

UV-Strahlung und Hautkrebs

Forschungsprojekt „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumore“ – berufliche und außerberufliche Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs



Thomas Diepgen

Mit der Novellierung der Berufskrankheiten-Verordnung zum 01. Januar 2015 wurde die neue BK 5103 in die Liste der Berufskrankheiten in den Anhang 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufgenommen: „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“. Primäres Ziel des hier vorgestellten Forschungsprojektes, an dem sich unter anderem auch das IPA beteiligte, war die Abschätzung des Risikos der UV-Exposition unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher Faktoren auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes FB 181 liefern wesentliche neue Ansatzpunkte für die Diskussion der Rolle der beruflichen und nichtberuflichen UV-Exposition bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs.

Als multipel gelten aktinische Keratosen im Sinne einer BK 5103 („Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“) wenn sie:

- mit einer Zahl von mehr als fünf pro Jahr einzeln oder
- konfluierend in einer Fläche von größer als 4 cm² (Feldkanzerisierung) auftreten.

In der wissenschaftlichen Begründung zu der BK 5103 wird auch zur möglichen beruflichen Verursachung von Basalzellkarzinomen Stellung genommen: UV-Strahlung ist generell auch für die Entstehung von Basalzellkarzinomen ein Risikofaktor (1). Die Erkenntnislage aus den bisher vorliegenden epidemiologischen Studien lässt aber – anders als beim Plattenepithelkarzinom – noch keine eindeutige Aussage über die Risikoerhöhung durch eine arbeitsbedingte Exposition zu. Daher können derzeit Basalzellkarzinome nicht als Berufserkrankung anerkannt werden.

Natürliche UV-Strahlung gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (PEK) und

Basalzellkarzinomen (BZK). Nicht abschließend untersucht ist bisher jedoch die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen UV-Exposition und Erkrankungsrisiko für beide Entitäten sowie die Relevanz beruflicher UV-Exposition für die Entstehung von Basalzellkarzinomen.

Hier setzt das Forschungsvorhaben FB 181 an, das den 2. Teil des Forschungsvorhabens „Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren – Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung“ darstellt. Nachdem Teil 1 „DGUV-Forschungsprojekt FB 170“ erfolgreich abgeschlossen wurde, lautet der Titel von Teil 2 „Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang arbeitsbedingter und nicht arbeitsbedingter Exposition gegenüber UV-Strahlung und Hautkrebs bei A) Plattenepithelkarzinomen und B) Basalzellkarzinomen (FB 181)“.

Im Rahmen des Vorläufer-Forschungsvorhabens FB 170 wurden Instrumente zur dermatologischen Erfassung und

Kurz gefasst

- Primäres Ziel des Forschungsvorhabens FB 181 war die Abschätzung des Risikos der UV-Exposition auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut.
- Die Studie ergab, dass Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung ein signifikant höheres Risiko haben, an einem Plattenzellepithelkarzinom zu erkranken. Für die Basalzellkarzinome war der Zusammenhang statistisch nicht signifikant.

Quantifizierung der Lichtschädigung entwickelt und in einer Multicenterstudie validiert. Ein zweiter Schwerpunkt war die Entwicklung von Instrumenten zur Erfassung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung. Im Rahmen des Projektes erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) in Sankt Augustin. Das Forschungsvorhaben erfolgte insbesondere in enger und früher Kooperationen mit ausgewählten Präventionsdiensten. Es wurden Methoden entwickelt, mit deren Hilfe berufliche UV-Expositionen im Einzelfall möglichst genau ermittelt werden können. Dadurch ergaben sich wichtige Erkenntnisse zur Quantifizierung der beruflichen und außerberuflichen Exposition gegenüber UV-Strahlung, sowie zukünftige Hilfestellungen zur beruflichen Gefährdungserhebung durch den Präventionsdienst der Unfallversicherungsträger sowie die Ableitung sich daraus ergebender Präventionsmaßnahmen.

Primäres Ziel des Forschungsvorhabens FB 181 war die Abschätzung des Risikos von UV-Exposition auf die Entstehung spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome der Haut. Darüber hinaus sollten die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition validiert und bezüglich ihrer Praktikabilität untersucht werden.

Methodik

Anhand einer methodisch anspruchsvollen, bevölkerungsbasierten, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie mit zwei Fallgruppen (inzidente spontane Plattenepithelkarzinome; inzidente spontane Basalzellkarzinome) und einer Kontrollgruppe wurden Risikofaktoren für die Entstehung

spontaner Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome unter besonderer Berücksichtigung beruflicher und außerberuflicher UV-Exposition ermittelt. Zur Sicherstellung einer Balancierung von Alter und Geschlecht zwischen den Fallgruppen und der Kontrollgruppe wurde ein Propensity Score Matching vorgenommen (Abb. 1 und 2). Die Analyse des Zusammenhangs von UV-Exposition und Erkrankungsrisiko erfolgte jeweils unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren wie positiver Familienanamnese, Hauttyp, Immunsuppression, Alter und Geschlecht.

Insgesamt wurden 626 Personen mit Plattenepithelkarzinom/Aktinischen Keratosen Grad III (AK III) oder Morbus Bowen (MB) und 739 Personen mit Basalzellkarzinom sowie 996 Kontrollen rekrutiert und untersucht.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit hoher Gesamtexposition gegenüber UV-Strahlung im Vergleich zu Personen mit durchschnittlicher Gesamtexposition ein signifikant

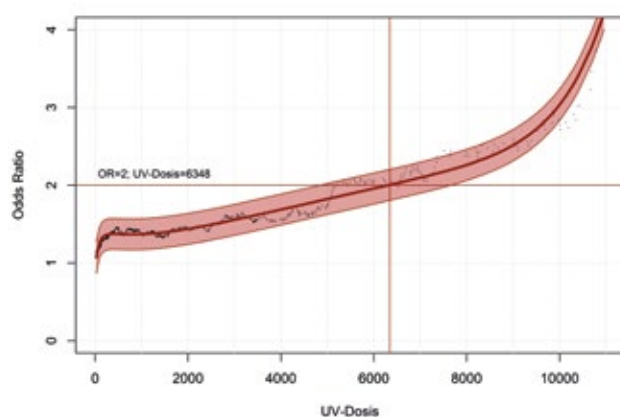


Abb. 1: Fall-Kontroll-Studie A (PEK/AK III/MB): Dosis-Wirkungs-Beziehung ($R^2=0,950$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 11.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzintervall und Verdopplungsdosis.

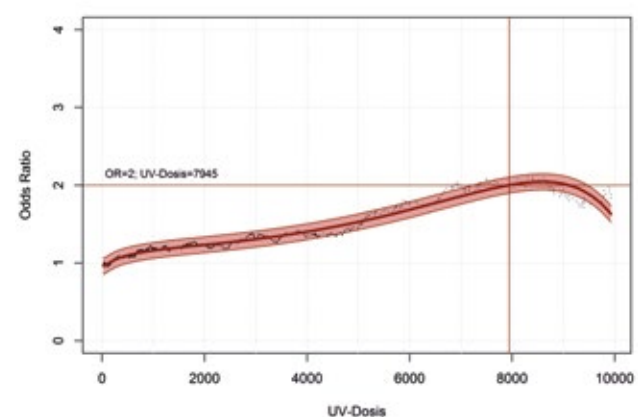


Abb. 2: Fall-Kontroll-Studie B (BZK): Dosis-Wirkungs-Beziehung ($R^2=0,965$): Berufliche UV-Exposition nach Wittlich (Dosisbereich bis 10.000 SED): Empirische Odds Ratios, Modellkurve mit 95 %-Konfidenzintervall und Verdopplungsdosis.



höheres Risiko haben, an einem Plattenepithelkarzinom der Haut zu erkranken. Für Personen mit Basalzellkarzinom ließ sich dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant belegen, aber ein klarer Trend nachweisen. Berufsgruppen mit besonders hohem Erkrankungsrisiko waren für beide Tumorentitäten Berufe in den Bereichen Landwirtschaft, Tier- und Pflanzenzüchter, Bau-Außengewerbe und Schlosser / Installateure / Rohrleitungsbauer (mit Außenbeschäftigung).

Eine mögliche Modifikation durch den Hauttyp wurde nicht untersucht. Dies bleibt weiterführenden Analysen vorbehalten. Für die Art der UV-Exposition (natürlich / künstlich) zeigte sich sowohl bei PEK als auch beim BZK, dass Solarienbesuche das Erkrankungsrisiko erhöhen. Die im Forschungsprojekt FB 170 entwickelten Instrumente zur Quantifizierung der Lichtschädigung sowie der individuellen beruflichen und außerberuflichen UV-Exposition erwiesen sich auch in der Feldstudie bei Nutzung durch nicht an der Instrumentenentwicklung beteiligte Untersucher als ausreichend valide, reliabel und praktikabel. Sie setzen jedoch eine Schulung des medizinischen Personals voraus.

Schlussfolgerung

Die erhobenen Studiendaten zeichnen sich sowohl durch ihre Repräsentativität bezüglich ausgewählter Parameter als auch durch mittels Monitoring, elektronischer Datenerfassung und sorgfältiger Plausibilitätskontrollen gesicherte

hohe Qualität aus. Mit dem Abschluss des Forschungsprojektes FB 181 liegen insgesamt Ergebnisse vor, die wesentliche neue Ansatzpunkte für die Diskussion der Rolle der beruflichen und nichtberuflichen UV-Exposition bei der Entstehung von nicht-melanozytärem Hautkrebs liefern. Die Teilnehmer warnen jedoch davor, Teilergebnisse des Projektes über zu interpretieren, da die Ergebnisse sehr komplex sind und auch die epidemiologischen Besonderheiten mit möglichen Fallstricken zu beachten sind. Die Ergebnisse wurden inzwischen in zwei führenden Journalen (zum Plattenepithelkarzinom im *British Journal of Dermatology*; zum Basalzellkarzinom im *Journal of Occupational and Environmental Medicine*) publiziert (2, 3). Zum beruflich verursachten Plattenepithelkarzinom bestätigen sich im Wesentlichen die Erkenntnisse, die zur Einführung der BK 5103 geführt haben. Zum Basalzellkarzinom ergeben sich neue wichtige Hinweise zur beruflichen Verursachung. Da das Basalzellkarzinom in unterschiedlichen klinischen und histologischen Subtypen auftritt, werden derzeit weitere Analysen von entsprechenden Subgruppen durchgeführt, um die berufliche Verursachung besser beurteilen zu können.

Der Autor:

Prof. Dr. Thomas Diepgen

Universitätsklinikum Heidelberg

Klin. Sozialmedizin mit Schwerpunkt Berufs- und

Umweltdermatologie

Studiengruppe und beteiligte Institutionen

J. Schmitt^{1,2}, E. Haufe^{1,2}, F. Trautmann², J.P. Allam³, K. Bachmann⁴, A. Bauer⁵, T. Bieber³, S. Bonness⁶, R. Brans⁷, B. Brecht², T. Brüning⁸, I. Bruhn⁵, H. Drexler⁹, S. Dugas-Breit¹⁰, P. Elsner¹¹, M. Fartasch⁸, M. Gina¹¹, S. Grabbe¹², W. Grobe³, S.M. John⁷, P. Knuschke¹³, D. Küster^{1,2}, B. Lang¹², S. Letzel¹⁴, L. Ruppert⁴, H.J. Schulze¹⁰, A. Seidler¹, T. Stange², V. Stephan², A. Thielitz⁶, W. Weistenhöfer⁹, S. Westerhausen¹⁵, M. Wittlich¹⁵, E. Zimmermann⁴ und T.L. Diepgen⁴

- ¹ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät der TU Dresden,
- ² Zentrum für evidenzbasierte Gesundheitsversorgung, Universitätsklinikum, Dresden,
- ³ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Bonn,
- ⁴ Institut für Klinische Sozialmedizin, Universität Heidelberg,
- ⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden,
- ⁶ Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Standort BG Klinikum Hamburg,
- ⁷ Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück und Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück,
- ⁸ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA),
- ⁹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg,
- ¹⁰ Abteilung Dermatologie, dermatologische Strahlentherapie und Dermatohistopathologie, Fachklinik Hornheide,
- ¹¹ Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Jena,
- ¹² Hautklinik und Poliklinik, Universität Mainz,
- ¹³ Bereich Experimentelle Photobiologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden,
- ¹⁴ Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Universität Mainz,
- ¹⁵ Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA), Referat Strahlung, Sankt Augustin

Literatur

1. Wissenschaftliche Begründung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales, GMBI 2013, Nr. 35, S. 671ff, (690)
2. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL; FB 181 Study Group, Bieber T, Brans R, Brecht B, Grabbe S, Küster D, Ruppert L, Stephan V, Thielitz A, Zimmermann E. Is UV-exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *Br J Dermatol.* 2017 Epub ahead of Print DOI: 10.1111/bjd.15906
3. Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL; FB 181 Study Group. Occupational UV-exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. *J Occup Environ Med.* 2017; Epub ahead of Print DOI: 10.1097/JOM.0000000000001217