

Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen

– Bek. d. BMAS v. 1. 2. 2007 – GMBI 23/2007, 474

Aus der wissenschaftlichen Begründung

0. Vorbemerkungen

Das Berufskrankheitenrecht regelt bisher im Wesentlichen die gesundheitlichen Folgen von einzelnen Noxen monokausal. Die Berücksichtigung des multikausalen Zusammenwirkens einer gleichzeitigen Exposition oder aufeinander folgender Expositionen gegenüber mehreren Noxen bereitet daher oftmals rechtliche Probleme. Das Zusammenwirken arbeitsbedingter Noxen spielt insbesondere auch bei der Krebsverursachung eine beachtliche Rolle. Die krebserzeugende Wirkung von Arbeitsstoffen oder ionisierender Strahlung kann sich sowohl in der Erhöhung des Tumorrisikos als auch in einer Vorverlegung des Erkrankungs- bzw. Todeszeitpunktes (sog. Linksverschiebung) äußern.

Im Rahmen der allgemeinen Ausführungen in dieser wissenschaftlichen Begründung wird nur das krebserzeugende Zusammenwirken bei gleichzeitiger oder aufeinander folgender Inkorporation zweier oder mehrerer gentoxischer Stoffe einschließlich ionisierender Strahlung betrachtet. Eine derartige Synkanzerogenese führt in der Regel im gleichen Zielorgan zu einer Summation (Addition) der gentoxischen Effekte [Hayes 2001]. Darüber hinaus ist das Zusammenwirken verschiedener gentoxischer Arbeitsstoffe v. a. in Bezug auf die Entwicklung von Lungenkrebs tierexperimentell [Varga et al. 1996a, b, Loli et al. 2004, Kimizuka et al. 1987, Heinrich et al. 1986] und teilweise epidemiologisch belegt [Greim 2005, Henschler 2004, Pastorino et al. 1984, Gustavsson et al. 2003] (Tabelle 1 s. u.).

Tabelle 1: **Synkanzerogenese der kanzerogenen Wirkungen von zwei Stoffen epidemiologisch eindeutig nachgewiesen**
[in Anlehnung an Henschler 2006]

Stoff 1	Stoff 2	Zielorgan	additiv/überadditiv
Asbest	Pyrolyseprodukte aus organischen Materialien/PAK	Lunge	überadditiv
Asbest	Ionisierende Strahlen	Lunge	mindestens additiv
Radon	Pyrolyseprodukte aus organischen Materialien	Lunge	mindestens additiv
Bischlormethylether	Monochlordimethylether	Lunge	wahrscheinlich additiv

Die nachfolgenden Ausführungen betreffen speziell das Zusammenwirken der beiden gentoxischen Arbeitsstoffgruppen mit lungenkrebserzeugender Wirkung Asbestfaserstaub und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) vom Typ des Benzo[a]pyrens. Damit erfolgt zunächst eine Beschränkung auf zwei nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft für den Menschen gesichert gentoxisch krebserzeugenden Stoffen der Kategorie K 1, weil sie BK-rechtlich jeweils über einen definierten Dosisgrenzwert verfügen.

Definitionsgemäß werden von der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe nur gruppentypisch durch epidemiologische Methoden ermittelte krebserzeugende Stoffe als K 1-Kanzerogene berücksichtigt. Dies setzt voraus, dass solche Humankanzerogene am Arbeitsplatz

- in einer ausreichenden Dosis eingewirkt haben,
- die für die Tumorentstehung erforderliche jahrzehntelange Latenzzeit vorliegt,
- hinreichend große Kollektive exponiert waren und
- untersucht werden konnten.

Für die Vielzahl aus belastbaren Tierversuchen auch für den Menschen als eindeutig krebserzeugend eingestuften Arbeitsstoffe (Kategorie K 2) liegen demgegenüber belastbare epidemiologische Erkenntnisse nicht oder nur unzureichend vor.

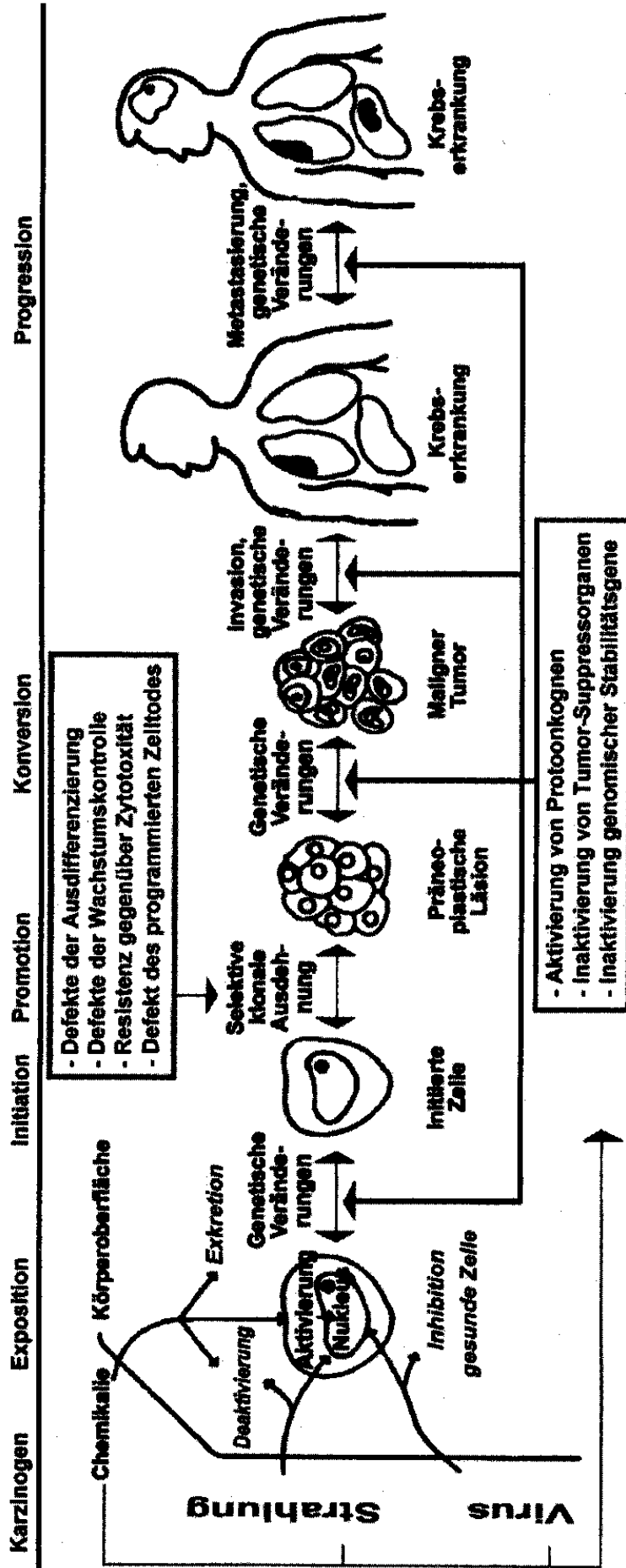


Abb. 1: Mehrstufenmodell (multi stage) der Kanzerogenese am Beispiel des Bronchialkarzinoms [nach Harris et al. 1991]

Kanzerogenese allgemein

Folgende Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft über die Grundprinzipien der Kanzerogenese sind beim gegenwärtigen Wissensstand als unstrittig zugrunde zu legen:

- a) Krebserkrankungen entstehen in der Regel multikausal durch stufenweise aufeinander folgende gentoxische Veränderungen (multi stage) im Erbgut der Zellen (DNA). Mit der Initiation erfolgt der erste Schritt auf dem Weg zur Krebsentstehung. Die initiierte Zelle unterliegt einer klonalen Selektion, d. h. ihre Vermehrung wird in einer Abfolge weiterer Schritte gegenüber der Vermehrung anderer, nicht gentoxisch geschädigter Zellen bevorteilt. Jede Stufe der Kanzerogenese beinhaltet erneute genetische Veränderungen, wie z. B. die Aktivierung von „Krebsgenen“ (Onkogenen) und die Inaktivierung von „Antikrebsgenen“ (Tumorsuppressorgenen) (Abb. 1 s. o.).

Nach Hanahan und Weinberg (2000) erwirbt eine Zelle sechs essentielle Eigenschaften, um sich nach entsprechender Vermehrung klinisch als Krebs zu erkennen zu geben. Diese sind

1. die Unabhängigkeit von externen Wachstumssignalen,
2. die Unempfindlichkeit gegenüber wachstumshemmenden Signalen,
3. die weitgehende Ausschaltung des programmierten Zelltodes (Apoptose),
4. eine uneingeschränkte Fähigkeit der Zellvermehrung (Genomreplikation),
5. die eigenständige Steuerung der Blutgefäßbildung,
6. die Fähigkeit, in gesunde Gewebe einzudringen und Metastasen zu bilden.

Die vielfältigen, miteinander vernetzten Signalwege einer gesunden Zelle bieten eine große Zahl von Angriffspunkten für gentoxische K 1-Kanzerogene. Diesen stehen umfangreiche Schutzfunktionen und Systemredundanzen gegenüber. In der Regel sind daher mehrere gentoxische Erbsprünge (Mutationen, „multi hits“) notwendig, um eine der sechs kanzerogenen Eigenschaften herbeizuführen. Selbst ein einzelner Stoff wie Asbestfaserstaub kann seine krebserzeugende Wirkung mehrfach entfalten oder als Promotor wir-

ken. Das Mehrstufenmodell ist heute anerkannt. Wirken mehrere gentoxische Noxen gleichzeitig oder aufeinander folgend ein, ist daher davon auszugehen, dass die krebserzeugenden und -promovierenden Wirkungen aller dieser Noxen auf den verschiedenen Stufen der Krebsentstehung entfaltet werden. Bei gentoxisch-synkanzerogenen Wirkungen ist daher eine ausschließliche Berücksichtigung jeweils nur einer einzigen Krebsnoxe im Sinne eines monokausalen Ansatzes grundlegend unzutreffend.

- b) Neben der Konzentration (k) des einwirkenden krebserzeugenden Arbeitsstoffes spielt die Zeitdauer (t) der Einwirkung für das Wirkungsprodukt als inkorporierte kumulative Dosis eine entscheidende Rolle. Dieses Dosisprinzip wurde bereits von Druckrey et al. (1963) in Tierexperimenten nachgewiesen und neuerdings u. a. durch Peto et al. (1991a, b) bestätigt. Die Annahme eines linearen Wirkungsproduktes der Dosis $k \times t$ stellt allerdings eine Vereinfachung im Sinne einer Konvention dar. Die Annahme geht davon aus, dass sich die zahlenmäßig gleichen Wirkungsprodukte $k \times t$ kurzzeitig hoher Konzentrationen und derjenigen langdauernder, niedriger Konzentrationen gleich verhalten.

Die prinzipielle Gültigkeit des Dosisprinzips kann in experimentellen und in epidemiologischen Untersuchungen maskiert werden. Unter anderem ist zu prüfen, ob die krebserzeugende Noxe kontinuierlich oder intermittierend inkorporiert wird. Sofern epidemiologische Untersuchungen nicht gezielt zur Überprüfung synkanzergener Wirkungen geplant worden sind, lassen sich diese nicht in jedem Fall als Beleg oder zur Widerlegung einer Synkanzerogenese heranziehen. Im Allgemeinen sind synkanzerogene Wirkungen nur durch Analyse der jeweiligen Expositionskonstellation unter Berücksichtigung der Expositionshöhe und -dauer sowie der Wirkungsmechanismen der beteiligten Krebsnoxen zu beurteilen. Bei der Beurteilung entsprechend negativer Studien müssen daher die Dosis-Wirkungscharakteristika des Stoffes und das Studiendesign im Falle einer Maskierung des kanzerogenen Effektes kritisch bewertet werden.

- c) Erwiesenermaßen humankanzerogene Noxen zeigen eine oder mehrere bevorzugte Organlokalisationen

(Organotropie). Anders ausgedrückt entsteht der Krebs vorzugsweise in einem bestimmten Organ, allerdings in der Regel nicht ausschließlich dort. Namentlich bei sehr hoher humankanzerogener Exposition können auch weniger empfindliche Organe betroffen sein.

Synkanzerogenese – allgemein

Beim Zusammenwirken inkorporierter Noxen lassen sich unabhängige, antagonistische und synergistische Effekte unterscheiden. Ein Synergismus im toxikologischen Sinne liegt vor, wenn sich der Effekt einer Noxe mit demjenigen einer zweiten entweder additiv oder überadditiv verstärkt [Popp und Norpoth 1996].

Für Risikoabschätzungen benutzt man in der Epidemiologie in der Regel entweder das Modell der Logistischen Regression oder das Proportional Hazard Modell (Cox-Regression). Das relative Risiko (RR_{AB} ¹) beim Einwirken der beiden Noxen A und B wird in diesen Modellen geschätzt als: $RR_{AB} = e^{(\beta_A + \beta_B)} = RR_{A\bar{B}} \times RR_{\bar{A}B}$. Wie man sieht, handelt es sich bei der Risikoberechnung um multiplikative Modelle. Im Sinne einer konservativen Vorgehensweise erfolgt in dieser wissenschaftlichen Begründung jedoch die Anwendung des konservativen additiven Modells.

In der Gleichung beschreiben β_A und β_B als Regressionskoeffizienten den Einfluss jeder Noxe auf das relative Risiko. Ist der Wert des beobachteten RR_{AB} größer (kleiner) als derjenige, den man nach der Gleichung erwartet, dann kann man durch Hinzufügung eines Wechselwirkungsterms in die Gleichung die Modellanpassung verbessern [siehe auch Ahlbom und Alfredsson 2005].

Für die synergistische Wirkung verschiedener Kanzerogene ist ein gemeinsamer Aufnahmeweg nicht zwingend erforderlich. Z. B. wurde im Tierversuch bewiesen, dass die intratracheale Applikation von Asbestfaserstaub bei intraperitonealer Applikation von Nitrosaminen, einem K 2-Kanzerogen, zu einer deutlich überadditiv synergistischen Häufigkeitszunahme von Lungentumoren führte [Yoshimura und Takemato 1991].

Die allgemeinen, sich im Wesentlichen aus der toxikolo-

1 Bei der logistischen Regression schätzt man das Odds Ratio, bei der Cox-Regression das Hazard Ratio. Beide Schätzer approximieren das relative Risiko RR . $RR_{A\bar{B}}$ bei nur Noxe A und nicht B und $RR_{\bar{A}B}$ bei nur Noxe B und nicht A.

gisch-onkologischen Grundlagenforschung ergebenden Gesetzmäßigkeiten werden durch epidemiologische Untersuchungen in einer nicht geringen Zahl von Studien mit kombinierten Expositionen bestätigt. So zeigt z. B. die weit überwiegende Mehrzahl sowohl der epidemiologischen als auch der tierexperimentellen Studien beim Zusammenwirken von Asbest und Zigarettenrauch mit den im Zigarettenrauch u. a. enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) einen in der Regel deutlich mehr als additiven Effekt auf das Krebsrisiko [Übersicht bei Woitowitz 2002].

Bezüglich des Einflusses der Dauer der Zeitspanne zwischen Expositionen bei aufeinander folgender Einwirkung beider Noxen gibt es keine belastbaren Daten. Aber bei der Intensität der hier vorausgesetzten Expositionen gibt es keine Hinweise, dass Intervalle die synkanzerogene Wirkung in der Regel abschwächen.

Das multikausale Zusammenwirken mehrerer gentoxischer K1-Kanzerogene mit gleichem Zielorgan führt beim Menschen nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand in der Regel zu einer mindestens additiven Erhöhung des Krebsrisikos.

Nach Henschler 2006 lassen sich die gesicherten Humankanzerogene (K1-Kanzerogene) nach dem Ausmaß der Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf die praktisch relevante additive und überadditive (synergistische) Synkanzerogenese in vier Fallkonstellationen einordnen:

- epidemiologisch eindeutig nachgewiesen
- mit hoher Wahrscheinlichkeit additive Synkanzerogenese
- hinreichende Wahrscheinlichkeit und
- maßgeblicher Verdacht auf synergistische Synkanzerogenese.

Als Zielorgan dominiert die Lunge, gefolgt von der Harnblase und dem blutbildenden System.

Praktischen Erfordernissen folgend, wird im Folgenden zunächst nur die Zweierkombination Asbestfaserstaub und PAK abgehandelt, die der ersten Fallkonstellation entspricht. Hierbei ist ein mindestens additives Zusammenwirken hinsichtlich der Tumorauslösung im Bereich der Atemwege aus mehreren Gründen gesichert.

Die erstmalige Anwendung der Interaktion verschiedener gentoxischer Einwirkungen auf eine Berufskrankheiten-

fragestellung erfolgte von Brüske-Hohlfeld, Möhner und Wichmann 1998 bei einer Erkrankung an Lungenkrebs in Folge der Einwirkung von Radon und Asbest.

1. Aktueller Kenntnisstand der Synkanzerogenese von Asbestfaserstaub und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)

Bei der Ko-Exposition von Asbest + PAK ist ein mindestens additives Zusammenwirken hinsichtlich der Tumorauslösung im Bereich der Atemwege aus mehreren Gründen gesichert.

1.1. Chemisch-physikalische und/oder biologische Charakteristika der ursächlich schädigenden Einwirkungen sowie Vorkommen und Gefahrenquellen

Diese wissenschaftliche Begründung bezieht sich sowohl auf Tätigkeiten/Arbeitsbedingungen, bei denen Asbest- und PAK-Expositionen zeitlich zusammentreffen als auch auf Arbeitsanamnesen, in denen verschiedene Tätigkeiten mit jeweils einer der beiden Noxen nacheinander ausgeübt werden. Typische Arbeitsbedingungen, in denen beide Expositionen zusammentreffen können, finden sich zum Beispiel bei folgenden Berufen/in folgenden Betrieben:

- Dachdecker
- Parkettleger (im Rahmen von Abbrucharbeiten)
- Betriebsschlosser in Aluminiumhütten sowie in Betrieben zur Herstellung von Carbid; andere Beschäftigte in diesen Betrieben, die asbesthaltige Hitzeschutzkleidung getragen haben
- Gießerei- und Stahlwerksarbeiter
- Feuerungsmaurer
- Kokereiarbeiter
- Schornsteinfeger
- Isolierer
- Korrosionsschützer insbesondere im Stahlwasserbau.

Des Weiteren wird auf das „Merkblatt zu BK-Nr. 4103“* und die „Bekanntmachung einer Empfehlung zur Aufnahme von Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer

* s. M 4103

kumulativen Dosis, von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren“* verwiesen.

- 1.2. *Kenntnisse zur Wirkung am Versuchstier und am Menschen*
- 1.2.1. *Pathomechanismen*
- 1.2.1.1. *Gentoxische Pathomechanismen von Asbestfasern in vitro*
- 1.2.1.2. *Gentoxische Pathomechanismen und Kanzerogenität von Asbestfasern in vivo*
- 1.2.1.3. *Gentoxische Pathomechanismen von Asbestfasern beim Menschen*
- 1.2.1.4. *Kanzerogenese von PAK*
- 1.2.1.5. *Tierexperimentelle Evidenz der synergistischen Synkanzerogenese von Asbestfasern und PAK*
(vom Abdruck wurde abgesehen)

1.2.2. Krankheitsbild und Diagnose

Lungenkrebs infolge Synkanzerogenese von Asbest und PAK unterscheidet sich in Klinik und Diagnose nicht von Lungenkrebs-erkrankungen infolge Einwirkung einer dieser beiden Kanzerogene oder infolge anderer Genese. Die Frühsymptome sind uncharakteristisch, häufig bestehen therapieresistenter Reizhusten, Belastungsdyspnoe, Bronchopneumonie, Haemoptysen. Eine frühzeitige zytologische oder histologische Klärung ist anzustreben. Feingeweblich werden alle bekannten Tumorformen gefunden. Differentialdiagnostisch sind Metastasen anderer maligner Erkrankungen abzugrenzen.

Es wird darüber hinaus auf das „Merkblatt zur BK Nr. 4104“** und die Bekanntmachung einer Empfehlung zur Aufnahme von „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren [$\mu\text{g}/\text{m}^3$) x Jahre]“ verwiesen.

1.2.3. Erkenntnisse aus epidemiologischen Untersuchungen zur Evidenz der Synkanzerogenese

Bezüglich des gut belegten, von der Asbestfaserdosis abhängigen Risikos, an einem Lungenkrebs zu erkranken, wird auf das Merkblatt zur BK-Nr. 4104 verwiesen.

Mehrere epidemiologische Studien zeigen Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen der Dauer der PAK-Exposition [Mazumdar et al. 1975, Gibbs 1985, Evanoff et al.

* s. M 4110/1

** s. M 4104

1993, Constantino et al. 1995] bzw. der kumulativen PAK-Dosis [Mazumdar et al. 1975, Spinelli et al. 1991, Armstrong et al. 1994] und der Höhe des Lungenkrebsrisikos. Eine Reihe von epidemiologischen Studien belegt die synkanzerogene Wirkung von Asbestfaserstaub am Arbeitsplatz und von PAK-haltigem Zigarettenrauch-Kondensat [Berry et al. 1972, Selikoff und Hammond 1975, Hammond et al. 1979, Rösler et al. 1993, Acheson et al. 1984, Baker 1985, Hilt et al. 1985, Cheng und Kong 1992, Selikoff et al. 1980, Berry et al. 1985, Liddell et al. 1984, Martischinig et al. 1977, Blot et al. 1978, Blot et al. 1980, Kjuus et al. 1986, de Klerk et al. 1991, Jöckel et al. 1995]. Dabei finden sich sowohl multiplikativ als auch submultiplikativ synergistische Wirkungssteigerungen [Schneider et al. 1999, Saracci und Boffetta 1994].

Die Wirkung der Inhaltsstoffe des Tabakrauches wird offensichtlich durch die begleitende Asbest-induzierte Entzündungsreaktion verstärkt. Neben tabakspezifischen Nitrosaminen sind dies insbesondere polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) mit deren Leitsubstanz Benzo[a]pyren und heterozyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (HAK). Für Inhaltsstoffe des Tabakrauches sind Aktivierungsreaktionen belegt, die diesen Zusammenhang stützen.

Pastorino et al. 1984 untersuchten in einer Fallkontrollstudie 204 Lungenkrebsfälle in Norditalien unter besonderer Berücksichtigung der beruflichen Einwirkungen und des Raucherstatus. Nach Stratifizierung bzgl. des Zigarettenrauchens betrug das relative Risiko der gegenüber Chemikalien sicher oder wahrscheinlich exponierten Personen $RR = 2,1$. Das RR für eine ausschließliche PAK-Exposition betrug 1,6, für eine ausschließliche Asbestfaserexposition 1,9 und für die Kombination von PAK und Asbestfasern 3,3. Dieser Wert ist geringfügig höher als der nach dem multiplikativen Modell erwartete Wert von $RR = 3,04$ (unter der Voraussetzung, dass keine Wechselwirkung besteht).

Diese Studie spricht dafür, dass der außerberufliche Risikofaktor Aktivrauchen bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen beruflicher Asbestfaser- und PAK-Einwirkung hinweg gedacht werden kann.

Gustavsson et al. 2003 analysierten 1042 Lungenkrebsfälle. Das relative Risiko für eine Asbestbelastung betrug $RR = 1,61$, für eine Exposition gegenüber Verbrennungspro-

dukten $RR = 1,67$ und für beide Belastungen gleichzeitig $RR = 2,24$.

Diese Studien legen bei gleichzeitigem Einwirken von Asbestfaserstaub und PAK für das gemeinsame relative Risiko für ein Lungenkarzinom eher das multiplikative Modell ohne Wechselwirkung nahe, also das Produkt aus den einzelnen relativen Risiken (einmal Unterschätzung $1,9 \times 1,6 = 3,04 <$ beobachteter Wert von $3,3$; einmal Überschätzung $1,61 \times 1,67 = 2,69 >$ als beobachteter Wert von $2,24$ (erwarteter Wert im multiplikativen Modell: $2,69$). Auf die grundsätzlichen Schwierigkeiten der Abgrenzung zwischen dem additiven und dem multiplikativen Modell sei hingewiesen.

2. Validität und Reliabilität der vorliegenden Ergebnisse

Synergistisch verursachte Kombinationsschäden durch gleichzeitig oder aufeinander folgend einwirkende krebs-erzeugende Arbeitsstoffe bereiten BK-rechtlich oftmals Probleme. Im Falle der synergistischen Synkanzerogenese durch das Zusammenwirken der beiden genotoxischen K 1-Arbeitsstoffe Asbestfaserstaub und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) besteht in der Regel eine mindestens additive Erhöhung des Lungenkrebsrisikos. Dem liegt zu Grunde, dass sowohl für PAK als auch für Asbest v. a. die Bronchialepithelzellen die Targetzellen ihrer jeweiligen klastogenen, transformierenden genotoxischen Wirkung sind. Sowohl Asbest als auch PAK bilden in Epithelzellen der mittleren und tiefen Atemwege reaktive Sauerstoffspezies und generieren daraus resultierende oxidative DNA-Schäden. PAK und Asbest zeigen Mutagenität, sie wirken synergistisch sowohl im Transformationstest an Säugetierzellen *in vitro* als auch in der Lunge von Hamster und Ratte. Zwei epidemiologische Untersuchungen unterstützen die Annahme einer synergistischen Wirkung [Pastorino et al. 1984, Gustavsson et al. 2003]. Zahlreiche Studien an Asbest-exponierten Rauchern stützen diese Aussage.

Aufgrund des vorhandenen Kenntnisstandes wird das Zusammenwirken von Asbest und PAK im Sinne der synkanzerogenen, mindestens additiven Wirkungssteigerung als generell geeignet befunden, Lungenkrebs zu verursachen.

3. Abgrenzung der bestimmten Personengruppe

Als „bestimmte Personengruppe, die durch ihre Arbeit“ der besonderen Krebseinwirkung von Asbestfaserstaub und gleichzeitig oder nacheinander polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind, gelten Versicherte, deren Lungenkrebsrisiko in Folge dieser beiden genotoxischen Kanzerogene mindestens verdoppelt ist (im Einzelnen s. z. B. 1.1).

Der positive Wahrscheinlichkeitsbeweis der arbeitsbedingten synkanzerogenen Verursachung liegt vor, wenn die Berechnung der Verursachungswahrscheinlichkeit (VW) nach der Formel $VW = (RR-1)/RR$ ergibt, dass der Lungenkrebs mit gleicher oder überwiegender Verursachungswahrscheinlichkeit ($VW \geq 50\%$) auf die Einwirkung von Asbest und PAK zurückzuführen ist. Diese Konstellation setzt nicht das Erreichen der für die Einzelstoffeinwirkung geforderten Dosisgrenzwerte von 25 Faserjahren bzw. 100 BaP-Jahren voraus. Bei der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung sind die arbeitsmedizinisch-toxikologischen Voraussetzungen für das Verdoppelungsrisiko eines Lungenkrebses auch dann erfüllt, wenn bei Exposition gegenüber Asbestfaserstaub und PAK die Summe der vorliegenden Bruchteile von 25 Asbestfaserjahren und 100 BaP-Jahren mindestens den Wert 1 ergibt.

Der statistische Ansatz, der zur Bestimmung der relativen Risiken in der Epidemiologie verwendet wird, und für den die vorliegenden Daten sprechen, basiert auf einem multiplikativen Risikomodell. Da die statistischen Unsicherheiten der Modelldiskriminierung allerdings erheblich sind, wird, wie vorstehend ausgeführt, für die Abschätzung der synkanzerogenen Verursachungswahrscheinlichkeit der konservative Ansatz der Risikoaddition gewählt. Die sich zum multiplikativen Modell ergebenden Unterschiede sind so gering dass der Konservativität die Präferenz gegeben wird.