

Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit

„Kehlkopfkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “

[Bek. des BMAS vom 01.07.2016 – IVa4-45222-4113 -
GMBI. 26.08.2016, 653-659]

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2016 empfohlen, die Legaldefinition der Berufskrankheit Nr. 4113 der Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung um die vorgenannte Krankheit zu ergänzen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1. Gefahrenquellen

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) sind eine Gruppe von Substanzen mit drei bis sieben aromatischen Ringsystemen. Als Leitkomponente für die toxikologische Bewertung und die messtechnische Überwachung dient Benzo(a)pyren (BaP) (Bolm-Audorff 1998, DGUV 2013). Tabelle 1 sind Arbeitsplätze zu entnehmen, u.a. an denen in der Vergangenheit eine PAK-Einwirkung bestand.

2. Kenntnisse über die Wirkung

2.1 Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung

Für diese Berufskrankheit maßgebend ist die inhalative Aufnahme von PAK und deren Deponierung auf der Schleimhaut des Kehlkopfs. PAK werden durch Cytochrom-P-450 Monooxygenasen oxidiert und durch mikrosomale Epoxidhydrolasen hydrolysiert. Die entstehenden Dirole können nach Glucuronidierung mit dem Stuhlgang oder dem Urin ausgeschieden werden. Eine andere Metabolisierungsmöglichkeit ist die weitere Oxydierung durch Cytochrom-P-450 Monooxygenasen zu Dirolepoxiden. Bestimmte Dirolepoxide, z.B. 9,10-Epoxy-7,8-dihydroxy-benzo(a)pyren, können eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und gelten als ultimales Kanzerogen der PAK. Andererseits können die Dirolepoxide durch verschiedene Enzyme aus der Familie der Glutathion-S-Transferasen, insbesondere die Glutathion-S-Transferasen M1 (GSTM1), P1 (GSTP1) und T1 (GSTT1) mit Glutathion konjugiert und ausgeschieden werden. Die Giftung und Entgiftung von PAK ist somit von der interindividuell unterschiedlichen Enzymausstattung der exponierten Individuen abhängig. Eine wesentliche Bedeutung spielen hier insbesondere die verschiedenen Enzyme aus der Familie der Glutathion-S-Transferasen und Cytochrom-P-450 1A1 (IARC 2010). PAK werden hauptsächlich als

Tabelle 1: Branchen und Tätigkeiten mit PAK-Einwirkung (nach Bolm-Audorff 1998, Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung 1998 und Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2013)

Branche¹	Tätigkeiten mit PAK-Einwirkung
Abbruchbetriebe	Abbruch und Schneidbrennen von Metallteilen, die mit SKTP ² beschichtet sind.
Aluminiumindustrie	Verarbeitung von SKTP ² in der Elektrographit-Herstellung und in der Söderbergelektrolyse
Bauindustrie	Abdichten von Fundamenten mit SKTP ²
Bootsbauer	Abdichten mit SKTP ²
Böttchereibetriebe	Abdichten mit SKTP ²
Braunkohlenteer-Raffinerien	Destillation von Braunkohlenschwelteer
Braunkohlenschwelereien	Herstellung von Braunkohlenschwelteer
Brikettherstellung	Steinkohlenteerpech als Binder
Chemieindustrie	Herstellung von PAK-haltigen Beschichtungsstoffen
Dachpappenherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Dachdeckerbetriebe	Verlegung und Abriss von SKTP ² -haltigen Dachbahnen
Druckindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Druckfarben
Elektrographitindustrie	Verarbeitung von SKTP ² zur Elektrographitherstellung
Feuerfestindustrie	Herstellung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Fischnetzherstellung	Herstellung von Netzen, die mit SKPT ² imprägniert wurden.
Gaserzeugung	Steinkohlenteer- und Teeröl als Beiprodukt, Einwirkung von Kokereirohgasen
Gießereindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen, Pyrolyse von Kohlenstoffhaltigen Glanzbildnern
Gummiindustrie	Verarbeitung von Kokerölen; Überführung von Altreifen zu aromatischen Rohstoffen (Recycling)
Hafenbetriebe	Hafenumschlag von SKTP ²
Holzimprägnierung	Imprägnierung mit Steinkohlenteeröl
Hüttenindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen
Isolierbetriebe	Verarbeitung von SKTP ²
Korksteinherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Lackierereien	Verarbeitung SKTP ² -haltiger Beschichtungen ³
Metallindustrie	Verarbeitung von PAK-haltigen Kühlschmierstoffen
Mineralölraffinerien	Gewinnung von Kokerölen, Gewinnung von aromatischen Gemischen in Crackanlagen
Optische Industrie	Verarbeitung von Holzteer zum Einkitten von Linsenrohlingen
Parkett- und Holzpflasterverlegung	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Klebern
Räuchereien	Einwirkung von PAK-haltigem Räucherrauch
Schornsteinfeger	Umgang von PAK-haltigem Kaminruß
Schuhmacher	Verarbeitung von Schusterpech
Siliciumcarbidherstellung	Verarbeitung von SKTP ²
Steinkohlenkokereien	Einwirkung von Kokereirohgasen auf der Ofendecke und der Ofenseite
Steinkohlenteer-Raffinerien	Umgang mit Steinkohlenteer und SKTP ²
Straßenbau	Verarbeitung von SKTP ² als Bindemittel
Textilindustrie	Verwendung von PAK-haltigen Spindelölen

¹⁾ alphabetisch geordnet; ²⁾ Steinkohlenteerpech

³⁾ z.B. im Wasserbau bei der Beschichtung von Schleusentoren u. Kaianlagen sowie in der Werftindustrie

GSH-, Glucuronsäure- und Schwefelsäure-Konjugate im Stuhlgang, in der Gallenflüssigkeit sowie über den Harn ausgeschieden (IARC 2010).

Der Kehlkopf besteht anatomisch aus drei Teilen, dem supraglottischen (oberhalb der Stimmlippe), glottischen und infraglottischen (unterhalb der Stimmlippe) Teil. Der infraglottische Anteil ist mit respiratorischem Epithel bedeckt wie auch die Luftröhre (Trachea) und die Bronchien. Der supraglottische Teil ist hingegen mit nicht verhornendem Plattenepithel bedeckt wie auch der Rachen und die Mundhöhle. Untersuchungen zur Enzymausstattung des Larynx haben ergeben, dass diese beim Menschen weitgehend derjenigen der Lunge entspricht mit der Ausnahme einer fehlenden Expression von CYP1A2 (Sarikaya et al. 2006). Insbesondere werden die Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen 1A1, 1A2, 2A6, SB6, 2C, 2D6, 2E1, 3A3/4, 3A7 und 4B1 im Larynxgewebe exprimiert (Badawi et al. 1996, Sarikaya et al. 2006). Die Bildung genotoxischer und kanzerogener Diolepoxide aus PAK wird durch die Cytochrom P450-abhängigen Monooxygenasen katalysiert, während Epoxidhydrolasen eine überwiegend entgiftende Wirkung haben (DFG 2008). Eine Bildung DNA-reaktiver und somit potentiell krebserzeugender Stoffwechselprodukte aus PAK kann jedoch auch ohne enzymatische Katalyse erfolgen. So können PAK-Radikal-Kationen in einer Ein-Elektron-Oxidation direkt aus den PAK gebildet werden und in vivo zur Bildung von PAK-Purin-Addukten in der DNA führen (DFG 2008).

2.2 Experimentelle Evidenz

BaP und andere PAK können nach metabolischer Aktivierung eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und wirken mutagen im Ames-Test. In Zellkulturen wurde nach Applikation von BaP und anderen PAK Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen und Punktmutationen nachgewiesen (IARC 2010).

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) stufte BaP und zehn andere PAK in die Gruppe 2 der Stoffe ein, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind, weil durch hinreichende Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen oder Hinweisen aus Tierversuchen und epidemiologischen Untersuchungen davon auszugehen ist, dass sie einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten.

Ferner hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft Pyrolyseprodukte aus organischem Material wie Braunkohlenteer, Steinkohlenteer, Steinkohlenteerpech und Steinkohlenteeröl,

die regelmäßig einen hohen PAK-Gehalt aufweisen, in die Kategorie 1 der Stoffe eingestuft, die beim Menschen Krebs erzeugen.

Die internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO kam zu dem Ergebnis, dass ausreichende Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung von BaP und 12 anderen PAK in tierexperimentellen Studien bestehe. BaP sei in allen untersuchten Tierspezies krebserzeugend und zwar unabhängig von der Applikation (oral, dermal, inhalativ oder durch intratracheale, intrabronchiale, subkutane, peritoneale oder intravenöse Applikation). BaP habe sowohl lokale als auch systemische krebserzeugende Wirkungen. BaP wirke nach inhalativer und intratrachealer Aufnahme beim Hamster dosisabhängig krebserzeugend u.a. im Bereich des Kehlkopfs (IARC 2010).

2.3 Epidemiologische Studien

2.3.1 Systematische Reviews

Paget-Bailly et al. (2012) veröffentlichten einen systematischen Review über 29 epidemiologische Studien und beschrieben ein signifikant um den Faktor 1,29 (95 % KI 1,10 - 1,52) erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko bei PAK-exponierten Beschäftigten. In Tabelle 2 ist das Kehlkopfkrebsrisiko in verschiedenen Branchen mit PAK-Einwirkung dargestellt. Bei Beschäftigten in der Aluminiumherstellung, der Gießereindustrie sowie sonstigen Branchen mit PAK-Einwirkung (Kokereien, Schornsteinfegerbetrieb sowie der Ruß- und Gummiherstellung) fand sich ein signifikant erhöhtes Kehlkopfkrebsrisiko mit einem relativen Risiko in der Metaanalyse zwischen 1,22 - 2,42.

Tabelle 2: Kehlkopfkrebs in verschiedenen Branchen (nach Paget-Bailly et al. 2012)

Branche	Anzahl Studien	RR Meta ¹	95 % KI ²
Aluminiumherstellung	5	1,22	1,00 - 1,49
Elektrographitherstellung	3	1,33	0,52 - 3,38
Branchen mit Exposition gegenüber Steinkohlenteer und verwandten Produkten ³	5	1,51	0,84 - 2,73
Gießereien	4	1,41	1,05 - 1,90
Andere Branchen mit PAK-Einwirkung ⁴	5	2,42	1,29 - 4,52

¹⁾ Relatives Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse

²⁾ 95% - Konfidenzintervall

³⁾ Steinkohlenteerraffinerien, Bitumenverarbeitung im Hoch- und Tiefbau, Dachdecker, Imprägnierung von Holz mit Steinkohlenteeröl

⁴⁾ Kokereien, Herstellung von technischem Ruß, Gummiherstellung, Schornsteinfegerbetriebe

Wagner et al. (2015) kamen in einem systematischen Review von 89 epidemiologischen Studien zu dem Ergebnis, dass das relative Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms bei PAK-exponierten Beschäftigten bei 1,45 (95 % KI 1,30 - 1,62) lag. Tabelle 3 zeigt das Kehlkopfkrebsrisiko nach der Metaanalyse in verschiedenen Branchen mit PAK-Exposition. Das relative Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse schwankt zwischen 1,24 - 2,41. Im Bereich der Aluminiumherstellung, der Verarbeitung von Kühlschmierstoffen in der Metallindustrie, in Gießereien, in der Elektrographitherstellung, bei Schornsteinfegern, in der Druckindustrie, in der Gummiindustrie sowie in Kokereien fand sich ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse.

Tabelle 3: Kehlkopfkrebsrisiko in verschiedenen Branchen (nach Wagner et al. 2015)

Branche	Anzahl Studien	RR Meta ¹	95 % KI ²
Asphaltverarbeitung im Straßenbau	12	1,30	0,95 - 1,78
Aluminiumherstellung	10	1,32	1,04 - 1,67
Verarbeitung von Kühlschmierstoffen in der Metallindustrie	12	1,55	1,10 - 2,20
Gießereien	19	1,27	1,17- 1,39
Elektrographitherstellung	3	1,33	0,52 - 3,38
Schornsteinfeger	6	1,47	1,08 - 1,99
Druckindustrie	8	1,24	1,10 - 1,39
Gummiindustrie	8	2,41	1,54 - 3,79
Kokereien	2	2,21	1,60 - 3,04

¹ Relatives Risiko für Kehlkopfkrebs nach der Metaanalyse

² 95 % - Konfidenzintervall

2.3.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Nach dem systematischen Review von Wagner et al. (2015) finden sich in folgenden Studien Hinweise für die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen BaP-Einwirkung und dem Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkarzinoms:

Tolbert et al. (1992) fanden in einer Kohorte von 33.619 Beschäftigten in der amerikanischen Automobilindustrie bei weißen Fabrikarbeitern mit einer Exposition durch mineralöhlhaltige Kühlschmierstoffe (straight fluids) eine signifikant um den Faktor 1,98 (95 % KI 1,26 - 2,98) erhöhte standardisierte Mortalitätsratio (SMR) durch Kehlkopfkarzinom, basierend auf 23 Todesfällen.

Mineralöhlhaltige Kühlschmierstoffe waren früher PAK-haltig, insbesondere wenn der PAK-Anteil der Mineralöle unzureichend entfernt wurde. Dies war der Fall, wenn die Reinigung lediglich mit Säuren und Lösungsmitteln durchgeführt wurde (IARC 1984). Die internationale Agentur für Krebsforschung der WHO (IARC) hat Mineralöle, die in der textil- und metallverarbeitenden Industrie eingesetzt wurden, wegen der krebserzeugenden Wirkung auf die Haut als gesichert beim Menschen krebserzeugend wirkenden Stoff eingestuft (IARC 1984). 2012 wurde diese Einstufung auf Mineralöle beschränkt, die unbehandelt sind oder in denen die PAK-Verunreinigung nur unzureichend entfernt wurde (Untreated and mildly-treated oils, IARC 2012 b).

Für lösliche Kühlschmierstoffe (soluble fluids) lag die SMR bei 1,41 (95 % KI 0,95 - 2,01, n=30) und für synthetische Kühlschmierstoffe (synthetic fluids) bei 1,57 (95 % KI 0,68 - 3,09, n=8). Zum Kehlkopfkrebsrisiko von schwarzen Arbeitern in dieser Kohorte konnten die Autoren wegen der geringen Fallzahl keine zuverlässigen Aussagen machen. Die Studie leidet unter einer fehlenden Adjustierung für den Tabak- und Alkoholkonsum. Folgende Überlegungen sprechen dagegen, dass der Tabak- und Alkoholkonsum dieser Kohorte wesentlich von der Vergleichsgruppe der übrigen Bevölkerung abweicht:

1. In dieser Kohorte fand sich bei weißen Arbeitern eine signifikant um den Faktor 0,88 (95 % KI 0,78 - 0,98) erniedrigte Mortalität durch gutartige Erkrankungen der Atemwege, darunter Asthma und chronische Bronchitis (Eisen et al. 1992).
2. Bei weißen Beschäftigten dieser Kohorte war die Mortalität durch Leberzirrhose nicht wesentlich erhöht (SMR 1,19, 95 % KI 0,97 - 1,45).

In der Gesamtkohorte fanden sich Hinweise für eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Dauer der Exposition mit mineralöhlhaltigen Kühlschmierstoffen (straight oil) und der Kehlkopfkrebsmortalität mit einer nicht signifikant um den Faktor 2,02 (95 % KI 0,86 - 4,75) erhöhten Kehlkopfkrebsmortalität in der höchsten Expositionsklasse von mindestens 7,5 Jahren. In einem Update kamen Eisen et al. (2001) zu dem Ergebnis, dass Beschäftigte mit einer kumulativen Exposition mit mineralöhlhaltigen Kühlschmierstoffen (straight metal fluids) von $>3 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ein Kehlkopfkrebsrisiko mit einem relativen Risiko von 1,85 (95 % KI 0,86 - 3,98) aufwiesen. Es fanden sich Hinweise für eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Die von Gustavsson et al. (1998) durchgeführte Fall-Kontroll-Studie basiert auf allen Männern zwischen 40 und 79 Jahren zweier schwedischer Regionen. Innerhalb dieser Population wurden zwischen 1988 und 1990 alle inzidenten Fälle an Kehlkopfkarzinomen

dokumentiert (n=157). Die Kontrollpersonen wurden als Zufallsstichprobe ebenfalls aus der genannten Population gezogen. An der Befragung zur Berufsanamnese und zu weiteren Lifestyle-Faktoren nahmen 90 % der Fälle und 85 % der Kontrollpersonen teil. Durch Experten erfolgte eine anschließende Einschätzung der Exposition gegenüber 17 Stoffgruppen, darunter auch PAK. Für Personen, die einer geringen PAK-Exposition ausgesetzt waren, betrug das relative Risiko 0,77 (95 % KI 0,46 - 1,28), während bei einer hohen PAK-Belastung das relative Risiko grenzwertig signifikant auf 1,47 (95 % KI 0,96 - 2,24) anstieg.

Die Fall-Kontroll-Studie von Becher et al. (2005) untersuchte 257 Personen mit Kehlkopfkarcinom und 769 Kontrollpersonen in Deutschland (Studienregion: Rhein-Neckar-Odenwald). Dabei wurden inzidente Fälle mit histologisch gesichertem Kehlkopfkrebs rekrutiert (Responserate von 89,2 %). Die Kontrollpersonen wurden aus dem Einwohnermelderegister der Studienregion gezogen und 1:3 nach Geschlecht und Alter gematcht (Responserate 62,4 %). Die Probanden wurden mittels eines standardisierten Fragebogens zu Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Ernährung und familiären Vorbelastungen befragt. Die Einschätzung zur beruflichen Exposition mit PAK erfolgte einerseits durch eine detaillierte Berufsanamnese mit Einbezug aller Tätigkeiten, die länger als sechs Monate ausgeübt wurden. Basierend auf Checklisten von bestimmten Berufsgruppen oder Industriezweigen, bei denen eine PAK-Exposition bekannt oder vermutet wurde, wurden zusätzlich ergänzende Fragebögen verwendet, um die Lebenszeit-Exposition in Stunden abschätzen zu können. Weiterhin erfolgte die Einschätzung zur beruflichen Exposition mit PAK über direkte Fragen zur Benutzung von PAK-haltigen Substanzen. Sofern die PAK-Exposition mit berufsspezifischen Zusatzfragebögen ermittelt wurde, fand sich bei jemals PAK-Exponierten eine signifikant um den Faktor 2,3 erhöhte Odds Ratio (OR) [95 % KI 1,05 - 5,2], die u. a. für den Zigaretten- und Alkoholkonsum adjustiert war. Sofern die PAK-Exposition mit einer Substanzliste erfasst wurde, war die OR nicht signifikant erhöht (OR 1,6, 95 % KI 0,85 - 3,1). Beschäftigte, die nach beiden Erfassungsmethoden PAK-exponiert waren, wiesen eine stark erhöhte OR von 5,2 (95 % KI 1,6 - 17,1) auf. Zwischen der kumulativen Expositionsdauer und der OR fand sich ein signifikanter linearer Trend ($p < 0,01$). Sofern die mit Zusatzfragebögen ermittelte PAK-Expositionsdauer klassifiziert wurde, bestand folgende Beziehung: 0 Stunden: OR = 1,0 (Referenzkategorie); > 0 - 1.300 Stunden: OR = 1,06 (95 % KI 0,28 - 4,0) und > 1.300 Stunden: OR = 3,8 (95 % KI 1,3 - 11,1). Die Berufsgruppe mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung eines Kehlkopfkarcinoms waren Straßenbauarbeiter (OR = 5,5, 95 % KI 1,3 - 22,4).

Gibbs et al. (2014) beschrieben in einer Kohorte von ca. 17.000 Beschäftigten in der Aluminiumherstellung in Kanada eine signifikant um den Faktor 1,35 erhöhte Kehlkopfkrebsinzidenz. Tabelle 4 zeigt den Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Kehlkopfkrebsinzidenz in dieser Kohorte.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Kehlkopfkrebsinzidenz in der kanadischen Aluminiumindustrie (nach Gibbs et al. 2014)

Kehlkopfkrebs	Kumulative BaP-Dosis [(Mikrogramm BaP/m ³) x Jahre]					
	0	> 0 - 20	> 20 - 40	> 40 - 80	> 80 - 160	> 160
Beobachtet	6	34	5	6	12	12
SIR	0,94	1,23	1,15	1,28	2,05*	1,82

SIR = Standardisierte Inzidenzratio, * p < 0,05

Es deutet sich ein positiver Trend zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Kehlkopfkrebsinzidenz an ($p = 0,084$). In der Subgruppe der Beschäftigten mit einer kumulativen BaP-Dosis von >80-160 [($\mu\text{g BaP/m}^3$) x Jahre] fand sich eine signifikant um den Faktor 2,05 erhöhte Kehlkopfkrebsinzidenz. Bei Beschäftigten mit einer BaP-Dosis von >160 [($\mu\text{g BaP/m}^3$) x Jahre] war das Kehlkopfkrebsrisiko nicht signifikant um den Faktor 1,82 erhöht. Die Daten in Tabelle 2 sind nicht für den Zigaretten- und Alkoholkonsum adjustiert. Allerdings sprechen folgende Überlegungen dagegen, dass die Kohorte von Gibbs et al. (2014) einen Zigaretten- und Alkoholkonsum aufweist, der wesentlich von der Wohnbevölkerung abweicht:

- a) In dieser Kohorte fand sich nach Adjustierung für die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten keine wesentliche Änderung der Mortalität für Harnblasenkrebs im Vergleich zu den unadjustierten Daten (Gibbs et al. 2007), obwohl der Zusammenhang zwischen Aktivrauchen von Zigaretten und Harnblasenkrebs gesichert ist (IARC 2012a).
- b) Die Teile der Kohorte von Gibbs et al. (2014), die keine berufliche PAK-Einwirkung aufwiesen, zeigten im Vergleich zur Wohnbevölkerung eine signifikant erniedrigte Lungenkrebsinzidenz (SIR = 0,62).
- c) Gegen ein wesentliches Confounding durch den Alkoholkonsum spricht, dass die Kohorte eine signifikant erniedrigte Mortalität durch Leberzirrhose (SMR 0,67, 95 % KI 0,49 - 0,88) aufweist (Gibbs et al. 2014).

3. Krankheitsbild und Diagnose

Die Erkrankung beginnt mit Heiserkeit, Schluckbeschwerden und Fremdkörpergefühl. Später treten Luftnot bzw. Schwellungen der Halslymphknoten hinzu. Die Diagnosesicherung erfolgt mittels Kehlkopfspiegelung und bioptischer Verfahren zur histologischen Differenzierung. Das Kehlkopfkarcinom durch PAK weist klinisch und diagnostisch keine verwertbaren Unterscheidungsmerkmale gegenüber Kehlkopfkarcinomen anderer Ätiologie auf.

4. Besondere Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des § 9 Absatz 1 SGB VII werden Beschäftigte mit einer Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 BaP-Jahren [$(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}$] angesehen. Für diese Dosis, die identisch mit der bisherigen Berufskrankheit-Nr. 4113 ist, sprechen folgende Überlegungen:

1. In der Studie von Gibbs et al. (2014) wiesen Beschäftigte mit einer kumulativen BaP-Dosis in Höhe von $>80 - 160 [(\mu\text{g BaP}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ eine signifikant um den Faktor 2,05 erhöhte Kehlkopfkrebsinzidenz auf.
2. Es ist biologisch plausibel, für die Lokalisation Kehlkopf eine vergleichbare Dosis anzunehmen wie in der benachbarten Lokalisation Lunge. Es liegen keine Erkenntnisse vor, denen zufolge die PAK-haltige Staubfraktion, die sich im Bereich des Kehlkopfs niederschlägt, einen anderen PAK-Gehalt aufweisen würde als der Bronchial- und Alveolarstaub.

5. Berufskrankheitenanzeige

Bei der Erfüllung folgender Kriterien ist eine Berufskrankheitenanzeige zu erstatten:

1. Berufliche Einwirkung mit BaP (siehe Kapitel 1).
2. Histologische Sicherung eines Kehlkopfkarcinoms.

6. Literatur

Badawi AF, Stern SJ, Lang NP, Kadlubar FF (1996): Cytochrome P-450 and acetyltransferase expression as biomarkers of carcinogen-DNA adduct levels and human cancer susceptibility. *Progress in Clinical Biological Research* 395: 109140

Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A (2005) Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *International Journal of Cancer* 116: 451-457

Bolm-Audorff U (1998) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, In: Konietzko J Dupius H (Herausgeber): *Handbuch der Arbeitsmedizin*, Landsberg, Ecomed-Verlag, Loseblattsammlung, 1-31

Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (1998): Bekanntmachung einer Empfehlung des ärztlichen Sachverständigenbeirats, Sektion Berufskrankheiten: „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo(a)pyren-Jahren [$(\mu\text{g}/\text{m}^3)\times\text{Jahre}$]“, Bekanntmachung des BMA vom 05.02.1998, *Bundesarbeitsblatt* Nr. 4, 54-61.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2008) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (max. Arbeitsplatzkonzentration), *Loseblattsammlung*, 45. Lieferung, Seite 1-209

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (2013): BaP-Jahre, BK-Report 2/2013

Eisen EA (1992) Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry I: A standardized mortality ratio analysis. *American Journal of Industrial Medicine* 22: 809-824

Eisen EA (2001) Exposure-response models based on extended follow-up of a cohort mortality study in the automobile industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 27: 240-249

Gibbs GW, Armstrong B, Sevigny M (2007) Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 49: 1105-1123

Gibbs GW, Labrèche F, Busque MA, Duguay P (2014) Mortality and Cancer Incidence in Aluminum Smelter Workers, A 5-Year Update. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 56: 739-764

Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE (1998) Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occupational and Environmental Medicine* 55: 393-400

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1984) Polynuclear aromatic hydrocarbons, Part 2, Carbon blacks, mineral oils (lubricant base oils and derived products) and some nitroarenes. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Volume 33

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2010) Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 92

International Agency on Research on Cancer (IARC) (2012a): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions, Volume 100E

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2012b) Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100 F

Paget-Bailly S, Cyr D, Luce D (2012) Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 54: 71-84.

Sarikaya D, Bilgen C, Kamataki T, Topcu Z (2006): Comparative cytochrome P450 -1A1, -2A6, -2B6, -2C, -2D6, -2E1, -3A5 and -4B1 expressions in human larynx tissue analysed at mRNA level. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 27: 353359

Tolbert PE, Eisen EA, Pothier LJ, Monson RR, Hallock MF, Smith, TJ (1992) Mortality studies of machining-fluid exposure in the automobile industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 18: 351-360

Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, Fishta A, Schlattmann P, Schmitt J, Seidler A (2015) Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine* 72: 226-233