

Abschlussbericht zum Vorhaben

„Erarbeitung einer Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine und Einschätzung der Auswirkung der Erkrankung Harnblasenkrebs auf die Erwerbstätigkeit“ (FB 286)

Laufzeit

01.04.2020 – 30.11.2021

Autoren

Wobbeke Weistenhöfer, Teresa Schilling, Simone Schmitz-Spanke,
Wolfgang Uter, Hans Drexler

März 2022

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung deutsch

Kurzfassung englisch

1. Problemstellung

2. Forschungszweck/-ziel

3. Methodik

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

8. Anhang/Anhänge

Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

Kurzfassung deutsch

Ziele:

Da die Exposition gegenüber aromatischen Aminen ubiquitär ist, kann bei Verdacht auf eine Berufskrankheit 1301 (BK 1301) der alleinige Nachweis einer Exposition nicht belegen, dass ein Harnblasenkarzinom (HBK) durch die beruflichen Einflüsse wesentlich mitverursacht wurde. Es wurde daher versucht, aus epidemiologischen oder tierexperimentellen Studien oder über eine Analogiebetrachtung über das Rauchen eine orientierende Dosis für krebserzeugende aromatische Amine abzuleiten, die als relevant für die Entstehung beruflich bedingter Harnblasentumoren im Rahmen der Begutachtung eingeschätzt werden kann. Weiterhin wurde ein Konsens von Ärztinnen und Ärzten der Arbeitsmedizin und der Urologie für die Bewertung der Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen bei Verdacht auf Vorliegen einer BK 1301 angestrebt, um eine einheitlichere und damit gerechtere Beurteilung aller betroffenen Versicherten zu ermöglichen. Die Rahmenbedingungen zur Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei BK 1301 und BK 1321 wurden überprüft.

Aktivitäten/Methoden:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Web of Science und Scopus sowie über Querverweise und manuelle Suche nach PRISMA-P Checkliste mit PICO-Formulierung und Registrierung auf dem PROSPERO-Server durchgeführt. Die Ergebnisse der Literaturrecherche sowie weitere Ansätze zur Expositionsabschätzung und Expositionsbewertung krebserzeugender aromatischer Amine bei der BK 1301 wurden auf einem Workshop vorgestellt und diskutiert. Im Anschluss wurde in einer Arbeitsgruppe von in der Begutachtung von beruflich bedingten Harnblasenkarzinomen erfahrenen Gutachterinnen und Gutachtern sowie von Statistikern die BK 1301-Matrix als Konvention zur Beurteilung und Bewertung des Ursachenzusammenhangs bei Harnblasenkarzinomen nach relevanter beruflicher Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen auf der Basis der Ergebnisse eines Workshops mit über 230 Teilnehmenden erarbeitet.

Ergebnisse:

Die Abstracts von 613 Artikeln wurden von zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander gesichtet und bezüglich vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Nach Ausschluss von 490 Artikeln wurden 123 als relevant angesehene als Volltexte gelesen. Aufgrund unzureichenden Studiendesigns und fehlender Angaben zur Exposition wurden 108 Artikel ausgeschlossen. Aus den Angaben zweier Studien, die sich jeweils auf dasselbe Studienkollektiv beziehen, wurde für o-Toluidin eine Verdoppelungsdosis für das Harnblasenkarzinomrisiko abgeleitet, wobei einige Limitierungen wie z. B. eine zusätzliche dermale Exposition sowie eine mögliche Kontamination der Chemikalien mit 4-Aminobiphenyl vorliegen. Für weitere aromatische Amine, insbesondere 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl konnte auf Grund von fehlenden Dosisangaben in Humanstudien kein entsprechender Ansatz erarbeitet werden. Die Ableitung einer Verdopplungsdosis krebserzeugender aromatischer Amine aus den 12 tierexperimentellen Studien erschien aufgrund der teils sehr geringen Versuchstierzahl und den sehr heterogenen und damit schwer vergleichbaren Expositionsbedingungen nicht sinnvoll möglich. Es liegt eine Studie mit Ableitung einer für das Harnblasenkarzinom relevanten kumulativen Dosis krebserzeugender aromatischer Amine über die Analogiebetrachtung zum Tabakrauchen vor, die jedoch auch einige Limitierungen wie u. a. die Rückführung der gesamten harnblasenkrebserzeugenden Potenz des Tabakrauchs auf die drei K1-Stoffe 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und o-Toluidin aufweist.

Auf einem Online-Workshop wurden verschiedene Ansätze zur Expositionsabschätzung und Expositionsbewertung des Harnblasenkrebsrisikos durch aromatische Amine vorgestellt und diskutiert. Wegen des weitgehenden Fehlens valider Expositionsdaten für krebserzeugende aromatische Amine wurde im Anschluss in einer Arbeitsgruppe auf der Grundlage aller vorgestellten Ansätze (u. a. über epidemiologische Daten und den Vergleich zum Risiko durch Rauchen) eine BK 1301-Matrix zur Expositionsbewertung bei Harnblasenkarzinomen nach relevanter beruflicher Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen als Konvention abgeleitet, die auch bei fehlender konkreter kumulativer Expositions-dosis angewendet werden kann. Mit ihr können u. a. berufliche Indikatoren wie Expositions-dauer, Expositions-häufigkeit und Expositions-intensität, aber auch das Erkrankungs-alter, die Latenzzeit sowie das Rauchverhalten hinsichtlich einer Anerkennung des Harnblasenkarzinoms als BK 1301 bewertet werden.

Zur Einschätzung der MdE bei anerkannter BK 1301 liegen Publikationen vor, die heute noch Bestand haben und ebenso für die BK 1321 angewendet werden können. Dabei setzt sich die MdE aus der Basis-MdE für die seelische Belastung und Beeinträchtigung durch das Tumorleiden einerseits (arbeitsmedizinisch anhand des Tumorstadiums einzuschätzen) und den organischen Funktionsstörungen der Therapie- und Tumorfolgeerkrankungen andererseits (urologisch einzuschätzen) zusammen.

Kurzfassung englisch

Objectives:

Exposure to aromatic amines is ubiquitous. Therefore, in cases of suspected occupational disease 1301 (BK 1301), evidence of exposure alone cannot prove that urinary bladder cancer (BC) is substantially caused by occupational influences. Therefore, it was attempted to derive an indicative threshold dose for carcinogenic aromatic amines from epidemiological or animal studies or by read-across from smoking as exposure, which could be relevant for the development of occupationally induced urinary bladder tumours in the context of the expert opinion. Furthermore, a consensus of occupational physicians and urologists for the assessment of the exposure to carcinogenic aromatic amines in cases of suspected cases of BK 1301 defined as objective to enable a more standardized and thus fairer assessment of all affected insured persons. The framework conditions for assessing the reduction in earning capacity (MdE) for BK 1301 and BK 1321 were reviewed.

Activities/Methods:

A systematic literature search in the databases PubMed, Web of Science and Scopus, via cross-references and hand searching was performed according to PRISMA-P checklist, with definition of a PICO term, and registration on the PROSPERO server. The results as well as further approaches for exposure estimation and risk assessment of carcinogenic aromatic amines at BK 1301 were presented and discussed at a workshop. Subsequently, a working group of experts experienced in the assessment of occupational bladder carcinomas and statisticians developed the BK 1301 matrix as a convention for the assessment and evaluation of the causal relationship in urinary bladder carcinomas after relevant occupational exposure to carcinogenic aromatic amines based on the results of a workshop with more than 230 participants.

Results:

The abstracts of 613 articles were reviewed independently by two researchers and assessed with respect to predefined inclusion and exclusion criteria. After exclusion of 490 articles, 123 considered relevant papers were read as full texts. Due to insufficient study design and missing information on exposure, 108 studies were excluded. A doubling dose for urinary bladder cancer risk was derived for o-toluidine from data of two studies, which were based on the same study population. However, several limitations exist concerning the attribution of risk to inhalational exposure, such as additional dermal exposure and possible contamination of the chemicals with 4-aminobiphenyl. For other aromatic amines, in particular 2-naphthylamine and 4-aminobiphenyl, this approach was not possible due to lack of data in human studies. The derivation of a doubling dose of carcinogenic aromatic amines from 12 animal studies did not appear to be feasible due to the partly very small number of test animals, very heterogeneous methodology, and thus difficult to compare exposure conditions. There is one study with derivation of a cumulative dose of carcinogenic aromatic amines relevant for urinary bladder carcinoma by analogy to tobacco smoking, which, however, also has some limitations such as the attribution of the total urinary bladder carcinogenic potency of tobacco smoke to the three K1 substances 4-aminobiphenyl, 2-naphthylamine and o-toluidine.

At an online workshop, different approaches to exposure estimation and exposure assessment of urinary bladder cancer risk from aromatic amines were presented and discussed. Due to the lack of valid exposure data for carcinogenic aromatic amines, a working group subsequently derived a BK 1301 matrix as a convention for exposure assessment in urinary bladder carcinomas after relevant occupational exposure to carcinogenic aromatic amines based on all the approaches presented (including epidemiological data and comparison with the risk associated with smoking), which can also be applied if individual cumulative exposure data are lacking. It can be used to evaluate occupational indicators such as exposure duration, exposure frequency and exposure intensity, but also the age of onset, the latency period and smoking behaviour with regard to recognition of urinary bladder carcinoma as BK 1301.

Publications are available on the estimation of the MdE in the case of recognized BK 1301. These publications are still valid today and can also be applied to the BK 1321. The MdE consists of the basic MdE for the mental stress and impairment caused by the tumour disease on the one hand (to be assessed by occupational medicine on the basis of the tumour stage) and the organic functional disorders of the therapy and tumour sequelae on the other hand (to be assessed by urology).

1. Problemstellung

Bei der Begutachtung von Harnblasenkarzinomen (im Folgenden als Bezeichnung für Schleimhautveränderungen, Krebs und andere Neubildungen der ableitenden Harnwege wie Urothel-, Plattenepithel- und Adenokarzinome verwendet) bei Verdacht auf Vorliegen einer BK 1301 (Schleimhautveränderung, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine) besteht die Problematik der Expositionsabschätzung, denn zur Abklärung der beruflichen Verursachung ist eine Quantifizierung der Exposition von größter Bedeutung. Die Allgemeinbevölkerung ist gegenüber aromatischen Aminen ubiquitär exponiert, so dass der alleinige Nachweis einer Exposition nicht belegen kann, dass ein Harnblasenkarzinom durch die beruflichen Einflüsse wesentlich mitverursacht wurde. Es fehlt eine Konvention für die Bewertung der Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen bei Verdacht auf Vorliegen einer BK 1301. Der Verordnungsgeber hat keine bestimmte Dosis aromatischer Amine für die Anerkennung einer BK 1301 festgelegt.

2. Forschungszweck/-ziel

Ziel des wissenschaftlichen Projektes war es, nach einer umfassenden Literaturrecherche zu krebserzeugenden aromatischen Aminen und Harnblasenkarzinomen und der Erstellung einer Übersichtsarbeit in Zusammenarbeit von Ärztinnen und Ärzten aus der Arbeitsmedizin und der Urologie im Konsens eine orientierende Dosis für krebserzeugende aromatische Amine festzulegen, die als relevant für die Entstehung beruflich bedingter Harnblasentumoren im Rahmen der Begutachtung eingeschätzt werden kann. Es wird eine Konvention für die Bewertung der Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen bei Verdacht auf Vorliegen einer BK 1301 angestrebt, um eine einheitlichere und damit gerechtere Beurteilung aller betroffenen Versicherten zu ermöglichen. Dieser Konsens ist relevant (a) für Gutachter sowie für Sozialgerichte und (b) für die Sachbearbeitung und die Rentenausschüsse der UV-Träger, die die Kausalität von niedrigen Expositionen gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen bei der Entstehung von Schleimhautveränderungen, Krebs und anderen Neubildungen der ableitenden Harnwege bewerten müssen. Um die Auswirkungen von Therapie und Therapiefolgeerkrankungen beruflich bedingter Harnblasenkarzinome auf den allgemeinen Arbeitsmarkt beurteilen zu können, sollen die Rahmenbedingungen zur Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei beruflich durch krebserzeugende aromatische Amine (BK 1301) oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (BK 1321) bedingten Harnblasentumoren festgelegt werden.

3. Methodik

Arbeitsschritte	2020												2021											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vorarbeiten, Beratung			■	■																				
Anmeldung auf PROSPERO				■	■																			
Literaturrecherche				■	■	■	■	■	■															
Festlegung relevanter Studien					■	■	■	■	■	■														
Bestellung erforderlicher Studien						■	■	■	■	■	■													
Extraktion der Daten						■	■	■	■	■	■													
Erstellung Literaturüberblick							■	■	■	■	■													
Vorbereitung Workshop									■	■	■	■	■											
Workshop										■	■			■										
Ausweitung der Literatursuche										■	■			■	■	■								
Ergänzung fehlender Aspekte											■	■			■	■	■							
AG Ableitung BK 1301-Matrix																■	■	■	■	■	■	■	■	
Interpretation der Daten																■	■	■	■	■	■	■	■	
Erarbeitung der Konvention																			■	■	■	■	■	
Beschluss im Umlaufverfahren												■									■	■	■	
Projektabschluss mit Publikation												■	■									■	■	
Statistik			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ ursprünglich lt. Antrag geplant
 ■ ursprünglich/aktualisiert
 ■ aktualisierter Arbeitsplan

Durch die Auswirkungen der Corona-Pandemie sowie durch die Arbeitsweise der Arbeitsgruppe mit dem Ziel der Konsensfindung zur Ableitung der BK 1301-Matrix im Anschluss an den im Frühjahr durchgeführten Workshop wurden Änderungen der ursprünglich im Antrag geplanten Arbeits- und Zeitabläufe erforderlich.

Auswertungsmethodik/Statistik: Aufgrund der ungenügenden Datenlage konnte keine Metaanalyse erstellt werden. Es entfielen im Antrag zur Statistik aufgeführte Punkte: Datenextraktion (Formularerstellung und Pilotierung an Beispielstudien, Definition der zu erfassenden Datenelemente), Datenmanagement (Beratung hinsichtlich Software), Meta-Bias-Analyse (Publication Bias, selective reporting) sowie Meta-Analyse inklusive ggf. Sensitivitäts-/ Subgruppenanalyse oder auch Durchführung alternativer Auswerteverfahren falls Studienlage zu heterogen für Durchführung einer Meta-Analyse.

Es wurde eine Übersichtsarbeit der wissenschaftlichen Literatur mit statistischer Beratung durch das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg erstellt.

Nach einer Literaturrecherche deutsch- und englischsprachiger Publikationen zu krebserzeugenden aromatischen Aminen und Harnblasenkarzinomen in den Datenbanken PubMed und Web of Science sowie Scopus wurden zusätzlich u. a. Veröffentlichungen aus den Zeitschriften Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin und dem Zentralblatt für Arbeitsmedizin in die Evaluation eingeschlossen, um auch deutschsprachig publizierte Erkenntnisse zu berücksichtigen. Dabei wurde auf eine Einschränkung des Veröffentlichungszeitraums verzichtet, um alle relevanten Publikationen erfassen zu können (systematisches Review).

Die Literatur wurde nach vorher festgelegtem Studienprotokoll von zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander gesichtet und bewertet. Nach Sichtung aller Titel werden alle als relevant identifizierten Abstracts durch die unabhängigen Gutachterinnen gelesen. Erst nach erfolgter eigener Meinungsbildung wurden Arbeiten, die als relevant erschienen, im Volltext gelesen und ihre Daten und Angaben extrahiert.

Es wurde insbesondere geprüft,

- (i) ob sich aus den vorliegenden epidemiologischen Studien direkt eine orientierende Dosis krebserzeugender aromatischer Amine ableiten lässt, bei der es zu einer deutlichen Erhöhung (Verdopplung) des Erkrankungsrisikos für Harnblasentumoren kommt,
- (ii) ob sich aus den vorliegenden tierexperimentellen Studien direkt eine orientierende Dosis krebserzeugender aromatischer Amine ableiten lässt, bei der es zu einer deutlichen Erhöhung (Verdopplung) des Erkrankungsrisikos für Harnblasentumoren kommt, und
- (iii) ob sich aus Studien mit Angaben zum durch Tabakkonsum verursachten Erkrankungsrisiko kumulative Angaben zu krebserzeugenden aromatischen Aminen im Sinne einer Verdopplungsdosis für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom ableiten lassen.

Auch wenn keine ausreichende Anzahl publizierter Arbeiten zur Ableitung einer solchen orientierenden Dosis identifiziert werden konnte, wurde versucht, über einen Workshop, in dem die Ergebnisse der Literaturrecherche, die Ableitung einer Verdopplungsdosis für das Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko durch o-Toluidin aus epidemiologischen Daten sowie weitere Ansätze zur Expositionsabschätzung und -bewertung vorgestellt wurden, und die Bildung einer Arbeitsgruppe zur Ableitung einer BK 1301-Matrix zur Expositionsbewertung krebserzeugender aromatischer Amine eine allgemein anerkannte Konvention herbeizuführen.

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

4.1 Systematische Literaturrecherche

4.1.1. PRISMA-P, PICO, PROSPERO

Im Vorfeld der Literaturrecherche wurde nach sorgfältiger Vorbereitung und mit Hilfe statistischer Beratung durch das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE) der FAU, Erlangen eine **PRISMA-P** (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) **Checkliste** (<http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20German%20checklist.pdf>) erstellt (s. Anhang A) und präzise Angaben zur Fragestellung mit Bezug auf Teilnehmende, Interventionen, Vergleiche und Zielkriterien (=PICO: participants, interventions, comparisons, outcomes) formuliert: "To estimate the exposure dose to carcinogenic aromatic amines (occupation/smoking) compared to no such exposure, which is associated with a doubled risk of bladder cancer in humans". Die Übersichtsarbeit wurde am 25.05.2020 unter der Registriernummer **CRD42020187862** auf dem **PROSPERO-Server** registriert (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>).

4.1.2 Datenbanken, Suchalgorithmen

Die systematische Literaturrecherche erfolgte von Mai bis Juni 2020 in den Datenbanken PubMed, Web of Science und Scopus mit einem Update im März 2021. Die geplante Nutzung der Datenbank Embase konnte aufgrund von Zugangsproblemen, die auch durch Bemühungen des Anbieters Elsevier nicht gelöst werden konnten, leider nicht realisiert werden. Stattdessen wurde die Datenbank Scopus verwendet, die einen großen Teil der Datenbank Embase enthält (beides Elsevier-Produkte). Die dafür verwendeten Suchalgorithmen sind in **Tabelle 1** zusammengestellt. Da die Suchergebnisse in PubMed als unzureichend angesehen wurden, wurde hier der Suchalgorithmus erweitert (siehe „PubMed erweitert“).

Tabelle 1: Treffer verschiedener Suchalgorithmen in den Datenbanken PubMed, Web of Science und Scopus

Datenbank	Suchalgorithmus	Treffer
PubMed	("bladder cancer*" OR "urothelial tumor*" OR "urothelial tumour*" OR "urothelial cancer*" OR "bladder carcinoma*" OR "urothelial carcinoma*") AND "risk*" AND "aromatic amines*" AND ("occupation*" OR "work*" OR "smok*")	183
PubMed "erweitert"	("bladder cancer*" OR "urothelial tumor*" OR "urothelial tumour*" OR "urothelial cancer*" OR "bladder carcinoma*" OR "urothelial carcinoma*") AND "risk*" AND ("aromatic amines*" OR 2-Aminonaphthalene OR 2-Naphthalenamine OR 2-Naphthylamine OR beta-Naphthylamine OR 91-59-8 OR Benzidine OR 92-87-5 OR 4-Aminobiphenyl OR 92-67-1 OR 4-Aminodiphenyl OR o-Toluidine OR 95-53-4 OR 95-69-2) AND ("occupation*" OR "work*" OR "smok*")	287
Scopus	("bladder cancer" OR "urothelial tumor" OR "urothelial tumour" OR "urothelial cancer" OR "bladder carcinoma" OR "urothelial carcinoma") AND "risk" AND "aromatic amines" AND (("occupation*" OR "work" OR "workers" OR "work-related" OR "working") OR "smok*")	351
Web of Science	("bladder cancer*" OR "urothelial tumor*" OR "urothelial tumour*" OR "urothelial cancer*" OR "bladder carcinoma*" OR "urothelial carcinoma*") AND "risk*" AND "aromatic amines*" AND ("occupation*" OR "work*" OR "smok*")	349

Ergänzend wurden über Querverweise oder per Handsuche in deutschsprachigen Fachjournalen wie den Zeitschriften „Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin“, „Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergometrie“ und „Der Urologe“ weitere u. a. auch deutschsprachige Publikationen identifiziert.

Einschränkungen bestanden bezüglich der Sprache (ausschließlich Berücksichtigung von deutsch- und englischsprachigen Artikeln), keine Einschränkungen bezüglich des Publikationszeitraums, um alle relevanten Veröffentlichungen mit einzubeziehen. Unveröffentlichte Studien wurden nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Suche wurden von zwei Wissenschaftlerinnen unabhängig voneinander gesichtet und bezüglich vorher definierter Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Dafür wurden zunächst Titel und Abstracts sowie bei den als relevant angesehenen Artikeln anschließend die Volltexte gelesen.

Einschlusskriterien:

- Studien zu Personen mit einer Harnblasenkarzinomerkrankung und einer Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen durch
 - berufliche Einflüsse,
 - experimentelles Setting,
 - Zigarettenrauch.
 und Dosisangaben zur Höhe der Exposition.
- Tierexperimentelle Studien mit Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen und Dosisangaben zur Höhe der Exposition.

Ausschlusskriterien:

- Studien zu Personen mit Harnblasenkarzinom
 - ohne Exposition gegenüber aromatischen Aminen,
 - sekundäre Harnblasenkarzinome.
- Keine Dosisangaben der Exposition gegenüber aromatischen Aminen,
- Artikel liegen nicht auf Englisch oder Deutsch vor.

4.1.3 Ergebnisse:

Durch die systematische Literaturrecherche der Datenbanken PubMed, Web of Science und Scopus wurden 987 Artikel identifiziert. Darüber hinaus wurden weitere Artikel über Querverweise (n=59) oder manuelle Suche (n=11) gefunden.

Nach Abzug der Doppelungen wurden die Abstracts von 613 Artikeln gescreent. Dabei wurden 490 Artikel bereits ausgeschlossen. Ein detaillierter Suchverlauf findet sich im Flussdiagramm in Abbildung 1. Gründe für den Ausschluss der meisten Artikel waren dabei falsche Thematik und fehlende Dosisangaben (n=363), fehlende Originaldaten (n=98) sowie Sprachbarrieren (n=29).

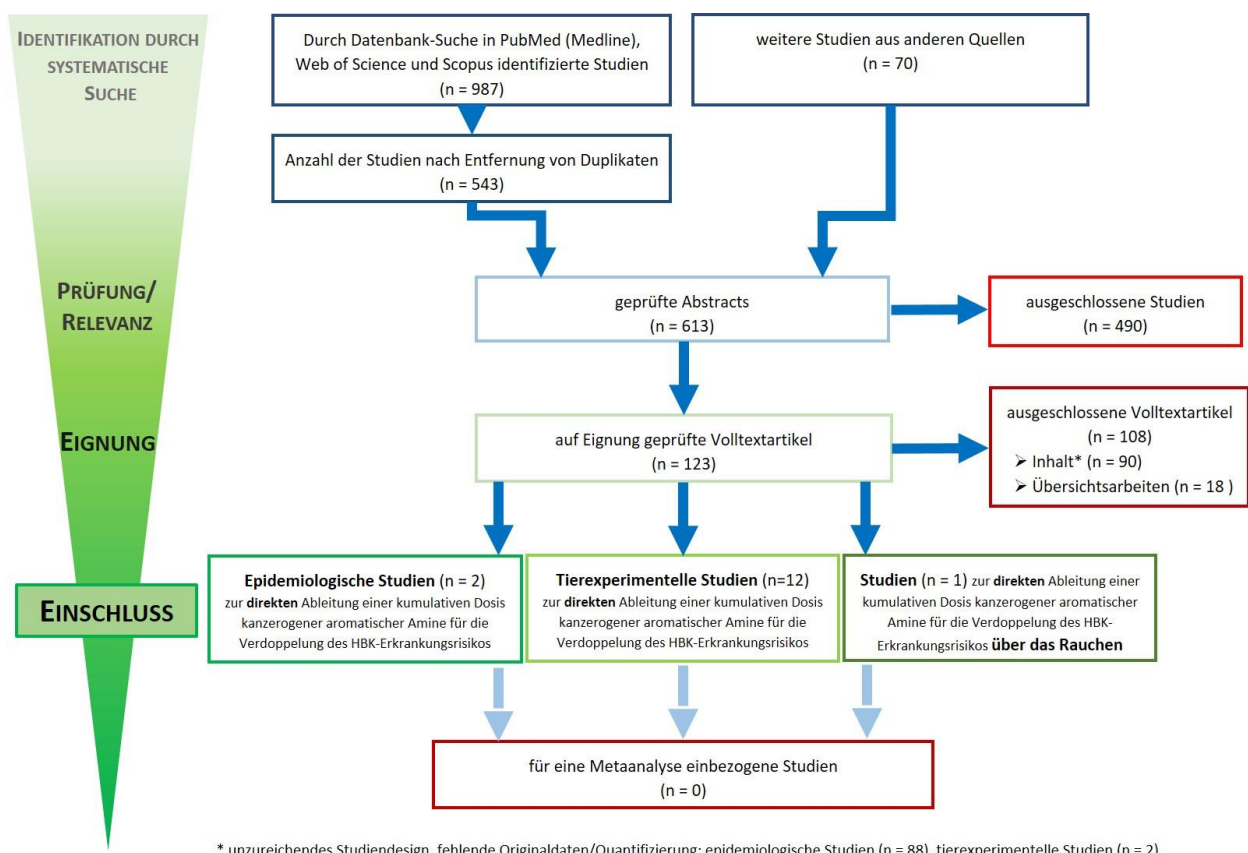


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Übersicht über die Ergebnisse der Literaturrecherche (HBK: Harnblasenkarzinom)

123 Artikel wurden als potentiell relevant erachtet und im Volltext gelesen. Aufgrund unzureichenden Studiendesigns und fehlender Angaben zur Exposition wurden 108 Artikel ausgeschlossen. Es wurde kein Artikel identifiziert, der die direkte Ableitung einer möglichen Verdoppelungsdosis für das Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko nach Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen beim Menschen erlaubt. Eine Kombination zweier Artikel, die sich jeweils auf dasselbe Studienkollektiv beziehen (Ward et al. 1991, Ward et al. 1996), ermöglicht die Abschätzung einer Verdoppelungsdosis für das aromatische Amin o-Toluidin (siehe Abschnitt 4.2). Weiterhin wurden zunächst 12 tierexperimentelle Studien an Hunden und Affen (siehe Abschnitt 4.3) sowie eine Studie zur direkten Ableitung einer für das Harnblasenkarzinom relevanten kumulativen Dosis krebserzeugender aromatischer Amine über die Analogiebetrachtung zum Tabakrauchen (siehe Abschnitt 4.4) eingeschlossen.

4.2 Epidemiologische Studien: Vorschlag der Ableitung einer orientierenden Dosis für o-Toluidin für eine Verdoppelung des Harnblasenkarzinomerkrankungsrisikos

Aus der Kombination zweier Studien (Ward et al. 1991, 1996), die sich auf dasselbe untersuchte Kollektiv beziehen, lässt sich eine relevante orientierende Dosis für o-Toluidin ableiten, bei der es zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos für Harnblasentumoren kommt. Die beiden Studien werden hier kurz zusammengefasst:

Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline (Ward et al. 1991):

In dieser retrospektiven Studie wurden 1749 Mitarbeitende einer Fabrik zur Herstellung von Chemikalien für die Gummi-Industrie, in der u. a. o-Toluidin und Anilin verwendet wurden, untersucht. Für „definitiv Exponierte“ (n=708), „wahrscheinlich Exponierte“ (n=288) und „wahrscheinlich nicht Exponierte“ (n=753) wurde das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in New York berechnet. In der Gruppe der definitiv exponierten Mitarbeitenden wurde zusätzlich das SIR hinsichtlich Expositionsdauer (< 5 Jahre, 5–10 Jahre, > 10 Jahre) und Latenzzeit (< 10 Jahre, 10–20 Jahre, > 20 Jahre) berechnet. Im Gesamtkollektiv der 1749 Mitarbeitenden der Chemiefabrik wurden 13 Fälle eines Harnblasenkarzinoms diagnostiziert (erwartet 3,61; SIR: 3,60; 90 % Konfidenzintervall (KI): 2,13–5,73). Bei den „definitiv Exponierten“ wurden 7 Harnblasenkarzinome beobachtet (erwartet 1,08; SIR 6,48; 90 % KI: 3,04–12,2), bei den „wahrscheinlich Exponierten“ 4 (erwartet 1,09; SIR 3,66; 90 % KI: 1,25–8,37) und bei den „vermutlich nicht Exponierten“

2 Harnblasenkarzinome (erwartet 1,43; SIR 1,39; 90 % KI: 0,25–4,39). Es zeigte sich ein starker Zusammenhang mit der Dauer der Exposition; so betrug das SIR bei den 73 Beschäftigten, die mindestens 10 Jahre exponiert waren, 27,2 (90 % KI: 11,8–53,7).

Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess (Ward et al. 1996):

Diese Studie bezieht sich auf das gleiche Kollektiv wie die Studie von Ward et al. 1991. Um die Expositionshöhe der Mitarbeitenden zu quantifizieren, wurden personenbezogene Luftmessungen durchgeführt, Vor- und Nachschicht-Urinproben untersucht und Hämoglobinaddukte im Blut bestimmt.

Bei den personenbezogenen Luftmessungen zeigten sich bei 28 Exponierten für o-Toluidin mittlere Werte von $412 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 366 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (und für Anilin von $187 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 181 \mu\text{g}/\text{m}^3$) sowie bei 7 weiteren Exponierten o-Toluidin-Werte von $516 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 513 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (für Anilin $153 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 95,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Auf das obige Kollektiv aus der Gummi-Industrie beziehen sich noch weitere Publikationen (Carreón et al. 2010, 2014; Hanley et al. 2012; Markowitz 2005; Markowitz und Levin 2004; Park et al. 2021; Vieth et al. 2009), die jedoch auf Grund mangelnder Vergleichbarkeit (wechselnde Eingruppierungen bezgl. Expositionshöhe, Erweiterung des Kollektivs) nicht bei der Berechnung mit einbezogen werden.

4.2.1 Berechnungsansatz:

Für den Berechnungsansatz einer orientierenden kumulativen Dosis von o-Toluidin, die zu einer Verdopplung des Harnblasenkarzinomerkrankungsrisikos führt, wurde wie folgt vorgegangen:

- Personenbezogene Luftmessungen zu o-Toluidin aus der Studie von Ward et. al 1996 wurden gemittelt: $0,433 \text{ mg}/\text{m}^3$.
- Expositionsdauern gegenüber o-Toluidin der an einem Harnblasenkarzinom erkrankten Mitarbeitenden aus der Studie von Ward et al. 1991 wurden gemittelt: 15 Jahre.
- angenommene Arbeitstage eines Kalenderjahres: 240
- 8-Stunden-Atemschichtvolumen: 10 m^3
- SIR 6,48 (90 % KI: 3,04–12,2) für „definitiv Exponierte“ aus Ward et al. 1991

(Mittelwert Luftkonzentration) × (Expositionsdauer) × (Arbeitstage pro Jahr) × (8-Stunden Atemschichtvolumen) = kumulative Dosis o-Toluidin

Daraus ergibt sich folgende Berechnung:

$0,433 \text{ mg/m}^3$ (Ward et al. 1996) × 15 Jahre (Ward et al. 1991) × 240 Tage × 10 m^3 = **15.588 mg**

Dies bedeutet, dass eine kumulative Dosis von ca. 15.588 mg o-Toluidin zu einer Zunahme des Erkrankungsrisikos für ein Harnblasenkarzinom um den Faktor 6,48 führt.

Leitet man nun unter der Annahme eines linearen Verlaufs der Dosis-Wirkungs-Beziehung und über eine lineare Interpolation das entsprechende Verdopplungsrisiko ab (*Abbildung 2*), also die Dosis o-Toluidin, die zu einer Zunahme des Erkrankungsrisikos für ein Harnblasenkarzinom um den Faktor 2 führt, zeigt sich diese bei ca. **2800 mg** o-Toluidin.

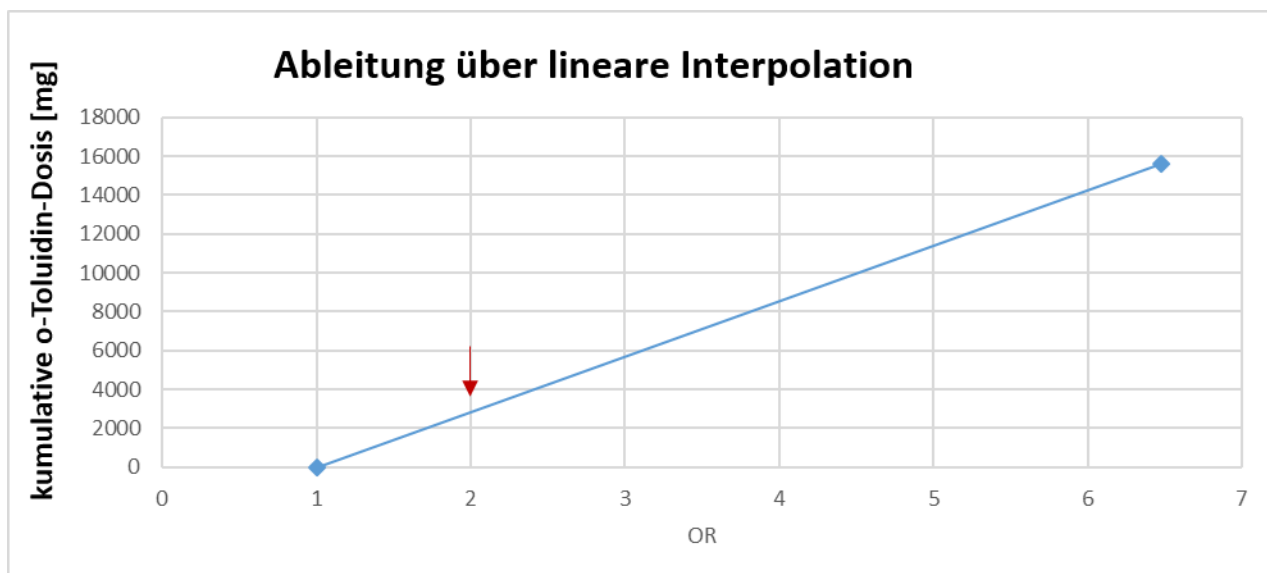


Abbildung 2: Ableitung der Dosis o-Toluidin, die zu einer Zunahme des Erkrankungsrisikos für ein Harnblasenkarzinom um den Faktor 2 führt, unter der Annahme eines linearen Verlaufs der Dosis-Wirkungs-Beziehung über eine lineare Interpolation aus den Daten der Studien von Ward et al. 1991, 1996

Für eine berufliche Exposition von mehr als 10 Jahren wurde in der Studie von Ward et al. 1991 ein SIR von 27,2 angegeben. Aus dem Mittelwert der Luftkonzentration für o-Toluidin von $0,433 \text{ mg/m}^3$ (Ward et al. 1996), Expositionsdauer 16,33 Jahren (Ward et al. 1991) für ≥ 10 Jahre exponierte Erkrankte, 240 Arbeitstagen pro Jahr und einem 8-h Atemvolumen am Arbeitsplatz errechnet sich eine kumulative Dosis von 16.970 mg. Über eine lineare Interpolation würde sich so eine „Verdopplungsdosis“ von etwa 600 mg o-Toluidin ergeben.

Aus den Daten der Publikationen von Vieth et al. 2009 (NIOSH-Report) und Carreón et al. 2014 ergibt sich unter Annahme eines Maximalscores von 10 aus der Job exposure Matrix (NIOSH), 48.000 „unit days“ (aus Carreón et al. 2014; entsprechend 4800 realen Tagen, also 20 Jahren), einem 8-Stunden-Atemschichtvolumen von 10 m^3 (Hartwig und MAK Commission 2017) und einer gemittelten o-Toluidin-Konzentration von $0,433 \text{ mg/m}^3$ Luft (Ward et al. 1996) eine kumulative inhalative o-Toluidin-Dosis von 20.784 mg bei einem SIR von etwa 6. Dies würde über eine lineare Interpolation zu einer kumulativen Verdoppelungsdosis für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom von etwa 4000 mg o-Toluidin führen.

4.2.2 Limitierungen des vorgeschlagenen Berechnungsansatzes

Bei der vorgeschlagenen Verdopplungsdosis von o-Toluidin für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom sind einige Limitierungen zu diskutieren: (i) Die Luftkonzentrationen waren wahrscheinlich nicht normal verteilt (-2 SD liegt weit im Negativen) und die meisten Exponierten (deutlich) unterhalb des Mittelwerts exponiert. Der Median wäre nach Einschätzung des IMBE als Lagemaß geeigneter und niedriger, was einen konservativeren Wert ergeben würde. Dieser wurde aber nicht publiziert. (ii) Luftmessungen wurden erst ab 1975 durchgeführt, die Erkrankten waren aber bereits vorher exponiert. Nach Angaben des Autorenteam gab es jedoch wenig Änderungen im Produktionsablauf seit 1957 und die höchsten Expositionen werden von 1970 bis 1979 angenommen. Erst ab 1995 kam es zu einer deutlichen Verringerung der Expositionen durch umfangreiche technische Kontrollen (Hanley et al. 2012). (iii) Es besteht die Möglichkeit, dass die Luftmessungen in besonders belasteten Bereichen durchgeführt wurden. (iv) Für die Ableitung der Verdoppelungsdosis wird ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Erkrankungsfällen angenommen, wobei unklar ist, ob dies der Realität entspricht. (v) Neben der inhalativen ist auch eine dermale Aufnahme des o-Toluidins anzunehmen, da o-Toluidin gut hautgängig ist (Daten aus Diffusionszell-Versuchen (Korinth et al. 2008; Lüersen et al. 2006; Wellner et al. 2008)). Entsprechende Daten aus exponierten Kollektiven wurden aber bisher nicht publiziert, so dass eine Abschätzung der Belastung durch die dermale Exposition rein spekulativ wäre. (vi) Es könnten mögliche Koexpositionen gegenüber anderen krebserzeugenden aromatischen Aminen wie Anilin und 4-Aminobiphenyl vorgelegen haben. Anilin führt zu Milztumoren bei der Ratte (nicht-genotoxischer Wirkmechanismus, Folge toxischer Wirkung auf Erythrozyten). Eine Kontamination der verwendeten Chemikalien mit 4-Aminobiphenyl wäre möglich (Safe et al. 1977), wurde aber lediglich in einzelnen Proben in Spuren nachgewiesen, o-Toluidin wurde dagegen in Größenordnungen von 7,2 Millionen Pfund/Jahr verwendet.

Die Ergebnisse der Literaturrecherche und der Ableitung einer orientierenden Dosis für o-Toluidin für eine Verdoppelung des Harnblasenkarzinomerkrankungsrisikos wurden am 05.03.2021 beim Workshop zum Thema „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ (Schilling 2021) und am 19.03.2021 auf der 61. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM; Schilling et al. 2021) online vorgestellt.

Durch die systematische Literaturrecherche wurden keine epidemiologischen Publikationen identifiziert, aus denen die direkte Ableitung einer möglichen Verdoppelungsdosis für das Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko nach Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen beim Menschen möglich war. Aus den Angaben in Ward et al. (1991) und Ward et al. (1996), die sich jeweils auf dasselbe Studienkollektiv beziehen, wurde eine Verdoppelungsdosis für das aromatische Amin o-Toluidin abgeschätzt. Bei dieser Ableitung einer Verdoppelungsdosis für das Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko nach Exposition gegenüber o-Toluidin sind jedoch die dargestellten Limitierungen zu berücksichtigen. Für weitere aromatische Amine, insbesondere das zweikernige 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl konnte auf Grund von fehlenden Dosisangaben in Humanstudien kein entsprechender Ansatz erarbeitet werden.

4.3 Tierexperimentelle Studien

Insgesamt sind nur sehr wenige tierexperimentelle Studien verfügbar, in denen die Entstehung von Harnblasentumoren durch krebserzeugende aromatische Amine untersucht wurde. Wegen der unterschiedlichen Organotropie der aromatischen Amine hinsichtlich der Kanzerogenität in den unterschiedlichen Spezies (Bonser et al. 1951) sind Studien an Nagetieren mit Ausnahme der Hamster (Conzelman et al. 1969) für die Ableitung einer Verdoppelungsdosis krebserzeugender aromatischer Amine nicht geeignet. Es wurden daher zunächst 11 Studien an Hunden und Affen eingeschlossen, in denen die Tiere überwiegend gegen 2-Naphthylamin, aber auch gegen 4-Aminobiphenyl und Benzidin exponiert wurden (Bonser 1943; Bonser et al. 1951; Conzelman et al. 1969; Conzelman und Moulton 1972; Deichmann et al. 1958, 1965; Hueper et al. 1938; Hueper und Wolfe 1937; Purchase et al. 1981; Spitz et al. 1950; Walpole et al. 1954; siehe *Tabelle 2*). Die vielzitierte Studie zu o-Toluidin von Pliss et al. (2004) wurde zusätzlich mit aufgenommen, auch wenn sie im Original in Russisch vorliegt und damit den Ein- und Ausschlusskriterien eigentlich nicht entspricht. Diese Studie ist sehr kritisch zu diskutieren, da zwei der fünf exponierten Hunde bereits nach einem Monat an akuter Intoxikation und Hundestaupe und ein weiterer Hund nach drei Jahren

an Hepatitis verstarben und so nur zwei Hunde länger exponiert waren, die Papillome entwickelten. Conzelman et al. (1969) beobachteten in ihrer Studie an Rhesusaffen gewisse Dosis-Wirkungs-Beziehungen, aber auch Tiere, die hohen Dosen von bis zu 1325 g 2-Naphthylamin über lange Zeit (60 Monate) ausgesetzt waren, ohne Tumoren zu entwickeln, und Tiere, die nach Exposition gegenüber im Vergleich deutlich niedrigeren Dosen Tumoren entwickelten. Trotz der begrenzten Datenlage für Affen gaben sie an, dass eine Dosis 2-Naphthylamin von 200 mg/kg, 6x/Woche über 36–60 Monate gegeben bei 75 % der Affen Harnblasenkarzinome induzieren würde. Die Interpretation der Versuche erscheint u. a. schwierig, da die Affen vorher in anderen Versuchen eingesetzt wurden und deren Einfluss auf das Ergebnis dieser Versuche kritisch zu diskutieren ist. Conzelman und Moulton (1972) leiteten aus ihren Versuchen für Beagle-Hunde für die Verursachung eines Harnblasenkarzinoms durch reines, in Kapseln verabreichtes 2-Naphthylamin Dosen von 1 mg 2-Naphthylamin/kg KG/Tag über etwa 3 Jahre, von 0,1 mg 2-Naphthylamin/kg KG/Tag über etwa 6,5 Jahre und von 0,01 mg 2-Naphthylamin/kg KG/Tag über etwa 10 Jahre ab. Insgesamt erscheint aber aufgrund der teils sehr geringen Versuchstierzahl und den sehr heterogenen und damit schwer vergleichbaren Expositionsbedingungen die Ableitung einer Verdopplungsdosis krebserzeugender aromatischer Amine aus tierexperimentellen Studien nicht sinnvoll möglich.

Tabelle 2: Tierexperimentelle Studien mit Daten zu Harnblasenkarzinomen nach Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen

Tierart/Anzahl	Aromatisches Amin	Dosis	Exposition bis Tumor/†	Erkrankte Tiere	Literatur
Hunde 1 ♀, 3 ♂	2-Naphthylamin	150 mg/Tag (3 Wo) 100 mg/Tag (ab 4. Wo) nach 1 Jahr ↑ bis auf 700 mg/Tag	♂: 1 J	subepitheliale Hodgkin-artige Knoten der Blase	Bonser 1943
			♀: 3 J 8 Mo ♂: 4 J 2 Mo ♂: 5 J	multiple Papillome der Blase mit Hinweis auf Malignität	
bei 2 Hunden über 4 bzw. 14 Mo vor † erhebliche und kontinuierliche Hämaturie					
Hunde 3 ♀, 3 ♂	2-Naphthylamin	~ 260 mg/kg KG /Wo max: 1,08 kg	3,7 J	6 Harnblasenkarzinome	Bonser et al. 1951
Weiteres Experiment: 6 Hunde wurden mit 2-Naphthylamin gefüttert, 3 bekamen zusätzlich Natriumbicarbonat, um den Urin alkalisch zu halten (pH 7,4) →kein Unterschied bzgl. Tumorentstehung, alle erkrankten					
24 Rhesus-Affen 16 ♀, 8 ♂	2-Naphthylamin	6,25–400 mg/kg KG/T	60 Mo (erste nach 33 Mo)	9 Urothelkarzinome, 3 Papillome	Conzelman et al. 1969
Gewisse Dosis-Wirkungs-Beziehung, ABER auch Tiere mit hohen Dosen über lange Zeit ohne Tumore und Tiere mit niedrigen Dosen und kleinen Tumoren Affen wurden vorher bei anderen Versuchen eingesetzt 200 mg/kg, 6 x/Wo über 36-60 Mo induzieren bei 75 % der Tiere Harnblasenkarzinome					

Tierart/Anzahl	Aromatisches Amin	Dosis	Exposition bis Tumor/†	Erkrankte Tiere	Literatur
38 Beagle-Hunde, 16 ♀, 22 ♂					Conzelman und Moulton 1972
9 (6 ♂, 3 ♀)	2-Naphthylamin	6,25 mg/kg KG 6x/Wo	6-25 Mo	4 Tumoren, 4 Vorstufen, 1 Normalbefund	
10 (5 ♂, 5 ♀)		12,5 mg/kg KG 6x/Wo	6-26 Mo	7 Tumoren, 3 Vorstufen	
10 (7 ♂, 3 ♀)		25,0 mg/kg KG 6x/Wo	2-25 Mo	8 Tumoren, 1 Vorstufe, 1 Normalbefund (2 Mo Expo)	
5 (2 ♂, 3 ♀)		50 mg/kg KG 6x/Wo	9-21 Mo	5 Tumoren	
4 (2 ♀, 2 ♂)	Kontrolltiere	–	–	Keine Auffälligkeiten	
Es wurden folgende Dosen 2-Naphthylamin (rein, in Kapseln verabreicht) für Beagle-Hunde für die Verursachung eines Harnblasenkarzinoms abgeleitet: 1 mg 2-Naphthylamin/kg KG/Tag über etwa 3 Jahre 0,1 mg 2-Naphthylamin/kg KG/Tag über etwa 6,5 Jahre 0,01 mg 2-Naphthylamin/kg KG/Tag über etwa 10 Jahre					
Mischlingshunde 4 ♀	4-Aminobiphenyl	0,3 g 5x/Wo	22 Mo 29 Mo 33 Mo 34 Mo	Tumor nach kumulativ 94,5 g Tumor nach kumulativ 87,7 g Tumor nach kumulativ 144 g Tumor nach kumulativ 129,5 g	Deichmann et al. 1958
Alle Hunde litten unter Hämaturie und verstarben 4 bis 13 Monate nach der Erstdiagnose der Tumoren.					
Beagle-Hunde 30 ♀, 6-12 Mo alt jeweils 6/Gruppe	2-Naphthylamin	1 mg/kg KG 5x/Wo →kumulativ: 4,78–9,32 g (0,55–0,77 g/kg KG)	31-37 Mo	–	Deichmann et al. 1965
	4-Aminobiphenyl	1 mg/kg KG 5x/Wo →kumulativ: 5,35–7,34 g (0,66–0,81 g/kg KG)	34–37 Mo	3 Urothelkarzinome 3 Papillome	
	4-Nitrobiphenyl	1 mg/kg KG 5x/Wo →kumulativ: 5,20–7,63 g (0,68–0,75 g/kg KG)	31–37 Mo	–	
	Benzidin	1 mg/kg KG 5x/Wo →kumulativ: 4,84–8,53 g (0,60–0,74 g/kg KG)	31–37 Mo	–	
	2-Naphthylamin + 4-Aminobiphenyl + 4-Nitrobiphenyl + Benzidin	jeweils 1 mg/kg KG 5x/Wo →kumulativ: 19,76–40,80 g (2,08–3,92 g/kg KG)	30–37 Mo	5 Urothelkarzinome	
Die krebserzeugende Wirkung von 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, 4-Nitrobiphenyl und Benzidin war in dieser Studie bei gemeinsamer Verfütterung nicht additiv.					
Hunde 16 ♀	2-Naphthylamin	12–15 mg/Tag (s. c. Injektion)			Hueper und Wolfe 1937
		nach 1 Jahr zusätzlich 150–450 mg oral (bei n=10)	20 Mo 22 Mo	2x diffuse Papillome 2x einzelne Papillome 1x suspekter Läsion	
Mikroskopisch: papilläre Läsionen gutartigen und bösartigen Charakters, Morphologie ähnlich denen, die beim Menschen nach Exposition gegenüber aromatischen Aminen auftreten					
Mischlingshunde 20 ♀, 16 exponiert, 4 Kontrolltiere	2-Naphthylamin	4-5 mg/Tag (s.c., ~ 4 Mo) → 8–10 mg/Tag (s.c., ~ 3 Mo) → 12–15 mg/Tag (s.c., ~ 3 Mo) ab 9. Mo oral: 100 mg/Tag (n=4) ab 12. Mo: 150 mg/Tag (n=10) ab 14. Mo: 450 mg/Tag (n=12) ab 21. Mo: 300 mg/Tag (n=16)	20–26 Mo	13 Tiere mit Papillomen/ Karzinomen	Hueper et al. 1938

Tierart/Anzahl	Aromatisches Amin	Dosis	Exposition bis Tumor/†	Erkrankte Tiere	Literatur
8 Hunde bekamen in ersten 5 Monaten 0,1 g Natriumbicarbonat/kg KG, um den Urin alkalisch zu halten Keine Tumoren bei Kontrolltieren					
Hunde 5 ♀	o-Toluidin	125 mg/kg KG 5×/Wo über eine Ösophagussone	1 Mo 1 Mo 3 J 2 Mo 8 J 8 Mo 11 J	1 ♀ †, akute Intoxikation 1 ♀ †, Hundestaupe 1 ♀ †, Hepatitis (826 g oT) 1 ♀ †, Leberinsuffizienz (2207,56 g) 1 ♀ †, Schilddrüsentumor (1630,354 g)	Pliss 2004
Studie liegt nur auf Russisch vor. Nach 6 Jahren Exposition wurden all zwei Jahre Zystoskopien durchgeführt. Bei den Hunden 4 und 5 wurden nach 9 bzw. 10 Jahren Exposition Papillome der Harnblase diagnostiziert. In einem Parallelversuch mit Exposition gegenüber N-Phenyl-2-naphthylamin wurden keine Papillome beobachtet.					
Beagle-Hunde 19 ♀, 19 ♂					Purchase et al. 1981
(1) 4 ♀, 4 ♂	Kontrolle (Laktose)	5×/Wo		keine Blasentumoren	
(2) 4 ♀, 4 ♂	gereinigtes 1-Naphthylamin	400 mg/Tag 5×/Wo ≅ 4,75 × 10 ⁻⁶ g 2-Naphthylamin		keine Blasentumoren	
(3) 4 ♀, 4 ♂	1-Naphthylamin mit 0,5 % 2-Naphthylamin	400 mg/Tag 5×/Wo ≅ 4,75 g 2-Naphthylamin	128 Mo	1 ♀, 1 ♂ 2 Hämangiome	
(4) 4 ♀, 4 ♂	1-Naphthylamin mit 6 % 2-Naphthylamin	400 mg/Tag 5×/Wo ≅ 56,7 g 2-Naphthylamin	125 Mo 128 Mo	2 (♀) frühe Karzinome	
(5) 2 ♀, 2 ♂	Kontrolle (undosiert)	5×/Wo		keine Blasentumoren	
(6) 2 ♀, 1 ♂ (aus (5)) + 1 ♀, 1 ♂	gereinigtes 2-Naphthylamin	400 mg/Tag 5×/Wo ≅ 290 g 2-Naphthylamin	27–44 Mo	5 Urothelkarzinome	
Es wurde kein krebserzeugender Effekt von 1-Naphthylamin beobachtet, so dass Beobachtungen aus früheren Experimenten wahrscheinlich durch Verunreinigungen mit 2-Naphthylamin zu erklären sind.					
Mischlingshunde 6 ♀, 1 ♂	Benzidin	200 mg/Tag 6×/Wo (15 Mo) 300 mg/Tag 6×/Wo (45 Mo) über 5 Jahre ≅ 325 g	5 Jahre	1 ♀ Harnblasenkarzinom nach 90 Mo Rezidivierende Zystitiden	Spitz et al. 1950
4 ♀	Benzidinsulfat	Über 5 Jahre ≅ > 400 g		keine Auffälligkeiten	
Aus der Benzidin-Gruppe verstarb 1 ♀ an retroperitonealem Abszess nach 97 Monaten (keine Veränderungen der Blase)					
Beagle-Hunde 2 ♂	4-Aminobiphenyl	0–20 mg/kg KG 6×/Wo ≅ 30–34 g (2,9–3,3 g/kg KG)	33 Monate	2 Harnblasenkarzinome, intermittierende Hämaturie	Walpole et al. 1954
Bei > 30 weiteren Tieren des Rudels (3 bis 9 Jahre alt) wurden weder Hämaturie noch Blasentumore beobachtet.					

4.4 Studien zur direkten Ableitung einer für das Harnblasenkarzinom relevanten kumulativen Dosis krebserzeugender aromatischer Amine über die Analogiebetrachtung zum Tabakrauchen

In den über die Literaturrecherche identifizierten Studien mit Harnblasenkarzinompatienten und Angaben zum Rauchen wurden keine kumulativen Angaben zu krebserzeugenden aromatischen Aminen gemacht, aus denen sich direkt eine Verdopplungsdosis krebserzeugender aromatischer Amine für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom ableiten lässt. Lediglich in der Studie von

Weiß et al. (2010) wurde mit Hilfe tierexperimenteller Befunde, im Zigarettenrauch mittels Abrauchmaschinen bestimmter Konzentrationen krebserzeugender aromatischer Amine und der Analogiebetrachtung epidemiologischer Erkenntnisse zum Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko durch das Tabakrauchen ein Modell entwickelt. Über Dosis-Risiko-Beziehungen wurden kumulative Dosen für eine Verdopplung des Harnblasenkarzinomerkrankungsrisikos für 2-Naphthylamin von ca. 6 mg, für 4-Aminobiphenyl von ca. 1,2 mg und für o-Toluidin von ca. 30.000 mg berechnet.

Dabei gingen Weiß et al. (2010) zum einen davon aus, dass sich die im Tierversuch an Hunden beobachteten unterschiedliche Wirkstärken der drei krebserzeugenden aromatischen Amine sowie ihre additiv-synkanzerogene Wirkung in Relation auf den Menschen übertragen lassen. Zum anderen wurden die aus epidemiologischen Studien vorliegenden Dosis-Risiko-Beziehungen für Raucher in Abhängigkeit von der kumulativen Anzahl gerauchter Zigaretten (Pesch et al. 2000) sowie die bekannten Konzentrationen im Zigarettenrauch nachweisbarer humankanzerogener aromatischer Amine verwendet, wobei weitere im Tabakrauch enthaltene aromatische Amine und andere humankanzerogene Stoffe nicht berücksichtigt wurden. Mit der Druckrey-Küpfmüller-Gleichung wurde das im Tierversuch beobachtete harnblasenkrebserzeugende Potenzial von 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und o-Toluidin zueinander in Relation gesetzt und mit den Dosis-Risiko-Beziehungen für Raucher aus der Studie von Pesch et al. (2000) kumulative Verdopplungsdosen für die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom berechnet.

Zu der Ableitung von Weiß et al. (2010) gab es einige kritische Kommentare (Golka und Bolt 2010; Henschler et al. 2012; Münch 2012; Schöps 2010; Slupinski 2013; Woitowitz 2013). Unter anderem wurde angemerkt: (i) Die Ableitung von Weiß et al. (2010) basiere auf zu vielen Annahmen und könne nur dann greifen, wenn vom Unfallversicherungsträger entsprechende Expositionsdaten vom jeweiligen Arbeitsplatz der Erkrankten erhoben worden seien. Derzeit lägen aber nur für wenige Arbeitsplätze einzelne Expositionsdaten zu krebserzeugenden aromatischen Aminen vor, insbesondere bei den für die Begutachtung relevanten länger zurückliegenden Expositionen würden für die Zusammenhangsbegutachtung geeignete Daten fehlen. (ii) Die gesamte harnblasenkrebserzeugende Potenz des Tabakrauchs wird auf die drei im Tabakrauch vorkommenden K1-Stoffe 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin und o-Toluidin zurückgeführt. (iii) Gegen einen Vergleich des beruflich bedingten Erkrankungsrisikos durch krebserzeugende aromatische Amine mit dem Risiko durch das Rauchen spricht, dass etwa 20 Jahre nach Aufgabe des Rauchens sich das dadurch bedingte erhöhte Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko dem der Nichtraucher annähert ohne dieses je ganz zu erreichen (Brennan et al. 2000). Demzufolge dürfte

entsprechend viele Jahre nach Ende der beruflichen Exposition auch kaum mehr ein erhöhtes beruflich bedingtes Erkrankungsrisiko zu beobachten sein. Dieser fundamentale Unterschied zwischen dem durch das Rauchen und dem durch die berufliche Exposition verursachten Erkrankungsrisiko lässt das Modell als problematisch erscheinen. Zudem übersteigt auch bei extrem starken Rauchern das Harnblasenkarzinomerkrankungsrisiko das 6fache nicht, während bei massiv beruflich Exponierten jedoch 30fach erhöhte Risiken berichtet werden (Golka und Bolt 2010). (iv) Die mittels des Massachusetts- und Canadian-Protokolls beim Rauchen erhobenen Expositionsdaten führen im Vergleich zur ISO-Norm zu etwa doppelt so hohen Werten krebserzeugender aromatischer Amine (Counts et al. 2005; IARC 2004) und damit auch zu einer entsprechend höheren berechneten kumulativen Dosis. (v) Die herangezogenen Tierstudien und hier insbesondere die Studie von Pliss (2004), die als Basis für die wissenschaftliche Begründung der unterschiedlichen krebserzeugenden Potenz von o-Toluidin im Vergleich zu 2-Naphthylamin und 4-Aminobiphenyl von Weiß et al. (2010) herangezogen wurde, weisen erhebliche Mängel auf und lassen wissenschaftliche Rückschlüsse hinsichtlich einer harnblasenkrebserzeugenden Dosis von o-Toluidin nicht zu (5 Hunde, davon 3 vorzeitig verstorben, Papillome bei beiden überlebenden Hunden).

Auch die direkte Ableitung einer für das Harnblasenkarzinom relevanten kumulativen Dosis krebserzeugender aromatischer Amine über die Analogiebetrachtung zum Tabakrauchen (Weiß et al. 2010) ist nur unter den dargestellten Limitierungen möglich.

4.5 Workshop

Im Rahmen des von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) geförderten Projekts FB 286 „Erarbeitung einer Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine und Einschätzung der Auswirkung der Erkrankung Harnblasenkrebs auf die Erwerbstätigkeit“ fand am 05.03.2021 über Zoom ein Online-Workshop der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM) zum Thema „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ mit 230 Teilnehmenden (u. a. Ärztinnen und Ärzte der Arbeitsmedizin und Urologie, Mitarbeitende der Unfallversicherungsträger, Juristinnen und Juristen, Statistikerinnen und Statistiker) statt. Dabei wurden Vorträge zu folgenden Themen gehalten:

- Einwirkungsermittlung durch die Berufsgenossenschaft bei angezeigter BK 1301 (Daniela Pucknat; BGHM (Pucknat 2021))
- Ergebnisse einer Literaturrecherche zur Dosisabschätzung, Vorschlag einer Dosisableitung für o Toluidin (Teresa Schilling, Wobbeke Weistenhöfer; IPASUM, Erlangen (Schilling 2021))
- Dosis-Modell kanzerogener aromatischer Amine bei V.a. BK 1301 (Weiß et al. 2010) und Erfahrungen aus der gutachterlichen Praxis (Tobias Weiß, Thomas Brüning; IPA, Bochum (Weiß 2021))
- Matrix als Algorithmus zur Abschätzung des beruflichen Harnblasenkarzinomerkrankungsrisikos bei V.a. BK 1301 (Klaus Golka; IfADo, Dortmund (Golka 2021))
- MdE-Einschätzung bei beruflich bedingtem Harnblasenkarzinom (Wolfgang Schöps; Urologe, Beratender BG-Arzt, St. Augustin (Schöps 2021))

Die Präsentationen zum Workshop sind unter https://www.ipasum.med.fau.de/berufskrankheiten-kanzerogenese/#collapse_1 abzurufen.

Die verschiedenen Ansätze der Expositionsabschätzungen wurden von den Teilnehmenden des Workshops im Anschluss an die Vorträge lebhaft diskutiert.

Wegen des weitgehenden Fehlens valider Expositionsdaten für krebserzeugende aromatische Amine wurde beschlossen, alternative Modelle zur Erfassung der Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz zu definieren, die eine für die Anerkennung als Berufskrankheit ausreichende Erhöhung des Erkrankungsrisikos für Harnblasenkarzinome wahrscheinlich machen. Es wurde eine entsprechende Arbeitsgruppe gebildet, um auf der Grundlage aller vorgestellten Ansätze zur Expositionsabschätzung und Expositionsbewertung (u. a. über epidemiologische Daten und den Vergleich zum Risiko durch Rauchen) eine BK 1301-Matrix zur Expositionsbewertung bei Harnblasenkarzinom nach relevanter beruflicher Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen abzuleiten.

Ein Kurzbericht über den Online-Workshop erschien am 26.03.2021 in der Zeitschrift „Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin“ (abzurufen unter <https://www.asu-arbeitsmedizin.com/node/163096/print>).

4.6 Arbeitsgruppe zur Ableitung der BK 1301-Matrix für kanzerogene aromatische Amine

In der Gruppe zur Ableitung einer BK 1301-Matrix für die krebserzeugenden aromatischen Amine arbeiteten folgende Workshop-Teilnehmenden zusammen: Herr Professor Bolm-Audorff (Landesgewerbeamt Hessen, Wiesbaden), Herr Professor Bolt (Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Technischen Universität Dortmund (IfADo), Dortmund), Herr Professor Brüning (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA), Institut der Ruhr-Universität, Bochum), Herr Professor Drexler (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (IPASUM) der Friedrich-Alexander-Universität (FAU), Erlangen), Herr Professor Golka (IfADo, Dortmund), Herr Professor Hallier (Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universitätsmedizin, Göttingen), Herr Dr. Pallapies (IPA, Bochum), Herr Dr. Prager (Institut für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin, Castrop-Rauxel), Frau Dr. Schilling (IPASUM, Erlangen), Frau Professorin Schmitz-Spanke (IPASUM, Erlangen), Herr Professor Uter (Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE) der FAU, Erlangen), Herr Dr. Weiß (IPA, Bochum), Frau PD Dr. Weistenhöfer (IPASUM, Erlangen).

Es gab mehrere Online-Treffen der gesamten Arbeitsgruppe oder kleinerer Untergruppen über Zoom:

- Gesamte Arbeitsgruppe zur Ableitung der BK 1301-Matrix für kanzerogene aromatische Amine: 29.03.2021, 03.05.2021
- Untergruppe Vorbereitung BK 1301-Matrix-Treffen (Drexler, Schilling, Weistenhöfer): 22.03.2021, 25.03.2021, 03.05.2021
- Untergruppe Vorbereitung BK 1301-Matrix-Treffen (Schilling, Uter, Weistenhöfer): 20.04.2021
- Untergruppe BK 1301-Matrix (Ableitung einer kumulativen Dosis für o-Toluidin: Drexler, Golka, Pallapies, Weiß, Weistenhöfer): 22.04.2021
- Untergruppe BK 1301-Matrix (Vorbereitung/Überarbeitung des Textes zur BK 1301-Matrix: Golka, Weistenhöfer): 30.09.2021, 27.10.2021, 24.11.2021, 02.12.2021, 06.12.2021, 10.12.2021, 14.12.2021, 15.12.2021
- Untergruppe BK 1301-Matrix (Vorbereitung/Überarbeitung des Textes zur BK 1301-Matrix: Drexler, Golka, Weistenhöfer): 24.11.2021, 02.12.2021, 06.12.2021, 13.12.2021
- Untergruppe BK 1301-Matrix (Vorbereitung/Überarbeitung des Textes zur BK 1301-Matrix: Drexler, Golka, Pallapies, Weiß, Weistenhöfer): 26.11.2021

sowie weitere Telefonate und Emails.

Die Arbeitsgruppe erarbeitete eine Matrix als Basis für eine Konvention hinsichtlich der Kausalitätsbeurteilung bei Einwirkung krebserzeugender aromatischer Amine und Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit nach Nr. 1301 der BKV, die auch bei fehlender konkreter kumulativer Expositions-dosis angewendet werden kann. In dieser Matrix werden bei gesicherter beruflicher Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen u. a. berufliche Indikatoren wie die kumulative Exposition (wenn erhoben), Expositionsdauer, Expositionshäufigkeit und Expositionsintensität, aber auch das Erkrankungsalter, die Latenzzeit sowie das Rauchverhalten hinsichtlich einer Anerkennung des Harnblasenkarzinoms als BK 1301 gewertet (siehe Abbildung 3).

Indikatoren	Wertigkeit der Argumente hinsichtlich der Anerkennung als BK 1301			
	Kontra		Pro	
Exposition	Berufliche Exposition gesichert, tatsächliche Expositions-dosis nicht quantifizierbar			
Exposition (kumulativ) β-Naphthylamin oder 4-Aminobiphenyl	< 0,5 mg	0,5 – 6 mg	> 6 mg	
Exposition (kumulativ) o-Toluidin	< 3.000 mg	3.000 – 30.000 mg	> 30.000 mg	
	(-)	(+)	(++)	
Expositionszeit (im als relevant definierten Zeitraum) <i>cave Teilzeitbeschäftigung</i>	< 1 Jahr	1 – < 5 Jahre	5 – 10 Jahre	> 10 Jahre
	(-)	(0)	(+)	(++)
Expositionshäufigkeit im Jahresdurchschnitt	< 1 Std / Woche	1 – 15 Std / Woche	> 15 – 30 Std / Woche	> 30 Std / Woche
	(-)	(+)	(++)	(+++)
Expositionsintensität	sehr gering	gering	mittel	hoch
	(-)	(+)	(++)	(+++)
Reparaturarbeiten an offenen Systemen (Bystander, Anwender, Produktion)	(+) – (++)			
Erkrankungsalter in Jahren	< 40 Jahre	40 – < 50 Jahre	50 – 75 Jahre	> 75 Jahre
	(--)	(-)	(+)	(0)
Latenzzeit	< 10 Jahre	10 – < 15 Jahre	15 – 44 Jahre	> 44 Jahre
	(-)	(0)	(+)	(0)
Raucher bis Erkrankungsbeginn	> 30 PJ	10 – 30 PJ	< 10 PJ	
Ex-Raucher seit 1 – 9 Jahren	> 45 PJ	14 – 45 PJ	< 14 PJ	
Ex-Raucher seit 10 – 19 Jahren	> 45 PJ	24 – 45 PJ	< 24 PJ	
Ex-Raucher seit 20 – 24 Jahren	> 70 PJ	25 – 70 PJ	< 25 PJ	
	(--)	(-)	(0)	
Ex-Raucher seit ≥ 25 Jahren	(0)			
Nie-Raucher	(0)			
Cyclophosphamid-Behandlung (Gesamtdosis)	> 50 g	20 – 50 g	< 20 g	
	(--)	(-)	(0)	
Strahlentherapie bei Zervix-Ca	Vor > 30 Jahren	Vor 10 – 30 Jahren	Vor < 10 Jahren	
	(--)	(-)	(0)	
Strahlentherapie bei Prostata-Ca, Rektum-Ca	(0)			
Harnwegsinfektionen bei Plattenepithel-Ca (mit spezifischer Antibiotikatherapie)	≥ 20 Verordnungen	10 – 19 Verordnungen	5 – 9 Verordnungen	2 – 4 Verordnungen
	(--)	(-)	(-)	(-)
Harnwegsinfektionen bei Urothel-Ca (mit spezifischer Antibiotikatherapie)	(0)			



Legende: (+++): sehr starkes Pro-Argument; (++): starkes Pro-Argument; (+): schwaches Pro-Argument; (0): neutral; (-): schwaches Kontra-Argument; (--): starkes Kontra-Argument; PJ: Packungsjahre

Abbildung 3: BK 1301-Matrix (aus Weistenhöfer W, Golka K, Bolm-Audorff U, Bolt HM, Brüning T, Hallier E, Pallapies D, Prager H-M, Schilling T, Schmitz-Spanke S, Uter W, Weiß T, Drexler H. Das beruflich bedingte Harnblasenkarzinom. Die BK 1301-Matrix als Algorithmus und Entscheidungshilfe für eine Zusammenhangsbegutachtung. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed ASU 2022; 57: 179–191. doi: 10.17147/asu-1-174375)

4.7 Auswirkungen bei Harnblasenkarzinom auf eine Erwerbsminderung

Die Auswirkungen der Harnblasenkarzinomerkrankung auf die Erwerbsminderung sollte bei der BK 1301 und der BK 1321 (Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer

kumulativen Dosis von mindestens 80 Benzo(a)pyren-Jahren $[(\mu\text{gm}^3) \times \text{Jahre}]$ unter gleichen Voraussetzungen eingeschätzt werden.

Zur Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei anerkannter BK 1301 liegen seit Jahrzehnten Publikationen vor (Golka et al. 1994; Kierfeld und Schöps 1994), die in die Empfehlungen zur Begutachtung beruflich bedingter Harnblasenkarzinome eingegangen sind (Schönberger et al. 2016) und auch heute noch, wie auch auf dem Workshop präsentiert und diskutiert, Bestand haben (Schöps 2021; Schöps et al. 2013, 2016; siehe auch Tabelle 3). Dabei setzt sich die Minderung der Erwerbsfähigkeit aus der Basis-MdE für die seelische Belastung und Beeinträchtigung durch das Tumorleiden einerseits und den organischen Funktionsstörungen der Therapie- und Tumorfolgeerkrankungen andererseits zusammen. Die seelische Belastung ist im Allgemeinen nur in den ersten beiden Jahren nach der Tumordiagnose stärker beeinträchtigt und stabilisiert sich im weiteren Verlauf. Nach 5 Jahren Tumorfreiheit sind seelische Auswirkungen auf die Erwerbsfähigkeit durch die Tumorerkrankung erfahrungsgemäß nicht mehr zu erwarten und Betroffene sind wieder so leistungsfähig wie gleichaltrige, nicht an Krebs erkrankte Menschen. Beim Auftreten von Tumorrezidiven verlängert sich die Phase der seelischen Belastung durch die Tumorerkrankung entsprechend. Die Abnahme der Basis-MdE über die Zeit orientiert sich am durchschnittlichen Erkrankungsverlauf. Bei außergewöhnlich starken seelischen Belastungen durch die Tumorerkrankung sind diese in einem psychiatrischen Zusatzgutachten zu bewerten (Schöps et al. 2022). Die Basis-MdE für die seelische Belastung und Beeinträchtigung durch das Tumorleiden kann im Rahmen der arbeitsmedizinischen Begutachtung anhand des Tumorstadiums eingeschätzt werden. Da alle organischen Funktionsstörungen, die als Therapie- und Tumorfolgeerkrankungen eines beruflich bedingten Harnblasenkarzinoms auftreten können auch als selbstständige Krankheitsbilder unabhängig von der Berufskrankheit bestehen können, muss deren Kausalität fachurologisch abgeklärt werden (Schöps 2021).

Tabelle 3: Basis-MdE bei beruflich bedingtem Harnblasenkarzinom (nach Schöps et al. 2013)

Stadium	MdE in %		
	bis 2 Jahre*	2 bis 5 Jahre*	nach 5 Jahren*
pT _a N ₀ M ₀ , papilloma	20	–	–
pT _a pT ₁ N ₀ M ₀ , G low grade	50	20	–
pT _{is} pT _a pT ₁ N ₀ M ₀ , G high grade	60	30	–
pT ₂ N ₀ M ₀ , G low grade	60	40	–
pT ₂ N ₀ M ₀ , G high grade	70	50	–
pT ₃ N ₀ M ₀ , G low grade	70	50	20
pT ₃ N ₀ M ₀ , G high grade	80	60	30
pT ₄ N ₀ M ₀ , G high grade	100	CR* 80	CR* 60
all T all N M ₀ , G high grade		PR** 100	PR** 80
all T all N M ₁ , G high grade		Unverändert 100	Unverändert 100

*nach Erstdiagnose oder Rezidiv

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Seit Projektbeginn von Dritten zur Forschungsthematik veröffentlichte relevante Publikationen wurden ggfs. durch die systematische Literaturrecherche erfasst und im Projekt berücksichtigt (z. B. Nakano et al. 2021; Park et al. 2021).

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

Die im Anschluss an den Workshop zum Thema „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ gebildete „Arbeitsgruppe zur Ableitung der BK 1301-Matrix für kanzerogene aromatische Amine“ erarbeitete in mehreren Online-Meetings eine Konvention zur Kausalitätsbeurteilung bei Einwirkung krebserzeugender aromatischer Amine und Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit nach Nr. 1301 der BKV.

Diese Konsenspublikation stellt den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand dar und bildet damit den wesentlichen Ausgangspunkt für die Erarbeitung einer Begutachtungsempfehlung, die Einfluss auf die Begutachtung beruflich bedingter Harnblasentumoren durch Gutachterinnen und Gutachter, die Beurteilung durch Sozialgerichte und bei der Sachbearbeitung und den Rentenausschüssen der UV-Träger hat.

Die im Nachgang des Projekts zu erarbeitenden Begutachtungsempfehlungen sollen dann auch u. a. in den zertifizierten Weiterbildungskursen der DGAUM zur „Arbeitsmedizinischen Zusammenhangsbegutachtung“ vermittelt werden.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die von der „Arbeitsgruppe zur Ableitung einer BK 1301-Matrix für kanzerogene aromatische Amine“ erarbeitete Konvention zur Kausalitätsbeurteilung bei Einwirkung krebserzeugender aromatischer Amine und Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit nach Nr. 1301 der BKV wird als Konsens-Publikation „Das beruflich bedingte Harnblasenkarzinom – Die BK 1301-Matrix als Algorithmus und Entscheidungshilfe für eine Zusammenhangsbegutachtung“ im März 2022

zeitgleich in „Der medizinische Sachverständige“ (Heft 2/2022) und in der ASU (Heft 3/2022) publiziert.

Ausführungen zu den Auswirkungen des Harnblasenkarzinoms auf eine Erwerbsminderung sind in Form einer Publikation in der ASU im Frühjahr 2022 geplant. Weitere Ausführungen dazu werden im „Kursbuch der ärztlichen Begutachtung“ (Hrsg. Ludolph, Schürmann, Gaidzik), Kapitel VI-8.8.1 „GdB, GdS, MdE bei Tumoren des urologischen Fachgebietes“ (2022) sowie Kapitel VI-8.8.1.2.2 „Tumoren der harnableitenden Wege – MdE“ (in Vorbereitung) zu finden sein.

Literatur

- Bonser GM (1943) Epithelial tumours of the bladder in dogs induced by pure β -naphthylamine. *J Pathol Bacteriol* 55(1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1700550102>
- Bonser GM, Clayton DB, Jull JW (1951) An experimental inquiry into the cause of industrial bladder cancer. *Lancet* 2(6677): 286–288. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(51\)93281-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(51)93281-3)
- Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 86(2): 289–294. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(20000415\)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(20000415)86:2<289::aid-ijc21>3.0.co;2-m)
- Carreón T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM (2010) Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occup Environ Med* 67(5): 348–350. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.2009.051136>
- Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM (2014) Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. *Occup Environ Med* 71(3): 175–182. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101873>
- Conzelman GM, Moulton JE (1972) Dose-response relationships of the bladder tumorigen 2-naphthylamine: a study in beagle dogs. *J Natl Cancer Inst* 49(1): 193–205
- Conzelman GM, Moulton JE, Flanders LE, Springer K, Crout DW (1969) Induction of transitional cell carcinomas of the urinary bladder in monkeys fed 2-naphthylamine. *J Natl Cancer Inst* 42(5): 825–836
- Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ (2005) Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regul Toxicol Pharmacol* 41(3): 185–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.12.002>
- Deichmann W, Radomski J, Anderson W, Coplan M, Woods F (1958) The carcinogenic action of p-aminobiphenyl in the dog; final report. *Ind Med Surg* 27(1): 25–26
- Deichmann WB, Radomski J, Glass E, Anderson WA, Coplan M, Woods F (1965) Synergism among oral carcinogens 3. Simultaneous feeding of four bladder carcinogens to dogs. *Ind Med Surg* 34: 640–649
- Golka K (2021) Matrix als Algorithmus zur Abschätzung des beruflichen Harnblasenkarzinomerkrankungsrisikos bei V. a. BK 1301. Vortrag beim DGAUM-Online-Workshop „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ im Rahmen des FB 286 der DGUV. Erlangen; 2021. https://www.ipasum.med.fau.de/files/2021/03/5_workshop_bk1301_golka_matrices.pdf
- Golka K, Bolt H (2010) Leserbrief 1 zu Weiß et al. Berufskrankheit 1301 (Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2010; 45: 222-235). *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 45(12): 689–690
- Golka K, Schöps W, Kierfeld G, Bolt HM (1994) Urothelerkrankungen als Berufskrankheit. *Versicherungsmedizin* 46: 158–161

- Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, Carreón T, Ruder AM (2012) Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update. *J Occup Environ Hyg* 9(8): 478–490. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2012.693836>
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung. MAK Value Documentation in German language.
- Henschler D, Norpoth K, Thielmann HW, Weitowitz H-J (2012) Blasenkrebs durch aromatische Amine als Berufskrankheit: Zur Validität der neuen berufsgenossenschaftlichen Dosisgrenzwerte. *Zbl Arbeitsmed* 62(2): 64–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03346136>
- Hueper W, Wolfe H (1937) Experimental production of aniline tumors of the bladder in dogs - Scientific Proceedings of the Thirty-Seventh Annual Meeting of the American Association of Pathologists and Bacteriologists. *Am J Pathol* 13(4): 656–657
- Hueper W, Wiley F, Wolfe H (1938) Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Industr Hyg Toxicol* 20: 46–84
- IARC (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 83
- Kierfeld G, Schöps W (1994) MDE und „Heilungsbewährung“, insbesondere bei Krebserkrankungen, in der Begutachtung für die gesetzliche Unfallversicherung. *Med Sach* 90: 43–46
- Korinth G, Lüersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2008) Enhancement of percutaneous penetration of aniline and o-toluidine in vitro using skin barrier creams. *Toxicol In Vitro* 22(3): 812–818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.11.006>
- Lüersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2006) Penetration of beta-naphthylamine and o-toluidine through human skin in vitro. *Arch Toxicol* 80(10): 644–646. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0095-z>
- Markowitz SB (2005) Corrections to: Markowitz SB, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *J Occup Environ Med*. 2004;46:154-160. *J Occup Environ Med* 47(9): 875–877. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000169128.43064.8b>
- Markowitz SB, Levin K (2004) Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory. *J Occup Environ Med* 46(2): 154–160. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000111602.76443.15>
- Münch K (2012) Leserbrief zur Originalarbeit „Blasenkrebs durch aromatische Amine als Berufskrankheit: Zur Validität der neuen berufsgenossenschaftlichen Dosisgrenzwerte“ in *Zbl Arbeitsmed* 62 (2012) 64–75. *Zbl Arbeitsmed* 62(4): 231–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03346154>
- Park RM, Carreón T, Hanley KW (2021) Risk assessment for o-toluidine and bladder cancer incidence. *Am J Ind Med* 64(9): 758–770. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.23265>
- Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W (2000) Occupational risk factors for urothelial carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. MURC Study Group. Multicenter Urothelial and Renal Cancer. *Int J Epidemiol* 29(2): 238–247. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/29.2.238>
- Pliss GB (2004) [Experimental study of ortho-toluidine carcinogenicity]. *Vopr Onkol* 50(5): 567–571
- Pucknat D (2021) Expositionsermittlung durch die Berufsgenossenschaft bei angezeigter BK 1301. Vortrag beim DGAUM-Online-Workshop „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ im Rahmen des FB 286 der DGUV. Erlangen; 2021. https://www.ipasum.med.fau.de/files/2021/03/2_workshop_bk1301_pucknat_einwirkungsermittlung.pdf
- Purchase IF, Kalinowski AE, Ishmael J, Wilson J, Gore CW, Chart IS (1981) Lifetime carcinogenicity study of 1- and 2-naphthylamine in dogs. *Br J Cancer* 44(6): 892–901. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1981.289>
- Safe S, Hutzinger O, Crocker JF, Digout SC (1977) Identification of toxic impurities in commercial diphenylamine. *Bull Environ Contam Toxicol* 17(2): 204–207. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01685551>
- Schilling T (2021) Ergebnisse der Literaturrecherche zur Dosisabschätzung – Vorschlag einer Dosisableitung für o-Toluidin. Vortrag beim DGAUM-Online-Workshop „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ im Rahmen des FB 286 der DGUV. Erlangen; 2021. https://www.ipasum.med.fau.de/files/2021/03/3_workshop_bk1301_schilling_lit-rech.pdf

- Schilling T, Weistenhöfer W, Uter W, Drexler H (2021) Welche kumulative Dosis kanzerogener aromatischer Amine verdoppelt das Erkrankungsrisiko für Harnblasenkarzinome?
- Schönberger A, Mehrstens G, Valentin H (2016) Arbeitsunfall und Berufskrankheit: Rechtliche und medizinische Grundlagen für Gutachter, Sozialverwaltung, Berater und Gerichte. Erich Schmidt Verlag GmbH & Co, Berlin
- Schöps W (2010) Leserbrief 2 zu Weiß et al. Berufskrankheit 1301 (Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2010; 45: 222–235). Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 45(12): 690–691
- Schöps W (2021) MdE-Einschätzung bei beruflich bedingtem Harnblasenkarzinom. Vortrag beim DGAUM-Online-Workshop „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ im Rahmen des FB 286 der DGUV. Erlangen; 2021.
https://www.ipasum.med.fau.de/files/2021/03/6_workshop_bk1301_schoeps_mde.pdf
- Schöps W, Böthig R, Buntrock S, Drexler H, Forchert M, Habelt C, Jungmann OP, Kaufmann A, Proff U, Stahl L, Weistenhöfer W, Zellner M, Golka K (2022) GdB, GdS, MdE bei Tumoren des urologischen Fachgebietes. In: Ludolph E, Schürmann J, Gaidzik PW (Hrsg) Kursbuch der ärztlichen Begutachtung. ISBN 978-3-609-71025-9. Landsberg am Lech: ecomed-Storck GmbH (in Vorbereitung)
- Schöps W, Jungmann O, Zumbé J, Zellner M, Hengstler JG, Golka K (2013) Assessment criteria for compensation of occupational bladder cancer. Front Biosci (Elite Ed) 5: 653–661
- Schöps W, Jungmann O, Zellner M, Zumbé J, Golka K (2016) Erkrankt durch berufliche Exposition. URO News 20: 23–29
- Slupinski H (2013) Leserbrief zur Originalarbeit „Blasenkrebs durch aromatische Amine als Berufskrankheit: zur Validität der neuen berufsgenossenschaftlichen Dosisgrenzwerte“ in Zbl Arbeitsmed 62 (2012) 64–75. Zbl Arbeitsmed 63(1): 46–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03346184>
- Spitz S, Maguigan WH, Dobriner K (1950) The carcinogenic action of benzidine. Cancer 3(5): 789–804. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:5<789::aid-cnrc2820030505>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:5<789::aid-cnrc2820030505>3.0.co;2-u)
- Vieth S, Hanley K, Carreón-Valencia T, Ruder A (2009) Assessment of exposure to o-toluidine and other aromatic amines in a rubber chemical manufacturing plant. IWSB # 73.08. NIOSH, CDC, Rockville, Maryland. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/ot/pdf/Site-visit-report-2009.pdf>, abgerufen am 25 Aug 2021
- Walpole AL, Williams MH, Roberts DC (1954) Tumours of the urinary bladder in dogs after ingestion of 4-aminodiphenyl. Br J Ind Med 11(2): 105–109. DOI: <https://doi.org/10.1136/oem.11.2.105>
- Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W (1991) Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. J Natl Cancer Inst 83(7): 501–506. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/83.7.501>
- Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP (1996) Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess. J Natl Cancer Inst 88(15): 1046–1052. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/88.15.1046>
- Weiß T (2021) Dosis-Modell kanzerogener aromatischer Amine bei Verdacht auf eine BK 1301 – Erfahrungen aus der gutachterlichen Praxis. Vortrag beim DGAUM-Online-Workshop „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ im Rahmen des FB 286 der DGUV. Erlangen; 2021.
https://www.ipasum.med.fau.de/files/2021/03/4_workshop_bk1301_weiss_dosismodell.pdf
- Weiß T, Henry J, Brüning T (2010) Berufskrankheit 1301. Bewertung der beruflichen (Mit-)Verursachung von Harnblasenkrebskrankungen unter Berücksichtigung der quantitativen Abschätzung der Einwirkung der aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 45(5): 222–235
- Weistenhöfer W, Golka K, Bolm-Audorff U, Bolt HM, Brüning T, Hallier E, Pallapies D, Prager H-M, Schilling T, Schmitz-Spanke S, Uter W, Weiß T, Drexler H (2022) Das beruflich bedingte Harnblasenkarzinom. Die BK 1301-Matrix als Algorithmus und Entscheidungshilfe für eine Zusammenhangsbegutachtung. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 57(3): 179–191
- Wellner T, Lüersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2008) Percutaneous absorption of aromatic amines – a contribution for human health risk assessment. Food Chem Toxicol 46(6): 1960–1968. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.01.036>
- Woitowitz H-J (2013) Zum Leserbrief von Dr. Heino Slupinski, Hannover (30.10.2012). Zbl Arbeitsmed 63(1): 49–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03346185>

8. Anhang/Anhänge

- Erklärung für das Berichtswesen in Kooperationsprojekten
- PRISMA P-Checkliste