinogenic to humans.  
This category is used when there is sufficient evidence of carcinogenicity in humans. Exceptionally, an agent may be placed in this category when evidence of carcinogenicity in humans is less than sufficient but there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals and strong evidence in exposed humans that the agent acts through a relevant mechanism of carcinogenicity.
- Group 2: This category includes agents for which, at one extreme, the degree of evidence of carcinogenicity in humans is almost sufficient, as well as those for which, at the other extreme, there are no human data but for which there is evidence of carcinogenicity in experimental animals. Agents are assigned to either Group 2A (probably carcinogenic to humans) or Group 2B (possibly carcinogenic to humans) on the basis of epidemiological and experimental evidence of carcinogenicity and mechanistic and other relevant data. The terms probably carcinogenic and possibly carcinogenic have no quantitative significance and are used simply as descriptors of different levels of evidence of human carcinogenicity, with probably carcinogenic signifying a higher level of evidence than possibly carcinogenic.
  - Group 2A: The agent is probably carcinogenic to humans.  
This category is used when there is limited evidence of carcinogenicity in humans and sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. In some cases, an agent may be classified in this category when there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans and sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals and strong evidence that the carcinogenesis is mediated by a mechanism that also operates in humans. Exceptionally, an agent may be classified in this category solely on the basis of limited evidence of carcinogenicity in humans. An agent may be assigned to this category if it clearly belongs, based on mechanistic considerations, to a class of agents for which one or more members have been classified in Group 1 or Group 2A.
  - Group 2B: The agent is possibly carcinogenic to humans.  
This category is used for agents for which there is limited evidence of carcinogenicity in humans and less than sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. It may also be used when there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans but there is sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals. In some instances, an agent for which there is inadequate

---

<sup>19</sup> Da eine Übersetzung ins Deutsche stets auch eine Form der Interpretation ist, wurde bei dieser zentralen Klassifikation das englische Original (IARC) beibehalten.

evidence of carcinogenicity in humans and less than sufficient evidence of carcinogenicity in experimental animals together with supporting evidence from mechanistic and other relevant data may be placed in this group. An agent may be classified in this category solely on the basis of strong evidence from mechanistic and other relevant data.

- **Group 3:** The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans. This category is used most commonly for agents for which the evidence of carcinogenicity is inadequate in humans and inadequate or limited in experimental animals. Exceptionally, agents for which the evidence of carcinogenicity is inadequate in humans but sufficient in experimental animals may be placed in this category when there is strong evidence that the mechanism of carcinogenicity in experimental animals does not operate in humans. Agents that do not fall into any other group are also placed in this category. An evaluation in Group 3 is not a determination of non-carcinogenicity or overall safety. It often means that further research is needed, especially when exposures are widespread or the cancer data are consistent with differing interpretations.
- **Group 4:** The agent is probably not carcinogenic to humans. This category is used for agents for which there is evidence suggesting lack of carcinogenicity in humans and in experimental animals. In some instances, agents for which there is inadequate evidence of carcinogenicity in humans but evidence suggesting lack of carcinogenicity in experimental animals, consistently and strongly supported by a broad range of mechanistic and other relevant data, may be classified in this group.

## 9.2 EU

Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe auf der Grundlage von Anhang VI der Richtlinie 67/548/EWG, GefStoffV und TRGS 905

- **Kategorie 1 (Carc.Cat. 1):**  
Stoffe, die beim Menschen bekanntermaßen krebserzeugend wirken. Der Kausalzusammenhang zwischen der Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff und der Entstehung von Krebs ist ausreichend nachgewiesen.
- **Kategorie 2 (Carc.Cat. 2):**  
Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollten. Es bestehen hinreichende Anhaltspunkte zu der Annahme, dass die Exposition eines Menschen gegenüber dem Stoff Krebs erzeugen kann. Diese Annahme beruht im Allgemeinen auf Folgendem
  - geeigneten Langzeit-Tierversuchen,
  - sonstigen relevanten Informationen.
- **Kategorie 3 (Carc.Cat. 3):**  
Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zu Besorgnis geben, über die jedoch ungenügend Informationen für eine befriedigende Beurteilung vorliegen. Aus geeigneten Tierversuchen liegen einige Anhaltspunkte vor, die jedoch nicht ausreichen, um einen Stoff in Kategorie 2 einzustufen.
- **Kategorie - (Carc.Cat. -):**  
(nur in TRGS 905) Aufgrund der vorliegenden Daten konnte eine Zuordnung zu den

Kategorien 1-3 nach Anhang I GefStoffV und Anhang VI der RL 67/548/EWG nicht vorgenommen werden.

Ein Stoff wird in keine der Kategorien eingestuft, wenn

- der Mechanismus der Tumorbildung im Versuch eindeutig ermittelt wurde und nachgewiesen ist, dass er nicht auf den Menschen extrapoliert werden kann,
- lediglich Daten über Lebertumoren bei bestimmten besonders empfindlichen Mäusestämmen ohne sonstige zusätzliche Anhaltspunkte vorliegen,
- lediglich Tumordaten über Neoplasien an Lokalisationen und bei Stämmen vorliegen, bei denen sie bekanntermaßen sehr spontan auftreten.

### 9.3 DFG - MAK

Klassifizierung krebserzeugender Arbeitsstoffe nach DFG (Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe) (2008)

- Kategorie 1:  
Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Epidemiologische Untersuchungen geben hinreichende Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und dem Auftreten von Krebs. Andernfalls können epidemiologische Daten durch Informationen zum Wirkungsmechanismus beim Menschen gestützt werden.
- Kategorie 2:  
Stoffe, die als krebserzeugend beim Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweise aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten. Andernfalls können Daten aus Tierversuchen durch Informationen zum Wirkungsmechanismus und aus In-vitro- und Kurzzeit-Tierversuchen gestützt werden.
- Kategorie 3:  
Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Die Einstufung ist vorläufig.
  - Kategorie 3 A:  
Stoffe, bei denen die Voraussetzungen erfüllt wären, sie der Kategorie 4 oder 5 zuzuordnen. Für die Stoffe liegen jedoch keine hinreichenden Informationen vor, um einen MAK- oder BAT-Wert abzuleiten.
  - Kategorie 3 B:  
Aus In-vitro- oder aus Tierversuchen liegen Anhaltspunkte für eine krebserzeugende Wirkung vor, die jedoch zur Einordnung in eine andere Kategorie nicht ausreichen. Zur endgültigen Entscheidung sind weitere Untersuchungen erforderlich. Sofern der Stoff oder seine Metaboliten keine genotoxischen Wirkungen aufweisen, kann ein MAK- oder BAT-Wert festgelegt werden.
- Kategorie 4:  
Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Unter

diesen Bedingungen ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass Steigerungen der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Zur Charakterisierung eines Risikos werden die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt.

- Kategorie 5:  
Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung wird gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich.

## 10 Literatur

Vorbemerkung:

Die aufgeführte Literatur wird im Text in der Form „Erstautor, Erscheinungsjahr“ zitiert. In den wenigen Fällen, in denen der Erstautor mehrere berücksichtigte Artikel in einem Erscheinungsjahr publiziert hat, wird die Eindeutigkeit des Bezuges durch kleine Buchstaben nach der Jahreszahl hergestellt, z.B. Lee, 2004b. In diesen Fällen ist dies hinter der eigentlichen Literaturangabe in eckigen Klammern vermerkt.

Im Verzeichnis sind maximal drei Autoren angegeben; bei mehr als drei Autoren erfolgt die Literaturangabe gemäß „Erstautor et al.“.

### Literaturverzeichnis

- Akira S, Taga T, Kishimoto T: Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 54: 1–78; 1993.
- Akiyama N et al.: Messenger RNA levels of five genes located at chromosome 11q13 in B-cell tumors with chromosome translocation t(11;14)(q13;q32). *Cancer Res* 54: 377–379; 1994.
- Alavanja MCR et al.: The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 104: 362 – 369, 1996.
- Alexander DD et al. : A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occup Med* 56 : 485- 493 ; 2006.
- Alexander DD et al.: Multiple myeloma : A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer* 120: 40 - 61; 2007.
- Altieri A et al. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 106:668-672; 2005.
- Asosingh K et al.: The 5TMM series: a useful in vivo mouse model of human multiple myeloma. *Hematol J* 1: 351-356, 2000.
- Atkinson WD et al.: Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946 – 97. *Occup Environ Med* 61: 577 – 585; 2004.
- Battista G et al.: Mortality due to asbestos-related causes among railway carriage construction and repair workers. *Occup Med* 49: 536 – 539; 1999.
- Bergsagel DE et al.: Benzene and Multiple Myeloma: appraisal of the Scientific Evidence. *Blood* 94 (4): 1174 – 1182, 1999.
- Bergsagel PL et al.: IgH translocations in multiple myeloma: a nearly universal event that rarely involves c-myc. *Curr Topics Microbiol Immunol* 224: 283–287; 1997.
- Bergsagel PL et al.: Promiscuous translocations into immunoglobulin heavy chain switch regions in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13931–13936; 1996.
- Bertazzi PA et al.: Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study. *Am J Epidemiol* 153: 1031 – 1044; 2001.
- Bezabeh, Sh et al : Does Benzene Cause Multiple Myeloma? An Analysis of the Published Case-Control-Literature. *Environ Health Perspect* 104: 1393 – 1398; 1996.
- Bianco E et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in lymphoproliferative diseases other than B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and in myeloproliferative diseases: an Italian multi-center case-control study. *Haematologica* 89:70-76; 2004.
- Birmann BM et al. Body mass index, physical activity, and risk of multiple myeloma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:1474-1477; 2007.
- Blair A et al.: Mortality and cancer incidence of aircraft maintenance workers exposed to trichloroethylene and other organic solvents and chemicals: extended follow up. *Occup Environ Med* 55: 161 – 171; 1998.

- Blettner M et al. : Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol* 28: 1 – 9; 1999.
- Bloemen LJ et al.: Lymphohaematopoietic cancer risk among chemical workers exposed to benzene. *Occup Environ Med* 61: 270 – 274; 2004.
- Bonner MR et al. : Occupational exposure to Carbofuran and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 113: 285 – 289; 2005.
- Britton JA et al.: Anthropometric characteristics and non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Haematologica* 93:1666-1677; 2008.
- Broerse, JJ et al.: The carcinogenic risk of high dose total body irradiation in non-human primates. *Radiation Oncol* 54: 247-253, 2000.
- Brown LM et al.: Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with the prior autoimmune, infectious, inflammatory and allergic disorders. *Blood* 111: 3388-3394; 2008.
- Caers J et al.: Unraveling the biology of multiple myeloma disease: cancer stem cells, acquired intracellular changes and interactions with the surrounding micro-environment. *Bull Cancer* 95, 301-313; 2008.
- Calle EE et al.: Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625-1638; 2003.
- Cardis E et al.: The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: Estimates of Radiation-Related Cancer Risks. *Radiat Res* 167: 396 – 416; 2007.
- Chang ET et al. : Reliability of self-reported family history of cancer in a large case-control study of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 98: 61-68; 2006.
- Chauhan D et al.: Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF-kappa B. *Blood* 87: 1104–1112; 1996.
- Chen R, Seaton A: A meta-analysis of mortality among workers exposed to organic solvents. *Occup Med* 46: 337 – 344; 1996.
- Chesi M et al.: Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma: association with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 16: 260–264; 1997.
- Chng WJ et al.: Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 20: 571–596; 2007.
- Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL: Environmental and Occupational Causes of Cancer: New Evidence 2005 – 2007. *Rev Environ Health* 23: 1 – 37; 2008.
- Cocco P et al.: Cancer Mortality among Men Occupationally Exposed to Dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res* 2005: 9588 – 9594; 2005.
- Cocco P, Kazerouni N, Zahm SH: Cancer Mortality and Environmental Exposure to DDE in the United States. *Environ Health Perspect* 108: 1 – 4; 2000.
- Collins JJ et al.: Lymphohaematopoietic cancer mortality among workers with benzene exposure. *Occup Environ Med* 60: 676 – 679, 2003.
- Consonni D et al : Mortality in a Population Exposed to Dioxin after the Seveso, Italy, Accident in 1976: 25 Years of Follow-Up. *Am J Epidemiol* 167: 847 – 858; 2008.
- Cooper GS, Jones S: Pentachlorophenol and Cancer Risk: Focussing the Lens on Specific Chlorophenols and Contaminants. *Environ Health Perspect* 116: 1001 – 1008, 2008.
- Cozen W et al.: Interleukin-6-related genotypes, body mass index and risk of multiple myeloma and plasmacytoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2285-2291; 2006.
- Crump KS, Canady R, Kogevinas M: Meta-analysis of Dioxin Cancer Dose Response for Three Occupational Cohorts. *Environ Health Perspect* 111: 681 – 687.
- De Roos AJ et al : Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 113: 49 - 54, 2005.

- De Roos AJ et al.: Multiple Myeloma. In : Cancer Epidemiology and Prevention, 3rd ed.; Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds).Oxford University Press, Oxford (USA); 2006.
- Deutsche Krebshilfe (Hrsg): Plasmozytom / Multiples Myelom. Die blauen Ratgeber 22. Broschüre der Deutschen Krebshilfe, e.V., Bonn; 2007.
- DFG-MAK (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 2008. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 44. Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- Domingo-Doménech E et al.: Family clustering of blood cancers as a risk factor for lymphoid neoplasms. *Haematologica* 90: 416 – 417; 2005.
- Drach J et al.: Interphase fluorescence in situ hybridization identifies chromosomal abnormalities in plasma cells from patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 86: 3915–3921; 1995.
- Duberg AS et al.: Non-Hodgkin's lymphoma and other non hepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 41: 652-659; 2005.
- Duffus JH, Nordberg M, Templeton DM: IUPAC Glossary of Terms used in Toxicology, 2nd Edition (IUPAC Recommendations 2007). *Pure Appl. Chem* 79: 1153 – 1344, 2007.
- Epstein J et al.: Biological aspects of multiple myeloma. *Baillière's Clin Haematol* 8: 721–735; 1995.
- Eriksson M, Karlsson M: Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br J Indust Med* 49: 95 – 103; 1992.
- Fernberg P et al.: Tobacco use, body mass index and the risk of leukemia and multiple myeloma: a nationwide cohort study in Sweden. *Cancer Res* 67: 5983-5986; 2007.
- Fritschi L et al. : Dietary fish intake and risk of leukemia, multiple myeloma, and non-Hodgkin's-lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 532-537; 2004.
- Ghosh N, Matsui W: Cancer stem cells in multiple myeloma. *Cancer Lett* 277: 1-7; 2009.
- Glass DC et al.: The Health Watch Case-Control Study of Leukemia and Benzene. The Story So Far. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1076: 89 – 89; 2006.
- Goldin LR, Landgren O: Autoimmunity and lymphomagenesis. *Int. J. Cancer* 124: 1497-1502 ; 2008.
- Gorini G et al.: Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case-control study. *Ann Oncol* 18: 143-148; 2007.
- Grandin L et al.: UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies : results of a French case-control study. *Cancer Causes Control* 19: 303 – 315; 2008.
- Gun RT et al.: Update of a prospective study of mortality and cancer incidence in the Australian petroleum industry. *Occup Environ Med* 61: 150 – 156; 2004.
- Gutiérrez NC, Garcia-Sanz R, San Miguel JF: Molecular biology of myeloma. *Clin Trans Oncol* 9: 618-624; 2007.
- Håkansson N et al. : Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. *Occup Environ Med* 59: 481 – 486; 2002.
- Hallek M, Lamerz R: Pathogenese. In: Bartl R, Dietzfelbinger H (Hrsg.): *MANUAL Multiples Myelom*. W. Zuckschwerdt Verlag, München Wien New York; 2002
- Hill AB : The Environment and Disease : Association or Causation? *Proc R Soc Med* 58: 295 – 300; 1965.
- Hoopmann M: Referenzwerte für Fremdstoffe in Frauenmilch. Bericht aus dem Muttermilch-Untersuchungsprogramm des Landes Niedersachsen. NLGA, Hannover; 2008.
- Hosgood HD et al.: Diet and risk of multiple myeloma in Connecticut women. *Cancer Causes Control* 18:1065-76; 2007.
- Hou L et al.: Pendimethalin Exposure and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators. *Epidemiology* 17: 302 – 307; 2006.
- Huff J: Sawmill Chemicals and Carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 109: 209 – 212; 2001.
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. Volume 53, 1991.

- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. Volume 63, 1995.
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. Volume 69, 1997.
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Asbestos. Volume 14, 1998.
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals and Dyestuffs, Vol. 29. Summary of Data Reported and Evaluation. Lyon, France, World Health Organization, 1999. [IARC, 1999a]
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. Volume 71, 1999. [IARC, 1999b]
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances. Volume 73, 1999. [IARC, 1999c]
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Industrial Chemicals. Volume 77, 2000. [IARC, 2000a]
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma ( $\gamma$ )-Radiation, and Neutrons. Volume 75, 2000. [IARC, 2000b]
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. Volume 82, 2002.
- IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Volume 88, 2006.
- Infante PF : Benzene Exposure and Multiple Myeloma. A Detailed Meta-analysis of Benzene Cohort Studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076: 90 – 109; 2006.
- IPCS (International Programme on Chemical Safety): Environmental Health Criteria 150. Benzene, World Health Organization, Geneva, 1993.
- Janz S: Myc translocations in B cell and plasma cell neoplasms. *DNA Repair (Amst)* 5: 1213-1224; 2006.
- Jundt F et al.: Jagged1-induced Notch signaling drives proliferation of multiple myeloma cells. *Blood.* 103: 3511 - 3515; 2004.
- Kesminiene A et al.: Risk of Hematological Malignancies among Chernobyl Liquidators. *Radiation Research* 170: 721 – 735; 2008.
- King ME, Shefner AM, Bates RR: Carcinogenesis bioassay of chlorinated dibenzodioxins and related chemicals. *Environ Health Perspect* 5:163-170, 1973.
- Kirkeleit J et al : Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in an historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control* 19: 13 – 23, 2008.
- Klein B: Cytokine, cytokine receptors, transduction signals and oncogenes in multiple myeloma. *Semin Hematol* 32: 4–19; 1995.
- Kogevinas M et al.: Cancer Mortality in Workers Exposed to Phenoxy Herbicides, Chlorophenols, and Dioxins. *Am J Epidemiol* 145: 1061 – 1075; 1997.
- Koutros St et al.: Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 19: 59 – 65, 2008.
- Kovalchuk AL et al.: IL-6 transgenic mouse model for extraosseous plasmacytoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 1509-1514, 2002.
- Kubale T et al. : A Cohort Mortality Study of Chemical Laboratory Workers at Department of Energy Nuclear Plants. *Am J Indust Med* 51: 656 – 667; 2008.
- Kyle RA, Rajkumar SV: Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 20: 637-64; 2007. [Kyle, 2007a]
- Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* 139: 730-743; 2007. [Kyle, 2007b]

- Ladanyi M et al.: Proto-oncogene analysis in multiple myeloma. *Am J Pathol* 141: 949–953; 1992.
- Landgren O et al.: Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: A population-based case-control study. *Int. J. Cancer*: 118, 3095-3098 ; 2006. [Landgren, 2006a]
- Landgren O et al. : Respiratory tract infections in the pathway to multiple myeloma: a population-based study in Scandinavia. *Haematologica* 91:1697-1700; 2006. [Landgren, 2006b]
- Landgren O et al.: Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and White veterans in the United States. *Blood* 107: 904-906; 2006. [Landgren, 2006c]
- Landgren O, Kyle RA: Multiple myeloma, chronic lymphocytic leukaemia and associated precursor diseases. *Br J Haematol* 139: 687-689; 2007
- Lee WJ et al.: Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst* 96: 1781 – 1789, 2004. [Lee, 2004a].
- Lee WJ et al.: Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 159: 373 – 380, 2004. [Lee, 2004b].
- Lee WJ et al.: The Authors Reply: “Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study.” *Am J Epidemiol* 161: 102 – 103, 2005.
- Lee WJ et al.: Asthma history, occupational exposure to pesticides and the risk of non-Hodgkin’s lymphoma. *Int J Cancer* 118: 3174 – 3176; 2006.
- Lewis RJ et al.: Mortality and cancer morbidity in a cohort of Canadian petroleum workers. *Occup Environ Med* 60: 918 – 928; 2003.
- Lewis RJ et al.: Updated mortality among diverse operating segments of a petroleum company. *Occup Environ Med* 57: 595 – 604; 2000.
- Lida S et al.: MUM1/ICSAT, a member of the interferon regulatory factor family (IRF) is involved in chromosomal translocations in multiple myeloma. *Blood* 88: 450a; 1996
- Linnet MS et al. : Incidence of haematopoietic malignancies in US radiologic technologists. *Occup Environ Med* 62: 861 – 867; 2005.
- Lynch HT et al. : Familial multiple myeloma : a family study and review of the literature. *J Natl Cancer Inst* 93: 1479-83; 2001.
- Mahtouk K et al.: Input of DNA microarrays to identify novel mechanisms in multiple myeloma biology and therapeutic applications. *Clin Cancer Res.* 13(24): 7289-7295; 2007.
- McDuffie HH et al.: Clustering of cancer among families of cases with Hodgkin Lymphoma (HL), Multiple Myeloma (MM), Non-Hodgkin’s Lymphoma (NHL), Soft Tissue Sarkoma (STS) and control subjects. *BMC Cancer* 9: 70; 2009.
- McDuffie HH et al.: Non-Hodgkin’s Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men: Cross-Canada Study of Pesticides and Health. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 10: 1155 – 1163; 2001.
- Mester B et al.: Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 63: 17 – 26; 2006.
- Metayer C, Johnson ES, Rice JC: Nested Case-Control Study of Tumors of the Hemopoietic and Lymphatic Systems among Workers in the Meat Industry. *Am J Epidemiol* 147: 727 – 738; 1998.
- Miligi et al.: An Overview and Some Results of the Italian Multicenter Case-Control Study on Hematolymphopoietic Malignancies. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1076: 366 – 377; 2006.
- Moscinski LC, Ballester OF: Recent progress in multiple myeloma. *Hematol Oncol* 12: 111–123; 1994.
- Neri A et al.: Ras oncogene mutation in multiple myeloma. *J Exp Med* 170: 1715–1725; 1989.
- NTP: Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of 2-Mercapto-Benzothiazole (CAS No. 149-30-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NTP TR 332, NIH Publication No. 88-2588; 1988.

- NTP: Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Urethane, Ethanol, and Urethane/Ethanol (Urethane, CAS No 51-79-6; Ethanol, CAS No 64-17-5) in B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). NTP TR 510, NIH Publication No. 04-4444; 2004.
- Pan SY et al. : Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 159: 259-268; 2004.
- Perrotta C, Staines A, Cocco P: Multiple myeloma and farming. A systematic review of 30 years of research. Where next? *J Occup Med Toxicol* 3: 27; 2008.
- Pesatori AC et al.: Short- and Long-Term Morbidity and Mortality in the Population Exposed to Dioxin after the "Seveso Accident". *Ind Health* 41: 127 – 138; 2003.
- Phillips CV, Goodman KJ: The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. *Epidemiol Perspect Innov.* 1: 3; 2004.
- Poole Ch et al. : RE: "Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study." *Am J Epidemiol* 161: 101 – 102, 2005.
- Potter M, Wiener F: Plasmacytomagenesis in mice: model of neoplastic development dependent upon chromosomal translocations. *Carcinogenesis* 13:1681-1697, 1992.
- Potter M, Morrison S, Miller F: Induction of plasmacytomas in genetically susceptible mice with silicone gels. *Curr Top Microbiol Immunol* 194: 83-91, 1995.
- Potter M, Morrison S: Plasmacytoma development in mice injected with silicone gels. *Curr Top Microbiol Immunol* 210: 397-407, 1996.
- Preston DL et al.: Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part III: Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma, 1950 – 1987. *Radiation Research* 137 : S68 – S97 ; 1994.
- Purdue MP et al.: Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int. J. Cancer* 120: 642 – 649; 2006.
- Raaschou-Nielsen O et al.: Cancer Risk among Workers at Danish Companies using Trichlorethylene : A Cohort Study. *Am J Epidemiol* 158: 1182 – 1192; 2003.
- Reeves KR et al. : Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 335:1134; 2007.
- Rericha V et al.: Incidence of Leukemia, Lymphoma, and Multiple Myeloma in Czech Uranium Miners : A Case-Cohort Study. *Environ Health Perspect* 114: 818 – 822; 2006.
- Rettig MB et al.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 276: 1851–1854; 1997.
- Rothman KJ, Greenland S: *Modern epidemiology*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 1998.
- Rusiecki JA et al.: Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Altrazine in the Agricultural Health Study. *J Nat Canc Instit* 96: 1375 – 1382, 2004.
- Sanjosè S de et al. : Association between Personal Use of Hair Dyes and Lymphoid Neoplasms in Europe. *Am J Epidemiol* 164: 47 – 55; 2006.
- Sathiakumar N et al.: An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med* 62: 822 – 829 ; 2005.
- Schnatter AR et al. : A Retrospective Mortality Study among Canadian Petroleum Marketing and Distribution Workers. *Environ Health Perspect* 101 (Suppl 6): 85 – 99; 1993.
- Schnatter AR et al.: Lymphohaematopoietic malignancies and quantitative estimates of exposure to benzene in Canadian petroleum distribution workers. *Occup Environ Med* 53: 773 – 781; 1996.
- Schreinemachers SM: Cancer Mortality in Four Northern Wheat-Producing States. *Environ Health Perspect* 108: 873 – 881; 2000.
- Schulz C et al. : Twenty Years of the German Environmental Survey (GerES): Human Biomonitoring – Temporal and Spatial (West Germany / East Germany) Differences in Population Exposure. *Int J Hyg Environ Health* 210: 271 – 297; 2007.
- Schümann M et al.: Empfehlungen für den Umgang mit Beobachtungen von räumlich-zeitlichen Krankheitsclustern. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 52: 239 – 255; 2009.

- Schwartz GG: Multiple Myeloma: Cluster, Clues, and Dioxins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 6: 49-56; 1997.
- Seidler A et al. : solvent exposure and malignant lymphoma : a population-based case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol* 2: 2; 2007.
- Seniori Costantini A et al.: Exposure to benzene and risk of leukaemia among shoe factory workers. *Scand J Work Environ Health* 29: 51 – 59; 2003.
- Seniori Costantini A et al.: Risk of leukaemia and multiple myeloma associated with exposure to benzene and other organic solvents: evidence from the Italian Multicenter Case-Control study. *Am J Ind Med* 51: 803 – 811; 2008.
- Snyder C et al.: The inhalation toxicology of benzene: Incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity in AKI/J and C57BL/6J mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 54: 323-331, 1980.
- Sonoda T et al.: A Case-control Study of Multiple Myeloma in Japan : Association with Occupational Factors. *Asian Pacific J Cancer Prev* 6: 33 – 36; 2005.
- Sont WN et al.: First Analysis of Cancer Incidence and Occupational Radiation Exposure Based on the National Dose Registry of Canada. *Am J Epidemiol* 153: 309 – 318; 2001.
- Sorahan T, Kinlen LJ, Doll R: Cancer risks in a historical UK cohort of benzene exposed workers. *Occup Environ Med* 62: 231 – 236 ; 2005.
- Sorahan T: Cancer risks in chemical production workers exposed to 2-mercaptobenzothiazole. *Occup Environ Med* 66: 269 – 273; 2009. [Nur als Abstract vorliegend ; war bis zum 31.3.09 nicht über die Fernleih-Universitätsbibliotheken lieferbar.]
- Steenland K et al. : Cancer, heart diseases, and diabetes in workers exposed to 2, 3, 7, 8 – tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Natl Cancer Inst* 91: 779 – 786; 1999.
- Svec MA et al.: Risk of lymphatic or haematopoietic cancer mortality with occupational exposure to animals or the public. *Occup Environ Med* 62: 726 – 735; 2005.
- Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A : Personal Use of Hair Dyes and Risk of Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 293: 2516 – 2525; 2005.
- Tong AW, Stone MJ: CD40 and the effect of anti-CD40-binding on human myeloma clonogenicity. *Leuk Lymphoma* 21: 1-8; 1996
- Tonon G: Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 21: 985-1006; 2007
- Tricot G et al.: Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 86: 4250-4256; 1995.
- Uchiyama H et al.: Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion. *Blood* 82: 3712-3720; 1993.
- Vineis P et al. Haematopoietic cancer and medical history : a multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health* 2000 54 : 431-436
- Vittinghoff, E.; McCulloch ChE: Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol* 165: 710 – 718; 2007.
- Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg.) *Handbuch der Umweltmedizin: Toxikologie, Epidemiologie, Hygiene, Belastungen, Wirkungen, Diagnostik, Prophylaxe*. Landsberg: Ecomed Verlagsgesellschaft 1992 ff.
- Wong O: Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. *Occup Environ Med* 52: 380 - 384; 1995.
- Wong O, Trent L, Harris F: Nested case-control study of leukaemia, multiple myeloma, and kidney cancer in a cohort of petroleum workers exposed to gasoline. *Occup Environ Med* 56: 217 – 221; 1999.
- Zhang Y et al. : Hair-coloring Product Use and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma: A Population-based Case-Control Study in Connecticut. *Am J Epidemiol* 159: 148 – 154; 2004.

## 11 Abkürzungen

AHS	Agricultural Health Study
AML	Akute myeloische Leukämie
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMI	Body Mass Index [= Ein Maß für das relative Körpergewicht]
CASRN	Chemical Abstract Service Registry Number [Diese Nummern repräsentieren chemische Stoffe, die in dem Chemischen Registriersystem gelistet sind.]
HC	Hämatologische Krebserkrankungen
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	International Classification of Diseases
IRIS	Integrated Risk Information System
KI	Konfidenzintervall
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MM	Multiples Myelom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds Ratio
ppm	parts per million [Mengenangabe]
RR	Relative Risk / Relatives Risiko
SIR	Standardized Incidence Ratio /standardisiertes Inzidenzverhältnis
SMR	Standardized Mortality Ratio/ standardisiertes Mortalitätsverhältnis

[www.nlga.niedersachsen.de](http://www.nlga.niedersachsen.de)