

Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit

„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 [$(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}$]“

[Bek. des BMAS vom 01.07.2016 – IVa4-45222-Harnblasenkrebs durch PAK -
GMBI. 26.08.2016, 659-665]

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2016 empfohlen, in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1. Vorkommen und 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, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 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

PAK werden inhalativ und über die Haut aufgenommen. Als Maß für die innere Einwirkung kann im Rahmen des Biomonitorings die Konzentration von 1-Hydroxypyren im Harn bestimmt werden (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2008 und 2015).

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 Dirolepoxyde, z.B. 9,10-Epoxy-7,8-dihydroxy-7,8-dihydro-benzo(a)pyren, können eine kovalente Bindung mit der DNA eingehen und gelten als ultimates Kanzerogen der PAK. Andererseits können die Dirolepoxyde 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 GSH-, Glucuronsäure- und Schwefelsäure-Konjugate im Stuhlgang, in der Gallenflüssigkeit sowie über den Harn ausgeschieden (IARC 2010). Bei Kokerei- und Straßenbauarbeitern konnte jedoch auch unkonjugiertes BaP und andere PAK im Urin nachgewiesen werden (Haugen et al. 1986, Campo et al. 2006, 2009 2010, 2011 und 2014, Rossella et al. 2009, Sobus et al. 2009 und Fustinoni et al. 2010).

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
Gießereiindustrie	Verarbeitung von SKTP ² -haltigen Feuerfeststeinen sowie Stopf- und Spritzmassen, Pyrolyse von Kohlenstoff-haltigen 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,

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

In Tabelle 2 ist die PAK-Konzentration im Harn bei polnischen Kokereiarbeitern und Kontrollen dargestellt. Kokereiarbeiter wiesen eine signifikant höhere Konzentration der PAK Phenanthren, Fluoranthren, Chrysen, Benz(a)anthracen und Anthracen auf. Dagegen war die BaP-Konzentration bei Kokereiarbeitern im Vergleich zu Kontrollen ebenfalls erhöht, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die von Campo et al. (2014) untersuchten Kokereiarbeiter alle Nichtraucher waren. Dies wurde anhand der Cotinin-Konzentration im Harn kontrolliert. Dagegen waren 3 der 49 Kontrollprobanden Raucher. Daher ist davon auszugehen, dass die in die Tabelle 1 dargestellten Unterschiede der PAK-Konzentration im Harn zwischen Kokereiarbeitern und Kontrollprobanden noch deutlicher ausgefallen wären, wenn die 3 rauchenden Kontrollprobanden ausgeschlossen worden wären.

Tabelle 2: PAK-Konzentration im Harn bei polnischen Kokereiarbeitern und Kontrollen (nach Campo et al. 2014)

PAK	PAK-Konzentration im Harn (ng/l)			
	Kokereiarbeiter ¹		Kontrollen ²	
	Median	5. - 95. Perzentile	Median	5. - 95. Perzentile
Phenanthren	219,7 ³	5,8 - 858,8	20,6	7,5 - 99,5
Fluoranthren	48,0 ³	<2,2 - 157,8	3,0	<2,2 - 10,0
Chrysen	14,9 ³	<0,6 - 55,1	0,7	<0,6 - 2,5
Benz(a)anthracen	13,4 ³	<1,5 - 56,2	2,3	<1,5 - 5,9
Anthracen	13,0 ³	<0,8 - 69,4	1,3	<0,8 - 3,7
Benzo(a)pyren	0,7	<0,5 - 17,2	<0,5	<0,5 - 1,1

¹ 49 Nichtraucher, ² 3 Raucher und 46 Nichtraucher, ³ p <0,05

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 Benzo[a]pyren und anderen PAK Schwesterchromatidaustausch, Chromosomenaberrationen und Punktmutationen nachgewiesen (IARC 2010).

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) kam zu dem Ergebnis, dass BaP und zehn andere PAK in die Gruppe 2 der Stoffe eingestuft wurden, 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. U.a. wurde darauf hingewiesen, dass nach Implantation des PAK 1,2-Dibenzanthrazen in die Harnblase von Mäusen signifikant mehr Harnblasenkarzinome beobachtet wurden als bei Kontrolltieren (Clayson et al. 1968).

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 (IARC 2010).

2.3 Epidemiologische Studien

2.3.1 Systematische Reviews

Bosetti et al. (2007) kamen in einem systematischen Review über die bis zum Jahr 2005 veröffentlichten Kohortenstudien in Branchen mit PAK-Einwirkung zu dem Ergebnis, dass das Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkrebses weniger konsistent erhöht sei als das Risiko für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms. Das Risiko für Harnblasenkrebs sei mit Ausnahme der Beschäftigten in der Herstellung von Generatorgas in den meisten Branchen nur mäßiggradig erhöht. Eine Verzerrung könne nicht ausgeschlossen werden, weil die Rauchgewohnheiten in den meisten Kohorten unbekannt seien. Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Metaanalyse. In allen PAK-exponierten Kohorten mit Ausnahme der Verarbeitung von Bitumen zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms in der Metaanalyse, das zwischen 1,19 und 2,39 schwankt und in der Herstellung von Aluminium und Generatorgas sowie in Eisen- und Stahlgießereien signifikant erhöht ist.

Tabelle 3: Harnblasenkrebsrisiko in Kohorten mit PAK-Einwirkung nach Bosetti et al. (2007)

Branche	Anzahl Kohorten	Anzahl Fälle	Relatives Risiko	95 % - Konfidenzintervall
Aluminiumherstellung	8	196	1,29	1,12 - 1,49
Generatorgasherstellung	2	12	2,39	1,36 - 4,21
Kokereien	10	k.A. ¹	k.A. ¹	k.A. ¹
Eisen- und Stahlgießereien	7	99	1,29	1,06 - 1,57
Steinkohlenteerraffinierung	3	5	1,82	0,76 - 4,37
Dachdecker	2	16	1,57	0,96 - 2,56
Elektrographitherstellung	4	16	1,35	0,83 - 2,20
Bitumenverarbeitung im Straßenbau	2	109	1,02	0,85 - 1,23

¹Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

In einem weiteren systematischen Review dieser Arbeitsgruppe wurden die bis zum Jahr 2014 veröffentlichten Kohortenstudien in Branchen mit PAK-Einwirkung beurteilt (Rota et al. 2014). Das Ergebnis der Metaanalyse ist Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 4: Harnblasenkrebsrisiko in PAK-exponierten Kohorten nach dem systematischen Review von Rota et al. (2014)

Branche	Anzahl Kohorten	Anzahl Fälle	Relatives Risiko	95 % - Konfidenzintervall
Aluminiumherstellung	10	279	1,28	0,98 - 1,68
Eisen- und Stahlgießereien	9	151	1,38	1,00 - 1,91
Bitumenverarbeitung im Straßenbau	2	109	1,03	0,82 - 1,30
Rußherstellung	3	15	1,10	0,61 - 2,00

Insgesamt bestätigte sich das leichtgradig erhöhte Harnblasenkrebsrisiko von Beschäftigten im Bereich der Aluminiumherstellung sowie in Eisen- und Stahlgießereien. Dagegen fand sich kein wesentlich erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko im Bereich der Bitumenverarbeitung im Straßenbau sowie in der Rußherstellung. Insgesamt vertreten die Autoren die Auffassung, dass ihr systematisches Review die Einstufung der IARC (2012) bestätigt, dass in der Aluminiumherstellung ein erhöhtes Krebsrisiko für Lungen- und Harnblasenkrebs bestehe. Ferner vertraten die Autoren die Auffassung, dass das erhöhte Harnblasenkrebsrisiko in Eisen- und Stahlgießereien nicht auf PAK allein zurückgeführt werden könne, weil in dieser Branche eine Mischexposition mit verschiedenen krebserzeugenden Stoffen, darunter verschiedenen Schwermetallen, Quarzstaub und Asbest vorkomme. In Bezug auf die Bitumen-Verarbeitung im Straßenbau sowie die Herstellung von Ruß seien die Daten in Bezug auf ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko unzureichend.

In der Studie wird keine systematische Betrachtung der Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der beruflichen PAK-Einwirkung und dem Harnblasenkrebsrisiko durchgeführt.

Die IARC hat den Zusammenhang zwischen Einwirkungen in der Aluminiumherstellung und der Verursachung von Erkrankungen an Harnblasenkarzinom als ursächlich eingestuft (IARC 2012).

2.3.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung

2.3.2.1 Fall-Kontroll-Studien

Kogevinas et al. (2003) legten die Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung von 11 Fall-Kontroll-Studien in sechs europäischen Ländern, darunter fünf Studien aus Deutschland, vor, die 3.346 Fälle und 6.840 Kontrollen umfasste. Mit einer finnischen Berufs-Expositions-Matrix wurde der Zusammenhang zwischen einer beruflichen PAK-Einwirkung und dem Harnblasenkrebsrisiko untersucht. Bei Beschäftigten mit einer hohen PAK-Einwirkung fand sich ein signifikant um den Faktor 1,27 (95%-Konfidenzintervall 1,04 - 1,54) erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko.

Pesch et al. (2013) berichteten über die Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie bei 879 Fällen mit Harnblasenkrebs und 966 Kontrollen ohne Harnblasenkrebs, die in eine multizentrische Kohortenstudie bei 521.000 Probanden der EPIC-Kohorte eingebettet wurde. Bei Fällen und Kontrollen wurde eine lebenslange Arbeitsanamnese für den ausgeübten Beruf durchgeführt und von drei Experten anhand einer Berufs-Expositions-Matrix die Wahrscheinlichkeit und Höhe der beruflichen PAK-Einwirkung eingeschätzt. Ferner lagen von den Fällen und Kontrollen Informationen über die Rauchgewohnheiten vor, für die adjustiert wurde. Bei Beschäftigten mit einer niedrigen PAK-Exposition lag das relative Risiko für Harnblasenkrebs bei 1,24 (95%-Konfidenzintervall 0,94 - 1,63) und bei mittelgradiger Exposition bei 1,09 (95%-Konfidenzintervall 0,77 - 1,54). Bei Beschäftigten mit einer hohen PAK-Einwirkung nach der Experteneinstufung fand sich ein signifikant um den Faktor 1,50 (95%-Konfidenzintervall 1,09 - 2,05) erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko, das für Geschlecht, Alter, Region und Rauchgewohnheiten adjustiert wurde. Bei Beschäftigten mit einer hohen Einwirkung durch aromatische Amine lag das relative Risiko bei 1,37 (95%-Konfidenzintervall 1,02 - 1,84).

2.3.2.2 Kohortenstudien

In vier Kohortenstudien wurde unabhängig voneinander der Zusammenhang zwischen der kumulativen PAK-Dosis und dem Harnblasenkrebsrisiko untersucht.

Romundstad et al. (2000) legten die Ergebnisse einer Kohortenstudie bei 11.103 Beschäftigten in sechs Aluminium-herstellenden Betrieben in Norwegen vor. In den Betrieben wurde sowohl nach dem Söderberg-Verfahren produziert, bei dem große Mengen von PAK freigesetzt werden, als auch mit Graphitelektroden mit geringerer PAK-Freisetzung gearbeitet. In Abhängigkeit von der Gesamtdosis partikulärer PAK fand sich eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung in Bezug auf das relative Harnblasenkrebsrisiko, das in der höchsten Dosisklasse grenzwertig signifikant um den Faktor 1,6 erhöht war. Bei einem mindestens 30-jährigen Zeitraum vor der Tumordiagnose, innerhalb dessen die PAK-Dosis unberücksichtigt blieb, war das Harnblasenkrebsrisiko signifikant um den Faktor 2,0 erhöht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen der kumulativen PAK-Dosis und dem Harnblasenkrebsrisiko in der norwegischen Aluminiumindustrie (nach Romundstad et al. (2000))

Gesamtdosis partikulärer PAK [(Mikrogramm /m ³) x Jahre]	Anzahl der Fälle	Relatives Risiko ¹
Lag time ² 0 Jahre		
0 [(µg /m ³) x Jahre]	38	1,0
0,1 - 499 [(µg /m ³) x Jahre]	22	1,3 (0,7 - 2,1)
500 - 1.999 [(µg /m ³) x Jahre]	29	1,3 (0,8 - 2,1)
>2.000 [(µg /m ³) x Jahre]	41	1,6 (1,0 - 2,4)
Trend-Test: p = 0,08		
Lag time ² 20 Jahre		
0 [(µg /m ³) x Jahre]	52	1,0
0,1 - 499 [(µg /m ³) x Jahre]	20	1,3 (0,8 - 2,1)
500 - 1.999 [(µg /m ³) x Jahre]	27	1,3 (0,8 - 1,9)
>2.000 [(µg /m ³) x Jahre]	31	1,8 (1,1 - 2,8)
Trend-Test: p = 0,04		
Lag time ² 30 Jahre		
0 [(µg /m ³) x Jahre]	75	1,0
0,1 - 499 [(µg /m ³) x Jahre]	15	1,0 (0,7 - 1,9)
500 - 1.999 [(µg /m ³) x Jahre]	22	1,3 (0,8 - 2,0)
>2.000 [(µg /m ³) x Jahre]	18	2,0 (1,1 - 3,4)
Trend-Test: p = 0,003		

¹ In Klammern: 95%-Konfidenzintervall

² Zeitraum vor der Tumordiagnose, innerhalb dessen die PAK-Dosis unberücksichtigt blieb

Spinelli et al. (2006) beschrieben die Harnblasenkrebs-Inzidenz bei 6.400 Beschäftigten eines Aluminium-herstellenden Betriebes in Kanada, in dem das Söderberg-Verfahren angewendet wurde. Zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Harnblasenkrebs-Inzidenz fand sich nach

Adjustierung für Rauchen eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einer signifikant um den Faktor 2,12 erhöhten Harnblasenkrebs-Inzidenz in der höchsten Dosisklasse mit mehr als 80 BaP-Jahren ($p < 0,001$, siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis bei Beschäftigten in der kanadischen Aluminium-Herstellung und der Harnblasenkrebs-Inzidenz (nach Spinelli et al (2006))

BaP-Dosis [(Mikrogramm BaP/m ³) x Jahre]	Anzahl der Fälle	standardisierte Inzidenz-Ratio ^{1,2}
0 - 0,5	17	1,0
0,5 - 20	20	0,82 (0,43 - 1,58)
20 - 40	13	1,14 (0,55 - 2,36)
40 - 80	18	1,62 (0,83 - 3,17)
>80	22	2,12 (1,11 - 4,06)

¹ Adjustiert für Kalenderzeit, Alter und Raucherstatus

² In Klammern: 95%-Konfidenzintervall

Hogstedt et al. (2013) untersuchten die Krebsinzidenz in einer Kohorte von 6.320 schwedischen Schornsteinfegern. Zwischen der Dauer der Tätigkeit als Schornsteinfeger und dem relativen Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms fand sich eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einem grenzwertig signifikanten Trend ($p = 0,055$, Tabelle 7). Bei Beschäftigten mit mehr als 30-jähriger Expositionsdauer war das Harnblasenkrebsrisiko um den Faktor 2,26 signifikant erhöht.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen der Dauer der Tätigkeit als Schornsteinfeger und der Harnblasenkrebsinzidenz nach Hogstedt et al. (2013)

Dauer der Tätigkeit	Anzahl der Fälle	Standardisierte Inzidenzratio	95%-Konfidenz-Intervall
0 - 9 Jahre	14	1,24	0,68 - 2,09
10 - 19 Jahre	13	1,64	0,87 - 2,80
20 - 29 Jahre	13	2,02	1,07 - 2,80
>30 Jahre	30	2,26	1,52 - 3,22

Die Studie leidet darunter, dass keine individuellen Daten über die Rauchgewohnheiten der Kohortenmitglieder vorliegen. Eine Befragung von 1.040 Schornsteinfegern in Schweden im Jahr 1972 ergab jedoch, dass die Raucherprävalenz um 25 % höher lag als in der altersvergleichbaren Wohnbevölkerung. Die Autoren vertreten die Auffassung, dass in

Anlehnung an Axelson (1978) das stark erhöhte Harnblasenkrebsrisiko der Schornsteinfeger nicht auf diese moderate Erhöhung der Raucherprävalenz zurückgeführt werden könne.

Gibbs et al. (2014) berichteten über den Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis bei ca. 17.000 Beschäftigten eines anderen Aluminium-herstellenden Betriebes in Kanada mit dem Söderberg-Verfahren und der Harnblasenkrebsinzidenz. Auch in diesem Betrieb fand sich zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Harnblasenkarzinominzidenz ein positiver Trend ($p < 0,001$) mit einer signifikant um den Faktor 2,78 erhöhten standardisierten Inzidenz-Ratio bei Beschäftigten mit einer kumulativen BaP-Dosis von mindestens 80 BaP-Jahren (Tabelle 8). Diese Ergebnisse sind nicht für den Tabakkonsum der Kohortenmitglieder adjustiert. Folgende Überlegung spricht dagegen, dass der Tabakkonsum dieser Kohorte im Vergleich zur Wohnbevölkerung erhöht ist:

In einer Vorläuferveröffentlichung dieser Kohortenstudie 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).

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der kumulativen BaP-Dosis und der Harnblasenkrebs-Inzidenz bei Beschäftigten in der kanadischen Aluminiumherstellung (nach Gibbs et al. 2014)

BaP-Dosis [(Mikrogramm BaP/m ³) x Jahre]	Anzahl der Fälle	standardisierte Inzidenz-Ratio
0	13	0,63
>0 - 20	83	0,99
>20 - 40	12	0,94
>40 - 80	24	1,70 ¹
>80 - 160	49	2,78 ²
>160 - 320	103	5,02 ²

¹ p < 0,05, ² p < 0,01

3. Krankheitsbild

Das Hauptsymptom ist die asymptomatische Mikro- oder Makrohämaturie. Die Diagnose erfolgt in der Regel im Rahmen einer Zystoskopie nach histologischer Untersuchung von entnommenem Tumorgewebe (Scholz et al. 2010).

4. Konkurrierende Faktoren

Als konkurrierender Faktor für die Entwicklung von bösartigen Tumoren der Harnwege ist insbesondere Aktivrauchen von Tabakprodukten anzusehen (IARC 2012).

5. Besondere Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des § 9 Absatz 1 SGB VII gelten Beschäftigte, die einer beruflichen Einwirkung mit einer kumulativen Dosis in Höhe von mindestens 80 [($\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$) x Jahre] ausgesetzt waren. Bei dieser Dosis war nach den Studien von Spinelli et al. (2006) sowie Gibbs et al. (2014) das relative Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms um mehr als das Zweifache erhöht. Dagegen wurde die Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Studie von Romundstad et al. (2000) nicht für die Benennung der besonderen Personengruppe verwertet, weil in dieser Studie nur die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Gesamtdosis partikulärer PAK und dem Harnblasenkrebsrisiko angegeben und die kumulative BaP-Dosis nicht berechnet wurde.

6. Kriterien für die Berufskrankheiten-Anzeige

Sofern folgende Kriterien erfüllt sind, ist eine Berufskrankheitenanzeige zu stellen:

1. Berufliche Einwirkung mit PAK (siehe Kapitel 1).
2. Nachweis von Schleimhautveränderungen, Krebs oder anderen Neubildungen der Harnwege.

7. Literatur

Axelsson O: Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 4 (1978) 98-102

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

Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C: Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Annals of Oncology* 18 (2007) 431-446

Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA): 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 [(Mikrogramm/m³) x Jahre]“, Bekanntmachung des BMA vom 05.02.1998, *Bundesarbeitsblatt* Nr. 4/1998, 54-61.

Campo L, Addario L, Buratti M, Scibetta L, Longhi O, Valla C, Cirila PE, Martinotti I, Foà V, Fustinoni S.: Biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons by determination of unmetabolized compounds in urine. *Toxicol Lett* 10 (2006) 132-138

Campo L, Mercadante R, Rossella F, Fustinoni S.: Quantification of 13 priority polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine by headspace solid-phase microextraction gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 631 (2009) 196-205

Campo L, Rossella F, Pavanello S, Mielzynska E, Kapka L, Bertazzi PA, Fustinoni S.: Urinary profiles to assess polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in coke-oven workers. *Toxicol Lett* 15 (2010) 72-78

Campo L, Fustinoni S, Bertazzi P.: Quantification of carcinogenic 4- to 6-ring polycyclic aromatic hydrocarbons in human urine by solid-phase microextraction gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 401 (2011) 625-634

Campo L, Fustioni S, Consonni D, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Mielzynska D, Bertazzi P: Urinary carcinogenic 4-6 ring polyxycyclic aromatic hydrocarbons in coke oven workers and in subjects belonging to the general population: role of occupational and environmental exposure. *Int J Hyg Environ Health* 217 (2014) 231-238

Clayson DB, Pringle JAS, Bonser G, Wood M (1968) The technique of bladder implantation: further results and an assessment. *Br J Cancer* 22: 825-832

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2008) Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (maximale Arbeitsplatzkonzentration), Wiley-VCH Verlag, Loseblattsammlung, 45. Lieferung, Seite 1-209

Deutsche Forschungsgemeinschaft (2015) MAK- und BAT-Werte-Liste 2015, Wiley-VCH Verlag

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

Fustinoni S, Campo L, Piero C, Martinotti I, Buratti M, Longhi O, Foà V, Bertazzi PA.: Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in asphalt workers. *Occup Environ Med* 67 (2010) 456-463

Gibbs G.W, Armstrong B, Sevigny M, Mortality and cancer experience of Quebec aluminum reduction plant workers. Part 2: mortality of three cohorts hired on or before January 1, 1951. *Occup Environ Med* 49 (2007) 1105-1123

Gibbs G W, Labr che F, Busque M A, Duguay P: Mortality and Cancer Incidence in Aluminum Smelter Workers, A 5-Year Update. *Occup Environ Med* 56 (2014) 739-764.

Haugen A, Becher G, Benestad C, Vahakangas K, Trivers G E, Newman M J, Harris C C: Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Urine, Benzo(a)pyrene Diol Epoxide-DNA Adducts in Lymphocyte DNA, and antibodies to the Adducts in Sera from Coke Oven Workers Exposed to Measured Amounts of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Work Atmosphere. *Cancer Res* 46 (1986) 4178-4183

Hogstedt C, Jansson C, Hugosson M, Tinnerberg H, Gustavsson P: Cancer Incidence in a Cohort of Swedish Chimney Sweeps, 1958-2006. *Am J Publ Health* 103 (2013) 1708-1714

International Agency for Research on Cancer (IARC): Polynuclear aromatic compounds, Part 3, Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 34 (1984) 37-64

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

International Agency for Research on Cancer (IARC): Personal Habits and Indoor Combustions, IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to humans, Volume 100E (2012a) 43-212

International Agency for Research on Cancer (IARC): Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 100 F (2012b) 215-224

Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonz lez CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, J ckel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P (2003). Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes and Control* 14: 907-914

Pesch B, Gawrych K, Rabstein S, Weiss T, Casjens S, Rihs H P, Ding H, Angerer J, Illig T, Klopp N, Bueno-de-Mesquita B, Ros M M, Kaaks R, Chang-Claude J, Roswall N, Tjonneland A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M C, Dossus L, Boeing H, Weikert S, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Tumino R, Panico S, Quiros J R, Gonzalez C, Sanchez M J, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Ljungberg B, Johansson M, Ulmert D, Ehrnstr m R, Khaw K T, Wareham N, Key T J, Ferrari P, Romieu I, Riboli E, Br uning T, Vineis P.: N-acetyltransferase 2 Phenotype, Occupation, and Bladder Cancer Risk: Results vom the EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 22 (2013) 2055-2065

Rossela F, Campo L, Pavanello S, Kapka L, Siwinska E, Fustinoni S.: Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers. *Occup Environ Med* 66 (2009) 509-516

Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T: Cancer Incidence among workers in six Norwegian aluminium plants. *Scand J Work Environ Health* 26 (2000) 461-469

Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C: Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review

and a meta-analysis to 2014. Arch Toxicol 88(2014) 1479-1490

Scholz M, Bucher A, De Santis M, Klimpfinger M: Leitlinie Blasenkarzinom. J Urol Urogynäkol 17 (2010) 22 - 30

Sobus J R, Waidyanatha S, McClean M D, Herrick R F, Smith T J, Garshick E, Laden F, Hart J E, Zheng Y, Rappaport S M.: Urinary naphthalene and phenanthrene as biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Occup Environ Med 66 (2009) 99 – 104

Spinelli J J: Cancer risk in aluminum reduction plant workers (Canada). Cancer Causes Control 17 (2006) 939-948