

IPA-Journal 01/2017



**Herausforderungen an den Arbeitsschutz
in der Arbeitswelt von morgen**

SYNERGY

Lungenkrebsrisiko durch Asbestexposition
im Niedrigdosisbereich

Diagnose von Mesotheliomen

Biomarker Calretinin marktreif

Impressum

Herausgeber: Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: DGUV/ Melina Neuber-Haase

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 11), Sabine Plöttner (S. 25, 41, 42),
Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 20, 21, 23, 44), André Stephan /
DELICIOUS PHOTOGRAPHY (S. 3), DGUV/ Melina Neuber-Haase (S.
22), DGUV/Karoline Gorman-Rigaud (S. 24), Jörg Modrow (S. 40),
Stephan Floss (S. 48), BDI/Pechner (S. 47), NHGRI/Jane Ades (S. 5),
Fotolia: Dinostock (S.45), Everythingpossible (S. 5), Jürgen Fälchle
(S. 34), Golden Cow Images (S. 38), Inger Anne Hulbækda (S. 49),
Bernard Maurin (S.16), D. Ott (S. 37), Sergey (S. 29), Steffen (S. 8),
Style-Photography (S. 47), Vectorfusionart (S. 6)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druck- und Verlagshaus Fromm, Osnabrück

Auflage: 2.300 Exemplare

ISSN: 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: (0234) 302-4501

Fax: (0234) 302-4505

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

Bei den Beiträgen im IPA-Journal handelt es sich im Wesentlichen
um eine Berichterstattung über die Arbeit des Instituts und nicht
um Originalarbeiten im Sinne einer wissenschaftlichen Publikation.

[IPA-Journal als PDF](#)



Editorial

Die Digitalisierung der Arbeit stellt eine Herausforderung für alle Lebensbereiche unserer Gesellschaft dar – Arbeitsmedizin und Forschung sind da nicht ausgenommen. Aus sozialpolitischer Sicht muss Arbeit auch in Zukunft menschengerecht gestaltet werden, aus industrieller Perspektive geht es darum, auf dem Gebiet der Digitalisierung Schritt zu halten oder – mit Blick auf die Mitbewerber – sogar einen Schritt voraus zu sein. Was die Sozialpolitik betrifft, hat der Zukunftsdialog nicht zuletzt mit dem vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales initiierten Weißbuch „Arbeiten 4.0 – Arbeit weiter denken“ begonnen. Welche Herausforderungen sich daraus für die Präventionsarbeit und die Arbeitsmedizin ergeben, sind unter anderem Gesprächsthemen in einem Interview über den Arbeitsschutz in der Arbeitswelt von morgen mit Dr. Rainhard Freiherr v. Leoprechting, dem amtierenden Vorstandsvorsitzenden der DGUV und mir (► S. 20).



Im Interview wird unter anderem deutlich, dass es auch in einer digitalisierten Welt noch viele der „klassischen“ Gefährdungen geben wird. Geprägt sind diese Gefährdungen unter anderem von sich ständig ändernden, schwerer kalkulierbaren Expositionssituationen und zunehmend komplexeren Mischexpositionen.

Mischexpositionen von krebserzeugenden Gefahrstoffen sind auch ein Thema, die das IPA im Verbundprojekt SYNERGY gemeinsam mit der Internationalen Krebsorganisation und weiteren internationalen Experten untersucht. Mit epidemiologischer Expertise analysiert werden in SYNERGY die Kombinationswirkungen von ausgewählten Gefahrstoffen auf das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken. Wir stellen die aktuelle Veröffentlichung zur Wirkung von Asbest auch im Niedrigdosisbereich vor und geben einen Überblick zu den bisherigen Auswertungen (► S. 10).

Asbest gehört ohne Zweifel zu den traditionellen Gefährdungen, die die Arbeitsmedizin auf Grund der langen Latenzzeiten auch in den kommenden Jahren noch intensiv beschäftigen wird. Für die Früherkennung von Asbest-assoziierten Mesotheliomen werden im IPA unter anderem Marker entwickelt, die auch in der Diagnostik eingesetzt werden können. Der am IPA entwickelte Marker Calretinin steht nun kurz vor seiner Marktreife (► S. 29).

Eine weitere Herausforderung, die auch in der 4.0-Welt allgegenwärtig sein wird: Allergien am Arbeitsplatz. Mittlerweile sind rund 20 Prozent der Bevölkerung in den Industrieländern betroffen. Wie Allergien entstehen, warum manche Personen allergisch reagieren – all das sind Fragen, an deren Aufklärung gearbeitet wird. Den möglichen Ursachen für eine beruflich bedingte Kontaktallergie geht das IPA gemeinsam mit dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken in einer multizentrischen Studie nach (► S. 34).

Das Allergierisiko bei Tiermedizinischen Fachangestellten ist das Thema des vom IPA gemeinsam mit der Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gestarteten Projekts. Untersucht wird, ob die Angestellten häufiger an Allergien leiden als die Normalbevölkerung und wie hoch die Exposition gegenüber Allergenen sowohl im Beruf als auch im Privatbereich ist (► S. 32).

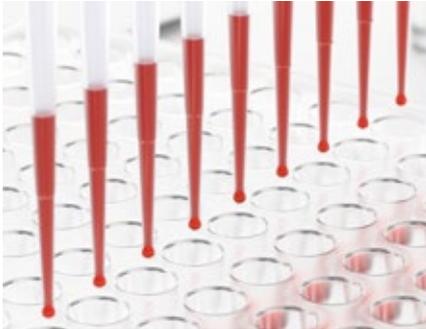
Prävention gegenüber biologischen und chemischen Gefährdungen ist unverzichtbar. Trotz möglichen neuen Gefährdungen, die sich unter anderem durch die zunehmende Digitalisierung der Arbeitswelt ergeben, dürfen auch die bekannten Gefährdungen nicht aus dem Fokus der Prävention fallen. Eine spannende Herausforderung für die arbeitsmedizinische Forschung!

Wie immer wünsche ich Ihnen auch mit der neuen Ausgabe des IPA-Journals viel Spaß beim Lesen!

Ihr

Thomas Brüning

Inhalt



Calretinin, ein Biomarker für die Diagnose von Mesotheliomen steht kurz vor der Marktreife.
 ▶ Seite 29



Studie untersucht Häufigkeit von allergischen Beschwerden und Belastung mit Allergenen von Tiermedizinischen Fachangestellten.
 ▶ Seite 32



Multizentrische Studie zur Entstehung beruflich bedingter Kontaktallergien
 ▶ Seite 34

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Berufliche Allergie gegen Lipase aus Schweinepankreas: Fallbezogene Allergiediagnostik hilft bei Ursachenermittlung

10 Aus der Forschung

- 10 Lungenkrebsrisiko durch Asbestexposition im Niedrigdosisbereich: Ergebnisse der SYNERGY-Studie
- 25 Zusammenwirken von PAK und aromatischen Aminen: Untersuchungen zur Beeinflussung von toxischen Wirkungen in Zellkulturen
- 29 Biomarker Calretinin für die Diagnose von Mesotheliomen: Von der Forschung in die Praxis
- 32 Allergiehäufigkeit und Allergenbelastung unter Tiermedizinischen Fachangestellten
- 34 Multizentrische Studie zur Entstehung beruflich bedingter Kontaktallergien: Untersuchungen zu Faktoren und Wirkungsmechanismen
- 37 Projekt „fume and smell events“: Untersuchungen in Verkehrsflugzeugen gestartet
- 38 Pneumonie-Risiko bei Schweißern: Eine Indikation zur Impfung gegen Pneumokokken?

20 Interview

Herausforderungen an den Arbeitsschutz in der Arbeitswelt von morgen: Interview mit Dr. Rainhardt Freiherr v. Leoprechting und Prof. Dr. Thomas Brüning

40 Kongresse

- 40 57. Jahrestagung der DGAUM: Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV zur Präventionskultur und zu Stäuben
- 46 16. Dresdner Forum Prävention 2017: Forum Forschung „Stäube am Arbeitsplatz“
- 47 Internationales Staubsymposium in Berlin: Granulärer Biopersistenter Staub (GBS) und translationale Toxikologie

43 Aus der Praxis

Vermeidung von Belastung ist die beste Prävention: Erneute Untersuchung von Platinsalzallergie-Fällen bewertet Präventionsmaßnahmen neu

48 Termine

49 Regulation

50 Literatur

Meldungen

Arbeitsmedizinische Vorsorge und genetische Analysen

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO), eine interdisziplinär zusammengesetzte, unabhängige Kommission von 15 Sachverständigen aus den Bereichen Medizin, Biologie, Ethik und Recht sowie drei Vertretern von Patienten-, Verbraucher- und Selbsthilfeorganisationen, hat die Mitteilung der GEKO zu diagnostischen genetischen Untersuchungen durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen gemäß § 20 Abs. 3 GenDG überprüft. Nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik sind für den Bereich der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen aus Sicht der GEKO weiterhin keine genetischen Eigenschaften bekannt, (a) die durch zytogenetische und molekulargenetische Analysen feststellbar wären, (b) die ursächlich oder mitursächlich für eine schwerwiegende Erkrankung oder schwerwiegende gesundheitliche Störung sind, die bei einer Beschäftigung an einem bestimmten Arbeitsplatz oder mit einer bestimmten Tätigkeit entstehen kann, und (c) bei denen zugleich die Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass die Erkrankung oder gesundheitliche Störung bei der Beschäftigung an dem bestimmten Arbeitsplatz oder mit der bestimmten Tätigkeit entsteht. Aus Sicht der GEKO besteht daher derzeit kein konkreter Anlass für die Erstellung einer Richtlinie, die entsprechende Untersuchung im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge regelt. Link: www.ipa.rub.de/l/183



DGUV Vorsorge Portal online

Häufig treten arbeitsbedingte Erkrankungen oder Berufskrankheiten erst lange nach der beruflichen Belastung auf. Der Ordnungsgeber verpflichtet die Arbeitgeber deshalb, für eine angemessene arbeitsmedizinische Vorsorge zu sorgen, die unter bestimmten Umständen auch weit über das Beschäftigungsende hinaus angeboten werden muss. Die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung betreiben daher verschiedene Einrichtungen, um die arbeitsmedizinische Vorsorge von Versicherten nach der Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen und Einwirkungen auch über das Beschäftigungsende hinaus sicherzustellen. Zu diesen, seit vielen Jahren etablierten Einrichtungen zählen unter anderem die Gesundheitsvorsorge (GVS), der Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen (ODIN) sowie der Arbeitsmedizinische-Sicherheitstechnische Dienst der BG der Bauwirtschaft (ASD BG BAU). Unter dem Dach von „DGUV Vorsorge“ arbeiten jetzt seit 2017 alle Organisationsdienste und Einrichtungen der gesetzlichen Unfallversicherungsträger im Bereich der nachgehenden Vorsorge zusammen. DGUV Vorsorge verfolgt das Ziel, ein die vorhandenen Organisationsdienste übergreifendes Vorsorgeportal bereitzustellen, das die bedarfsgerechte Organisation und Dokumentation der jeweiligen nachgehenden Vorsorgen ermöglicht. Für die versicherten Unternehmen und Einrichtungen bietet DGUV Vorsorge die Möglichkeit eines zentralen Meldezugangs unabhängig vom Vorsorgeanlass oder der Art früherer Expositionen gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen. Nutzer der Zentralen Expositionsdatenbank (ZED) können, wenn gewünscht, die ZED-Meldung mit der Meldung zur nachgehenden Vorsorge verknüpfen. Für die Versicherten bietet DGUV Vorsorge die Möglichkeit einer optimierten Organisation der Vorsorge unabhängig vom Vorsorgeanlass sowie einer qualitätsgesicherten Dokumentation unter Berücksichtigung einheitlicher Datenschutzstandards. Das Portal ist ab sofort online erreichbar unter www.dguv-vorsorge.de

HBM4EU gestartet

Um die Datenlage zum Human-Biomonitoring (HBM) in den Mitgliedstaaten der EU anzugleichen und die gesundheitlichen Folgen der Gefahrstoffbelastung besser zu verstehen, fördert die EU-Kommission das Projekt „European Human Biomonitoring Initiative – HBM4EU“ mit rund 74 Millionen Euro. Das Projekt ist auf fünf Jahre angelegt. HBM4EU legt den Fokus auf die Bildung eines gesamteuropäischen Humanbiomonitoring Netzwerks. Ziel ist, sowohl die Zusammenführung bereits vorhandener Daten sowie die Durchführung neuer, gemeinsamer HBM Studien. Beteiligt sind insgesamt 107 Partner aus 26 Ländern. Die Leitung des Gesamt-Konsortiums liegt beim Umweltbundesamt (UBA). HBM4EU ist die konsequente Fortführung vorangegangener EU-Projekte wie COPHES (2009-2012) und DEMOCOPHES (2011/2012). Dort wurden in einer ersten EU-weiten Pilot-Studie mit Messungen von vier exemplarischen Stoffen, Quecksilber, Cadmium, Cotinin und Phthalate erstmals belastungsrelevante Daten erhoben. Das IPA ist als sogenannte Third Linked Party an das UBA angeschlossen und wird die Entwicklung neuer HBM Methoden steuern und begleiten. Ferner ist das IPA auch in die Qualitätssicherung involviert.

Berufliche Allergie gegen Lipase aus Schweinepankreas

Fallbezogene Allergiediagnostik hilft bei Ursachenermittlung



Jörg Walther, Ingrid Sander, Vera van Kampen, Thomas Brüning, Monika Raulf und Rolf Merget

Eine Versicherte mit Kontakt zu Pankreatin-haltigen Produkten am Arbeitsplatz entwickelte Atemwegsbeschwerden. Mithilfe von kommerziell erhältlichen Allergenextrakten konnte zunächst keine Sensibilisierung nachgewiesen werden. Um einen detaillierten Sensibilisierungsnachweis zu ermöglichen, wurden mit Produkten vom Arbeitsplatz und Einzelenzymen am IPA fallbezogene Allergiediagnostika hergestellt. Erst durch die am IPA speziell entwickelten Testverfahren war der detaillierte Nachweis der arbeitsbedingten Sensibilisierung möglich.

Eine 55-jährige Beschäftigte berichtete über neu aufgetretene, arbeitsplatzbezogene Atemwegsbeschwerden beim Umgang mit einem Pankreatin-haltigen Produkt. Bei Pankreatin, einem meist aus Schweine-, seltener aus Rinderpankreas gewonnenen pulverförmigen Extrakt, handelt es sich um ein komplexes Gemisch verschiedener Enzyme und zwar hauptsächlich Lipasen, Amylasen und verschiedenen Proteasen. Die Versicherte stellte sich im IPA zur arbeitsmedizinischen Zusammenhangsbegutachtung und gegebenenfalls bronchialen oder arbeitsplatzbezogenen inhalativen Provokationstestung vor, nachdem Allergietestungen mit kommerziell verfügbarer mikrobieller α -Amylase keine Auffälligkeiten ergeben hatten.

Berufliche Exposition

Die Versicherte arbeitete seit 13 Jahren in einem Prüflabor zur Qualitätssicherung und Werkstoffprüfung der chemischen Industrie und kam dort tätigkeitsbedingt mit einer Vielzahl von Rohstoffen, Fertigprodukten und Prüfreagenzien in Kontakt. Nach überschlägigen Schätzungen des Arbeitgebers sowie des Betriebsarztes ergab sich durch die vielfältigen Tätigkeiten und die Vielzahl der Prüfstoffe eine potenzielle Exposition gegenüber mehreren Hundert Rohstoffen und Fertigprodukten. Neben einer dermalen Exposition bestand insbesondere beim Umfüllen und Verarbeiten der zu prüfenden Produkte das Risiko einer inhalativen Exposition. Daher wurden die meisten Arbeiten in dem Prüflabor unter einer Absauganlage

Kurz gefasst

verrichtet, für alle anderen Tätigkeiten standen Atemschutzmasken zur Verfügung.

Die ersten Beschwerden traten am Arbeitsplatz als mildes Kribbeln in der Nase und Niesreiz auf. Da zeitgleich eine saisonale Pollenbelastung vorlag, brachte die Versicherte ihre Beschwerden zunächst mit einer ihr bekannten Frühblüherallergie in Verbindung. Sie vermutete erstmals einen beruflichen Zusammenhang, als es über die saisonale Pollenbelastung hinaus immer wieder zu typischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis kam. Im Rahmen ihrer Tätigkeit hatte die Versicherte regelmäßig Kontakt zu enzymhaltigen Stäuben. Ein arbeitsplatzspezifischer Auslöser war aber bei anfangs milder Symptomatik und vielfältiger Exposition zunächst nicht offenkundig. Im Verlauf wurden die Beschwerden intensiver und es entwickelten sich erste asthmatische Symptome. Aufgrund dieser Verschlimmerung vermutete die Versicherte als Auslöser der Beschwerden ein Pankreatin-haltiges Enzymprodukt, das zum Entfetten und Gerben beispielsweise in der Leder- und Textilindustrie verwendet wird. Ungefähr zwei Jahre nach dem ersten Auftreten einer Rhinokonjunktivitis trat ein akuter Asthmaanfall am Arbeitsplatz auf, so dass der Betriebsarzt eingeschaltet und eine ambulante lungenfachärztliche und allergologische Abklärung eingeleitet wurde. Hier konnte eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Sensibilisierung gegen Frühblüher- und Gräserpollen festgestellt werden, daher wurde zunächst eine außerberufliche Ursache für die Beschwerden vermutet. Da die asthmatischen Beschwerden ausschließlich am Arbeitsplatz auftraten, wurde die allergologische Testung auf kommerziell verfügbare spezifische IgE-Antikörper gegen α -Amylase erweitert. Trotz des negativen Befundes stellte der Betriebsarzt angesichts der eindeutigen arbeitsplatzbezogenen Beschwerden die Verdachtsanzeige einer BK 4301 („Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“). Der Arbeitgeber stellte zeitgleich durch organisatorische Änderungen in den Arbeitsabläufen sicher, dass die Versicherte keine Exposition mehr zu dem vermuteten Auslöser (Pankreatin-haltiges Enzymprodukt) hatte.

Medizinische Befunde

Zum Zeitpunkt der gutachterlichen Vorstellung im IPA war die Versicherte bereits rund sieben Monate am Arbeitsplatz nicht mehr gegenüber dem mutmaßlichen Allergen exponiert. Seit der Umsetzung am Arbeitsplatz waren auch keine arbeitsplatzbezogenen Beschwerden mehr aufgetreten. Bei unauffälligem klinischem Untersuchungsbefund bestand lungenfunktionsanalytisch keine obstruktive Ventilationsstörung oder Überblähung im Sinne eines Asthma bronchiale. Auch die vordiagnostizierte bronchiale Hyperreagibilität ließ sich im inhalativen Provokationstest mit Methacholin nicht mehr nachweisen. Das exhalierete Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO) war mit 21 ppb ebenfalls normwertig. Spiroergometrisch und blutgasanalytisch bestand ein altersentsprechend völlig normaler Befund unter Belastung.

- Eine Versicherte entwickelte asthmatische Beschwerden nach Kontakt mit einem Pankreatin-haltigen Produkt. Es wurde die Anzeige auf Verdacht einer BK 4301 gestellt.
- Bei berufsbedingten Allergenen müssen häufig individuelle Allergenextrakte hergestellt werden, um der Ursache für die berufsbedingten Beschwerden auf die Spur zu kommen. Das IPA verfügt über die Möglichkeit berufsspezifische Allergiediagnostika herzustellen.
- Im Rahmen der Zusammenhangesbegutachtung wurde die Versicherte mit speziell am IPA entwickelten Allergiediagnostika untersucht.
- Als Ergebnis der Begutachtung konnte die berufliche Verursachung der allergischen Erkrankung bestätigt und die Anerkennung einer BK 4301 ohne MdE empfohlen werden.

In der allergologischen Diagnostik zeigten sich eine grenzwertige Eosinophilie im Differenzialblutbild sowie ein mit 699 kU/L deutlich erhöhtes Gesamt-IgE als Hinweis für die bekannte atopische Disposition. Die Prick-Hauttestungen ergaben neben den bereits bekannten außerberuflichen Sensibilisierungen gegen Frühblüher- und Gräserpollen keine Sensibilisierung gegen verschiedene Polysaccharid-spaltende Enzyme (α -Amylase, Hemicellulase, Cellulase, Xylanase und Amyloglucosidase). Die Prick-Hauttestlösungen waren ausgehend von kommerziellen, aus Bakterien- oder Schimmelpilzen stammenden Enzymextrakten im IPA hergestellt worden. Auch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen α -Amylase aus Schimmelpilzen (CAP-FEIA) bestätigte den negativen externen Vorbefund.

Das Pankreatin-haltige Produkt vom Arbeitsplatz der Patientin stammte aus Schweinepankreas und enthielt verschiedene Enzyme, die jedoch nicht exakt angegeben waren. Im IgE-Test wurden neben α -Amylase noch verschiedene andere Enzyme aus Bakterien- oder Schimmelpilzen eingesetzt. Zudem wurden im Immunoblot und im CAP-FEIA das Vorhandensein von spezifischem IgE gegen Subtilisin und Pankreatin vom Arbeitsplatz der Patientin sowie gegen Lipase und α -Amylase (Sigma) und Trypsin (Merck) aus Schweinepankreas getestet. Für die Serologie wurden am IPA mit den Produkten vom Arbeitsplatz und Einzelenzymen Allergiediagnostika hergestellt. Dafür wurden ihr Proteingehalt und die Zusammensetzung analysiert und die Proteine anschließend über Biotin/Streptavidin an ImmunoCAPs für die IgE-Bestimmung gebunden (Sander et al. 2005). Die Enzympräparationen wurden in CAP-Inhibitionsexperimenten sowohl an der Festphase als auch als Inhibitor eingesetzt.

Wie zuvor die Haut-Pricktests verliefen auch die IgE-Tests mit funktionalen und bakteriellen Enzymen negativ. Im Serum der Patientin fanden sich jedoch hohe IgE-Konzentrationen (CAP Klasse 4-5) gegen alle Pankreasenzyme. Im IgE-Immunoblot mit dem Patienten-



Die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden der Versicherten konnten auf die Inhalation von allergen hochwirksamen Pankreatinstaub zurückgeführt werden.

serum zeigten Pankreatin, Lipase und α -Amylase jeweils mehrere Banden. Pankreatin und Lipase inhibierten die IgE-Bindung an alle Festphase-gebundenen Pankreasenzyme nahezu vollständig, während Trypsin und α -Amylase die Bindung an Pankreatin und Lipase nur partiell inhibierten.

Diskussion

Eine berufliche Exposition gegenüber enzymhaltigen Stäuben wird normalerweise in der Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie sowie bei der Herstellung von Waschmitteln beobachtet. Im vorliegenden Fall war die berufliche Exposition durch regelmäßig stattfindende Qualitätskontrollen eines Pankreatin-haltigen Fertigprodukts bedingt. Inhalierbares Pankreatin besitzt eine hohe allergene Potenz und in der Literatur wurden bereits früher berufliche Sensibilisierungen beschrieben. Häufig wurde aber nur eine Sensibilisierung gegen Pankreatin als Gesamtextrakt berichtet und es erfolgte keine Überprüfung und Differenzierung, auf welchem konkreten Einzelenzym die Sensibilisierung basiert (Hayes et al. 1991, Lipkin et

al. 1987). In weiteren Publikationen wurden α -Amylasen (Shin et al. 2008, Park et al. 2002) oder das ebenfalls im Pankreasextrakt enthaltene Enzym Trypsin als allergene Komponente identifiziert (Baur et al. 1984, van Toorenberge et al. 1991, Colten et al. 1975, Zweimann et al. 1967). Lediglich in einer Studie (Park et al. 2002) konnte bisher Lipase-spezifisches IgE in Patienten mit einer Sensibilisierung gegen Pankreatin aus Schwein nachgewiesen werden. Diese zeigten jedoch – anders als in dem hier beschriebenen Fall – eine deutlich stärkere IgE-Bindung an α -Amylase aus Schweinepankreas. Im vorliegenden Fall konnte die Lipase anhand der Inhibitionstests als Leitallergen für die allergische Erkrankung der Versicherten identifiziert werden. Während α -Amylase und Trypsin nur eine nachgeordnete Rolle spielten. Die externen Voruntersuchungen sowie auch eigene Untersuchungen konnten zunächst keine spezifischen IgE-Antikörper gegen α -Amylase nachweisen, da der kommerziell verfügbare Test auf Allergenen aus Schimmelpilzen (*Aspergillus oryzae*) beruht. Aus Schimmelpilzen oder Bakterien gewonnene α -Amylase zeigt Unterschiede in der Aminosäuresequenz und der räumlichen Struktur im Vergleich zu der aus Schweinepankreas gewonnenen α -Amylase. Hierdurch erklären sich die im Vorfeld negativen Ergebnisse der Allergietestungen.

Angesichts eines deutlich erhöhten Gesamt-IgE's und der bekannten außerberuflichen Sensibilisierung gegen Frühblüher- und Gräserpollen mit milder saisonaler Rhinokonjunktivitis ist die Versicherte als Atopikerin einzustufen. Die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden bei Exposition gegenüber dem hochpotenten Berufsallergen äußerten sich klinisch zunächst wie die bekannte allergische Rhinopathie, zeigten im Verlauf von zwei Jahren jedoch eine deutliche Verschlimmerung mit so genanntem Etagenwechsel und Manifestation eines Asthma bronchiale. Die gutachterliche Vorstellung erfolgte angesichts der im Vorfeld unauffälligen Allergietestungen auch unter der besonderen Fragestellung nach arbeitsplatzbezogenen Inhalations- beziehungsweise spezifischen Provokationstests. Während beim arbeitsplatzbezogenen Inhalationstest eine Arbeitsplatzsimulation mit einem potenziell allergen wirkenden Arbeitsstoff durchgeführt wird, besteht der spezifische Provokationstest in einer gezielten inhalativen Exposition gegen einen vernebelten Allergenextrakt. Im konkreten Fall wäre sowohl eine Testung mit dem Arbeitsstoff selbst als auch mit dem daraus hergestellten Allergenextrakt möglich gewesen. Bei allerdings eindeutig expositionsabhängiger Anamnese und eindeutigem Sensibilisierungsnachweis besteht nach der „Reichenhaller Empfehlung“ keine zwingende Indikation zur spezifischen bronchialen Provokationstestung und/oder arbeitsplatzbezogenen Inhalationstestung. In diesem Fall sichern der eindeutige Nachweis einer ausgeprägten Sensibilisierung gegen die Pankreasenzyme sowie die eindeutigen arbeitsplatzbezogenen und expositionsabhängigen Beschwerden die Diagnose eines allergischen Asthma bronchiale inklusive Rhinopathie im Sinne einer BK 4301. Auf Grund der bereits zwischenzeitlich vom Arbeitsgeber veranlassten wirksamen organisatorischen Maßnahmen kann eine weitere berufliche Exposition weitestgehend ausgeschlossen werden. Bei der nun beschwerdefreien Versicherten lässt sich die noch zum Zeitpunkt der

beruflichen Exposition festgestellte bronchiale Hyperreagibilität nun unter Expositionskarenz nicht mehr feststellen, so dass die Präventionsmaßnahmen als wirksam angesehen werden können. Dementsprechend wurde im Gutachten die Anerkennung einer BK 4301 ohne MdE vorgeschlagen. Das häufig bei allergischem Asthma bronchiale unter Exposition gegenüber einem inhalativen Allergen erhöhte FeNO zeigte sich ebenfalls unauffällig, allerdings fehlen zu diesem Befund leider Voruntersuchungen für den Zeitraum der beruflichen Exposition. Bei wiederauftretenden Beschwerden kann diese Methode jedoch im Zweifel schnell und mit vergleichsweise geringem Aufwand als Expositionsmarker verwendet werden.

Zusammenfassung

Die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden der Versicherten lassen sich auf die Inhalation von allergen hochwirksamen Pankreatainstaub am Arbeitsplatz zurückführen. Die im Vorfeld veranlasste Allergiediagnostik blieb auf Grund der auf Bakterien beziehungsweise Schimmelpilzen basierenden Enzyme negativ. Zielführend war in diesem Fall die Testung auf aus Schweinepankreas gewonnenem Pankreatin und den darin enthaltenen Einzelenzymen mit eigens am IPA hergestellten Diagnostika. Im Fall der Versicherten ist die Lipase die hauptsächliche allergene Komponente des Pankreatins im Gegensatz zu den in der Literatur häufiger beschriebenen Allergenen Amylase und Trypsin. Auf Grund der eindeutigen Sensibilisierung und der arbeitsplatzbezogenen Beschwerden im Umgang mit dem entsprechenden enzymhaltigen Produkt konnte in diesem Fall auf einen arbeitsplatzbezogenen inhalativen Provokationstest verzichtet werden. Hilfreich für eine Begutachtung ist die am IPA vorhandene Expertise, im Fall von fehlenden oder (falsch) negativen kommerziellen Allergietests individuelle Diagnostika für die *in vivo* und *in vitro* Testung mit Material vom Arbeitsplatz der Begutachteten anzufertigen.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Rolf Merget,
Prof. Dr. Monika Raulf, Dr. Ingrid Sander,
Dr. Vera van Kampen, Dr. Jörg Walther**

IPA

Literatur

1. Baur X, Wießmann KJ, Wüthrich B. Enzyme sind die allergen-wirksamen Komponenten von inhaliertem Pankreatin. Dtsch. Med. Wochenschrift 1984; 109: 257-260
2. Colten HR, Polakoff PL, Weinstein SF et al. Immediate hypersensitivity to hog trypsin resulting from industrial exposure. N Engl J Med 1975; 292: 1050-1053
3. Hayes JP, Newman Taylor AJ. Bronchial asthma in a paediatric nurse caused by inhaled pancreatic extracts. Br J Ind Med 1991; 48: 355-356
4. Lipkin GW, Vickers DW. Allergy in cystic fibrosis nurses to pancreatic extract. Lancet 1987; 1: 392
5. Park HS, Kim HY, Suh YJ, Lee SJ, Lee SK, Kim SS, Nahm DH. Alpha amylase is a major allergenic component in occupational asthma patients caused by porcine pancreatic extract. J Asthma 2002; 39: 511-516
6. Sander I, Kespohl S, Merget R, Goldscheid N, Degens PO, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. A new method to bind allergens for the measurement of specific IgE antibodies. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 39-44
7. Shin SY, Hur GY, Ye YM et al. A case of occupational rhinitis caused by porcine pancreatic extract developing into occupational asthma. J Korean Med Sci 2008; 23: 347-349
8. van Toorenenbergen AW, Huijskes-Heins MI, Dieges PH et al. Occupational allergy to pancreatic powder: characterization of IgE-binding antigens in pancreatic extract by immunoblotting. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 650-654
9. Zweiman B, Green G, Mayock RL et al. Inhalation sensitization to trypsin. J Allergy 1967; 39: 11-16

Lungenkrebsrisiko durch Asbestexposition im Niedrigdosisbereich

Ergebnisse der SYNERGY-Studie



Beate Pesch, Dirk Taeger, Thomas Behrens, Karl-Heinz Jöckel, Kurt Straif, Thomas Brüning

Lungenkrebs ist die häufigste berufsbedingte Krebserkrankung. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflicher Exposition und Erkrankung ist von Bedeutung, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig nicht einzeln, sondern in Kombination auftreten. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse über das Zusammenwirken der beruflichen Kombinationswirkung von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs – der Synkanzerogenese – sind jedoch noch unzureichend. Deshalb initiierte die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung 2007 das internationale Verbundprojekt SYNERGY, um wissenschaftlich belastbare Daten für die Prävention und das Berufskrankheitenrecht zu generieren.

Das internationale Verbundprojekt SYNERGY dient erstmalig der Zusammenführung einer großen Zahl von epidemiologischen Studien mit umfangreichen Messdaten zu Asbest, Quarzfeinstaub, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), Nickel und hexavalentem Chrom zur Untersuchung ihrer Wirkung bei der Entstehung von Lungenkrebs. Die Hauptfragestellungen sind:

- die Erfassung der Kombinationswirkung ausgewählter Karzinogene, auch mit dem Rauchen
- die Ermittlung der quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen dieser Karzinogene insbesondere im Niedrigdosisbereich
- die zuverlässige Schätzung des Lungenkrebsrisikos in einer Vielzahl von Berufen.

Mit detaillierten Daten zur Berufs- und Rauchbiographie von 19.370 Lungenkrebsfällen und 23.674 Kontrollen aus 16 Studien aus Europa, Kanada, China und Neuseeland konnte mit dem Projekt SY-

NERGY die weltweit größte Forschungsplattform zu Beruf und Lungenkrebs nachhaltig aufgestellt werden. Basierend auf 360.000 Messdaten wurde eine Job-Expositions-Matrix (► Info-Kasten S. 15) entwickelt, um die durchschnittliche Exposition am Arbeitsplatz in einer Vielzahl von Berufen mit den Berufsbiographien der Fälle und Kontrollen zu verknüpfen.

Als Grundlage der Untersuchung von quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehungen und von Kombinationswirkungen bei der Entstehung von Lungenkrebs wurden drei umfangreiche Datenbanken (► Info-Kasten) entwickelt:

- EpiSYN (Zusammenstellung der epidemiologischen Studien)
- ExpoSYN (Messdaten) und
- SYN-JEM (Job-Expositions-Matrix erstellt mittels Modellierung der Messdaten aus ExpoSYN).

Kurz gefasst

Am Beispiel von Quarzfeinstaub wurde die Ermittlung der lebenslangen Exposition anhand der SYN-JEM mit unterschiedlichen Annahmen zu den Parametern im statistischen Modell überprüft (Peters et al. 2011b). Bislang wurde das Lungenkrebsrisiko für Asbest, Dieselmotoremissionen und für eine Exposition gegenüber organischen Stäuben publiziert. Weiterhin wurde das Lungenkrebsrisiko in einer Vielzahl von gewerblichen Berufen ermittelt. Unter Federführung des IPA wurden die Analysen für Schweißer, Bergarbeiter und Bäcker durchgeführt (Behrens et al. 2013; Kendzia et al. 2013; Taeger et al. 2015) (IPA-Journal 03/2013 und 02/2015). Weiterhin wurde am IPA das Lungenkrebsrisiko von sozioökonomischen Faktoren und von Rauchen für die histologischen Subtypen von Lungenkrebs untersucht (Behrens et al. 2016; Pesch et al. 2012). Insgesamt wurden etwa 20 wissenschaftliche Publikationen in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht.

Unter Synkanzerogenese versteht man die Veränderung des Krebsrisikos durch gleichzeitiges oder aufeinanderfolgendes Einwirken mindestens zweier krebserregender Stoffe, mit in der Regel einer Verstärkung der Tumorentstehung. Die wissenschaftlichen Kenntnisse über das Zusammenwirken der beruflichen Kombinationswirkung von Gefahrstoffen bei der Entstehung von Krebs sind dabei noch unzureichend mit verlässlichen Risikoschätzungen belegt. Bei der Bewertung des Zusammenhangs zwischen beruflichen Expositionen und der Entwicklung von Lungenkrebs ist von Bedeutung, dass krebserzeugende Gefahrstoffe an Arbeitsplätzen häufig in Kombination auftreten. Dies gilt insbesondere auch für Asbest in einer Vielzahl von Berufen, zum Beispiel in denen Asbest zum Hitzeschutz verwendet wird und bei denen die Beschäftigten gleichzeitig auch gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ausgesetzt sind. Die Berücksichtigung einer synergistischen Wirkung von Asbest und PAK im Berufskrankheitenfeststellungsverfahren wurde 2009 in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen.

Im Rahmen des Projekts SYNERGY wurde eine eingehende Analyse des asbestbedingten Lungenkrebsrisikos im Niedrigdosisbereich und im Zusammenwirken mit Rauchen vorgenommen. Die Ergebnisse wurden auf der Festveranstaltung zum 50jährigen Bestehen der Internationalen Krebsagentur (IARC) vorgestellt und im März 2017 in der Fachzeitschrift *Epidemiology* publiziert (Olsson et al. 2017). Das Lungenkrebsrisiko war bei Männern bereits ab 0,5 Faserjahren auf rund das 1,25fache erhöht (s. Tab. 2). Weiterhin konnte ein überadditives Zusammenwirken der Asbestwirkung im Niedrigdosisbereich mit den Effekten des Rauchens für Männer gezeigt werden. Frauen hatten eine geringere Asbestexposition und ein entsprechend niedrigeres Lungenkrebsrisiko. Im Folgenden werden die hierzu durchgeführten Analysen beschrieben.

Lungenkrebsrisiko durch Asbest im Niedrigdosisbereich

Die Asbestexposition ist immer noch ein prominenter beruflicher Risikofaktor für Lungenkrebs und weitere Erkrankungen. Die Weltgesundheitsorganisation schätzt weltweit pro Jahr rund 100.000 neue Fälle mit asbestbedingten Erkrankungen (► Link-Tipps S. 18). Von den insgesamt 2.409 Todesfällen in Deutschland infolge

- Das internationale Verbundprojekt SYNERGY wurde 2007 durch die DGUV initiiert und untersucht das Zusammenwirken von Asbest, Quarzfeinstaub, PAK, Chrom VI und Nickel bei der Entstehung von Lungenkrebs.
- In SYNERGY wurde erfolgreich die bisher größte Datenbasis zur Erforschung von Beruf und Lungenkrebs aufgebaut.
- Analysiert und publiziert wurde aktuell das asbestbedingte Lungenkrebsrisiko im Niedrigdosisbereich im Zusammenhang mit Rauchen.
- Ab 0,5 Faserjahren war das Lungenkrebsrisiko bei Männern infolge einer Asbestexposition um rund das 1,25fache erhöht. Das Zusammenwirken von Asbest und Rauchen war überadditiv.

einer Berufskrankheit im Jahr 2015 wurden insgesamt 1.580 auf eine Asbest-einwirkung zurückgeführt. Hierbei ist aufgrund der Latenzzeit bei der Entstehung von asbestverursachten Krebserkrankungen insbesondere eine lange zurückliegende Exposition von Bedeutung. Aber auch zukünftig ist eine Asbestexposition beispielsweise bei Sanierungsarbeiten nicht vollständig vermeidbar (► Info-Kasten S. 12). Hinzu kommt, dass im Niedrigdosisbereich ein Zusammenwirken mit anderen krebserzeugenden Gefahrstoffen häufig vorkommen kann.

Wissenschaftliche Erkenntnisse liegen bislang vor allem für Berufe mit einer hohen Exposition am Arbeitsplatz vor, beispielsweise bei der Herstellung und Verarbeitung von Asbestzement und Asbesttextilien. Weiterhin gibt es nur wenige Studien mit verlässlichen Risikoschätzungen zum Zusammenwirken von Asbest und dem Rauchen als stärksten Risikofaktor für Lungenkrebs. In bisherigen Kohortenstudien unter Asbestexponierten standen nur selten verlässliche Rauchdaten zur Verfügung. Hinzu kommt, dass bei epidemiologischen Studien Abschätzungen der individuellen kumulativen Asbestexposition kaum möglich sind, da unmittelbar am Probanden erhobene Messdaten in der Regel nicht zur Verfügung stehen. So wurden in den bisher durchgeführten epidemiologischen Studien meist nur Expertenabschätzungen der möglichen Exposition gegenüber Gefahrstoffen vorgenommen. Alternativ kann eine so genannte Job-Expositions-Matrix verwendet werden, die die Exposition in bestimmten Berufen anhand von Routine-Messdaten bewertet (► Info-Kasten S. 16).

Darüber hinaus gibt es bislang kaum belastbare wissenschaftliche Daten für das Lungenkrebsrisiko nach Asbestexposition im Niedrigdosisbereich. In SYNERGY wurde erstmalig die Exposition im Niedrigdosisbereich mit sekundären Messdaten und neuen statistischen Verfahren quantitativ ermittelt. Weiterhin wurde das Zusammenwirken mit Rauchen eingehend analysiert.

Die große Zahl von Messdaten in Datenbanken wie MEGA am Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) oder COLCHIC in Frankreich

		Exponiert				Nicht exponiert			
		Fälle		Kontrollen		Fälle		Kontrollen	
		N	Mittelwert oder %	N	Mittelwert oder %	N	Mittelwert oder %	N	Mittelwert oder %
Männer									
Alter		6.958	62 Jahre	6.802	62 Jahre	6.647	63 Jahre	9649	62 Jahre
Raucherstatus	Nie-Raucher	205	2,9 %	1.546	22,7 %	285	4,3 %	2891	30,0 %
	Frühere Raucher	2.422	34,8 %	3.135	46,1 %	2.365	35,6 %	4193	43,5 %
	Aktuelle Raucher	4.331	62,2 %	2.121	31,2 %	3.997	60,1 %	2565	26,6 %
Andere Risikoberufe	Jemals	1.380	19,8 %	1.020	15,0 %	349	5,3 %	304	3,2 %
Frauen									
Alter		482	61 Jahre	510	62 Jahre	2.814	60 Jahre	4004	60 Jahre
Raucherstatus	Nie-Raucher	101	21,0 %	267	52,4 %	778	27,6 %	2449	61,2 %
	Frühere Raucher	75	15,6 %	126	24,7 %	570	20,3 %	766	19,1 %
	Aktuelle Raucher	306	63,5 %	117	22,9 %	1.466	52,1 %	789	19,7 %
Andere Risikoberufe	Jemals	32	6,6 %	22	4,3 %	26	1,0 %	18	0,5 %

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienteilnehmer (insgesamt 16.901 Lungenkrebsfälle, 20.965 Kontrollen)

am Institut National de Recherche et de Sécurité wurde hier erstmalig für wissenschaftliche Zwecke mit geeigneten statistischen Verfahren aufbereitet, um messtechnische Faktoren, Kalenderjahr und Region zu berücksichtigen.

Abschätzung der Prävalenz einer Exposition gegenüber Asbest

Für die Untersuchung des Lungenkrebsrisikos durch Asbest im SYNERGY-Projekt konnten Daten zur Berufs- und Rauchbiographie von

16.901 Lungenkrebsfällen und 20.965 Kontrollen aus 14 Studien in Europa und Kanada genutzt werden. Alle Berufe der Probanden aus den verschiedenen Ländern wurden zuerst einheitlich nach der Internationalen Klassifikation für Berufe (ISCO-1968) kodiert. Der Bezug zu hoch exponierten Tätigkeiten wie der Herstellung von Asbesttextilien oder von Asbestzement wurde über eine Verknüpfung mit dem entsprechenden internationalen Industrieschlüssel (ISIC Version 2) hergestellt. Insgesamt war die Zahl der hoch gegenüber Asbest

Asbestverbot

Im Jahr 1989 hat die Internationale Arbeitsorganisation (ILO) eine Asbestkonvention verabschiedet, die insbesondere von vielen europäischen Ländern ratifiziert und in ein Asbestverbot umgesetzt wurde (Ogunseitán 2015). Dennoch wird weiterhin in vielen Ländern Asbest hergestellt (überwiegend in Russland, Kasachstan, China, Brasilien und Simbabwe) oder verwendet (z.B. Indien und China).

In Deutschland wurden bereits vor mehr als 75 Jahren erste Maßnahmen zur Vermeidung einer erhöhten Asbestexposition am Arbeitsplatz getroffen. Ab den 1950er Jahren fanden in diesem Zusammenhang auch zunehmend Messungen an Arbeitsplätzen statt (► Linktipps). In Deutschland gilt seit 1993 ein weitestgehendes Asbestverbot. Es bestehen nur noch wenige Ausnahmen bei Abbruch-, Sanierungs- und Instandhaltungsarbeiten. In der Gefahrstoffverordnung sind diese Beschränkungen für das Arbeiten unter bestimmten Bedingungen mit den entsprechenden Schutzmaßnahmen geregelt. Die Technische Regel für Gefahrstoffe TRGS 519 konkretisiert die Schutzmaßnahmen für diese Ausnahmefälle.

In dem vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales koordinierten „Nationalen Asbestdialog“, der im Dezember 2016 gestartet ist, steht der sichere Umgang mit Asbestaltlasten beim Bauen im Bestand im Fokus. Ziel des Nationalen Asbestdialogs ist es, über Risiken im Umgang mit Asbest in den betroffenen Gebäuden zu sensibilisieren und den Schutz vor Gefährdungen durch Asbest beim Bauen im Bestand weiter voranzutreiben (► Link-Tipps S. 18). In diesem Zusammenhang sollen konkrete Maßnahmen entwickelt werden, die eine Exposition gegenüber Asbestfasern, die auch heute noch in Bauprodukten wie Spachtel- und Dichtungsmassen oder Anstrichen und Kleber fest eingebunden sind, verhindern.

		Männer						Frauen					
		Fälle		Kontrollen		OR ^a	95% CI	Fälle		Kontrollen		OR ^a	95% CI
		N	%	N	%			N	%	N	%		
Asbestexposition	Nie	6.629	48,8	9.608	58,5	1		2.717	84,9	3.898	88,4	1	
	Jemals	6.958	51,2	6.802	41,5	1,24	1,18-1,31	482	15,1	510	11,6	1,12	0,95-1,31
Faserjahre	<0,5	1.206	8,9	1.593	9,7	1,06	0,96-1,16	194	6,1	230	5,2	1,11	0,87-1,42
	<1,2	1.624	12,0	1.713	10,4	1,26	1,15-1,37	104	3,3	104	2,4	0,95	0,69-1,31
[[Fasern x 10 ⁶ /m ³] x Jahre]	<2,8	1.840	13,5	1.724	10,5	1,25	1,15-1,36	110	3,4	106	2,4	1,23	0,90-1,68
	>2,8	2.288	16,8	1.772	10,8	1,38	1,27-1,50	74	2,3	70	1,6	1,22	0,84-1,78
		<i>Trend, p-Wert</i>				0,00						0,17	
		<i>Nur für Exponierte</i>				0,00						0,82	

Tabelle 2: Berufliche Asbestexposition und Lungenkrebsrisiko (Odds Ratio mit 95% CI)
a adjustiert nach Studie, Alter, Rauchen und Beschäftigung in anderen Risikoberufen

Exponierten jedoch vergleichsweise gering, da in bevölkerungsbasierten Studien klassische „Risikoberufe“ seltener vorkommen als in Industriekohorten. Beispielsweise waren nur 31 Fälle und 14 Kontrollen jemals in der Asbestzementherstellung beschäftigt, einem typischen Beruf mit hoher Exposition. Darüber hinaus wurden rund zehn Prozent der Studienteilnehmer nur als „unspezifische Arbeiter“ erfasst, deren genaue Tätigkeit nicht näher beschrieben war.

Alle nach ISCO-68 klassifizierten Berufe wurden vom SYNERGY-Team durch Expertenschätzung zunächst als gegenüber Asbest

„nicht exponiert“ beziehungsweise „exponiert“ bewertet. Die exponierten Berufe wurden weiterhin in niedrig und hoch exponiert eingeteilt. Insgesamt wurden 51,2 Prozent der männlichen Fälle und 41,5 Prozent der Kontrollen als jemals im Berufsleben asbestexponiert eingestuft. Bei den Frauen waren dies nur rund 15 Prozent der Fälle und 12 Prozent der Kontrollen.

Eine zuverlässige Einteilung der Probanden in „exponiert“ und „nicht exponiert“ und damit die Abschätzung der Expositionsprävalenz ist in bevölkerungsbasierten Studien schwierig, da für die

Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen – Faserjahre

Um die Exposition und das damit verbundene Krebsrisiko zukünftig zu begrenzen, wurden Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen in der TRGS 910 festgelegt. Die Akzeptanzkonzentration (als Schichtmittelwert) beträgt 10.000 Asbestfasern/m³, die bei einer 40jährigen Exposition an 240 Arbeitstagen pro Jahr insgesamt 4 zusätzliche asbestbedingte Krebsfälle pro 10.000 exponierte Personen verursachen würden. Die nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation hierbei zu berücksichtigenden Asbestfasern haben eine Länge von mindestens 5 µm und einen Durchmesser von weniger als 3 µm. Die Toleranzkonzentration beträgt 100.000 Fasern/m³, die bei einer solchen Schichtexposition über das gesamte Arbeitsleben 4 zusätzlichen Krebsfällen pro 1.000 entsprechen würden.

Für die Schätzung des Krebsrisikos (nach TRGS 910 und in SYNERGY) wird die lebenslange Exposition gegenüber Asbest als Faserjahre durch Verknüpfung der Dauer der Exposition mit der mittleren Faserkonzentration berechnet. Ein Faserjahr wird als das Produkt aus einer einjährigen durchschnittlichen Schichtexposition (an 240 Arbeitstagen) gegenüber 1.000.000 Asbestfasern/m³ mit einem Durchmesser kleiner als 3 µm und einer Länge von mehr als 5 µm definiert. Äquivalent dazu sind alle Kombinationen von Dauer und Konzentration, die als Produkt aus Dauer und Schichtkonzentration auch 1 Faserjahr ergeben, zum Beispiel sechs Monate mit einer Exposition gegenüber 2.000.000 Fasern/m³.

Die Akzeptanzkonzentration entspricht bei 40 Arbeitsjahren 0,4 Faserjahren, die Toleranzkonzentration 4 Faserjahren. Daher sind belastbare Risikoschätzungen zur Dosis-Risiko-Beziehung in diesem Niedrigdosisbereich von besonderer Bedeutung.

Odds Ratio (OR) und 95 Prozent Konfidenzintervall (CI)

Das Odds Ratio (OR) ist eine statistische Maßzahl und dient als Schätzer des relativen Risikos in Fall-Kontroll-Studien. Das OR heißt auch Chancenverhältnis und vergleicht den Anteil der Exponierten und Nichtexponierten bei Fällen und Kontrollen. Eine OR von 1 entspricht einer Chancengleichheit, ein OR von 2 entspricht einer Risikoverdopplung, und ein OR von 0,5 ist entsprechend das halbe Risiko. Das OR ist auch ein Assoziationsmaß zwischen Exposition und Erkrankung. Es sagt damit auch etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aus und kann nach weiteren Risikofaktoren (wie Alter und Rauchen) adjustiert werden. Ob ein Zusammenhang statistisch signifikant ist, ergibt sich aus dem Konfidenzintervall (CI). Schließt das 95 Prozent CI die Chancengleichheit (OR=1) aus, dann ist das Chancenverhältnis signifikant erhöht (die untere Grenze des CI liegt über 1) oder erniedrigt (die obere Grenze liegt unter 1).

Teilnehmer an solchen Studien individuelle Messdaten fehlen. Für Asbest und alle weiteren Gefahrstoffe ist daher mit Hilfe der Expertenbewertung für alle Berufe die „DOM-JEM“ (► Info-Kasten S. 16) aufgestellt worden, um zwischen „exponiert“ und „nicht exponiert“ zu unterscheiden.

Abschätzung der kumulativen Asbestexposition

Da in epidemiologischen Studien zum Krebsrisiko von Gefahrstoffen meist individuelle Messdaten fehlen, werden mit dem Prinzip einer „Job-Expositions-Matrix“ (JEM) berufliche Belastungen aus „Drittdaten“ (Expositionsdatenbanken wie MEGA) hergeleitet (► Info-Kasten S. 15). So wurden zuerst rund 28.000 Messdaten aus dem Zeitraum 1971-2009 zur Risikoschätzung von Asbest in der Expositionsdatenbank ExpoSYN zusammengestellt. Diese (an anderen Personen) im Rahmen von Messprogrammen oder zur Überwachung von Arbeitsplätzen erhobenen Expositionsdaten in Form von Faserkonzentrationen wurden in mehreren Ländern in Expositionsdatenbanken zusammen mit messtechnischen Daten und der Beschreibung der Arbeitsplätze erfasst und nach einem einheitlichen Protokoll in die Expositionsdatenbank ExpoSYN von SYNERGY überführt (Peters et al. 2011a). Hierbei ist von Bedeutung, dass die meisten Faserzahlen (außer in Deutschland) mit einem Phasenkontrastmikroskop ermittelt wurden. Dieses Verfahren zeigt die Limitation, dass unterschiedliche Fasertypen nicht sicher differenziert werden können.

Auf Basis dieser Messdaten wurde die Job-Expositions-Matrix SYN-JEM aufgestellt (Peters et al. 2016). Anhand der Faserkonzentrationen wurden unter Berücksichtigung von messtechnischen Faktoren geometrische Mittelwerte nach Beruf, Kalenderjahr und Region berechnet. Im Faserjahrsreport wird dagegen nicht der Mittelwert, sondern das 90. Perzentil der Faserkonzentrationen für Risikotätigkeiten ausgewiesen (BK-Report 1/2013 Faserjahre). Das 90. Perzentil

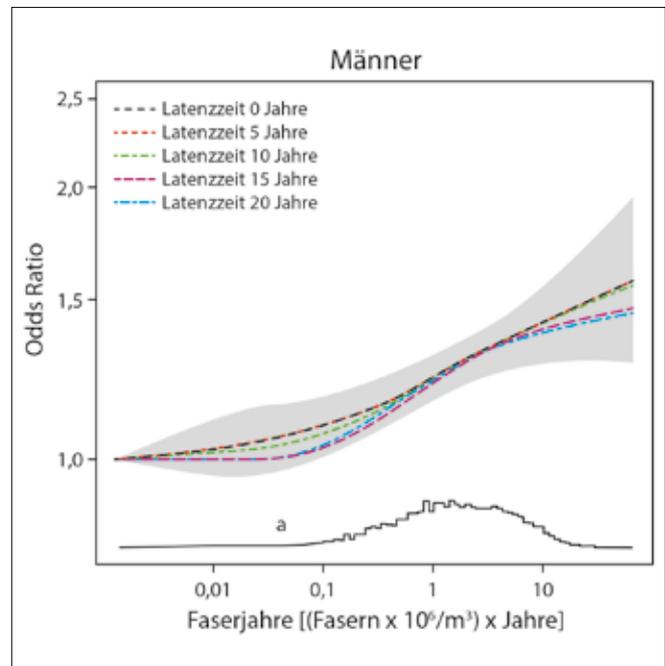


Abb. 1: Dosis-Risiko-Beziehung von Asbest im Niedrigdosisbereich und dem Lungenkrebsrisiko von Männern unter Annahme verschiedener Latenzzeiten. Das Histogramm (a) stellt die Verteilung der Faserjahre in der männlichen Studienpopulation dar.

liegt bei einer log-normalen Verteilung der Faserkonzentrationen deutlich über dem geometrischen Mittelwert.

Auch wenn die Datenmenge von 28.000 Messwerten auf den ersten Blick umfangreich erscheint, waren für einzelne Berufe oft nur wenige Messwerte vorhanden. Die überwiegende Zahl der Messungen lag für zwei in der Gesamtgruppe des SYNERGY-Kollektivs vergleichsweise seltenen Berufe vor: für Beschäftigte in der Herstellung von Asbestzement und Asbesttextilien. Gab es für einen Beruf weniger als fünf Messwerte, wurde der geometrische Mittelwert der übergeordneten Berufsgruppe genommen. Weiterhin wurde ein linearer abnehmender Zeittrend der Faserkonzentration von 1975 bis zum jeweiligen Asbestverbot des Landes, aus dem die Messwerte stammten, berechnet. Der länderspezifische Asbestbann wurde entsprechend berücksichtigt. Für eine Exposition zwischen 1950 und 1975 wurde der Wert von 1975 verwendet.

Auf Basis der Verknüpfung dieser (mittleren) Faserkonzentrationen in der SYN-JEM mit den Berufsbiographien der Probanden und der Dauer der Belastung wurde die kumulative Asbestexposition in Form von Faserjahren (► Info-Kasten) berechnet. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer war zwischen 1950 und 1990 asbestexponiert, jedoch meist nicht in typischen „Asbestberufen“. Trotz der hohen Lebenszeitprävalenz war daher die kumulative Faserbelastung eher gering, insbesondere bei Frauen. Bei den Kontrollen waren etwa 30 Prozent der Männer und 10 Prozent der Frauen bis zu 2,8 Faserjahren exponiert. Weitere 10,8 Prozent der männlichen Kontrollpersonen und 1,6 Prozent der weiblichen Kontrollen hatten eine Exposition über 2,8 Faserjahren.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass in Deutschland zur Berechnung der Faserjahre im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren i. S. einer worst case-Betrachtung das 90. Perzentil der Verteilung der Messwerte (Faserkonzentrationen) zugrunde gelegt wird. Wie bereits erwähnt, sind im Faserjahr-Report der DGUV die 90. Perzentile ausgewiesen (BK-Report 1/2013 Faserjahre). In SYNERGY wurden dagegen die Faserjahre als durchschnittliche Faserkonzentration (mit dem geometrischen Mittelwert) unter Verknüpfung mit der Dauer der Exposition ermittelt.

Dosis-Wirkungs-Beziehung für Asbest und Lungenkrebs

Wegen der erheblichen Unterschiede in der beruflichen Exposition wurde die Auswertung getrennt nach Geschlecht durchgeführt. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Verteilung der wichtigsten weiteren Risikofaktoren - hier insbesondere das Tabakrauchen und eine Beschäftigung in Risikoberufen – in den Studiengruppen. Asbestexponierte haben insgesamt häufiger Berufe ausgeübt, die mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko verbunden sind.

Das Lungenkrebsrisiko einer beruflichen Asbestexposition wurde daher eingehend nach Rauchen und einer Beschäftigung in anderen Risikoberufen adjustiert. Weiterhin erfolgte eine Adjustierung nach Alter und Studienzentrum. Das so adjustierte Odds Ratio (OR, ► Info-Kasten S. 14) – als ein Schätzer des relativen Lungenkrebsrisikos – betrug für jemals asbestexponierte Männer 1,24 (95% Konfidenzintervall (CI) 1,18-1,31) (Tabelle 2). Es war bei Frauen aufgrund ihrer im Vergleich zu Männern geringeren beruflichen Exposition niedriger und statistisch nicht signifikant (OR 1,12; 95% CI 0,95-1,31).

Für die mit Messdaten berechneten Faserjahre wurde das Lungenkrebsrisiko in vier Expositions-kategorien ermittelt: <0,5, 0,5-1,2, 1,2-

Job-Expositions-Matrix (JEM)

Eine JEM ist ein Instrument der Arbeitsepidemiologie, um den Studienteilnehmern einer epidemiologischen Studie zum Zwecke der Risikoschätzung eines Gefahrstoffs eine Exposition zuzuordnen, wenn Berufsangaben vorliegen und Messdaten für diese Personen fehlen. Dazu können Experten die Wahrscheinlichkeit und Höhe der Exposition anhand von Berufen oder Tätigkeiten semiquantitativ (z.B. als gering, niedrig, hoch) oder quantitativ (z.B. als „übliche“ Schichtkonzentration eines Gefahrstoffs im Atembereich) abschätzen. Die einfachste Form einer JEM (► DOM-JEM) ist, Berufe als nicht exponiert oder exponiert einzustufen. Anhand von Messwerten, die aus anderen Erhebungen oder in Datenbanken wie MEGA vorliegen, können für bestimmte Berufe auch quantitative Abschätzungen der Höhe der Exposition durchgeführt werden. Diese Expositionsabschätzungen werden mit den Berufsbiographien eines Probanden verknüpft, um die lebenslange Exposition (z.B. als Faserjahre) in den ausgeübten Berufen unter Berücksichtigung der Dauer der Exposition abzuschätzen.

<2,8 und ≥2,8 Faserjahre. Es zeigte sich bei Männern ein statistisch signifikanter Trend, beginnend von 1,06 (95% 0,96-1,16) bei einer Exposition bis zu 0,5 Faserjahren und ansteigend auf 1,38 (95% CI 1,27-1,50) für eine Exposition von mehr als 2,8 Faserjahren. Für Frauen sind die entsprechenden Risikoschätzer geringer (1,11 mit

	[(Fasern x 10 ⁶ /m ³) x Jahre]	Nie-Raucher				Frühere Raucher ^a				Aktuelle Raucher ^b			
		Kontr.	Fälle	OR	95%CI	Kontr.	Fälle	OR	95%CI	Kontr.	Fälle	OR	95%CI
Männer	0	2875	283	1		4185	2363	1		2548	3983	1	
	<1,2	801	103	1,31	1,02 - 1,69	1526	1001	1,20	1,08 - 1,33	979	1726	1,12	1,01 - 1,24
	>1,2	745	102	1,51	1,16 - 1,97	1609	1421	1,38	1,25 - 1,52	1142	2605	1,21	1,10 - 1,34
	<i>Trend, p-Wert</i>			<0,01				<0,01				<0,01	
	<i>Nur für Exponierte</i>			0,04				<0,01				0,06	
Frauen	0	2377	755	1		749	557	1		772	1405	1	
	<1,2	139	42	1,06	0,72 - 1,54	101	49	0,71	0,46 - 1,08	94	207	1,22	0,90 - 1,66
	>1,2	128	59	0,95		25	26	1,09	0,57 - 2,07	23	99	2,05	1,24 - 3,40
	<i>Trend, p-Wert</i>			0,95				0,18				<0,01	
	<i>Nur für Exponierte</i>			0,95				0,32				0,16	

Tabelle 3: Berufliche Asbestexposition und Lungenkrebsrisiko (Odds Ratio mit 95% CI) stratifiziert nach Rauchstatus

a adjustiert nach Studie, Alter und Beschäftigung in Risikoberufen sowie nach Jahren nicht geraucht

b zusätzlich adjustiert nach Packungsjahren

95% CI 0,87-1,42 beziehungsweise 1,22 mit 95% CI 0,84-1,78). Ein Verdopplungsrisiko (OR=2) wurde im untersuchten Niedrigdosisbereich weder für Frauen noch für Männer erreicht.

Das in Abbildung 1 dargestellte Lungenkrebsrisiko für Männer in Abhängigkeit von der lebenslangen Exposition in Faserjahren wurde für unterschiedliche Annahmen zu den Latenzzeiten („Lagperioden“) berechnet. Darunter versteht man die Zeitspanne von der Exposition gegenüber einem Kanzerogen, die zur Auslösung einer Krebserkrankung führt, bis zur klinischen Diagnose. Beispielsweise wird bei der Annahme einer Latenzzeit von fünf Jahren die Exposition in den letzten fünf Jahren vor Diagnose beziehungsweise Interview nicht berücksichtigt. Analog geht bei einer Latenzzeit von 20 Jahren die Exposition der letzten 20 Jahre nicht mehr in die Berechnung der Faserjahre ein. Zu beachten ist auch hier, dass die Mehrzahl der Probanden niedrig exponiert war. Oft ist der Berufstitel jedoch nicht ausreichend spezifisch, um eine hohe Exposition abschätzen zu können. In einigen Studien (z.B. in den deutschen Studien) wurden Zusatzfragebögen für bestimmte Risikotätigkeiten eingesetzt. Eine zuverlässige Abschätzung, ab welcher Faserdosis eine Risikoverdopplung zu erwarten ist, ist ohne weiterführende Informationen kaum möglich.

Asbest und Rauchen

Grundsätzlich ist es nicht einfach, das Zusammenwirken eines relativ schwachen (mit OR unter 2) und eines sehr starken Risikofaktors (mit OR über 10) statistisch zuverlässig zu untersuchen.

Datenbanken im Projekt SYNERGY

EpiSYN	Datenbank aller epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien mit Angaben zu Beruf, Branche, Rauchen, Subtyp von Lungenkrebs sowie weiteren Informationen über die Probanden und Merkmale der Einzelstudien, die im Projekt SYNERGY aufgenommen wurden.
ExpoSYN	Datenbank der Messwerte an Arbeitsplätzen für die ausgewählten Karzinogene Asbest, PAK, Quarzfeinstaub, hexavalentes Chrom und Nickel mit messtechnischen Begleitinformationen (z.B. Messgerät, analytisches Verfahren, Messdauer).
DOM-JEM	Bewertung aller nach ISCO-1968 klassifizierten Berufstitel als „nicht exponiert“, „niedrig“ oder „hoch exponiert“ (Experteneinschätzung, nicht direkt basierend auf Messwerten).
SYN-JEM	Berechnung der mittleren Schichtexposition für die ausgewählten Karzinogene in den nach ISCO-1968 klassifizierten Berufen für jedes Kalenderjahr und die Studienregionen basierend auf den Messdaten und adjustiert nach messtechnischen Faktoren.



Trotz Asbestverbot können auch heute noch Beschäftigte im Rahmen von Sanierungsarbeiten mit Asbest in Kontakt kommen.

Rauchen ist bei der Entstehung von Lungenkrebs der stärkste Risikofaktor. Nur etwa zwei Prozent der männlichen Lungenkrebsfälle gab in den europäischen Studien an, niemals geraucht zu haben. Auch waren Lungenkrebsfälle vermehrt starke Raucher (Pesch et al. 2012). Männer mit einem Tabakkonsum von 60 und mehr Packungsjahren in SYNERGY hatten ein etwa 100fach höheres Risiko der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms oder kleinzelligen Lungenkrebses im Vergleich zu Nierauchern (Pesch et al. 2012). In einer großen prospektiven Kohortenstudie mit anfänglich Gesunden war das Lungenkrebsrisiko sogar noch wesentlich höher (Freedman et al. 2008).

Aufgrund der großen Zahl an Fällen und Kontrollen in SYNERGY konnte das Lungenkrebsrisiko einer Asbestexposition auch für Nieraucher berechnet werden. Die Ergebnisse sind nach Rauchstatus in Tabelle 3 dargestellt. Danach haben männliche Nieraucher bei einer kumulativen Asbestfaserdosis von mehr als 1,2 Faserjahren ein OR von 1,51 (95% CI 1,16-1,97) im Vergleich zu Nierauchern ohne Asbestexposition. Das entsprechende OR betrug 1,38 (95% CI 1,25-1,52) unter Ex-Rauchern und 1,21 (95% CI 1,10-1,34) unter aktuellen Rauchern. Diese auf den ersten Blick überraschende „Abnahme“ des relativen Risikos bei Rauchern lässt sich aus dem starken Einfluss des Rauchens auf das Lungenkrebsrisiko erklären.

Das Zusammenwirken von Rauchen und Asbest ist in Tabelle 4 für niemals/jemals geraucht in Kombination mit niemals/jemals asbestexponiert dargestellt. Diese einfache qualitative „Klassifikation“ berücksichtigt jedoch nicht die quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehung beziehungsweise die Abhängigkeit des Lungenkrebsrisikos von Packungsjahren oder Faserjahren. Männliche Raucher ohne Asbestexposition hatten ein OR von 9,23 (95% CI 8,13-10,5), das im Falle einer Asbestexposition auf 11,9 (95% CI 10,5-13,3) anstieg, also ein etwa 1,3 fach höheres Risiko ergab. Männliche Nieraucher mit Asbestexposition hatten ebenfalls etwa ein rund 1,3 fach hö-

heres OR als nicht exponierte Nieraucher. Diese Interaktion wurde bei Männern als überadditiv angesehen, bei Frauen lässt sich die Interaktion aufgrund des geringen Asbestrisikos schwieriger abschätzen. Beispielsweise hatten nicht rauchende Frauen mit Asbestexposition kein erhöhtes Risiko (OR 1,0).

Überprüfung der Zuverlässigkeit der Risikoschätzung

Sensitivitätsanalysen sind in epidemiologischen Studien üblich, um zu prüfen, wie stabil die Risikoschätzer sind. Die sehr große Zahl an Fällen und Kontrollen in SYNERGY ermöglichte es, Analysen in weiteren Subgruppen durchzuführen. Insgesamt hat sich ein bereits im Niedrigdosisbereich erhöhtes asbestbedingtes Lungenkrebsrisiko bestätigt. Generell zeigt sich aber bei allen in SYNERGY durchgeführten Untersuchungen, dass Studien mit Krankenhauskontrollen (die Vergleichsgruppe sind in Krankenhäusern rekrutierte Patienten ohne Lungenkrebs) geringere Odds Ratios ergeben als Studien mit Bevölkerungskontrollen (z.B. auch bei Schweißern (Kendzia et al. 2013)). Krankenhauskontrollen können vermehrt Raucher sein im Vergleich zu Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung, während umgekehrt Bevölkerungskontrollen meist geringere Teilnehmeraten haben und mehr Angestellte und Nichtraucher einschließen können. Wir haben weiterhin die Auswertung auch nur unter gewerblichen („blue-collar“) Berufen durchgeführt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass das Lungenkrebsrisiko von Asbest im Niedrigdosisbereich erhöht war. Ebenso führte der Ausschluss der unspezifisch

kodierten „Arbeiter“ zu einem signifikanten Lungenkrebsrisiko für Asbestexposition bei Männern, wenngleich etwas geringer.

Zusammenfassung

In SYNERGY konnte erfolgreich die bisher größte Datenbasis zur Erforschung von Beruf und Lungenkrebs aufgebaut werden. Die aus dem SYNERGY-Projekt unter Federführung des IPA publizierten Ergebnisse zur Lungenkrebsgefährdung durch Schweißrauche (Kendzia et al. 2013) wurden erst kürzlich von einer internationalen Expertengruppe der IARC als wichtige Erkenntnisse für die Neubewertung von Schweißrauchen beurteilt (Guha et al. 2017). Mit der Einbindung von Messwerten und aufwändigen statistischen Verfahren in die Expositionsabschätzung können Dosis-Wirkungs-Beziehungen auch im Niedrigdosisbereich geschätzt und so Krebsrisiken für die bisher vereinbarten Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen (► Info-Kasten S. 13) überprüft werden.

Aktuell wurde das Lungenkrebsrisiko für Asbest im Niedrigdosisbereich quantitativ untersucht und eingehend nach Rauchen adjustiert. Es war bei Männern bereits bei einer Asbestexposition ab 0,5 Faserjahren um rund das 1,25fache erhöht (► Tab. 2). Der hier untersuchte Dosisbereich umfasst etwa die kumulative Exposition, die einer 40jährigen mittleren Schichtexposition gegenüber der Akzeptanzkonzentration (0,4 Faserjahre) beziehungsweise Toleranzkonzentration (4 Faserjahre) entsprechen würde.

	Kontrollen	Fälle	Odds Ratio ^a	95%CI
Männer				
Nie Raucher / keine Asbestexposition	2875	283	1	
Nie Raucher / jemals Asbestexposition	1546	205	1,26	1,04 - 1,53
Jemals Raucher / keine Asbestexposition	6733	6346	9,23	8,13 - 10,5
Jemals Raucher / Asbestexposition	5256	6753	11,9	10,5 - 13,6
p-Wert für multiplikative Interaktion			0,82	
Relatives Exzessrisiko durch Interaktion			2,44	1,89 - 3,08
Frauen				
Nie Raucher / keine Asbestexposition	2377	755	1	
Nie Raucher / jemals Asbestexposition	267	101	1,00	0,78 - 1,29
Jemals Raucher / keine Asbestexposition	1521	1962	4,57	4,08 - 5,12
Jemals Raucher / Asbestexposition	243	381	6,26	5,14 - 7,62
p-Wert für multiplikative Interaktion			0,05	
Relatives Exzessrisiko durch Interaktion			1,69	0,64 - 3,11

Tabelle 4: Interaktion zwischen Asbestexposition und Rauchen bei der Entstehung von Lungenkrebs.

a adjustiert nach Studie, Alter und Beschäftigung in Risikoberufen

Das synergistische Zusammenwirken von Asbestexposition und Rauchen wurde als überadditiv bei Männern eingeschätzt. Bei Fall-Kontroll-Studien mit einem so starken Risikofaktor wie Rauchen und einer Asbestexposition im Niedrigdosisbereich ist der gemeinsame Effekt einer kombinierten Exposition jedoch statistisch schwierig zu charakterisieren.

Die Stärken der vorliegenden Studie sind die große Zahl der Fälle und Kontrollen, die umfangreichen Daten zur Berufs- und Rauchbiographie sowie die Modellierung der Exposition gegenüber Asbest unter Einbindung von Messwerten. Dadurch konnten die Risikoschätzer im Niedrigdosisbereich ermittelt und nach Rauchen und einer Beschäftigung in Risikoberufen adjustiert werden. Obwohl nach einer Tätigkeit in bestimmten Risikoberufen adjustiert wurde, kann ein „Restrisiko“ durch andere Gefahrstoffe und das Rauchen nicht ausgeschlossen werden. Schwächen sind das Fehlen von individuellen Messwerten der Studienteilnehmer, dies gilt jedoch für die meisten epidemiologischen Studien zur Schätzung von Krebsrisiken. Problematisch sind die dominante Rolle des Rauchens bei der Bewertung der Interaktion und das bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Design, bei dem zwar viele gewerbliche Berufen als asbestexponiert eingestuft wurden, aber typische Hochrisikoberufe wie Asbestzementhersteller kaum vertreten sind. Auch war die Zahl von Messwerten für einige Berufe gering.

Von Bedeutung ist jetzt eine Verstärkung dieser weltweit wichtigsten Forschungsplattform auch für neue Studien und weitere Analysen.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Thomas Behrens, PD Dr. Beate Pesch, Dr. Dirk Taeger
IPA
Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Essen
PD Dr. Kurt Straif
International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon

Link-Tipps

BK-Report 01/2013 – Faserjahre:

www.publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/bk_rep0113.pdf

Technische Regeln für Gefahrstoffe 519 Asbest: Abbruch-, Sanierungs- oder Instandhaltungsarbeiten:

www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-519.html

Asbestdialog in Deutschland

<http://www.bmas.de/DE/Presse/Meldungen/2016/asbestdialog.html>

Nationales Asbest-Profil Deutschland:

www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd80-2.html

Anerkannte Berufskrankheiten:

www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/anerkannte-bken/index.jsp

Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans – Asbestos (Chrysotile, Amosite, Crocidolite, Tremolite, Actinolite, and Anthophyllite). [Volume 100C]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. pp 219–309

www.monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-11.pdf

WHO Elimination of Asbestos-related Diseases (2006):

www.who.int/cgi-bin/repository.pl?url=/hq/2006/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf

WHO Chrysotile Asbestos (2014):

www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chrysotile_asbestos_summary.pdf

Literatur

1. Behrens T, Groß I, Siemiatycki J, Conway DI, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel KH, Pohlabeln H, Ahrens W, Brüske I, Wichmann HE, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent ME, McLaughlin J, Demers P, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardón A, Field JK, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schüz J, Hovanec J, Kendzia B, Pesch B, Brüning T: Occupational prestige, social mobility and the association with lung cancer in men. *BMC Cancer* 2016; 16: 395
2. Behrens T, Kendzia B, Treppmann T et al.: Lung Cancer risk among bakers, pastry and confectionary makers: the SYNERGY study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 810-814
3. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC: Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 649-656
4. Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Vilahur N, Muller K, Straif K, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *Lancet Oncol* 2017; 18: 581-582
5. Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Van Gelder R, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Consonni D, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Marcus M, Fabianova E, t'Mannetje A, Pearce N, Tse LA, Yu IT, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Mates D, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Demers P, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Schüz J, Straif K, Pesch B, Brüning T: Welding and lung cancer in a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1513-1525
6. Ogunseitian OA: The asbestos paradox: global gaps in the translational science of disease prevention. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 359-360
7. Olsson AC, Vermeulen R, Schuz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Behrens T, Portengen L, Mirabelli D, Gustavsson P, Kendzia B, Almansa J, Luzon V, Vlaanderen J, Stucker I, Guida F, Consonni D, Caporaso N, Landi MT, Field J, Bruske I, Wichmann HE, Siemiatycki J, Parent ME, Richiardi L, Merletti F, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlabeln H, Plato N, Tardon A, Zaridze D, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu DR, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Brüning T, Straif K: Exposure-response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case-control studies. *Epidemiology* 2017; 28: 288-299
8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Brüske I, Wichmann HE, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent ME, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Brüning T: Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131: 1210-1219
9. Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van GR, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Williams N, Woldbaek T, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Dahmann D, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Development of an Exposure Measurement Database on Five Lung Carcinogens (ExpoSYN) for Quantitative Retrospective Occupational Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* 2011 a; 56: 70-79
10. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies. *J Environ Monit* 2011b; 13: 3262-3268
11. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoue J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: SYN-JEM: A Quantitative Job-exposure matrix for five lung carcinogens. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 795-811
12. Taeger D, Pesch B, Kendzia B, Behrens T, Jöckel KH, Dahmann D, Siemiatycki J, Kromhout H, Vermeulen R, Peters S, Olsson A, Brüske I, Wichmann HE, Stücker I, Guida F, Tardón A, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Pohlabeln H, Ahrens W, Landi MT, Caporaso N, Pesatori AC, Mukeriya A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Gustavsson P, Field J, Marcus MW, Fabianova E, t'Mannetje A, Pearce N, Rudnai P, Bencko V, Janout V, Dumitru RS, Foretova L, Forastiere F, McLaughlin J, Paul Demers PD, Bueno-de-Mesquita B, Schüz J, Straif K, Brüning T: Lung cancer among coal miners, ore miners and quarrymen: smoking-adjusted risk estimates from the synergy pooled analysis of case-control studies. *Scand J Work Environ Health* 2015; 41: 467-477



Herausforderungen an den Arbeitsschutz in der Arbeitswelt von morgen

Interview mit Dr. Rainhardt Freiherr v. Leoprechting und Prof. Dr. Thomas Brüning

Seit etwa fünf Jahren wird über die Arbeitswelt der Zukunft und deren Auswirkungen auf die Gesellschaft und die Gesundheit der Beschäftigten mit einer neuen Intensität diskutiert. Die Digitalisierung industrieller Prozesse – besser bekannt unter dem Schlagwort „Industrie 4.0“ – hat nicht nur eine dynamische Entwicklung, sondern auch einen Diskurs über die Folgen ausgelöst. Von der Politik und dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) aufgegriffen, wurde daraus im Rahmen eines Grünbuchs der Begriff „Arbeiten 4.0 – Arbeit weiter denken“. Das nachfolgende Weißbuch ist das Ergebnis eines Dialogprozesses. Die Digitalisierung der Arbeitswelt verspricht uns neben ökonomischen Vorteilen zugleich eine höhere technische Sicherheit, letztere gleichbedeutend mit positiven Folgen für die Gesundheit am Arbeitsplatz. Aber wie immer hat der Fortschritt auch eine zweite Seite: Er wird neue Risiken und bisher unbekannte Gefahren mit sich bringen, die für die Gesundheit der Beschäftigten negative Folgen haben können. Mit welchen Herausforderungen der Arbeitsschutz durch die technologischen Umbrüche in den vor uns liegenden Jahren konfrontiert werden wird, darüber sprachen wir mit Dr. Rainhardt Freiherr von Leoprechting, dem amtierenden Vorstandsvorsitzenden der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung und Prof. Dr. Thomas Brüning, dem Institutsdirektor des IPA.

Wie sehen Sie die zukünftige Entwicklung der Arbeitswelt, in die Automatisierung, Digitalisierung, und Vernetzung – also Arbeit 4.0 – immer stärker Einzug halten wird? Was kommt da auf uns zu?

v. Leoprechting: Sie haben die gängigen Schlagworte gerade genannt. Digitalisierung und Vernetzung machen schon heute unsere Arbeit einerseits flexibler, andererseits wesentlich komplexer. Neue Formen der Arbeitsorganisation wie Crowdfunding oder das Arbeiten über das World Wide Web fördern die Entgrenzung von Arbeit. Men-

schen werden sich zwar weiterhin an Produktionsstandorten oder in Bürokomplexen zum Arbeiten „treffen“. Es werden sich aber neue, ortsungebundene Strukturen herausbilden. Man wird praktisch überall arbeiten können – der neue Ort ist das Internet. Die Veränderungen werden weit über Fertigungsprozesse hinausgehen. Sie machen schon heute den Betrieb des weltgrößten Taxiunternehmens (Uber) möglich, das völlig ohne eigenen Bestand an Taxis (!) auskommt. Uber sorgt dafür, dass Fahrer mit ihren Fahrzeugen von Kunden per App gerufen

– vernetzt werden – und die gewünschten Transportdienstleistungen erbringen. Die fortwährende technologische Vernetzung wird die Globalisierung noch schneller vorantreiben. Damit nehmen Wettbewerbs- und Konkurrenzdruck weiter zu. Am Ende der Kette steht der Arbeitnehmer. Für den Arbeitsschutz müssen wir uns die Frage stellen, wie wir es schaffen wollen, dass alle Beschäftigten jederzeit Zugang zu moderner und effektiver Prävention haben. Eine weitere Folge von Digitalisierung und Vernetzung ist der mittlerweile fast unbe-

grenzte Zugang zu Informationen. E-Mail und Social Media ermöglichen rund um die Uhr einen permanenten Informationsfluss. Jedes Individuum ist gefordert und bisweilen überfordert, sich und sein Wissen zu organisieren. Berufliche und private Informationsströme, die zeitgleich fließen, bewirken, dass der Einzelne vielfach nicht mehr abschalten kann. Regelungen, wie sie bereits in verschiedenen Konzernen getroffen wurden, dass nach Arbeitsschluss und im Urlaub an die dienstlichen Smartphones keine Dienst-Mails mehr versendet werden, bringen die Problematik auf den Punkt.

Werden in Zukunft also die klassischen Gefährdungen entfallen?

Brüning: Nein! In einer zukünftigen Arbeitswelt, in die Arbeit 4.0 immer mehr Einzug hält, werden die traditionellen Gefährdungen nicht einfach verschwinden. In dieser Arbeitswelt wird es andere und neue Gefahren geben, die sowohl von psychischen (z.B. Flexibilität, Disruption, Überforderung) wie auch physischen Faktoren (wie chemische und biologische Gefahrstoffe, körperliche und Lärm-Belastungen, Bewegungsarmut) geprägt sind. Am Beispiel der Gefahrstoffe lässt sich das gut veranschaulichen: Aufgrund der Vielzahl technischer Innovationen und in Folge dessen ständig neuer Produkte, kommen in der Herstellung fortwährend neue Stoffe beziehungsweise Ersatzstoffe zum Einsatz. Deren gesundheitsgefährdendes Potenzial wird nicht unmittelbar ausreichend beurteilt werden können. Eine besondere Herausforderung stellen die gleichzeitig auftretenden Expositionen gegenüber mehreren Gefahrstoffen dar. Diese können – trotz Minimierung der Exposition gegenüber einzelnen Stoffen aufgrund technischer Neuerungen – jederzeit miteinander in Wechselwirkung treten und so zur Beeinträchtigung der Gesundheit von Beschäftigten beitragen.

Das Fazit kann nur lauten: Die zukünftigen Gefährdungen werden ganz generell von ständig sich ändernden, schwerer kalkulierbaren Expositionssituationen und zunehmend komplexeren Mischexpositionen geprägt sein. Was wir ferner nicht außer Acht lassen dürfen, ist die wachsende Zahl von empfindlichen Beschäftigten, darunter zum Beispiel Asthmatiker und Allergiker.

Gibt es denn vor dem Hintergrund dieser Entwicklungen auch Chancen?

v. Leoprechting: Sicher gibt es die! Roboter – oder um diesen an Assoziationen reichen Begriff durch einen etwas Nüchtereren zu ersetzen – Assistenzsysteme werden den Beschäftigten zum Beispiel schwere körperliche Arbeiten abnehmen und gesundheits-schädigende Bewegungen oder Zwangshaltungen (z.B. Über-Kopf-Montage) vermeiden helfen. Der Mensch kann sich auf den kognitiven Leistungsanteil fokussieren. Die roboter-assistierte Chirurgie gibt es bereits. Auch in der Pflege werden früher oder später Assistenzsysteme zum Einsatz kommen, die den Pflegekräften mehr Zeit und Raum für die nötige Anteilnahme und Zuwendung lassen sowie sie körperlich entlasten.

Der Arbeitsschutz bekommt mit der Digitalisierung die Chance, sich dieser technologischen Errungenschaften gleichfalls zu bedienen und zum Beispiel intelligente, das heißt selbstlernende Sicherheitssysteme zu entwickeln und zum Einsatz zu bringen. Ich bin davon überzeugt, dass diese in erster Linie technologisch getriggerten Veränderungen – die nicht nur die berufliche, sondern gleichermaßen die private Sphäre umgestalten werden – dazu führen, dass unser Umgang mit Risiken am Arbeitsplatz und im Privaten ein ganz anderer, viel bewusster werden wird. Ich glaube und hoffe, dass wir dadurch in der gesamtgesellschaftlichen Kultur der Prävention einen großen Schritt nach vorne machen werden. Dazu ist es notwendig, dass wir seitens der Unfallversicherungsträger diesen Wandel steuernd mitgestalten.

Brüning: Ein zukunftsorientierter Arbeitsschutz muss die modernen Technologien – gerade auch die der Industrie – bestmöglich nutzen! In vielen Bereichen wie der Industrie 4.0 oder dem hochautomatisierten Fahren wird der Arbeitsschutz sogar davon profitieren. Denken wir zum Beispiel an sensorgesteuerte, intelligente Mess- und Kontrollsysteme, die zur Minimierung von Gesundheitsgefährdungen erheblich beitragen können.

Insbesondere aber werden sich die Folgen der Digitalisierung in einem rapiden medizinischen Fortschritt niederschlagen. Beispielsweise in der biomedizinischen For-



Dr. Rainhardt Freiherr v. Leoprechting

schung, die mittels qualitätsgesicherter Vorsorgemaßnahmen (z.B. diagnostische Maßnahmen zur Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen oder Krebs in frühen Stadien) einen wichtigen Beitrag zur Gesunderhaltung einer alternden Belegschaft in Unternehmen leisten kann.

Oder denken Sie an Bio- und Expositionsdatenbanken – die Menge von Daten, die wir dort anfangen zu speichern, wächst stark und der intelligente Umgang mit „Big Data“ ist Teil der neuen Technologien.

Ich bin davon überzeugt, dass die technologische Entwicklung viele Chancen in sich birgt, die Gesunderhaltung der Beschäftigten durch die Gestaltung von Arbeitsplätzen unter anderem in der Produktion positiv zu beeinflussen. In der digitalen Vernetzung liegen möglicherweise weitere Chancen, intermittierende Expositionen durch nicht standardisierte und flexible Arbeitszeiten und -verhältnisse mit neuen Techniken besser zu erfassen. Gleiches gilt für das Zusammenwirken von



arbeitsbedingten Krankheitsursachen mit umwelt- oder lebensstilbedingten Risiken. Hier bewegen wir uns dann auf dem Feld der Prävention.

Sie haben deutlich gemacht, dass der digitalen Transformation offenbar eine enorme Dynamik innewohnt. Mit welchen besonderen Herausforderungen und Risiken werden wir konfrontiert?

v. Leoprechting: Schon alleine der demographisch bedingte, steigende Anteil älterer Beschäftigter stellen Gesundheitsschutz und Prävention am Arbeitsplatz vor erhebliche Herausforderungen. Die neuen Technologien werden uns zusätzlich mit neuen, bisher unbekanntem Risiken und Gefahrstoffen konfrontieren, die in der Kombination mit Informationsüberflutung, erhöhten Anforderungen an Flexibilität, neuen Stressoren durch neue Arbeitsformen und anderen Formen der Arbeitsorganisation zu völlig neuen Überlegungen im Bereich Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz und Prävention führen müssen.

Weil diese Entwicklung eine weltweite ist, braucht es auch im Arbeitsschutz die globale Vernetzung. Die deutschen UVT haben hier in den vergangenen zehn Jahren europaweit und international viel erreicht. Im vor uns liegenden Zeitalter der globalen digita-

len Transformation wird die exportorientierte deutsche Industrie als Fabrikarüster, Werkzeugmaschinenbauer und Automatisierer eine Schlüsselrolle einnehmen. Unser Ziel muss es sein, zugleich mit den neuen Technologien auch die Arbeitssicherheit und den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz zu exportieren. Das ist beileibe keine einfache Aufgabe!

Es lohnt sich aber für alle Beteiligten, das anzupacken, denn nur die Gesundheit der Beschäftigten garantiert nachhaltig hohe Produktivität und Wettbewerbsfähigkeit!

Brüning: Die vielen gleichzeitig stattfindenden Veränderungen werden nach meiner Einschätzung voraussehbar eine enorme Eigendynamik entwickeln. Die zahllosen technischen Innovationen bringen zwangsläufig neue Risikotypen mit sich und führen damit letztlich zu einer gleichfalls dynamisierten Veränderung der Risikokonstellationen in der Arbeitswelt - mit heute nicht vorhersehbaren oder sogar nicht beabsichtigten negativen Folgen. Transparenz, Überblick und Steuerbarkeit drohen verloren gehen. Hinzu kommen unterschiedliche Bestimmungen und Beurteilungskriterien in den verschiedenen Ländern, was die Lage weiter verkompliziert.

Jetzt müssen wir uns noch klarmachen, dass

dieser Veränderungen keineswegs unter geordneten, stabilen Arbeits- und Organisationsstrukturen stattfindet. Im Gegenteil: nicht standardisierte und flexible Arbeitszeiten mit intermittierenden Expositionen werden zunehmen. Es wird schon in den nächsten Jahren immer schwieriger werden, die Ursachen arbeitsbedingter Erkrankungen (frühzeitig) zu erkennen und mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit von umwelt- oder lebensstilbedingten Ursachen abzugrenzen. Eine besondere Herausforderung liegt darin, dass potenzielle Ursachen von Erkrankungen (z.B. Expositionen gegenüber Gefahrstoffen, einseitige beziehungsweise unregelmäßige Ernährung, Bewegungsmangel, etc.) gleichermaßen häufig am Arbeitsplatz wie im tagtäglichen Leben auftreten können und somit die entsprechenden arbeits-, lebensstil- und umweltbedingten Risiken sich annähern. Was heißt: erkennen, zuordnen und gegeneinander abgrenzen wird zu einer schier unlösbaren Aufgabe.

Die neuen und noch unbekanntem Risikokonstellationen werden die Politik unter Druck setzen, die diesen Druck natürlich nur weitergeben kann an Gremien und Wissenschaft. Abschließend dazu kann ich sagen: Wenn wir die Risiken der neuen Technologien entdecken wollen, brauchen wir dafür geeignete wissenschaftliche Methoden.

Herr von Leoprechting, Sie waren kürzlich im Silicon Valley, was bringen Sie an Beobachtungen und Erkenntnissen von dort mit?

v. Leoprechting: Im Silicon Valley ist man nach meinen Beobachtungen mit einer atemberaubenden Geschwindigkeit unterwegs. Dort geht es darum, im großen Wettlauf die Nase ganz vorne zu haben, wenn es um neue Geschäftsmodelle, um neue Internet-Plattformen geht und welches Start-up den finanzkräftigen Investoren den größten Gewinn bescheren kann. Die USA sehen sich selbst natürlich als aktuell führendes Land in der digitalen Transformation. Bemerkenswert fand ich jedoch, dass Deutschland an zweiter Stelle genannt wird, insbesondere wenn es um die praktische Anwendung in Fertigungsbetrieben, sog. „smart factories“ geht. An dritter Stelle steht China, das – durch Regierungsinitiativen kräftig gefördert – schnell aufholt.

Das Thema Arbeits- und Gesundheitsschutz von Beschäftigten in den neuen Arbeitswelten spielt im Silicon Valley eine deutliche Rolle, aber mit einer stärkeren Fokussierung auf die Gesundheit.

Herr v. Leoprechting, wie sehen Sie die langfristige Entwicklung für den Beschäftigungsgrad unserer Gesellschaft?

v. Leoprechting: Bereits in einer vom BMAS in Auftrag gegebenen Langzeitprognose zur Entwicklung des Arbeitsmarktes wird festgestellt, dass in einem Szenario der beschleunigten Digitalisierung mit positiven Auswirkungen auf Wachstum und Beschäftigung zu rechnen sei. Dabei erwartet die Prognose einen deutlichen Zuwachs bei den unternehmensnahen Dienstleistungen und im Sozialwesen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Arbeit nicht weniger, sondern anders werden wird. Wir werden zukünftig weitaus mehr gut ausgebildete Fachkräfte benötigen, als dies heute noch der Fall ist. Wie sich die Entwicklung auf die gering Qualifizierten auswirken wird, lässt sich im Moment noch nicht schlüssig sagen. Sicher ist nur, dass sich die Rolle des arbeitenden Menschen im Produktionsprozess grundlegend ändern wird – und ich bin sicher: es gibt viele Möglichkeiten, das Zusammenwirken von Mensch und Maschine positiv zu gestalten!

Arbeit 4.0 ist keine Sache der fernen Zukunft – sie ist bereits in der Gegenwart vieler Firmen angekommen. Welche Anforderungen ergeben sich daraus speziell an die Arbeitsmediziner und die Betriebsärzte – also an die Praktiker vor Ort?

Brüning: Arbeitsmediziner und Betriebsmediziner verfügen über die fachliche Kompetenz, gesundheitliche Risiken an Arbeitsplätzen zu erkennen und entsprechend präventiv tätig zu werden. Aufgrund ihres engen Praxisbezugs sind Arbeitsmediziner und Betriebsärzte in der Lage, neu auftretende Risiken auch im Rahmen dieser anstehenden Veränderungen frühzeitig zu erkennen. Damit dies auch zukünftig gewährleistet ist, muss die Arbeit der Ärztinnen und Ärzte durch fundierte arbeitsmedizinische Forschung unterstützt und begleitet werden, die ihnen das entsprechende Instrumentarium an die Hand gibt. Dazu gehören selbstverständlich auch zeitnahe adäquate Weiterbildungsmaßnahmen. Die Ausbildung zukünftiger Betriebsärzte und Arbeitsmediziner ist natürlich ebenfalls entsprechend auszurichten. Insgesamt geht es um einen zukünftig wesentlich schnelleren Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis.

v. Leoprechting: Ergänzend zu den Äußerungen von Herrn Prof. Brüning: Aus organisatorischer Sicht bietet die notwendige stärkere Berücksichtigung betrieblicher Gesundheitsförderung mit Sicherheit einen weiteren Ansatzpunkt. Die Akteure im Arbeitsschutz haben hier die einmalige Chance, den Präventionsgedanken schon sehr früh in die Diskussion mit einzubringen und zukünftig am Ball zu bleiben. Dabei können die Möglichkeiten des neuen Präventionsgesetzes konsequent genutzt werden. Das wird unter anderem zu einer stärkeren Zusammenarbeit der Unfallversicherungsträger mit den Krankenkassen führen. Die Arbeitsmediziner sind diejenigen, die den Beschäftigten Orientierung bieten müssen, die sie über Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz und den Erhalt der Arbeitsfähigkeit beraten können, um so die Gesundheitskompetenz der Beschäftigten zu stärken. Dies ist ganz im Sinne der kommenden Präventionskampagne der Unfallversicherungsträger.

Sind die UVT in Deutschland für die Herausforderungen der zukünftigen Arbeitswelt gerüstet?

v. Leoprechting: Wenn ich mir die unterschiedlichen Aktivitäten der Unfallversiche-



Traditionelle Gefährdungen werden auch in Zukunft ein wichtiges Thema für Prävention und arbeitsmedizinische Forschung sein.

Träger heute anschauen, dann kann ich die Frage ganz klar mit „Ja!“ beantworten. Ich nenne hier beispielhaft das Risikoobservatorium der DGUV. Mit diesem Instrument zur frühzeitigen Ermittlung von Präventionsschwerpunkten werden in einer alle fünf Jahre stattfindenden Untersuchung 1.100 Experten befragt. Die daraus resultierenden zehn Top-Trends, die Sicherheit und Gesundheit der Beschäftigten besonders beeinträchtigen können, bilden die Grundlage für konkrete DGUV-Aktionen, aber auch für neue Forschungsprojekte. Des Weiteren bearbeiten unsere drei Forschungsinstitute vielfältige wissenschaftliche Fragestellungen im Hinblick auf die Arbeitswelt der Zukunft. Risikoobservation und Forschung – das sind die beiden tragenden Säulen, die uns helfen werden, den Arbeitsschutz gegen zukünftige Risiken in Stellung zu bringen.

Schlussendlich will ich darauf hinweisen, dass wir in unseren Kampagnen verstärkt über Social-Media-Kanäle gehen, um bestimmte Zielgruppen wie Crowdworker oder Jugendliche besser und zeitgemäßer zu erreichen.

Anhand dieser drei Beispiele kann ich belegen, dass wir auf einem richtigen Weg sind, um einen zukunftsorientierten, modernen Arbeitsschutz zu etablieren. Das muss aber auch sein, denn die Frage nach der Zukunft

der Arbeit tangiert doch in starkem Maße die Zukunft der Unfallversicherung!

Kommen wir an dieser Stelle auf die Forschung: Herr Prof. Brüning, was ist spezifisch von der arbeitsmedizinischen Forschung einzufordern?

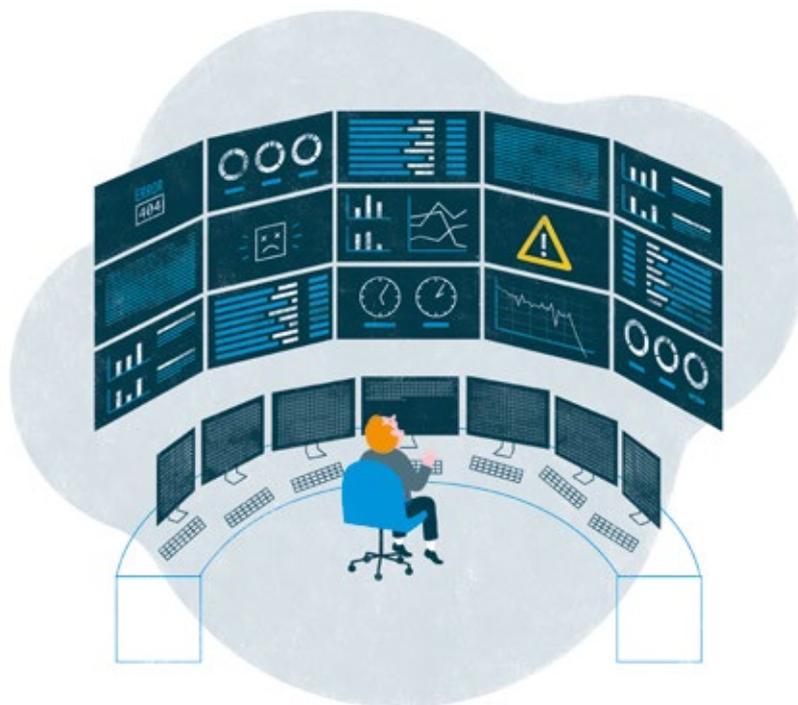
Brüning: Wir müssen die arbeitsmedizinische Forschung auf die veränderten Expositionsbedingungen und auf die neuen Risikokonstellationen ausrichten. Wir brauchen den jeweils aktuellen wissenschaftlichen Standards angepasste Untersuchungen und Bewertungen des Gefährdungspotenzials neuer Risiken. Wenn wir der Dynamik einigermaßen gerecht werden wollen, benötigen wir ein prädiktives Forschungskonzept. Dazu gehören zwei wesentliche Eckpunkte. Erstens, die Identifizierung von Wirkmechanismen und zweitens, die Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung von Effekten. Darüber hinaus bedarf es wirksamer struktureller Maßnahmen. Damit meine ich eine intensivere Zusammenarbeit von arbeitsmedizinischer Forschung, Industrie, Gremien und Behörden. Es geht darum, die Potenziale der nationalen und internationalen Netzwerke auszuschöpfen. Die vielfältige Expertise der UVT aus der betrieblichen Praxis muss genutzt werden, und nicht zuletzt müssen wir ein flächendeckendes Frühwarnsystem für

in der Praxis auftauchende Risiken etablieren. Natürlich können auch zukünftig neue Risiken vor ihrem Einsatz beziehungsweise neue Expositionen nicht bis ins letzte Detail vollständig auf ihr Gefährdungs- und Risikopotenzial untersucht werden. Es wird weiterhin risikobehaftete Arbeitsplätze geben, wo ein Kontakt beziehungsweise Umgang mit Gefahrstoffen nicht zu vermeiden ist. Dort muss die arbeitsmedizinische Forschung mehr Gewicht auf die Sekundärprävention legen. Es kann nicht sein, dass einzelne Gruppen von Beschäftigten mit risikobehafteten Arbeiten den Preis für den Fortschritt zahlen müssen! Hier müssen wir unser Augenmerk weiterhin besonders auf krebserzeugende Gefahrstoffe richten.

Herr von Leoprechting, Herr Prof. Brüning, welches Fazit ziehen Sie für die zukünftige Präventionsarbeit?

v. Leoprechting: Das gemeinsame Ziel aller Anstrengungen muss auf jeden Fall bleiben, weiterhin sicher und gesund arbeiten zu können. Die Vision Zero, also die Vermeidung von tödlichen und schweren Arbeitsunfällen, gilt unverändert. Wie bereits in der Vergangenheit muss sich auch in Zukunft die Präventionsarbeit an den Herausforderungen der Praxis orientieren. Und wenn diese sich ändern, müssen wir es auch tun! Die gute Kenntnis der Verhältnisse vor Ort ermöglicht uns über das Instrument Risikoobservatorium das frühzeitige Erkennen von Gefährdungen und Risiken. Zu wissen, was auf uns zukommt, ist schon eine ganze Menge – reicht jedoch nicht. Deshalb plädiere ich für eine starke, zukunftsorientierte Forschung, die sich der modernen Techniken bedient, um die Risiken zu identifizieren und so auf wissenschaftlicher Basis Handlungsoptionen aufzeigt. Die zukünftigen Herausforderungen in einer immer komplexer und unüberschaubarer werdenden Arbeitswelt zu meistern, kann nur gemeinsam unter tatkräftiger Beteiligung aller Akteure im Arbeits- und Gesundheitsschutz gelingen. Gleichzeitig müssen wir aber im Hinterkopf behalten, dass trotz Digitalisierung, Automatisierung und Vernetzung Problemfelder wie die traditionelle Gefährdung durch chemische oder biologische Gefahrstoffe nicht obsolet werden.

Brüning: Dem kann ich nur beipflichten!



Zusammenwirken von PAK und aromatischen Aminen

Untersuchungen zur Beeinflussung von toxischen Wirkungen in Zellkulturen



Sabine Plöttner, Heiko U. Käfferlein, Thomas Brüning

Mischexpositionen gegenüber Gefahrstoffen können an vielen Arbeitsplätzen vorkommen und Gefährdungsanalysen erschweren. Von besonderer Bedeutung ist die Frage nach dem Zusammenwirken von aromatischen Aminen und polzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) bei der Krebsentstehung, da Mischexpositionen gegenüber diesen Substanzklassen sowohl am Arbeitsplatz (z.B. in Kokereien) als auch in der Umwelt (u.a. Bestandteile des Tabakrauchs) vorkommen können. Bislang ist nur wenig darüber bekannt, ob und wie sich die Substanzen spezifisch im Zielorgan Harnblase bei einer Ko-Exposition gegenseitig in ihren Wirkungen beeinflussen, beispielweise verstärken können. Im IPA wird daher spezifisch der Frage nach dem Zusammenwirken aromatischer Amine und PAK mit Hilfe eines Zellkulturmodells der Harnblase und unter standardisierten Bedingungen nachgegangen.

Der Zusammenhang zwischen der Entstehung von Harnblasenkrebs und Expositionen gegenüber bestimmten aromatischen Aminen (Arylaminen) ist seit Langem bekannt. Erste Beobachtungen in diesem Kontext wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts veröffentlicht. Zahlreiche aromatische Amine sind gemäß der GHS-Verordnung (EG) 1272/2008 in die Gefahrenkategorien 1A (krebserzeugend für den Menschen) und 1B (krebserzeugend im Tierversuch) für karzinogene Stoffe eingestuft oder gelten als krebserzeugend (Kategorie 2). „Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“ können in Deutschland als Berufskrankheit Nr. 1301 anerkannt werden. Die aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, 4-Chlor-o-toluidin, Benzidin und o-Toluidin gelten dabei als geeignet, beim Menschen Harnblasenkrebs auszulösen.

Aromatische Amine spielen in verschiedenen Industriezweigen eine wichtige Rolle unter anderem als Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte bei der Herstellung von Farbstoffen und Pigmenten, der Synthese von Pestiziden oder Arzneimitteln, sowie bei der Verarbeitung von Kunststoffen. Von besonderer Bedeutung sind an heutigen Arbeitsplätzen vor allem Expositionen gegenüber beim Menschen als krebserzeugend eingestuften aromatischen Aminen beziehungsweise ihrer entsprechenden Nitro-, Isocyanat- oder Azo-

verbindungen. Mehr als 50 dieser Gefahrstoffe sind derzeit in den Kategorien 2 bis 5 seitens der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) eingestuft. Diese Substanzen sind also entweder krebserzeugend im Tierversuch (Kat. 2), geben aufgrund erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis (Kat. 3A oder B) oder es muss – bei Überschreitung eines vorliegenden MAK- oder BAT-Wertes – mit einer Erhöhung des Krebsrisikos gerechnet werden (Kat. 4 beziehungsweise 5, je nach Wirkmechanismus). Daher ist die Überwachung der Exposition und der Gesundheit bei den mit diesen Stoffen umgehenden Beschäftigten von besonderer Relevanz.

Der Wirkmechanismus, über den aromatische Amine Harnblasenkrebs erzeugen können, ist gut untersucht. Dabei spielt ihre sogenannte metabolische Aktivierung, das heißt die Überführung einer reaktionsträgen Ausgangsverbindung in ein reaktives Zwischenprodukt (Metabolit), eine wichtige Rolle. Die zentralen Schritte, wie die N-Hydroxylierung über das Enzym Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2), finden vor allem in der Leber statt. Das Harnblasenepithel (Urothel) stellt hierbei vorwiegend ein passives Ziel für die genotoxischen Wirkungen dieser reaktiven Metaboliten dar, die von der Leber über den Blutkreislauf in die Nieren und von dort aus in den Urin gelangen.

Kurz gefasst

- Mischexpositionen mit aromatischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) kommen an verschiedenen Arbeitsplätzen vor. Insbesondere von einzelnen aromatischen Aminen weiß man, dass sie Harnblasenkrebs hervorrufen können.
- Am IPA wurde mithilfe einer menschlichen Zelllinie aus dem Harnblasenepithel untersucht, wie sich aromatische Amine auf die genotoxische Wirkung des PAK Benzo[*a*]pyren (B[*a*]P) auswirken.
- Anhand der Ergebnisse kann man schlussfolgern, dass die aromatischen Amine – neben ihren eigenständigen DNA-schädigenden Eigenschaften – zusätzlich auch noch die genotoxischen Eigenschaften des B[*a*]P erhöhen können und somit in einem Gemisch bestehend aus aromatischen Aminen und PAK die deutlich kritischeren Substanzen für die Entwicklung von Harnblasenkrebs darstellen.
- Präventionsmaßnahmen beim Vorliegen von Mischexpositionen sollten vorrangig auf die Vermeidung einer Exposition gegenüber aromatischen Aminen und wenn möglich auch gegen PAK ausgerichtet sein.
- Mithilfe von Zellkultur-Experimenten kann die Wirkung von Mischexpositionen gut unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen untersucht werden.

Zu den genotoxischen Wirkungen gehören zum Beispiel Bindungen der reaktiven Metaboliten an die Erbsubstanz (DNA) in Urothelzellen und daraus resultierende Mutationen, die an der Entstehung von Harnblasenkrebs beteiligt sein können.

PAK und Harnblasenkrebs

Neben aromatischen Aminen wird auch die berufliche Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) als Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkrebs beim Menschen diskutiert. Die Zusammenhänge zwischen PAK und Harnblasenkrebs sind hierbei jedoch aus epidemiologischen Studien schwerer abzuleiten als für aromatische Amine, da an Arbeitsplätzen mit Expositionen gegenüber PAK oftmals auch Expositionen gegenüber bekanntermaßen Harnblasenkrebs erzeugenden aromatischen Aminen vorliegen. Der durch PAK verursachte Beitrag zum Harnblasenkrebsrisiko kann daher nur sehr schwer von demjenigen der aromatischen Amine abgegrenzt werden. Im vergangenen Jahr hat der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) empfohlen,

eine neue 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 [$(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}$]“ in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen (BMAS 2016).

PAK entstehen (wie auch aromatische Amine) durch Pyrolyse oder unvollständige Verbrennung aus organischem Material und kommen daher stets als Gemisch verschiedener PAK vor. Expositionen gegenüber PAK finden ubiquitär statt. Die Substanzgruppe der PAK umfasst mehrere hundert Vertreter, von denen zahlreiche krebserzeugend im Tierversuch sind (Kategorie 1B gemäß GHS-Verordnung (EG) 1272/2008 beziehungsweise Kategorie 2 gemäß MAK-Kommission). Einzelne PAK sind hinsichtlich ihres Wirkmechanismus sehr gut untersucht. Auch hier steht die metabolische Aktivierung reaktionsträger Ausgangssubstanzen in reaktive Metaboliten und daraus resultierende genotoxische und krebserzeugende Wirkungen im Vordergrund. Der am besten untersuchte Vertreter der PAK ist das Benzo[*a*]pyren (B[*a*]P), das auch als Leitsubstanz für die Risikoabschätzung bei PAK-Expositionen herangezogen wird.

In Abb. 1 sind am Beispiel des B[*a*]P die wichtigsten Schritte der metabolischen Aktivierung zum hochreaktiven Diol-Epoxid, welches unter anderem mit der DNA reagiert und Addukte bildet, schematisch dargestellt. Hierbei kommt dem Enzym CYP1A1, das auch in Organen außerhalb der Leber häufig vorkommt, eine sehr wichtige Rolle zu. Darüber hinaus werden PAK nicht nur über CYP1A1 metabolisch aktiviert, sondern sie sind über bestimmte molekulare Mechanismen zusätzlich in der Lage, eine vermehrte Bildung (Induktion) dieses Enzyms zu bewirken. Sie können folglich ihre eigene metabolische Aktivierung verstärken, unter anderem dahingehend, dass mehr genotoxische Metaboliten gebildet werden, die wiederum Einfluss auf die Krebsentstehung nehmen.

Die genauen Mechanismen zum PAK-induzierten Harnblasenkrebs sind insgesamt weniger gut untersucht als für aromatische Amine. Neben der Metabolisierung von PAK außerhalb der Blase scheinen zusätzlich auch direkt lokale Effekte in den Zellen des Harnblasenepithels von zentraler Bedeutung zu sein (Bolt 2014). Zum einen wurden unmetabolisierte PAK im Urin beruflich Beschäftigter mit hoher PAK-Exposition gefunden (z.B. Campo et al. 2014). Zum anderen deuten verschiedene Untersuchungen darauf hin, dass die entscheidenden Schritte zur Generierung von reaktiven genotoxischen Zwischenprodukten aus den unveränderten PAK auch im Uro-

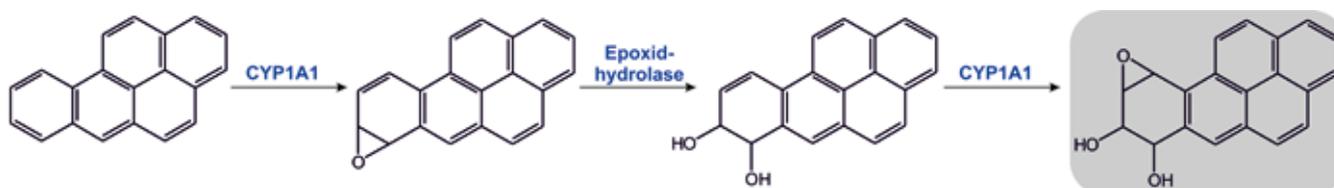


Abb. 1: Vereinfachtes Schema zur metabolischen Aktivierung des Benzo[*a*]pyrens über verschiedene Zwischenprodukte zu einem hochreaktiven Diol-Epoxid (grau hinterlegt), welches unter anderem mit der Erbsubstanz reagiert und DNA-Addukte bildet.

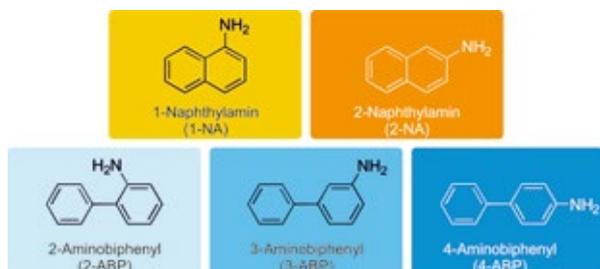


Abb. 2: Strukturformeln der für die Untersuchungen verwendeten Substanzen. Zwei der insgesamt fünf getesteten aromatischen Amine sind als eindeutig krebserzeugend für den Menschen eingestuft (Kat. 1A gemäß GHS-Verordnung bzw. Kat. 1 gemäß MAK-Kommission, weiß dargestellte Strukturformel und Beschriftung).

thel selbst stattfinden können. Beispielsweise wurden die für die metabolische Aktivierung von PAK notwendigen Enzyme in Urothelzellen des Menschen nachgewiesen (Brauers et al. 2000; Imaoka et al. 2000; Roos et al. 2006). Auch wurden in Urothel-Zellkulturen des Menschen und verschiedener, anderer Spezies genotoxische Wirkungen und verstärkte Induktion von CYP1A1 nach Exposition gegenüber B[a]P gefunden (Autrup et al. 1981; Plöttner et al. 2008; Stoner et al. 1982; Wolf et al. 2005).

In-vitro-Untersuchungen zur Ko-Exposition

Mischexpositionen gegenüber PAK und aromatischen Aminen können am Arbeitsplatz zum Beispiel bei der Kohlevergasung sowie durch Lifestyle-Einflüsse wie dem Zigarettenrauchen vorkommen. Klassische epidemiologische Untersuchungen zur Abgrenzung der von PAK verursachten Beiträge zum Harnblasenkrebsrisiko beim Menschen stoßen hier oftmals an Grenzen, da an diesen Arbeitsplätzen ebenfalls bekanntermaßen Blasenkrebs erzeugende aromatische Amine vorkommen und damit ein wesentlicher Confounder sind. Man kann also nicht beurteilen, ob oder in welchem Ausmaß die gefundenen Erhöhungen des Risikos für Harnblasenkrebs an PAK-Arbeitsplätzen

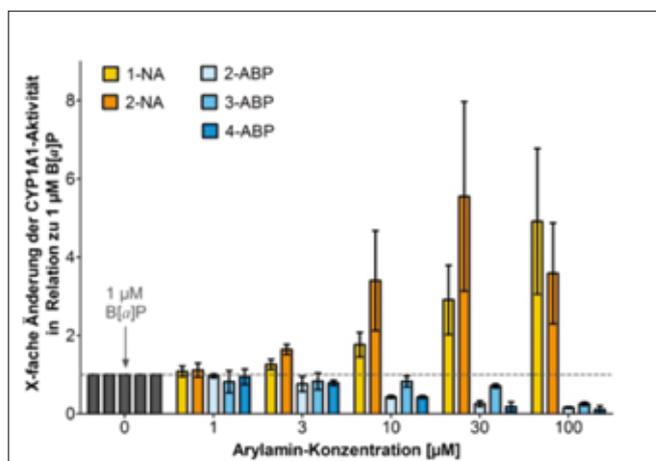


Abb. 3: Relative Änderung (Erhöhung oder Erniedrigung) der gemessenen Aktivitäten des Enzyms CYP1A1 in Harnblasenzellen nach Ko-Inkubation für 24 h mit 1 µM B[a]P (konstant) und 1-100 µM eines aromatischen Amins (1- oder 2-NA bzw. 2-, 3- oder 4-ABP) in drei unabhängigen Versuchen.

tatsächlich auf die PAK zurückzuführen sind. Die relativen Anteile beziehungsweise Beiträge zum Krebsrisiko lassen sich jedoch indirekt gut unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen sowie auf molekularer oder zellulärer Ebene untersuchen, unter anderem in Zellkulturexperimenten im Labor. Dabei werden unterschiedliche toxikologisch relevante Endpunkte wie die Enzyminduktion oder die Bildung spezifischer DNA-Addukte erfasst. Bislang wurden jedoch nur wenige derartige Untersuchungen durchgeführt. So haben einzelne *In-vitro*-Untersuchungen in Harnblasenzellen gezeigt, dass die Expression von an der metabolischen Aktivierung von PAK beteiligten Enzymen (u. a. CYP1A1) bei Ko-Exposition gegenüber B[a]P und kanzerogenen Arylaminen wie 2-Naphthylamin oder 4-Aminobiphenyl verstärkt wird (Borza et al. 2008).

Im IPA werden daher weitergehende Untersuchungen zur möglichen Wechselwirkung zwischen PAK und aromatischen Aminen an humanen Urothelzellen durchgeführt, die unterschiedliche toxikologisch relevante Endpunkte der Krebsentstehung einschließen. Dazu zählt der Einfluss auf die Enzyminduktion und -aktivität sowie die genotoxische Wirkung des B[a]P in Gegenwart aromatischer Amine.

Untersuchungen im IPA

Für die Untersuchungen im IPA wird die Harnblasen-Zelllinie RT4 verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Papillom-Zelllinie des Menschen, für die sowohl das Vorhandensein der erforderlichen Enzyme als auch die konzentrationsabhängige Induktion von CYP1A1 durch B[a]P gezeigt werden konnte (Plöttner et al. 2016). RT4-Zellen werden unter standardisierten Bedingungen in Kultur gehalten und für die jeweiligen Experimente mit definierten Konzentrationen der Testsubstanzen für eine Dauer von 24 h inkubiert.

In den aktuellen Versuchen im IPA ging es zunächst darum zu klären, ob die durch das B[a]P ausgelösten und für die Toxizität relevanten Effekte auf der CYP1A1-Aktivitätsebene durch eine gleichzeitige Exposition gegenüber aromatischen Aminen verändert – vor allem verstärkt – werden können. Daher wurden in den Experimenten binäre Gemische bestehend aus einer konstanten Konzentration des B[a]P (1 µM) und unterschiedlichen Konzentrationen an aromatischen Aminen (1-100 µM) eingesetzt. Die Versuche wurden insgesamt mit fünf aromatischen Aminen durchgeführt (1- und 2-Naphthylamin [NA]) und 2-, 3- und 4-Aminobiphenyl [ABP]) (Abb. 2).

Nach 24-stündiger Ko-Exposition der Zellen gegenüber B[a]P und aromatischen Aminen wurde die Aktivität des Enzyms CYP1A1 bestimmt und die erhaltenen Ergebnisse verglichen mit denen, die bei alleiniger Exposition der Zellen mit B[a]P erhalten wurden. Dazu wurde der Faktor berechnet, um welchen sich die Aktivitäten nach jeweiliger Ko-Exposition im Vergleich zu B[a]P allein verändern.

Für die fünf in Kombination mit B[a]P untersuchten aromatischen Amine wurden zwei gegenläufige Effekte gefunden. Während die Isomere des Naphthylamins (1- und 2-NA) die durch B[a]P erzeugte Aktivität des CYP1A1 noch zusätzlich steigerten, wurde für die iso-

meren Aminobiphenyle genau der gegenteilige Effekt beobachtet. So erniedrigte sich die durch B[a]P induzierte Aktivität des CYP1A1 (Abb. 3). Man kann also schlussfolgern, dass Naphthylamine die genotoxische Wirkung des B[a]P verstärken, Aminobiphenyle jedoch diese Wirkung abschwächen.

Die beobachteten Auswirkungen auf die CYP1A1-Aktivität scheinen insgesamt eher auf strukturelle Besonderheiten der aromatischen Amine zurückzuführen sein als auf deren kanzerogenes Potenzial per se, da selbst eindeutig krebserzeugende aromatische Amine unterschiedliche Wirkungen zeigten (2-NA: aktivitätsfördernd; 4-ABP: aktivitätsmindernd). Bemerkenswert ist der besonders starke Einfluss des 2-NA (im Sinne einer Verstärkung in Richtung der genotoxischen Wirkung), welcher auch mit anderen Untersuchungen zur Wirkstärke des 2-NA übereinstimmt. So ist 2-NA das aromatische Amin mit dem höchsten Hämoglobinbindungsindex welcher als Maß für die genotoxische Wirkung herangezogen werden kann (Weiß et al. 2010).

Fazit

Die am IPA durchgeführten *In-vitro*-Untersuchungen zu Mischexpositionen von PAK und aromatischen Aminen an Harnblasenzellen, also den Zielzellen toxischer Wirkungen bei der Entstehung von Harnblasenkrebs, zeigen, dass in diesen Gemischen aromatische Amine einen bedeutenden Einfluss auf die Enzymaktivität und – in Folge dessen höchstwahrscheinlich auch auf die Genotoxizität des B[a]P nehmen können. Die Ergebnisse zeigen vor allem, dass in einem Gemisch bestehend aus PAK und aromatischen Aminen insbesondere die aromatischen Amine eine kritische Stellung einnehmen. So kann zum Beispiel eine Exposition gegenüber 2-Naphthylamin nicht nur für sich allein ein Risiko darstellen, an Harnblasenkrebs zu erkranken; in Gegenwart von PAK erhöht 2-NA darüber hinaus voraussichtlich auch noch die genotoxische Wirkung des B[a]P. Basierend auf diesen Ergebnissen sollten in Situationen mit Mischexpositionen aus PAK und aromatischen Aminen primärpräventive Maßnahmen in erster Linie auf eine Minimierung des Anteils an aromatischen Aminen abzielen, unter anderem durch Substitution der aromatischen Amine, Verringerung der Gehalte an aromatischen Aminen in den Ausgangsmaterialien, Anpassung der Produktionsprozesse bis hin zur Entwicklung selektiver Filtermaterialien.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Heiko U. Käfferlein, Dr. Sabine Plöttner
 IPA

Literatur

1. Autrup H, Grafstrom RC, Christensen B, Kieler J: Metabolism of chemical carcinogens by cultured human and rat bladder epithelial cells. *Carcinogenesis* 1981; 2: 763-768
2. BMAS: Berufskrankheiten-Verordnung, hier: Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ – Harnblasenkrebs durch PAK – Bek. d. BMAS v. 1.7.2016. *GMBI* 33-34: 659-665
3. Bolt HM: Causation of human urothelial cancer: There are challenging new data! *Arch. Toxicol* 2014; 88: 1769-1770
4. Borza A et al.: Synergism of aromatic amines and benzo[a]pyrene in induction of Ah receptor-dependent genes. *Arch Toxicol* 2008; 82: 973-980
5. Brauers A et al.: Cytochrome P450 isoenzyme mRNA expression pattern in human urinary bladder malignancies and normal urothelium. *Cancer Detect Prev* 2000; 24: 356-363
6. Campo L et al.: Urinary carcinogenic 4-6 ring polycyclic 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* 2014; 217: 231-238
7. Plöttner S et al.: Evaluation of time-dependence and interindividual differences in benzo[a]pyrene-mediated CYP1A1 induction and genotoxicity in porcine urinary bladder cell cultures. *J Toxicol Environ Health A* 2008; 71: 969-975
8. Plöttner S et al.: Effects of benzo[a]pyrene, aromatic amines, and a combination of both on CYP1A1 activities in RT-4 human bladder papilloma cells. *J Toxicol Environ Health A* 2016; 79: 1106-1117
9. Roos PH et al.: Expression of cytochrome P450 enzymes CYP1A1, CYP1B1, CYP2E1 and CYP4B1 in cultured transitional cells from specimens of the human urinary tract and from urinary sediments. *Arch Toxicol* 2006; 80: 45-52
10. Stoner GD et al.: Metabolism and DNA binding of benzo[a]pyrene in cultured human bladder and bronchus. *Carcinogenesis* 1982; 3: 195-201
11. Weiß T et al.: 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* 2010; 45: 222-235
12. Wolf A et al. The effect of benzo[a]pyrene on porcine urinary bladder epithelial cells analyzed for the expression of selected genes and cellular toxicological endpoints. *Toxicology* 2005; 207: 255-269

Biomarker Calretinin für die Diagnose von Mesotheliomen

Von der Forschung in die Praxis

Georg Johnen und die MoMar-Studiengruppe

Biomarker für die Diagnose von Krebs haben den Vorteil, dass man sie in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut mit einfachen Tests nachweisen kann. In der Literatur werden zwar zahlreiche Biomarker als vielversprechend beschrieben, selten aber werden die anfänglichen Ergebnisse bestätigt, insbesondere wenn sie für die Früherkennung einer Krebserkrankung eingesetzt werden sollen. Noch seltener werden die Tests bis zur Marktreife entwickelt oder führen zu einer Anwendung in der Praxis. Der am IPA entwickelte Test für Calretinin, einem Biomarker für Mesotheliome, steht demgegenüber nun kurz vor der Marktreife.

Beruflich bedingte Krebserkrankungen – in der Regel als Folge einer lange zurückliegenden Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen – haben an den anerkannten Berufskrankheiten weiterhin einen großen Anteil. Sie sind für über die Hälfte der Berufskrankheiten-bedingten Todesfälle verantwortlich. In der überwiegenden Zahl der Fälle spielt Asbest eine Rolle. Asbestbedingte Lungentumoren und Mesotheliome entstehen meist als Folge einer lange – häufig 30-40 Jahre – zurückliegenden Asbestexpositionen. Trotz Asbestverbot Anfang der 90er Jahre kann es aber auch heute noch zu erhöhten beruflichen Asbestexpositionen von Beschäftigten kommen. Der Grund: nicht immer ist bekannt oder offensichtlich, wo und in welchen Produkten Asbest in der Vergangenheit verwendet wurde. Beispielsweise war laut einer Studie des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales Asbest in mehr Bauprodukten enthalten, als bislang angenommen (BMAS 2016). Somit können Beschäftigte auch heute noch insbesondere durch Reparatur-, Renovierungs- und Abrissarbeiten erhöhten beruflichen Expositionen gegenüber Asbest ausgesetzt sein. Zur Früherkennung asbestbedingter Erkrankungen – also zur Sekundärprävention – bieten die Unfallversicherungsträger für exponierte Versicherte bereits seit Anfang der 70er Jahre die nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge an. Bei der Gesundheitsvorsorge der gesetzlichen Unfallversicherungsträger (GVS) sind aktuell rund 560.000 Versicherte gemeldet, die beruflich Umgang mit Asbest hatten oder haben. Davon sind 80.000 Personen für Nachuntersuchungen und 240.000 Personen für die nachgehende Vorsorge vorgemerkt.

Bedarf an verbesserter Sekundärprävention

Im Rahmen der Sekundärprävention besteht ein Bedarf an minimal-invasiven diagnostischen Methoden zur Früherkennung, die die betroffenen Versicherten wenig belasten, damit die Akzeptanz für die nachgehende Vorsorge gesteigert und gleichzeitig die Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsverfahren weiter verbessert wird. Mesotheliome und Lungenkrebs werden derzeit häufig erst in späten Erkrankungsstadien diagnostiziert, so dass die Therapieoptionen eingeschränkt und die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnose

vergleichsweise gering sind. Eine rechtzeitige Detektion von Tumoren in früheren Entwicklungsstadien, zusammen mit den gleichzeitig sich verbessernden Therapieoptionen, kann die Erfolgsaussichten einer Krebstherapie erhöhen. In einer Vorstudie des IPA wurde der bislang einzige kommerziell erhältliche Biomarker Mesothelin für Mesotheliome evaluiert. Obwohl Mesothelin in den Untersuchungen eine gute Performance für die Diagnose von Mesotheliomen zeigte, zeichnete sich ab, dass er als einzelner Marker nicht ausreichend für eine Früherkennung sein kann. Für den Einsatz in der nachgehenden Vorsorge ist daher eine Kombination mehrerer Biomarker, ein sogenanntes Marker-Panel, notwendig, um eine hinreichende Sensitivität zu erreichen und Mesotheliome mit hoher Spezifität zu detektieren.

Vor diesem Hintergrund wurde im Jahre 2008 die MoMar-Studie des IPA gestartet. Ihr Ziel: Die Entwicklung und Validierung einer größeren Zahl neuer Biomarker für die Früherkennung von Mesotheliomen und Lungentumoren

Aufbau der MoMar-Kohorte

Im Fokus von MoMar stehen asbestbedingte Krebserkrankungen wie Mesotheliome und Lungentumoren. Forschungsvorhaben zur Entwicklung von Biomarkern für die Früherkennung von Krebserkrankungen sind meist mit langen Laufzeiten verbunden, da derartige Marker nur in sogenannten prospektiven Kohortenstudien validiert werden können. In MoMar erfolgt über Jahre die vorausschauende (prospektive) Sammlung und Lagerung von Proben in einer Biobank. Die Proben werden in regelmäßigen, jährlichen Abständen von freiwilligen Spendern mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko gewonnen. Bei den Spendern handelt es sich um Versicherte mit einer als Berufskrankheit anerkannten Asbestose oder der durch Asbeststaub verursachte Erkrankungen der Pleura, die zu Beginn der Studienteilnahme nicht an einem Krebs erkrankt sind. Stehen die Proben einer Kohorte erst einmal zur Verfügung, können dann im Nachhinein (retrospektiv) damit Analysen erfolgen. Tritt bei einigen der Spender später eine Krebserkrankung auf, können Proben, die vor der Diagnose der Erkrankung genommen wurden, mit Biomar-

Kurz gefasst

- Die Latenzzeit für asbestbedingte Lungentumoren und Mesotheliome kann 30 - 40 Jahre betragen. Zur Verbesserung der Erfolgsaussichten bei der Therapie sollten diese Tumoren so früh wie möglich diagnostiziert werden.
- Im Rahmen der Sekundärprävention sind sogenannte Biomarker, die in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Urin oder Blut nachweisbar sind, ein wichtiges Werkzeug für die Diagnostik.
- Im Rahmen der Studie „Molekulare Marker“ konnten am IPA nun verschiedene Biomarker identifiziert werden, dabei hat sich insbesondere das Calretinin als praxistauglich erwiesen und wird demnächst kommerziell erhältlich sein.

kern analysiert und mit entsprechende Kontrollproben von nicht-erkrankten Spendern aus der MoMar-Kohorte verglichen werden. MoMar nutzt dazu das bestehende etablierte System der Nachuntersuchungen, die den Versicherten regelmäßig angeboten werden. Die Untersuchung wird dabei lediglich um das Angebot einer freiwilligen Probennahme und ein Interview mittels Fragebogen erweitert. MoMar wird derzeit in Zusammenarbeit und mit Unterstützung der Berufsgenossenschaften Holz und Metall (BGHM), Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI), Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM), Bauwirtschaft (BG BAU), Handel und Warenlogistik (BGHW) und der Verkehrswirtschaft Post-Logistik Telekommunikation (BG Verkehr) durchgeführt. Die Untersuchungen finden in 25 Arztpraxen und Kliniken im Bundesgebiet statt. Die Blutproben werden zunächst vor Ort zwischengelagert und in regelmäßigen Abständen vom MoMar-Feldteam abgeholt, um dann in der zentralen IPA-Biobank eingelagert zu werden.

Performance von Biomarkern

Unter Performance versteht man die Fähigkeit eines Biomarkers, eine Erkrankung mit einer bestimmten Sensitivität (Empfindlichkeit: Anteil der korrekt erkannten Krankheitsfälle) und Spezifität (Genauigkeit: Anteil der korrekt erkannten Gesunden) zu erkennen. Beide Größen sind durch die Eigenschaften eines Markers festgelegt, können aber innerhalb bestimmten Gesetzmäßigkeiten variiert werden: sie verhalten sich dabei gegenläufig. Erhöht man beispielsweise die Sensitivität, um möglichst viele Erkrankungen zu erfassen, sinkt entsprechend die Spezifität, es werden also mehr Gesunde fälschlich als krank eingestuft. Ein Marker ist umso besser, je höher sowohl seine Sensitivität als auch Spezifität sind, die er von vornherein mitbringt. Weiterhin spielt die Robustheit eines Markers eine wichtige Rolle. Ein guter Marker und sein Assay sollten stabil sein und sich nur wenig von möglichen Störfaktoren beeinflussen lassen. Diese Faktoren, zusammen mit einer einfachen Handhabbarkeit, tragen auch zur Praxistauglichkeit eines Marker-Assays bei.

Das Längsschnitt-Design der MoMar-Studie, also die zunächst prospektive Sammlung serieller Proben über mehrere Jahre, unterscheidet sich fundamental vom Querschnitt-Design normaler Fall-Kontroll-Studien, die üblicherweise durch die Selektion von bereits diagnostizierten Fällen und häufig nicht passenden Kontrollen verzerrt sind. Letztere sind zwar deutlich leichter und schneller zu implementieren, können aber letztendlich keine Aussagen zur Früherkennung machen, da die hierbei rekrutierten Krebsfälle von Patienten stammen, die bereits mit klinischen Symptomen zum Arzt kommen und daher überwiegend späte Stadien der Tumorentwicklung aufweisen (Johnen & Brüning 2009, Marschall 2013, Pesch et al. 2014, Johnen et al. 2016).

Im Rahmen der MoMar-Kohorte wurden bereits über 2.700 Probanden rekrutiert, die meist wiederholt teilgenommen haben, so dass inzwischen nahezu 11.000 Untersuchungen durchgeführt werden konnten. Im Studienverlauf sind bis dato 29 Mesotheliome und 48 Lungentumoren aufgetreten. Die Untersuchungen werden noch bis Ende Dezember 2017 angeboten. Die ursprünglichen Rekrutierungsziele sind damit bereits jetzt nahezu erreicht.

Entwicklung des Calretinin-Assays

Parallel zum Aufbau der Kohorte werden im Rahmen der MoMar-Studie kontinuierlich neue Biomarker identifiziert und verifiziert. Dies umfasst auch die Entwicklung und Optimierung von feldtauglichen Testverfahren, so genannten Assays, für diese Biomarker. Die besten Biomarker-Assays sollen dann später mit den Proben der MoMar-Kohorte abschließend validiert werden.

Im Zusammenhang mit MoMar wurde am IPA bereits 2008 damit begonnen, einen Assay auf dem Prinzip eines enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) für das Protein Calretinin zu entwickeln. Der Assay wurde in zahlreichen Plasma-Proben von Mesotheliom-Patienten und passenden Kontrollen aus verschiedenen Ländern im Querschnitt-Design verifiziert. Die vielversprechenden Ergebnisse wurden nicht nur in Proben aus Deutschland und Frankreich (Raiko et al. 2010, Johnen et al. 2011), sondern auch aus Australien und Mexiko bestätigt (Johnen et al. 2017, Aguilar-Madrid et al. 2015). Ob sich diese mit Proben von späten Tumorentwicklungsstadien erzielten Ergebnisse auch unter den Bedingungen der Früherkennung bestätigen lassen, konnte nur mit den Proben aus der MoMar-Kohorte beantwortet werden. Zu diesem Zweck wurde die Performance von Calretinin, Mesothelin und anderer Marker mit den bisher in MoMar gewonnenen Proben evaluiert. Eine erste, vorläufige Zwischenanalyse zeigte ermutigende Resultate: Die Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern erscheint möglich, wenn auch die Performance erwartungsgemäß etwas geringer ausfällt als mit den Proben später Tumorstadien. Calretinin war dabei selbst schon als Einzel-Assay in den bisherigen Untersuchungen allen anderen Assays überlegen und profitierte zusätzlich von einer Kombination mit Mesothelin. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit eines Marker-Panels.

Calretinin-Assay kurz vor der Marktreife

Das IPA kann als Forschungsinstitut die Entwicklung eines Biomarkers nur bis zu einem bestimmten Punkt vorantreiben. Soll ein Marker-

Assay schließlich in die praktische Anwendung gehen, muss dieser auch für eine große Zahl von Anwendern in einem einfachen Format und gleichbleibender Qualität über längere Zeiträume zur Verfügung gestellt werden. Aufgaben wie qualitätsgesicherte Produktion, Optimierung von Reproduzierbarkeit, Haltbarkeit und anderen Assay-Eigenschaften, Zertifizierung, Zulassung, nationale und internationale Distribution usw. erfordern die Expertise von Unternehmen, die auf die Herstellung und den Vertrieb von Diagnostika spezialisiert sind. Daher wurde vom IPA eine Kooperation mit den Partner-Firmen Wesamin (Entwicklung und Produktion) und DLD Diagnostika (Vertrieb und Marketing) initiiert, um den Calretinin-Assay in Form eines praxistauglichen Kits für den Einsatz zu optimieren und einer breiten Anwendergruppe zugänglich zu machen.

Basierend auf den vom IPA gelieferten Proben und Assay-Komponenten (Antikörper etc.) konnte Wesamin die Spezifität und Sensitivität des Calretinin-ELISAs noch einmal deutlich verbessern. Ohne diese Optimierung wäre die gute Performance, die in der ersten Zwischenauswertung mit den prospektiven MoMar-Proben erzielt worden ist (► Info-Kasten), nicht möglich gewesen. Auch die Stabilität und Haltbarkeit der Calretinin-Kits konnte durch die Weiterentwicklung inzwischen evaluiert und optimiert werden. Derzeit werden noch letzte Tests für die Validierung durchgeführt. Anschließend wird die erste Charge des Assays für den Vertrieb produziert. Der neue Calretinin-Assay wurde im April 2017 auf der Jahrestagung der American Association for Cancer Research (AACR) in Washing-

Die MoMar-Studiengruppe

Dr. Alexander Brik, Dr. Swaantje Casjens, Bettina Dumont, Katarzyna Gawrych, Dr. Jan Gleichenhagen, Dr. Olaf Hagemeyer, Heike Heimann, Evelyn Heinze, Dr. Georg Johnen, Monika Kobek, Claudia Lechtenfeld, Dr. Martin Lehnert, Svetlana Meier, Carmen Meinig, Simone Naumann, PD Dr. Beate Pesch, Simone Putzke, Irina Raiko, Dr. Hans-Peter Rihs, Peter Rozynek, Sandra Schonefeld, Dr. Dirk Taeger, Dr. Daniel Weber, Dr. Thorsten Wiethage, Sandra Zilch-Schöneweis, Prof. Dr. Thomas Brüning

ton D.C., USA, vorgestellt und dann voraussichtlich kurzfristig am Markt verfügbar sein.

Aufgrund der bereits vorliegenden Ergebnisse lässt sich schon jetzt absehen, dass die MoMar Studie mit der Entwicklung des demnächst erhältlichen Markers einen wesentlichen Beitrag für die Sekundärprävention geleistet hat. Die angewandte Biomarker-Forschung hat hier erfreulicherweise zu praxisrelevanten und alltagstauglichen Ergebnissen geführt, die langfristig gesehen auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen führen kann.

Der Autor
Dr. Georg Johnen
IPA

Literatur

1. Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Factsheet „Asbest in Bauprodukten“. Download über: <http://www.bmas.de/DE/Presse/Meldungen/2016/asbestdialog.html>
2. Johnen G, Brüning T: MoMar – Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung – Feldphase des BGFA-Projekts erfolgreich gestartet. BGFA-Info 2009; 01: 24-25
3. Johnen G, Raiko I, Sander I, Weber DG, Raulf-Heimsoth M, Kollmeier J, Gillissen A, Scherpereel A, Müller KM, Brüning T. Calretinin – ein vielversprechender Biomarker für die Bestimmung von Mesotheliomen in Blutproben von Asbest-Exponierten. IPA-Journal 2011; 02: 22-25
4. Johnen G, Weber D, MoMar-Studiengruppe. Molekulare Marker für die Krebsfrüherkennung – Zwischenstand der MoMar-Studie. IPA-Journal 2016; 02: 20-23
5. Johnen G, Creaney J, Gawrych K, Raiko I, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Taeger D, Lehnert M, Kollmeier J, Bauer TT, Musk AW, Robinson BWS, Brüning T. Calretinin – Verifizierung eines minimal-invasiven Biomarkers für die Diagnose von Mesotheliomen. In: DGAUM (Hrsg.): 57. Wissenschaftliche Jahrestagung 2017, Gentner, Stuttgart 2017: 127
6. Johnen G, Gawrych K, Raiko I, Casjens S, Pesch B, Weber DG, Taeger D, Lehnert M, Kollmeier J, Bauer TT, Musk AW, Robinson BWS, Brüning T, Creaney J. Calretinin as a biomarker for mesothelioma – a case-control study. 13th International Symposium on Malignant Mesothelioma, 27.-29.03.2017, Bethesda, MD, USA
7. Marschall V. „Asbest wird uns noch lange begleiten“ – Projekt MoMar untersucht über 2.000 Versicherte mit anerkannter BK 4103. IPA-Journal 2013; 03: 24-26
8. Pesch B, Brüning T, Johnen G, Casjens S, Bonberg N, Taeger D, Müller A, Weber DG, Behrens T. Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. Biochim Biophys Acta 2014; 1844: 874-883
9. Raiko I, Sander I, Weber DG, Raulf-Heimsoth M, Gillissen A, Kollmeier J, Scherpereel A, Brüning T, Johnen G. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of human calretinin in plasma and serum of mesothelioma patients. BMC Cancer 2010; 10: 242

Allergiehäufigkeit und Allergenbelastung unter Tiermedizinischen Fachangestellten

Studie startet im Ruhrgebiet



Monika Raulf, Olaf Kleinmüller, Albert Nienhaus

Allergien sind komplexe Erkrankungen, die immer häufiger in der Bevölkerung auftreten. In einer gemeinsamen Studie vom IPA, der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wird jetzt die Häufigkeit von allergischen Beschwerden und die Belastung mit Allergenen im beruflichen und häuslichen Umfeld von Tiermedizinischen Fachangestellten (TFA) untersucht. Die aus dieser Studie erzielten Erkenntnisse können sowohl Aufschlüsse über die Sensibilisierungs- und Allergiehäufigkeit sowie zur allergenen Belastung unter TFA liefern als auch Hinweise für präventive Maßnahmen in den Tierarztpraxen geben.*

Aktuelle Daten zur Häufigkeit von allergischen Beschwerden an der Haut und an den Atemwegen unter tiermedizinischen Fachangestellten werden in einer Studie erhoben, die im Sommer 2017 beginnen wird. Gleichzeitig wird dabei die Exposition gegenüber Allergenen in den Praxen und Kliniken sowie die Übertragung von Allergenen in den häuslichen Bereich untersucht. Die Studie wird vom IPA, in Kooperation mit der BGW und dem UKE durchgeführt.

Allergien sind komplexe Erkrankungen, an denen etwa 20 Prozent der Bevölkerung leiden; Tendenz steigend. Für Deutschland wird prognostiziert, dass bald jeder Zweite von Erkrankungen des allergischen Formenkreises betroffen sein wird. Obwohl die genauen Ursachen dieser komplexen Erkrankung noch nicht eindeutig bekannt sind, spielen sowohl genetische Faktoren wie Vererbung und Veranlagung eine Rolle, andererseits aber auch Umwelteinflüsse, die insbesondere mit unserem „westlichen Lebensstil“ einhergehen. Der Einfluss von Allergenexpositionen ist sicherlich auch ein wichtiger Faktor.

Neben Milben sind insbesondere auch felltragende Tiere relevante Innenraumallergenquellen. Der gebräuchliche Begriff „Tierhaarallergie“ ist irreführend, da die Haare selbst keine allergischen Symptome auslösen können. Es sind vielmehr bestimmte Proteine, die in

Hautschuppen, Speichel, Schweiß, Talg und Urin der Tiere enthalten sind und als Allergene wirken. Allerdings spielen Tierhaare bei der Verbreitung der Allergene eine zentrale Rolle. Durch die Fellpflege und alle Arten von Ausscheidungen und Sekreten bleiben die allergenen Proteine an den Haaren haften und können sich mit diesen sehr effizient und weiträumig in der Umwelt verteilen. Darüber hinaus können sich die Allergene an kleine Staubpartikel binden, die lange in der Luft schweben. Gelangen diese Partikel auf die Schleimhäute der Augen, Nase oder Bronchien, können sie Sensibilisierungen und letztendlich auch allergische Symptome wie Augenbrennen, Niesen, Fließschnupfen sowie Husten und Asthma bronchiale verursachen. Begünstigt durch die guten Schwebbeeigenschaften können tierische Allergene über längere Distanzen übertragen werden.

Der berufliche Umgang mit felltragenden Tieren, insbesondere mit Katzen, Hunden, Rindern, Pferden, Mäusen und Ratten, aber auch mit Meerschweinchen, Hamstern und Kaninchen, kann zu allergischen Reaktionen führen. Zu den betroffenen Berufsgruppen gehören neben Beschäftigten, die Umgang mit Labortieren, in erster Linie mit Mäusen und Ratten, haben und in Forschungslaboratorien der pharmazeutischen Industrie und Universitäten arbeiten, auch Beschäftigte in der Veterinärmedizin. Während schon zahlreiche Untersuchungen zur Labortierallergie existieren, ist die Datenla-

ge zur Allergiehäufigkeit im Bereich der veterinärmedizinischen Praxen bislang unzureichend, obwohl die Veterinärmedizin mit ihren vielfältigen und unterschiedlichen Expositionen und Belastungen ein Bereich mit erhöhtem Sensibilisierungsrisiko ist. Mehr als 50.000 Versicherte der BGW in mehr als 14.000 Unternehmen sind in diesem Bereich tätig. Neben der Infektionsgefährdung und der Verletzungsgefahr beim Umgang mit Tieren kommt es in vielen Arbeitsbereichen zur Exposition gegenüber tierischen, pflanzlichen und mikrobiellen Allergenquellen, aber auch chemischen Substanzen wie Desinfektionsmitteln. Insbesondere der intensive Kontakt zu diversen Nutz- und Haustieren kann zu Sensibilisierungen und allergischen Erkrankungen bei exponierten Beschäftigten führen. Mehr als 20 Prozent der angezeigten Berufskrankheitenfälle bei der BGW sind durch tierische Allergene verursacht.

Obwohl durch Präventionsmaßnahmen die Allergenbelastung an Arbeitsplätzen reduziert werden kann, ist beim Umgang mit Tieren in Tierarztpraxen eine Allergenexposition unvermeidbar. Allerdings liegen über die Höhe der Allergenbelastung bei einzelnen Tätigkeiten, ihre Bedeutung für die Entwicklung von Sensibilisierungen und allergischen Beschwerden keine ausreichenden Daten vor. Darüber hinaus fehlen auch Daten über die Verschleppung der Allergene vom Arbeitsplatz in den häuslichen Bereich.

Studiendesign

Daher sollen im Rahmen eines gemeinsamen Forschungsprojekts von der BGW, dem UKE und dem IPA folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig sind Sensibilisierungen gegen umwelt- und arbeitsplatzrelevante Allergene und allergische Beschwerden bei aktuell tätigen Beschäftigten in veterinärmedizinischen Praxen, insbesondere bei Tiermedizinischen Fachangestellten (TFA)?
2. Wie hoch ist die aktuelle Allergenexposition an den Arbeitsplätzen in teilnehmenden Tierarztpraxen und bei bestimmten Arbeitsabläufen und Tätigkeiten?
3. Wie hoch ist die Allergenexposition der TFA im häuslichen Bereich mit arbeitsplatzrelevanten Allergenen im Vergleich zum Arbeitsplatz? Können Verschleppungen berufsrelevanter Allergene in den Privatbereich nachgewiesen werden?

Um diese Studienziele zu erreichen, werden im Großraum Ruhrgebiet alle Tierarztpraxen durch die BGW über diese Studie informiert und um Unterstützung gebeten. Die Praxen werden angefragt ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zu informieren und sie zu motivieren, an der Studie teilzunehmen sowie die Expositionsmessungen in ihren Praxisräumen zu ermöglichen. Insgesamt sollen mindestens 100 TFAs im Rahmen der Studie untersucht werden. Auch den Tierärztinnen und Tierärzten sowie den anderen Beschäftigten der Praxen wird die Teilnahme an der Studie ermöglicht. Die teilnehmenden TFAs werden zu einem Untersuchungstermin nach Bochum ins IPA eingeladen. Mithilfe eines standardisierten Fragebogens werden

hier gesundheitliche Beschwerden, insbesondere hinsichtlich allergischer Haut- und Atemwegserkrankungen, erhoben. Durch eine Lungenfunktionsuntersuchung wird festgestellt, ob die Lunge gut arbeitet und durch Messung des Stickstoffmonoxidgehalts (NO) in der Ausatemluft können eventuelle entzündliche Prozesse an den oberen und unteren Atemwegen festgestellt werden. Durch eine Blutuntersuchung können Sensibilisierungen gegen Allergene aufgedeckt werden. Sofern gewünscht, erhalten die Studienteilnehmenden eine Benachrichtigung über ihre Lungenfunktionsbefunde und ihr Sensibilisierungsprofil. Der Befund ist selbstverständlich nur zur persönlichen Information für die Studienteilnehmerinnen und Teilnehmer gedacht und nur diese entscheiden über eine Weiterleitung an Dritte. Die weiteren Auswertungen erfolgen in anonymisierter Form. Für die Studie wurde ein Datenschutzkonzept mit einem Treuhänder für die Studie erstellt, ebenso wird das Votum der Ethik-Kommission der Ruhr-Universität Bochum vor Beginn der Studie eingeholt.

Für die Allergenexpositionserhebung werden in allen Tierarztpraxen, in denen TFAs beschäftigt sind, die an der Studie teilnehmen, Staubproben mithilfe der geräuschlosen und einfach zu handhabenden Passivsammler gesammelt und hinsichtlich der typischen Allergene (Fel d 1 (Katze), Can f 1 (Hund), Mus m 1 (Maus) etc.) sowie Endotoxin und β -Glucan untersucht. Zusätzlich sollen in den Tierarztpraxen typische Tätigkeiten hinsichtlich der Allergenbelastung intensiver untersucht werden. Je nach räumlicher Ausstattung und Möglichkeit werden gegebenenfalls mehrere Passivsammler pro Praxis ausgelegt. Zur Erfassung der Verschleppung von Allergenen in den häuslichen Bereich werden die Studienteilnehmer gebeten, die Passivsammlung etwa zeitgleich auch in ihrer Privatwohnung durchzuführen. Auf diese Weise kann die Allergenexposition im häuslichen Bereich im Vergleich zu Tierarztpraxen erfasst werden.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sollen nicht nur den Wissensstand zur Sensibilisierungs- und Allergiehäufigkeit sowie zur Allergenexposition von Beschäftigten in veterinärmedizinischen Praxen erhöhen, sondern sie können die Basis für die Einführung geeigneter Präventionsmaßnahmen hinsichtlich Haut- und Atemwegsgesundheit sein. Am 22. März fand am IPA die Kick-Off-Veranstaltung zur Studie statt. Weitere Informationen erhalten Sie unter www.ipa-dguv.de

Die Autoren

Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Prof. Dr. Albert Nienhaus

Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei
Pflegerberufen / CVcare

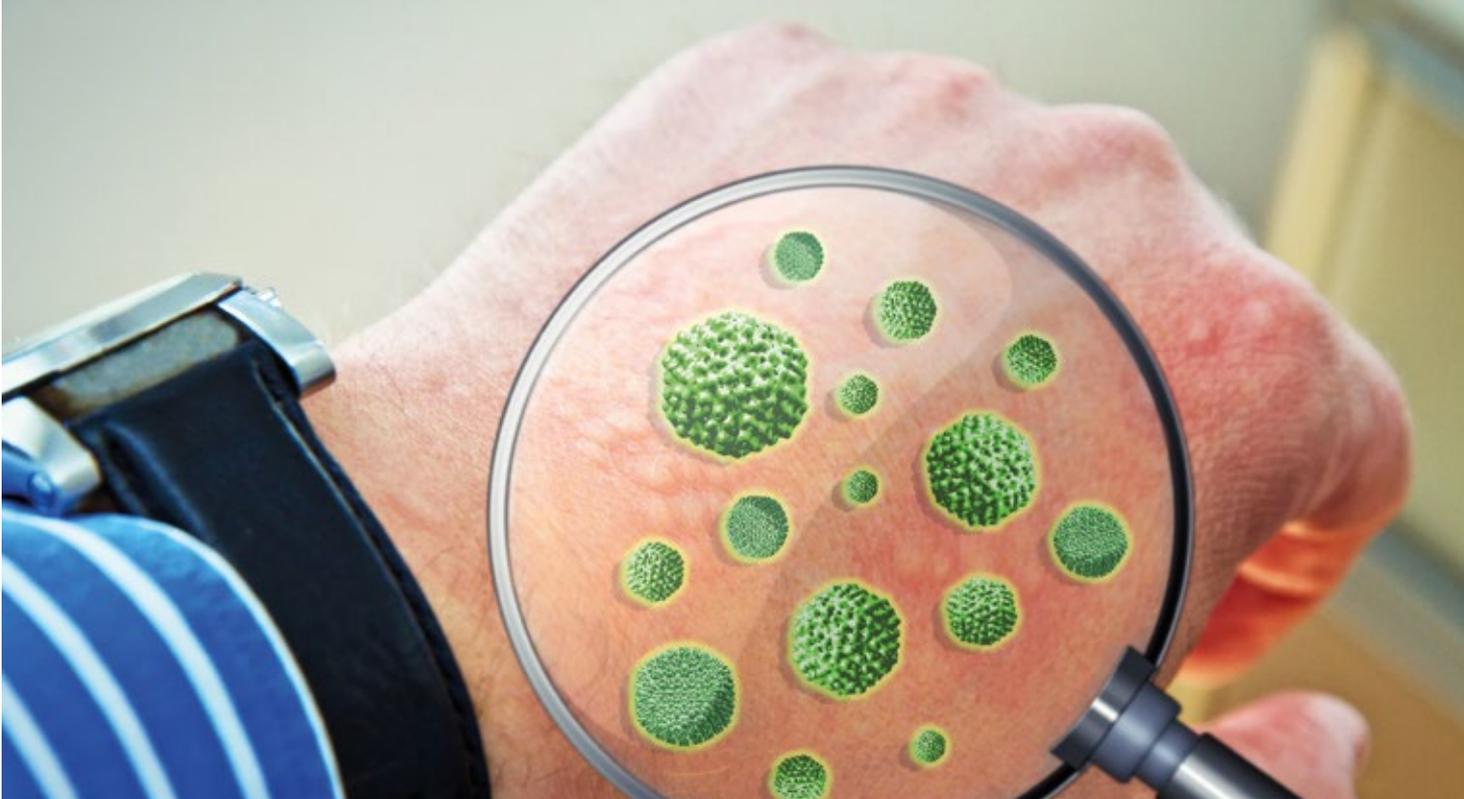
Olaf Kleinmüller

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei
Pflegerberufen / CVcare

* Dieser Beitrag ist in ähnlicher Form im „Deutschen Tierärzteblatt“ Ausgabe 1/2017 erschienen.

Multizentrische Studie zur Entstehung beruflich-bedingter Kontaktallergien

Untersuchungen zu Faktoren und Wirkungsmechanismen



Götz A. Westphal, Hans-Peter Rihs, Thomas Brüning, Jürgen Bünger, Axel Schnuch

Die allergische Kontaktallergie ist eine entzündliche Hauterkrankung, die durch allergenhaltige Produkte und Arbeitsstoffe (wie Nickel, Kobalt, Epoxidharze und Duftstoffe) entsteht. Es wird geschätzt, dass rund ein Drittel aller Kontaktallergien beruflich bedingt sind. Die Vermeidung dieser Form der Allergie ist deshalb von so großer Bedeutung, weil sie nicht heilbar ist und nur symptomatisch behandelt werden kann. Verschiedene Studien zeigen, dass es genetisch bedingte Neigungen für Kontaktallergien gibt. Man weiß allerdings wenig über die zugrundeliegenden Faktoren. Mit deren Kenntnis wäre es möglich, besonders empfindliche Personen durch individualisierte Präventionsmaßnahmen zu schützen.

Klassische Familien- und Zwillingsstudien aber auch tierexperimentelle Untersuchungen deuten auf eine erbliche Veranlagung für das allergische Kontaktekzem hin. Warum aber bestimmte Personen besonders empfindlich auf Kontakt-Allergene reagieren, ist nicht vollständig verstanden. In früheren Studien zeigte sich, dass unter Patienten mit Kontaktallergien gegen sogenannte *para*-Stoffe, wie beispielsweise das in schwarzen Haarfärbemitteln früher verwendete *para*-Phenylendiamin, aktivere genetische Varianten entzündungsfördernder Botenstoffe besonders häufig waren (Westphal et al. 2003, Reich et al. 2003).

Um Faktoren zu identifizieren, die bei einer Erkrankung eine Rolle spielen, muss man den Erkrankungsverlauf verstehen: Eine Allergie äußert sich als eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems mit entzündlichen Symptomen auf gewöhnlich harmlose Stoffe. Allergene Arbeitsstoffe betreffen besonders häufig die Atemwege (Antikörper-vermittelte Typ I-Allergie; zum Beispiel aller-

gisches Asthma, Heuschnupfen) und insbesondere auch die Haut (Zell-vermittelte Typ IV-Allergie; z.B. Kontaktallergie).

Unser Immunsystem unterliegt einer komplexen „internen“ Kontrolle. Dies soll verhindern, dass harmlose oder körpereigene Stoffe starke Immunreaktionen auslösen, die den eigenen Organismus schädigen können – sogenannte Autoimmunreaktionen. Um das Immunsystem zu aktivieren, sind daher mindestens zwei Auslöser nötig: Zunächst wird ein Stoff als „körperfremd“ erkannt. Nur für den Fall, dass ein zweites Gefahrensignal einwirkt, wird eine abwehrende Immunreaktion ausgelöst. Ohne dieses 2. Signal lernt das Immunsystem den einwirkenden Stoff zu tolerieren. Daher werden auch zahlreiche, nicht-pathogene Mikroorganismen (z.B. Darmbakterien) vom Körper nicht bekämpft. Gefahrensignale werden ausgelöst durch Faktoren, die zellulären Stress auslösen wie zum Beispiel eine Verwundung, eine Reizwirkung oder ein Fremdstoff. Diese grundlegende Regulierung des Immunsystems auch als „Danger Model“

Kurz gefasst

bezeichnet, wurde erstmals von Polly Matzinger (2002) beschrieben und gilt derzeit unter Immunologen allgemein als akzeptiert.

Ein Netzwerk hemmender und bahnender biochemischer Botenstoffe ermöglicht den unterschiedlichen Abwehrzellen eine koordinierte Gefahrenabwehr. Erst wenn dieses Netzwerk – beispielsweise durch einen Gefahrstoff oder ein Allergen – aus dem Gleichgewicht gebracht wird, erfolgt eine Immunreaktion. Unterschiedliche Varianten dieser Botenstoffe können zu unterschiedlich starken Reaktionen führen und damit zu einer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber den Auslösern.

In der hier vorgestellten Studie wurde an einem breiten Spektrum von Kontaktallergenen (z.B. Nickel, Kobalt, Epoxidharze und Duftstoffe) geprüft, ob bei Personen mit Kontaktallergien genetische Varianten häufiger sind, die Reaktionen auf Allergene verstärken und so zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegen Kontaktallergene führen. Diese Einblicke in die Wirkungsweise von Kontaktallergenen können gezieltere Präventionsmaßnahmen ermöglichen (Schnuch et al. 2011). Darüber hinaus sollte die grundlegenden Stoffeigenschaften von Kontaktallergenen identifiziert werden, die für die Auslösung der Erkrankungen verantwortlich sind. Dies könnte ermöglichen, solche Stoffe zu substituieren oder bei der Entwicklung neuer Stoffe von vorn herein allergisierende Eigenschaften zu vermeiden.

Untersuchungsgruppen

Da die Kontaktallergie also auf einer physiologischen Immunreaktion beruht, kann praktisch jeder an einer Kontaktallergie erkranken. Die meisten Personen erkranken, weil sie besonders häufig oder hoch oder gegenüber besonders starken Allergenen exponiert waren, beispielsweise am Arbeitsplatz. Aus verschiedenen Studien weiß man, dass Personen mit Sensibilisierungen gegen drei und mehr chemisch unterschiedliche Kontaktallergene, die im Folgen-

- Die Kontaktallergie ist eine entzündliche Hauterkrankung. Ein großer Teil der Kontaktallergien ist beruflich bedingt. Die Erkrankung ist nicht heilbar und kann nur symptomatisch durch Meidung des Allergens behandelt werden.
- In einer multizentrischen Studie untersuchte das IPA mögliche genetische Veranlagungen.
- Zwei Entzündungsbotsstoffe wiesen unterschiedliche Verteilungen genetischer Variationen auf. Diese wurden besonders deutlich, wenn verschiedene Gruppen von Allergenen getrennt betrachtet wurden.

den als „Polysensibilisierte“ bezeichnet werden, besonders leicht und auch besonders schwer an Kontaktallergien erkranken. „Monosensibilisierte“ weisen dagegen nur Sensibilisierungen gegen ein oder zwei unterschiedliche Allergene auf und erkranken weniger schwer und auch weniger wahrscheinlich (Schnuch et al. 2011).

Es wurden 406 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 170 mono- und 236 polysensibilisiert waren. Als Kontrollgruppe dienten 345 zufällig ausgewählte Blutspender. Die Untersuchungen erfolgten durch das IPA in Kooperation mit dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), seinen angeschlossenen Kliniken und dem DRK-Blutspendedienst West.

Polysensibilisierte stärker von Genvarianten betroffen

Es wurden 15 Varianten in 13 Genen mittels Real-Time PCR und Sequenzierung der Genabschnitte bestimmt. Eines dieser Gene codiert für CXCL11 (C-X-C Motiv Chemokin), einem biochemischen Botenstoff, der Entzündungszellen anlocken kann und auf diese Weise die lokale Reaktion des Immunsystems auf Fremdstoffe oder

Genotyp	Monosensibilisiert	Polysensibilisiert	Nickel-Sensibilisierung	Duftstoff-Mix I-Sensibilisierung	Kontrollen
	N=133	N=239	N=141	N=145	N=345
<i>CXCL11 GG</i>	96 (72,2%)	164 (68,6%)	94 (66,9%)	98 (67,6%)	249 (72,2%)
<i>CXCL11 GA</i>	34 (25,6%)	65 (27,2%)	43 (29,9%)	40 (27,6%)	94 (27,2%)
<i>CXCL11 AA</i>	3 (2,2%)	10 (4,2%)	4 (3,1%)	7 (4,8%)	2 (0,6%)
		p=0,0016 OR = 8,47 (1,839-39,02)	p=0,062 OR= 5,0 (0,91-27,67)	p=0,0013 OR= 10,86 (2,23-52,99)	
<i>IL 16 CC</i>	100 (75,2%)	171 (71,5%)	116 (82,3%)	97 (66,9%)	226 (65,5%)
<i>IL 16 CT</i>	31 (23,3%)	60 (25,1%)	22 (15,6%)	42 (29,0%)	109 (31,6%)
<i>IL 16 TT</i>	2 (1,5%)	8 (3,4%)	3 (2,1%)	6 (4,1%)	10 (2,9%)
			p = 0,0002 OR = 2,44 (1,50 – 3,97)		

Tabelle 1: Verteilung der genetischen *CXCL11*- und *IL16*-Varianten in den untersuchten Gruppen.

Pathogene entscheidend beeinflusst. Eine Variante, des *CXCL11* Gens war deutlich häufiger unter polysensibilisierten Patienten mit Kontaktallergie vertreten. Das Chancenverhältnis (auch Odds Ratio) als Schätzer für das Risiko betrug für diese Patientengruppe 8,47 mit einem 95 Prozent Vertrauensbereich von 1,84 – 39,02 ($p = 0,0016$) (Tabelle 1). Mit anderen Worten: Träger dieser genetischen Variante haben ein etwa 8-fach höheres Risiko, besonders stark von einer Kontaktallergie betroffen zu sein, beziehungsweise erkranken besonders leicht.

Kontaktallergien gegen unterschiedliche Stoffgruppen, zum Beispiel Metalle und Duftstoffe können sich in Bezug auf die Beteiligung in verschiedenen Varianten beteiligter Gene am Erkrankungsgeschehen unterscheiden. Zudem wirken sehr starke Allergene oder hohe Expositionen gegen Allergene weitgehend unabhängig von individueller Veranlagung. Daher wurde zusätzlich untersucht, ob in den ausgewählten Kollektiven genetische Varianten unterschiedlich verteilt sind, wenn bestimmte Stoffgruppen gesondert betrachtet werden. Hierzu wurden besonders häufige Allergene wie Duftstoffe und Nickel getestet. Tatsächlich ist in der laufenden Studie die genetische Variante des Botenstoffs *CXCL11* mit 5,3 Prozent nicht allein deutlich häufiger unter Duftstoffsensibilisierten vertreten als im Vergleich zu 0,6 Prozent in dem Kontrollkollektiv sondern auch im Vergleich zu 3,1 Prozent unter Nickelsensibilisierten (Tabelle 1).

Interleukin-16 (IL-16) ist ein weiterer entzündungsfördernder Botenstoff, der die Zellteilung bestimmter ruhender Entzündungszellen auslösen kann und auch eine Rolle dabei spielt, solche Zellen anzulocken. Die Beteiligung von entzündungsfördernden Botenstoffen am Erkrankungsgeschehen einer Allergie kann ein Gefahrensignal verstärken. Die untersuchte Variante des *IL16* Gens weist eine leicht unterschiedliche Verteilung zwischen Kontrollpersonen (65,5%) und Personen mit Kontaktallergien auf: 75,2 Prozent waren monosensibilisiert und 71,5 Prozent polysensibilisiert. Es fällt allerdings auf, dass dieser Trend sich auf die Nickelsensibilisierungen beschränkt, wo Träger des Wildtyps eine Frequenz von 82,3 Prozent aufweisen (Tabelle 1).

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Sensibilisierungen gegen organische Allergene, besonders gegen Duftstoffe, durch die genetische Variante eines Botenstoffes begünstigt werden, der Immunzellen anlockt (*CXCL11 AA*). Zudem scheint der Wildtyp des *IL16*-Gens, der auch die Stärke von Reizwirkungen beeinflusst, Nickelallergien zu begünstigen. Tatsächlich scheinen also genetische Einflüsse abhängig von der chemischen Natur der Allergene zu sein, in diesem Falle Metalle oder organische Substanzen. Genetische Einflüsse könnten demnach spezifisch die Wirkung unterschiedlicher Gruppen von Allergenen beeinflussen. Dies bestätigt die Hypothese, dass Nickel und andere Metalle grundsätzlich über einen anderen Mechanismus allergen wirken als organische Allergene. Der Forschungsansatz, Gruppen von strukturverwandten Allergenen zu betrachten, scheint geeignet, um maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen zu entwickeln.

In jedem Falle zeigen diese und andere Studien, dass Schutzmaßnahmen zur Vermeidung der Einwirkung von Allergenen und Reizstoffen präventiv wirksam sind. Hierbei kann es sich um die parallele Einwirkung eines Reizstoffes handeln oder um eine Reizwirkung durch das Allergen selbst.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger
Dr. Hans-Peter Rihs, PD Dr. Götz A. Westphal**

IPA

Prof. Dr. Axel Schnuch

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)
an der Universität Göttingen

Literatur

1. Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296:301-305
2. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, Neumann C, Schnuch A: Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the *IL16* gene. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1191-1194
3. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K: Genetic factors in contact allergy-review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2-23
4. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K: Genetic factors in contact allergy-review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2-23
5. Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Hallier E, Neumann C, Ziegler A, Reich K: Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48:93-98
6. Westphal GA, Schnuch A, Schulz TG, Reich K, Aberer W, Brasch J, Koch P, Wessbecher R, Szliska Ch, Bauer A, Hallier E: Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int Arch Occ Env Health* 2000; 73: 384-388
7. Westphal GA, Rihs HP, Schaffranek A, Zeiler T, Werfel T, Heratizadeh A, Dickel H, Weisshaar E, Bauer A, Schliemann S, Reich K, Breuer K, Schröder-Kraft C, Worm M, Molin S, Brans R, Schäkel K, Schwantes H, Pföhler C, Szliska C, Kreft B, Löffler H, Bünger J, Brüning T, Geier J, Schnuch A. A variant of the *CXCL11* gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermatitis* 2016; 75: 303-307
8. Westphal GA, Rihs H-P. Polymorphisms in contact allergy: results from an ongoing study of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2016; 75 Supplement 1, FS12.3

Projekt „fume and smell events“

Untersuchungen in Verkehrsflugzeugen gestartet



Tobias Weiß, Stephan Koslitz, Julia Goerigk, Christoph Caumanns, Christian Felten, Jörg Hedtmann, Thomas Brüning

Fliegendes Personal berichtet gelegentlich von Zwischenfällen an Bord von Flugzeugen, bei denen unangenehme Gerüche und in schweren Fällen sogar sichtbarer Rauch in der Kabine auftreten. Die betroffenen Personen berichten in Folge solcher Ereignisse teilweise Symptome wie Erschöpfung, Müdigkeit, Konzentrationsschwächen, Sehstörungen und in seltenen Fällen sogar Bewusstlosigkeit. Entsprechende Ereignisse treten relativ selten auf und sind nicht vorhersehbar. Daher ist es äußerst schwierig, über Gefahrstoffmessungen in der Kabinenluft die mit „fume and smell events“ verbundenen Gefahrstoffexpositionen zu erfassen. Vor diesem Hintergrund unterstützt das IPA die Berufsgenossenschaft Verkehrswirtschaft Post-Logistik Telekommunikation (BG Verkehr) bei einem Projekt zum Human-Biomonitoring bei Flugpersonal.

Die BG Verkehr nimmt diese „fume and smell events“ sehr ernst und hat auch bereits in der Vergangenheit dazu Untersuchungen veranlasst (► IPA-Journal 02/2013). Im Rahmen der jetzt anlau-fenden Untersuchungen soll mittels streng qualitätsgesicherter Human-Biomonitoring-Verfahren beim Flugpersonal unter anderem überprüft werden, ob beziehungsweise in welchem Umfang Organophosphorverbindungen (Trialkylphosphate (TCP) und Organophosphat-Flammschutzmittel) und sogenannte leichtflüchtige Kohlenwasserstoffe (VOC) mit neurotoxischen Eigenschaften nachgewiesen werden können. Zusätzlich soll untersucht werden, ob durch die möglichen Expositionen gegenüber mehreren Organophosphaten die Aktivität des Enzyms Acetylcholinesterase (AChE) gehemmt wird.

Hoher logistischer Aufwand

Nach Verdacht auf ein Event können sich betroffene Flugbegleiter und Piloten direkt nach der Landung an einem der großen deutschen Flughäfen von einem durch die BG Verkehr beauftragten Arzt untersuchen lassen. Dabei werden nach einem standardisierten Protokoll auch Blut- und Urinproben für das Human-Biomonitoring gewonnen. Da die Analyse der VOCs in Blut und Urin mittels sehr sensitiver Verfahren erfolgt, sind besondere Maßnahmen im Rahmen der präanalytischen Phase und bei der Probengewinnung notwendig. So wurden im Vorfeld des Projekts sämtliche Materialien, die bei der Probenahme direkt zum Einsatz kommen, auf Kontaminationen mit den zu analysierenden Substanzen untersucht, um später Verunreinigungen ausschließen zu können. Darüber hinaus müssen unmittelbar nach Probengewinnung auch Blut- und

Urinproben in gasdichte Spezialgläsern überführt werden und die Proben noch am Untersuchungstag mit einem Kurier zum IPA nach Bochum verschickt werden. Um einen reibungslosen Ablauf der komplexen Probenahmen gewährleisten zu können, wurden Probenahme-Kits zusammengestellt und an die Durchgangsärzte von zwölf Flughäfen verschickt. Die Kits enthalten neben diverser Informationsmaterial sämtliche benötigte Materialien für die komplette Probenahme bei einem einzelnen Probanden und den sicheren Rückversand an das IPA.

Untersuchungen an zwölf deutschen Flughafenstandorten

Betroffenes Flugpersonal kann sich bei Verdacht auf ein Event in einem Zeitfenster zwischen drei und acht Stunden an den Flughäfen in Berlin (Tegel und Schönefeld), Bremen, Düsseldorf, Dortmund, Frankfurt/Main, Hamburg, Hannover, Köln/Bonn, Leipzig, München und Nürnberg in einer nahegelegenen Klinik zur Untersuchung bei einem Durchgangsarzt vorstellen. Die individuellen Ergebnisse aus der Untersuchung werden den Teilnehmern zeitnah durch einen Arzt mitgeteilt. Nach statistischer Auswertung ist zudem geplant, die gewonnenen Erkenntnisse in einer internationalen Fachzeitschrift zu publizieren.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Julia Goerigk, Stephan Koslitz, Dr. Tobias Weiß
 IPA
Dr. Christoph Caumanns, Dr. Christian Felten, Dr. Jörg Hedtmann
 BG Verkehr



Pneumonie-Risiko bei Schweißern

Eine Indikation zur Impfung gegen Pneumokokken?

Wolfgang Zschiesche, Jürgen Knobloch, Jürgen Bünger, Thomas Brüning

Die Ständige Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Instituts empfiehlt seit 2016 eine Impfung gegen Pneumokokken „für Personen mit beruflichen Tätigkeiten wie Schweißen und Trennen von Metallen, die zu einer Exposition gegenüber Metallrauchen einschließlich metalloxidischen Schweißrauchen führen“ (RKI 2016). Im Folgenden werden die zugrunde liegenden Daten und Auswirkungen auf die betriebliche Vorsorge zusammengefasst.

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) werden für einen Großteil bakterieller Lungenentzündungen beim Menschen verantwortlich gemacht. Es handelt sich um Bakterien, die im Allgemeinen nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden. Sie sind im Atemtrakt einer großen Zahl der Erwachsenen symptomlos nachweisbar und können in der Regel erst bei Schwächung des Immunsystems zu Lungenentzündungen – oft auch mit schwerwiegenden Komplikationen – führen. In verschiedenen epidemiologischen Studien wird seit längerem ein erhöhtes Erkrankungs- und Sterblichkeitsrisiko durch Pneumokokken-Infekte bei Schweißern und anderen Metallrauch-exponierten Beschäftigten beschrieben (Doig et al. 1964, Coggon et al. 1994, Wong et al. 2010, Palmer et al. 2012, Coggon et al. 2015, Palmer et al. 2003).

Dabei konnte etwa die Hälfte der Lungenentzündungen auf Pneumokokken zurückgeführt werden. Für die anderen Fälle wurden verschiedene bakterielle Erreger angegeben, hauptsächlich *Hä-*

mophilus influenzae, Legionellen und Mycoplasmen (Palmer et al. 2003). Nähere Angaben zur Höhe und Dauer der Exposition lassen sich aus diesen Studien nicht ableiten. Nach dem Ende der Schweißrauchexposition geht das Risiko der Schweißer auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung zurück (Coggon et al. 1994, Palmer et al. 2003).

Mögliche Mechanismen der Risikoerhöhung

Etlliche Humanstudien zeigen, dass Schweißrauche generell zu immunsupprimierenden und entzündlichen (inflammatorischen) Effekten führen können. Dies kann zum Beispiel durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies erfolgen (Zeidler-Erdely et al. 2012, Grigg et al. 2017). Im Rahmen der am IPA durchgeführten WELDOX II-Studie zu Schweißverfahren und deren gesundheitlichen Effekten zeigen bei Lichtbogenschweißern Th1-Helferzellen eine verminderte, Monozyten nach Kontakt mit Bakterien-Antigenen dagegen eine erhöhte Immunantwort. Tabakrauch verstärkt die-

sen Effekt der Schweißrauche (Knobloch 2017). Weitere Studien zeigen, dass Schweißrauche eine Aktivierung von Zellrezeptoren der Atemwege auslösen, die ein Bakterienwachstum fördert (Suri et al 2016, Grigg et al. 2017).

Risiken durch andere Expositionen und Vorerkrankungen

Neben den Schweißrauchen werden auch weitere Expositionen (z.B. Metallrauche, insbesondere solche mit Eisen-Gehalt, und Mineralstäube wie Asbest) mit erhöhten Erkrankungs- und Mortalitätsraten durch bakterielle Pneumonien in Verbindung gebracht (Palmer et al. 2003, Vehmas et al. 2012, Wagner 1997, Torén et al. 2011, Koh et al. 2011).

Unstrittig erhöhen Vorerkrankungen der Atemwege und der Lunge einschließlich der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Erkrankungen mit Schwächung des Immunsystems, eine Milzentfernung, das Tabakrauchen und höheres Alter das Risiko einer Pneumokokken-Infektion.

Erhöhtes Pneumonierisiko von Schweißern

Insgesamt zeichnet sich auf Basis der wissenschaftlichen Datenlage ein erhöhtes bakterielles Pneumonie-Risiko für Schweißer ab. Bestimmte Schweißverfahren oder Werkstoffe können aber nicht als besonders risikobehaftet identifiziert werden. Eine Schwelle (Dauer, Höhe der Exposition) kann aus den vorliegenden Daten ebenfalls nicht abgeleitet werden. Anhand der vorliegenden Literatur ist aber eher davon auszugehen, dass vor allem hohe Expositionen mit einem nennenswerten Risiko verbunden sind. Die Risikoerhöhung sinkt offenbar nach Ende der Schweißrauchexposition relativ rasch ab. Nur etwa die Hälfte der bakteriellen Lungenentzündungen scheint durch Pneumokokken verursacht zu werden. Neben einigen Erreger-spezifischen Mechanismen scheinen auch unspezifische immunmodulierende Faktoren mit ursächlich für die Risikoerhöhung zu sein. Entsprechend sind geeignete Präventionsmaßnahmen notwendig. Neben technischen und organisatorischen Maßnahmen sowie der Verwendung geeigneter persönlicher Schutzausrüstung kann – nach Meinung der STIKO – auch eine Impfung gegen Pneumokokken einen Teil der Prävention darstellen. Die primäre Impfung mit dem PPSV 23-Impfstoff wird als im Allgemeinen gut verträglich eingeschätzt. Bei Auffrischimpfungen kann die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen steigen. Eine Cochrane-Bewertung schätzt die durchschnittliche Effektivität der Impfung auf 74 Prozent (RKI 2016, Coggon et al. 2015, Moberley et al. 2013).

Keine Verpflichtung zum Impfangebot

Die Veranlassung beziehungsweise das Angebot von Vorsorge ist „bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen“ entsprechend der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) einschließlich deren Anhang Teil 2 angezeigt. Derartige Tätigkeiten liegen bei Schweißern nicht vor, weil die Pneumokokken nicht bei der Tätigkeit einwirken beziehungsweise akquiriert werden. Nach der derzeit geltenden Rechtsauffassung wird auch das Kriterium einer tätigkeitsbedingten Risikoerhöhung einer Infektion i. S. §6 Abs. 2 ArbMedVV bei Schweißern nicht erfüllt.

Kann eine Impfempfehlung erfolgen?

Die von der STIKO gegebene Empfehlung für eine wiederholte Pneumokokken-Impfung bei Schweißern unterscheidet nicht nach Höhe und Dauer der Exposition gegen Metallrauche. Differenzierter sind demgegenüber die Ausführungen des britischen Health and Safety Executive (HSE) (HSE 2014). Diese empfehlen eine Pneumokokken-Impfung mit dem Impfstoff PPSV 23 lediglich einmalig bei Schweißern einschließlich Brennschneidern sowie bei anderen gegenüber Metallrauchen exponierten Beschäftigten, unabhängig von deren Alter, nur für den Fall einer unzureichenden Kontrolle („Control“) der Metallrauchexposition, wie bei fehlender oder unzureichender Absaugung beziehungsweise persönlicher Schutzausrüstung. Bei Einhaltung der erforderlichen arbeitshygienischen Maßnahmen wird ein Impfangebot nur bei Hochrisikogruppen in Betracht gezogen (z.B. Raucher, COPD). In anderen Ländern bestehen derzeit keine entsprechenden Impfempfehlungen. Ob eine Regelung seitens des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales im Sinne einer vom Arbeitgeber zu tragenden Impfung erfolgt, ist Gegenstand der Beratungen im Ausschuss Arbeitsmedizin.

Zwischenzeitlich scheint es angesichts der zum Teil schweren Verläufe von Pneumokokken-Infekten vertretbar, wenn zum Beispiel über betriebliche Vereinbarungen eine zunächst nur einmalige Pneumokokken-Impfung mit PPSV 23 für Schweißer und Beschäftigte mit verwandten Verfahren (z.B. thermischen Trenn- oder Beschichtungsverfahren) im Rahmen einer aktualisierten Gefährdungsbeurteilung angeboten wird. Dabei sollten das Ausmaß der Schweißrauchexposition und eventuelle zusätzliche außerberufliche Risikofaktoren berücksichtigt werden.

Die weiterführende Literatur finden Sie im Internet unter: www.ipa-dguv.de

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Prof. Dr. Jürgen Bünger, PD Dr. Wolfgang Zschiesche
 IPA
PD Dr. Jürgen Knobloch
 Medizinische Klinik III,
 Berufsgenossenschaftliches Klinikum Bergmannsheil
 Bochum

Literatur

1. Coggon D, Inskip H, Winter P, Pannett B. Lobar pneumonia: An occupational disease in welders. *Lancet* 1994; 344: 41-43
2. Coggon D, Harris EC, Cox V, Palmer KT. Pneumococcal vaccination for welders. *Thorax* 2015; 70: 198–199
3. Doig AT, Challen PJR. Respiratory hazards in welding. *Ann Occup Hyg* 1964; 7: 223-231
4. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 37. RKI, 19. September 2016
5. Grigg J, Miyashita L, Suri R. Pneumococcal infection of respiratory cells exposed to welding fumes; Role of oxidative stress and HIF-1 alpha. *PLOS ONE* 2017; DOI:10.1371/journal.pone.0173569 March 9, 2017: 1-16
6. Health and Safety Executive. Pneumonia vaccination for employees exposed to welding and metal fume. HSE, 2014. www.hse.gov.uk/pubns/eis44.htm
7. Knobloch J. WELDOX II-Studie - Unveröffentlichte Ergebnisse. Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum, Medizinische Klinik III in Kooperation mit dem Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA). 2017
8. Koh DH, Moon KT, Kim JY, Choe SW. The risk of hospitalisation for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup Environ Med* 2011; 68: 116-119
9. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000422. Wiley, 2013
10. Palmer KT, Poole J, Ayres JG, Mann J, Burge PS, Coggon D. Exposure to metal fume and infectious pneumonia. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 227–233
11. Palmer KT, Cosgrove MP. Vaccinating welders against pneumonia. *Occup Med* 2012; 62: 325–330
12. Suri R, Periselneris J, Lanone S, Zeidler-Erdely PC, Melton G, Palmer KT, Andujar P, Antonini M, Cohignac V, Erdely A, Jose RJ, Mudway I, Brown , Grigg J. Exposure to welding fumes and lower airway infection with *Streptococcus pneumoniae*. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 527–534
13. Torén K, Qvarfordt I, Bergdahl IA, Järholm B. Increased mortality from infectious pneumonia after occupational exposure to inorganic dust, metal fumes and chemicals. *Thorax* 2011; 66:992-996
14. Vehmas T, Pallasaho P, Oksa P. Lung and pleural fibrosis in asbestos-exposed workers: a risk factor for pneumonia mortality. *Epidemiol Infect* 2012; 140: 1987–1992
15. Wagner GR. Asbestosis and silicosis. *Lancet* 1997; 349: 1311–1315
16. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ and the SPAT Group. Welders are at increased risk for invasive pneumococcal disease. *Int J Infectious Diseases* 2010; 14: e796-e799
17. Zeidler-Erdely PC, Erdely A, Antonini JM. Immunotoxicology of arc welding fume: Worker and experimental animal studies. *J Immunotoxicol* 2012; 9: 411-425



57. Jahrestagung der DGAUM

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV zur Präventionskultur und zu Stäuben

Monika Zaghow

In diesem Jahr trafen sich Arbeits- und Betriebsmediziner sowie interessierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zur 57. Jahrestagung in Hamburg. Im Mittelpunkt standen dabei: Gesundheitsschutz in der Transport- und Logistikbranche, beruflich bedingte Infektionen und das Präventionsgesetz in der Praxis. Das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV beschäftigte sich mit den beiden Schwerpunktthemen „Kultur der Prävention“ und „Stäube“.

Rund 950 Teilnehmende waren in diesem Jahr dem Ruf der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) zur 57. Jahrestagung nach Hamburg gefolgt. Tagungspräsident war in diesem Jahr Prof. Volker Harth, Direktor des Zentralinstituts für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin und langjähriger Mitarbeiter des IPA, der sich 2009 bei Prof. Brüning an der Ruhr-Universität Bochum im Fach „Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin“ habilitierte.

An den drei Veranstaltungstagen gab es insgesamt 65 wissenschaftliche Veranstaltungen und eine Posterausstellung mit 130 Präsentationen. Erstmals fand ein Satellitensymposium gemeinsam mit dem International Committee on Occupational Health zum Thema „Infectious Diseases in Healthcare“ statt. Über die aktuellen Erfahrungen mit der Umsetzung des Präventionsgesetzes diskutierten am Freitag Vertreterinnen und Vertreter von DGAUM, Ministerien, Sozialversicherungen und Unternehmen bei einem Round-Table-Gespräch. Zum „Reformbedarf im Berufskrankheitenrecht“ wurde aus Sicht der Arbeitsmedizin, der Unfallversicherungsträger und der Gewerkschaften diskutiert. Auch das IPA war wieder mit zahlreichen wissenschaftlichen Beiträgen vertreten. Präsentiert wurden unter anderem Ergebnisse aus Untersuchungen des Humanbiomonitorings am IPA zu UV-Filtern, zur Belastung gegenüber Alternativ-Weichmachern sowie zum zeitlichen Verlauf der Phthalatbelastung in Deutschland. Ebenfalls vorgestellt wurden erste Ergebnisse aus der Schichtarbeitsstudie des IPA, hier ging es unter anderem um die Rolle des Chronotyps bei der Cortisol-Aufwachreaktion sowie um die Indikatoren für die individuelle Blaulicht-Exposition. Vertreten war das IPA auch mit verschiedenen allergologischen Themen: Prävalenz der Holzstaubsensibilisierung, Schimmelpilzdiagnostik

und Milbenallergene. Die Ergebnisse aus der Naphthalinstudie hinsichtlich sensorisch-irritativer Effekte und des Nachweises von entzündlichen Veränderungen wurde gleich in zwei Beiträgen aus dem IPA vorgestellt. Gesundheitliche Belastungen von Schweißern durch Mangan und die möglichen Auswirkungen auf das Riechvermögen sowie die Ablagerung im Gehirn und die Exposition gegenüber Chrom waren ebenfalls Themen der Beiträge aus dem IPA. Gleich sieben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem IPA waren bei verschiedenen Veranstaltungen Vorsitzende. Im Rahmen des Nachwuchssymposiums präsentierte die Masterstudentin aus dem IPA Bente Janssen-Weets ihre aktuellen Untersuchungen zur Allergenität verschiedener Pferderassen. Für Ihren Beitrag erhielt sie einen Posterpreis der DGAUM. Im Rahmen der Sitzung der AG „Epidemiologie in der Arbeitswelt“ wurde Katarzyna Gawrych aus dem IPA zusammen mit Dr. Janice Hegewald von der TU Dresden als gleichberechtigte Sprecherin der AG gewählt.

Arbeitsmedizinisches Kolloquium am Puls aktuellen Geschehens

Das von Prof. Thomas Brüning und seinem Team organisierte Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV wurde traditionell von Dr. **Walter Eichendorf**, dem stellvertretenden Hauptgeschäftsführer der DGUV eröffnet. Gleich zu Beginn verwies er auf die nun schon mehr als 40jährige Tradition der Arbeitsmedizinischen Kolloquien der DGUV im Rahmen der Jahrestagung. Ziel aller Präventionsmaßnahmen – auch gerade vor dem Hintergrund der sich wandelnden Arbeitswelt sei die Vision Zero, so Eichendorf. Eine Welt ohne schwere und tödliche Arbeitsunfälle. Um diesem Ziel einen Schritt näher zu kommen, werde die DGUV gemeinsam mit den Unfallversicherungsträgern im Rahmen der kommenden Präventions-

kampagne, „kommitmentsch – Sicher. Gesund. Miteinander.“ für eine veränderte Präventionskultur in den Betrieben werben. Die Kernbotschaft lautet: „Sicherheit und Gesundheit sind Werte für alle Menschen, jede Organisation und die Gesellschaft. Sie sollen Gegenstand allen Handelns werden.“

Kampagne zur Präventionskultur

Wenn man den aktuellen und kommenden Herausforderungen einer sich verändernden Arbeitswelt gerecht werden will, muss man auch den Präventionsgedanken noch stärker in den Köpfen der einzelnen Beschäftigten verankern. Dies hat unter anderem die im Herbst startende Präventionskampagne der Unfallversicherungsträger zum Ziel. Den Vorsitz zum Themenkomplex „Kultur der Prävention“ hatten **Dr. Matthias Kluckert** von der BG RCI und **Dr. Wolfgang Panter** vom Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte inne.

Prof. Gabriele Elke, Lehrstuhl für Arbeits- und Organisationspsychologie der Ruhr-Universität Bochum, stellte in ihrem Vortrag die Führungskräfte als die entscheidenden Promotoren für die Präventionskultur im Betrieb in den Mittelpunkt. Sie postulierte, dass explizite und implizite Regeln in einem ausgewogenen Verhältnis stehen und von der jeweiligen Führung auch vorgelebt werden müssen. Dazu gehören: Die Schaffung von Strukturen und klaren Verantwortlichkeiten, das Setzen von Anreizen, aber auch der Austausch und die Kommunikation, die Beteiligung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie das Commitment und Vorbildverhalten der Führungskräfte. Wenn man die Kultur in einem Betrieb verändern wolle, so sei dies immer ein sozialer Prozess, der sich nicht per „Vorschrift“ oder sich durch die alleinige Setzung von entsprechenden Führungsgrundsätzen oder Leitbildern erreichen lasse, resümierte Gabriele Elke.

Dr. Torsten Kunz, Unfallkasse Hessen, betonte gleich zu Beginn seines Vortrags, dass die immer komplexer werdende Arbeitswelt auch an die Prävention im Betrieb neue Anforderungen stelle, denen man nur begegnen könne, wenn alle Akteure gleichermaßen dazu motiviert sind. Im Verlauf seines Vortrags stellte er die sechs Handlungsfelder der Präventionskampagne, nämlich Prävention als

integrierter Bestandteil aller Aufgaben, Führung, Kommunikation, Beteiligung, Fehlerkultur und Soziales Klima vor. Dabei stehen die einzelnen Handlungsfelder nicht für sich alleine, sondern überschneiden sich und haben systemische Wirkungen. Gleichzeitig betonte er auch die Besonderheiten dieser neuen Kampagne. So ist derzeit eine Laufzeit von zehn Jahren mit einem wellenförmigen Verlauf und einer durchgehenden Evaluation geplant. Ziel der Kampagne ist es, Sicherheit und Gesundheit als Werte zu integrieren. Um die Handlungsfelder in den Betrieben praxisnah zu vermitteln, ist zunächst eine Qualifizierung der Aufsichtspersonen geplant. Als mögliche Umsetzungsinstrumente in den Betrieben sollen unter anderem Leitlinien, Leitbilder sowie Managementsysteme für Sicherheit und Gesundheit zum Einsatz kommen.

Ingrid Hofmann, geschäftsführende Alleingesellschafterin von Hofmann Personal berichtete aus ihrer Praxis als Unternehmerin. Das weltweit tätige Unternehmen mit mehr als 23.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Zeitarbeitsbereich, steht gerade, wenn es darum geht, eine Präventionskultur zu etablieren, vor besonderen Herausforderungen. Daher werden in der eigenen Hofmann Akademie die Beschäftigten auch im Hinblick auf Gesundheit und Sicherheit bei der Arbeit geschult. Zentrales Element sind dabei die Gefährdungsbeurteilungen, die die zuständigen Personaldisponenten vor Ort bei den jeweiligen Kunden durchführen. Zusätzlich helfen regelmäßige Gespräche mit den Beschäftigten an ihren Arbeitsplätzen, mögliche Schwachstellen im Bereich Sicherheit und Gesundheit aufzudecken und zu beseitigen. Ingrid Hofmann stellte auch noch einmal heraus, wie wichtig der offene Umgang untereinander sei. Prävention kostet Zeit und Geld, ist aber alternativlos, wenn es um die Sicherheit der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter geht, bilanzierte Ingrid Hofmann am Schluss ihres Vortrags.

Stäube haben nicht an Aktualität verloren

Prof. Thomas Brüning, der gemeinsam mit **Prof. Hans Drexler** den Vorsitz im 2. Themenkomplex „Stäube“ innehatte, machte bei seiner Einführung deutlich, dass das Thema Staub an Komplexität kaum zu übertreffen ist. Stäube sind auch heute noch an vielen Arbeitsplätzen anzutreffen. Besonders betroffen sind hier die Baubranche und das



Von links nach rechts: Dr. Roger Stamm, Dr. Roel Schins, Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Hans Drexler, Dr. Matthias Möhner



Dr. Walter Eichendorf (mitte) im Gespräch mit Ingrid Hofmann und Dr. Torsten Kunz

produzierende Gewerbe. Die Exposition gegenüber Staub kann auch heute trotz aller Präventionsanstrengungen teils schwere gesundheitliche Folgen haben. Jahr für Jahr werden rund 6000 Fälle staubbedingter Atemwegserkrankungen als Berufskrankheit anerkannt.

Dr. Roel Schins, Leibniz-Institut für Umwelt-medizinische Forschung in Düsseldorf, ging in seinem Vortrag auf die toxikologischen Wirkmechanismen und gesundheitsschädlichen Wirkungen von Granulären Biobeständigen Stäuben (GBS) und Quarz auf die Lunge ein. Er stellte dabei fest, dass zum einen die spezifische Toxizität, zum anderen die Biopersistenz sowie die Größe und Form die entscheidenden Faktoren für die gesundheitsschädlichen Wirkungen von Quarzstäuben in der Lunge sind. Weiterhin erläuterte er, wie die Aufnahme von Partikeln zu oxidativem Stress und als Folge zu Entzündungen führen kann. Beide Faktoren können eine bedeutende Rolle bei Partikel-induzierten Lungenerkrankungen wie Fibrose und Krebs spielen.

Der Vortrag von **Dr. Matthias Möhner**, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, hatte den Titel „Zum aktuellen Stand der epidemiologischen Forschung zur beruflichen Exposition gegenüber Stäuben“. Er ging ebenfalls auf die Kanzerogenität von GBS ein. Zu den GBS gehören Industrieruß, besser bekannt als Carbon Black und Titandioxid sowie Dieselmotoremissionen (DME) und Quarzstaub. Bei den beiden letzteren ist von einer zusätzlichen spezifischen Toxizität auszugehen. Carbon Black und Titandioxid wurden von der internationalen Krebsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation in die Gruppe 2B der kanzerogenen Substanzen als möglicherweise karzinogen eingestuft. DME und Quarzstaub wurden von der IARC in die Gruppe 1 als karzinogen für den Menschen eingestuft. Im weiteren Verlauf seines Vortrags stellte Matthias Möhner verschiedene epidemiologische Studien vor, die sich mit Quarzstaub, der Silikose und der Entstehung von Lungenkrebs beschäftigen. Aus den bisher zur Verfügung stehenden Daten zog Matthias Möhner am Ende seines Vortrags folgendes Fazit: Ein Grenzwert von 50 µg/m³ dürfte bei der Exposition gegenüber Quarzstaub nach den aktuellen epidemiologischen Studien einen ausreichenden Schutz vor Silikose und Lungenkrebs bieten. Allerdings ist die Frage des genau-

en Zusammenhanges zwischen Silikose und Lungenkrebs nach der aktuellen Studienlage weiterhin unklar. Zudem verwies er auf eine eigene Studie im deutschen Uranerzbergbau, der einen Zusammenhang zwischen Quarzexposition und der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zeigte.

Dr. Roger Stamm, Institut für Arbeitsschutz der DGUV, berichtete über die „Staubbelastung und Staubminimierung an Arbeitsplätzen“. Die Unfallversicherungsträger untersuchen in erheblichem Umfang die Staubexpositionen an Arbeitsplätzen im Rahmen der Aufsicht und Beratung von Betrieben. Alleine 2015 wurden für den einatembaren Staub (E-Staub) und den alveolengängigen Staub (A-Staub) rund 3.700 Messungen zu Quarzfeinstaub durchgeführt. In einem speziellen Messprogramm wurden in den Jahren 2011 bis 2014 weitere Expositionsdaten gesammelt. Zurzeit wird am aktuellen Staubreport gearbeitet, der die Daten zu Stäuben von 2005 bis 2016 auswertet. Erste Auswertungen dieser Daten hinsichtlich Unfallversicherungsträger, Branchen und Arbeitsbereichsgruppen stellte er ebenfalls vor. Im zweiten Teil seines Vortrags ging Roger Stamm auf die Strategien und konkreten Maßnahmen zur Staubminimierung ein. Hierzu gehören zum einen das technische Regelwerk zu Stäuben, das Aktionsprogramm „Staub“ aber auch die Verleihung des Deutschen Gefahrstoffpreises an Firmen, die staubarme Produkte entwickelt haben. Zusätzlich stellte er Beispiele für die Staubminimierung vor, wie die Arbeitsplatzlüftung bei Schimmelpilz-belasteter Luft oder Schweißbrenner mit integrierter Absaugung.

Die einzelnen Beiträge können unter [www.dguv.de Webcode d101221](http://www.dguv.de/Webcode/d101221) heruntergeladen werden.

Die 58. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGAUM wird 2018 vom 07. bis 09. März in München stattfinden. Schwerpunkte sind dann: Arbeiten im Alter, Arbeit im Gesundheitswesen und Arbeit mit chronischen Erkrankungen.

Die Autorin
Dr. Monika Zaghow
IPA



Prof. Dr. Gabriele Elke, Lehrstuhl für Arbeits- und Organisationspsychologie der Ruhr-Universität Bochum



Plenum des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums der DGUV

Vermeidung von Belastung ist die beste Prävention

Erneute Untersuchung von Platinsalzallergie-Fällen bewertet Präventionsmaßnahmen neu



Vicki Marschall

Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen nehmen im Berufskrankheitengeschehen seit langem eine wichtige Rolle ein. Rund 90 Prozent der Erkrankungen werden durch natürlich vorkommende Allergene, wie Mehlproteine oder Tierhaare, verursacht. Nur etwa zehn Prozent sind niedermolekulare Berufsallegene, die erst eine Verbindung mit körpereigenen Proteinen eingehen müssen, um allergen zu wirken. Zu ihnen zählen auch die Platinsalze (Chloroplatinate), die in Edelmetallscheidereien und bei der Produktion von Katalysatoren verkommen. Beschäftigte in diesen Bereichen werden seit Jahrzehnten – meist in jährlichen Abständen – im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge betreut. Prof. Rolf Merget vom Kompetenz-Zentrum Medizin am IPA beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Platinsalzallergie. Aktuell hat er mit seinem Team die von ihm betreuten Fälle von Beschäftigten mit einer Platinsalzallergie aus den vergangenen Jahren noch einmal ausgewertet. Seine Fragestellung: Kann ein arbeitsmedizinisches Vorsorgeprogramm als sekundärpräventives Werkzeug ein chronisches Berufsasthma verhindern?

Die Zahl der Unternehmen in Deutschland, die mit Platinsalzen arbeiten, ist überschaubar. Entsprechend gering ist auch die Zahl der Beschäftigten, die gegenüber Platinsalzen exponiert sind – im Vergleich zu anderen Risikogruppen. Allerdings stellt die Platinsalzallergie ein Problem für die Betriebe dar. Experten auf dem Fachgebiet der Platinsalzallergie gibt es vermutlich auch deshalb nur wenige. Prof. Rolf Merget ist einer von ihnen. Er ist Facharzt für Arbeitsmedizin und Facharzt für Innere Medizin mit der Teilgebetsbezeichnung „Lungen- und Bronchialheilkunde“ und Leiter des Kompetenz-Zentrums Medizin des IPA. Der Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Tätigkeit ist das Berufsasthma, insbesondere das Platinsalzasthma.

Seit vielen Jahren verfolgt er Fälle von Platinsalzasthma aus ganz Deutschland, führte Studien durch und nahm die Präventionsmaßnahmen unter die Lupe. Nun hat er rund 100 Fälle, die zum Teil bis 1985 zurückreichen, durchleuchtet und bewertet. „Es ging bei der aktuellen Studie vor allem darum, ob sich der Gesundheitszustand der Betroffenen gebessert hat, in welchem Arbeitsumfeld sie nach einer Erkrankung tätig geworden sind und wie die Interventionen gegriffen haben“, erklärt Prof. Merget.

Entstehung einer Platinsalzallergie

Dass Platinsalze Gesundheitsprobleme hervorrufen können, ist seit langem bekannt. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde platin-

haltiges Papier beim Fotografieren verwendet, das bei Fotografen Beschwerden auslöste. Expositionen gegenüber Platinsalzen bestehen fast ausschließlich im Metallrecycling und bei der Herstellung von Katalysatoren (► Info-Kasten). Die Beschwerden bestehen aus Kurzatmigkeit (Asthma), brennenden und tränenden Augen (Konjunktivitis), laufender, juckender Nase (Rhinitis) und gelegentlich Hautjucken und -schwellungen (Kontakturtikaria). Bei der Verarbeitung von Platin als Metall entstehen wohl keine gesundheitlichen Beschwerden.

Bereits Anfang der 1990er Jahre untersuchte Prof. Merget die Belastung gegenüber Platinsalzen am Arbeitsplatz in einer Katalysatorfertigung (Merget et al. 2000). Gemessen wurde lösliches Platin in der Luft. Damals gab es einen Grenzwert für lösliche Platinverbindungen von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ also umgerechnet $2.000 \text{ ng}/\text{m}^3$. In hochexponierten Bereichen – in denen die Krankheitsfälle auftraten – lagen die medianen Konzentrationen je nach Art der Probenahme zwischen 17 und $177 \text{ ng}/\text{m}^3$. Die personengetragene Probenahme ergab, dass der Grenzwert bei 3 von 78 Messwerten überschritten wurde.

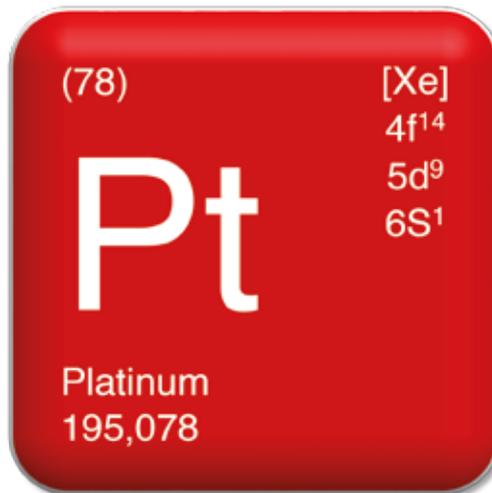
Frühere prospektive Kohortenstudie

Bereits Ende der 1980er Jahre startete Prof. Merget mit seinem Team eine Längsschnittstudie über fünf Jahre in einem Unternehmen aus der Katalysatorproduktion (Merget et al. 2001). Dabei wurden Beschäftigte aus mehreren Bereichen einbezogen: Hochexponierte, Geringexponierte sowie unbelastete Beschäftigte (Kontrollen) aus dem Betrieb. Die Studie verfolgte das Ziel, die Effektivität eines medizinischen Überwachungsprogramms einzuschätzen, das Platinsalzallergien früh erkennen und chronische Beschwerden vermeiden sollte. Der Vorteil gegenüber anderen Allergien: Die Platinsalz-Sensibilisierung kann mit einem hochspezifischen Pricktest zweifelsfrei diagnostiziert werden und Allergien gegen Umweltallergene stellen keinen Einflussfaktor dar.

Insgesamt wurden 115 Beschäftigte aus hochexponierten Bereichen der Katalysatorproduktion untersucht. Platinsalzallergie-typische Symptome wurden dokumentiert. In jährlichem Abstand wurde die Lungenfunktion gemessen und mithilfe des Pricktests kontrolliert, ob eine Platinsalz-Sensibilisierung vorlag. Im Verlauf von fünf Jahren wurden 14 Personen mit neu aufgetretener Platinsalz-Sensibilisierung regis-

triert, davon etwa ein Viertel mit arbeitsbezogener Kurzatmigkeit. Diese wurden – unabhängig von Beschwerden – umgehend in andere Bereiche ohne Platinsalzbelastung versetzt, ihr Gesundheitszustand in Nachuntersuchungen verfolgt. „Wer gegenüber

Platinsalzen sensibilisiert ist, entwickelt in der Regel auch bald darauf Allergiesymptome“, weiß der Arbeitsmediziner Merget, „deshalb war es gerechtfertigt, im Rahmen der Studie bereits nach Feststellung einer Sensibilisierung, einen Tätigkeitswechsel vorzunehmen.“ Die Beschäftigten, die während der Untersuchungen im Pricktest reagierten, waren vorher alle in den hochexponierten Bereichen beschäftigt. „Damit war für uns klar, es besteht zweifelsfrei eine Dosis-Wirkungsbeziehung.“ Für die Prävention war die Studie ein Gewinn, denn es konnte gezeigt werden, dass Sekundärprävention erfolgreich sein kann. Schwere asthmatische Erkrankungen traten in der Folge nicht auf.



Aktuelle Fallserie

In der Praxis erfolgen Interventionen – Versetzungen in Bereiche ohne oder mit geringer Belastung – nicht zu festen Zeitpunkten und häufig erst nachdem schwerere Symptome auftreten – und nicht nachdem eine Sensibilisierung festgestellt wird. Die hochqualifizierten Beschäftigten werden oft in Nachbarbereiche, sogenannte low exposure jobs, versetzt. Reicht es, die Betroffenen in wenig belastete Bereiche zu versetzen oder ist es im Sinne der Prävention geboten, sie ganz ohne Platinsalzbelastung weiter zu beschäftigen? „Im Allgemeinen gilt: Bei einem einmal bestehenden Berufsasthma verschlimmert sich die Erkrankung nur,

wenn der Beschäftigte weiter auch einer geringeren Belastung ausgesetzt ist“, so der Facharzt. Allerdings wurde der gesundheitliche Effekt der Versetzung in niedrigexponierte Bereiche wissenschaftlich kaum untersucht.



Als Experte für das Thema Platinsalze hat Prof. Merget in den vergangenen Jahrzehnten viele Untersuchungen für die Unfallversicherungsträger durchgeführt. Rund 100 der Fälle, bei denen Längsschnittdaten vorlagen, hat er nun unter der neuen Fragestellung ausgewertet. „Randomisierte Studien mit vorher definierten Interventionen sind aus ethischen und praktischen Gründen nicht möglich, deshalb können entsprechende Informationen nur durch Beobachtungsstudien gewonnen werden. Bei den Gutachten der vergangenen Jahre

sind viele dabei, in denen die Betroffenen statt in nicht belastete nur in weniger belastete Bereiche versetzt wurden.“, so Merget.

Die Theorie des Arbeitsmediziners: Wäre die Versetzung von hochbelasteten in niedrigbelastete Arbeitsbereiche als Präventionsmaßnahme ausreichend, müsste sich der Gesundheitszustand der Betroffenen in gleicher Weise wie bei Personen nach kompletter Tätigkeitsaufgabe verbessert haben. In der Untersuchung wurden 96 Beschäftigte mit Platinsalzallergie nach im Mittel 67 Monaten nachuntersucht. Das Ergebnis war enttäuschend: Obwohl sich die Zahl der Personen mit Asthma zwischen erster und zweiter Untersuchung verringerte, gaben bei der zweiten Untersuchung noch 74 Personen (77%) asthmatische Beschwerden an und 51 Personen (53%) erhielten eine Asthmamedikation. Rhinitis, Konjunktivitis und Kontakturtikaria besserten sich dagegen deutlich. Allerdings waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 92 Personen (96%) bereits in Bereiche ohne wesentliche Platinsalzexposition versetzt. „Meiner Meinung nach sind zu viele der Betroffenen chronisch krank, auch wenn die meisten nur an leichten Erkrankungen leiden“, resümiert Prof. Merget, „man sieht schon Verbesserungen, allerdings hatte ich deutlichere erwartet.“ Die aus der Studie abgeleitete Empfehlung lautet, die Exponierten mit neu aufgetretener Sensibilisierung – unabhängig von Beschwerden – baldmöglichst in nicht belastete Bereiche zu versetzen (Merget et al. 2017).

Ausblick

Um die Auswirkungen einer Versetzung in Niedrigexpositionsbereiche auch prospektiv zu untersuchen, besteht seit einigen Jahren eine Studie zur Tertiärprävention der Platinsalzallergie am IPA. Beschäftigte, die in den Betrieben mit einer Konversion des Pricktests auffällig werden, nehmen nach einer Intervention an einem speziellen Untersuchungsprogramm am IPA teil: Dazu gehören serielle Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) und der Spirometrie bei der Arbeit sowie während eines Urlaubs. Außerdem bekommen die Teilnehmer eine Empfehlung, wie sie weiter beschäftigt werden sollten. „Erste Erfahrungen zeigen, dass wir damit ein hochsensitives Instrument haben, um zu erkennen, ob noch eine relevante Exposition gegenüber Platinsalzen nach der Intervention besteht. Wenn Personen mit arbeitsbezogenen Erhöhungen des Entzündungsparameters FeNO länger unter entsprechenden Bedingungen arbeiten, ist es wahrscheinlich, dass sich die Symptome chronifizieren und ein irreversibles Berufsasthma entsteht.

Die Autorin
Vicki Marschall
 3satz Verlag & Medienservice

Verwendung von Platin in der Industrie

Platin wird als Material in der Schmuckproduktion verwendet. Aber es verfügt über viele Eigenschaften, die es für den industriellen Einsatz interessant machen: Es besitzt einen hohen Schmelzpunkt sowie hohe Korrosionsfestigkeit und gute Leitfähigkeit. Deshalb wird Platin beispielsweise für Laborgeräte verwendet, da es keine Flammenfärbung erzeugt. Es kommt aber auch bei der Herstellung von Thermoelementen, in Schmelztiegeln für Glas sowie für medizinische Implantate wie Herzschrittmacher zum Einsatz.

Platinsalze

Das Edelmetall bindet große Mengen an Wasserstoff, die erst bei hohen Temperaturen freigesetzt werden. Vor allem deshalb wird Platin als Substanz in Katalysatoren verwendet. Bei deren Produktion werden Keramiksubstrate zuerst in eine Lösung zur Vergrößerung der Oberfläche und anschließend in eine Platinsalzlösung getaucht. Beschäftigte können gegenüber Platinsalzen bei der Herstellung und dem Transport der Lösung, aber auch beim Eintauchprozess exponiert sein.

Hauptabbaugebiet von Platin ist Südafrika – dort liegen weit über 90 Prozent der weltweiten Platinreserven. 2014 wurden dort etwa 110 Tonnen in Minen abgebaut. Da das Edelmetall teuer und rar ist, hat sich auch in Deutschland eine Recyclingbranche entwickelt, die Platin industriell zurückgewinnt. Auch während dieser komplexen Prozesse können die Beschäftigten gegenüber Platinsalzen exponiert sein.

Literatur

1. Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A, Breitstadt R, Gebler A, Kniffka A, Artelt S, Koenig HP, Alt F, Vormberg R, Baur X, Schultze-Werninghaus G: Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant: conclusions from a 5-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 364-370
2. Merget R, Caspari C, Dierkes-Globisch A, Kulzer R, Breitstadt R, Kniffka A, Degens P, Schultze-Werninghaus G. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:707-712
3. Merget R, Pham N, Schmidtke M, Casjens S, van Kampen V, Sander I, Hagemeyer O, Sucker K, Raulf M, Brüning T: Medical surveillance and long-term prognosis of occupational allergy due to platinum salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2017; 90: 73-81



16. Dresdner Forum Prävention 2017

Forum Forschung „Stäube am Arbeitsplatz“

Monika Zaghow

Anfang März kamen rund 400 Teilnehmende im DGUV Congress zum 16. Dresdner Forum Prävention (DFP) zusammen. Zentrales Thema war Arbeiten 4.0. Eines der vier Foren beschäftigte sich mit „Stäuben am Arbeitsplatz“. Die anderen Foren hatten die „Internationale Ausrichtung der Unfallversicherungsträger“, die „DGUV-Vorschrift 2“ sowie die Kampagne zur Kultur der Prävention“ zum Thema.

„Stäube am Arbeitsplatz – immer noch eine Herausforderung?“ – So lautete der Titel des von **Prof. Monika Raulf** und **Prof. Jürgen Bünger** geleiteten Forums Forschung. In der lockeren Atmosphäre eines Bistros kamen die 50 Teilnehmenden zusammen, um die aktuellen Fragen in der Staubforschung zu diskutieren. Dabei waren sich sowohl die Vortragenden als auch die Teilnehmenden einig, dass Stäube am Arbeitsplatz nach wie vor eine Herausforderung für die Prävention darstellen und Forschung auf diesem Gebiet weiter und sogar verstärkt notwendig ist. So werden viele Krankheiten insbesondere der Atemwege durch die Exposition gegenüber Stäuben begünstigt. Dabei ist die Wirkung von Stäuben abhängig von der Art und Teilchengröße des Staubes, von der Dauer und Höhe der Staubbelastung und vom Ort der Ablagerung in den Atemwegen. Von den „Klassikern“ Quarz und Asbest über schimmelpilzhaltige Stäube bis zu carbonfaserverstärkten Kunststoffen und Nanomaterialien zeigt sich das umfangreiche Spektrum der Stäube. Die Asbestproblematik ist weiterhin aktuell, zum einen durch die bei der Sanierung vieler Bauten aus den 1950er bis 1980er Jahren frei werdenden Asbeststäuben und zum anderen aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung. Zur Einführung in das Thema betonte **Prof. Dennis Nowak** aus München aus medizinischer Sicht die Bandbreite der unterschiedlichen Stäube und stellte ihre Wirkungen auf die Gesundheit dar. **Dr. Roger Stamm** aus dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV berichtete über Daten zur Staubexposition der Unfallversicherungsträger und **Dr. Dirk Palapies** aus dem IPA ging in seinem Vortrag auf epidemiologische und toxikologische Aspekte als Grundlage für die Grenzwertfindung von Stäuben ein.

Durch Branchen- beziehungsweise arbeitsplatzspezifische technische Maßnahmen kann die Staubbelastung oftmals schon deutlich reduziert werden. Dies zeigten auch die im Staubforum vorgestellten innovativen Präventionsansätze. **Dr. Stefan Mayer** von der Berufsgenossenschaft Handel und Warenlogistik zeigte neue Wege in der Arbeitsplatzlüftung bei schimmelpilz-belasteter Luft

auf. **Bernd Merz** von der Berufsgenossenschaft der Bauwirtschaft stellte innovative Systeme für staubarmes Arbeiten vor. Das staubarme Abschleifen von asbesthaltigen Klebern war Thema des Beitrags von **Volker Neumann** von der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und Chemische Industrie. Wichtig bei der Prävention des Bäckerasthmas sind die neuen Entwicklungen zur Vermeidung von Mehlstaub in Backstuben, hier vorgestellt von **Dr. Peter Rietschel**. Auch bei modernen Schweißverfahren kommt es heute noch zu Staubentwicklungen, mithilfe einer integrierten Absaugung kann man diese Belastung minimieren, so **Rolf Woyzella** von der Berufsgenossenschaft Holz und Metall.

Die sich an die Fachbeiträge anschließende Podiumsdiskussion fokussierte auf die Fragen „Wo besteht Forschungsbedarf?“ und „Wie bringen wir die Erkenntnisse aus der Forschung noch besser in die Praxis?“ Hierbei wurde als Good-Practice-Beispiele das Aktionsprogramm „Staubminimierung beim Bauen“ vorgestellt. Es soll zum einen helfen, Wissenslücken zu schließen und zum anderen zu einer umfassenden Akzeptanz und Anwendung praktischer Maßnahmen zur Staubminimierung anhalten. Handlungsbedarf wurde von allen bei der Durchführung von humanbasierten Studien zur Erfassung der Dosis-Wirkungsbeziehungen und zur Bedeutung von akuten Effekten gesehen. Auch sollte der Transfer von Erkenntnissen aus der Forschung in die Praxis noch intensiviert werden.

Verschiedene anschauliche Modelle aus der Praxis, die allen Teilnehmenden des DFP während des gesamten Dresdner Forums offen standen, rundeten das Bistro ab.

Das nächste Dresdner Forum Prävention wird am 14. und 15. Februar 2018 stattfinden. Weitere Informationen: www.ipa.rub.de/l/178

Die Autorin
Dr. Monika Zaghow
IPA

Internationales Staubsymposium in Berlin

Granulärer Biopersistenter Staub (GBS) und translationale Toxikologie

Im Dezember 2016 fand in Berlin ein internationales Symposium statt zum Thema: Granulärer Biopersistenter Staub (GBS) und translationale Toxikologie: Ableitung von humanen Äquivalent-Konzentrationen / Arbeitsplatzgrenzwerten. Dieses Symposium wurde gemeinsam vom Bundesverband der Deutschen Industrie e. V., dem Bundesministerium für Arbeit und Soziales, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin und der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft organisiert.

Über 60 internationale Teilnehmende beschäftigten sich in Vorträgen und zum Teil kontroversen Diskussionen mit aktuellen Fragestellungen zu verschiedenen Aspekten der Staubexposition, zum Beispiel molekulare, anatomische und funktionale Unterschiede des Atemtrakts von Mensch und Ratte, der Relevanz experimenteller Untersuchungen an Nagetieren, bei denen eine Partikel-Überlastung vorlag, beziehungsweise der generellen Relevanz pulmonaler Reaktionen der Ratte im Hinblick auf die Risikoabschätzung für den Menschen.

Im Mittelpunkt der Symposiums stand die aktuelle Bewertung der MAK-Kommission, die für die alveolengängige Fraktion der GBS einen MAK-Wert von $0,3 \text{ mg/m}^3$ bei einer Dichte von 1 g/cm^3 festgelegt und eine Einstufung von GBS in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 (krebserzeugend beim Tier; bei Einhaltung des MAK-Werts: Kein Beitrag zum Krebsrisiko des Menschen zu erwarten) vorgenommen hat. Eingehend erörtert wurde, wie der MAK-Wert im deutschen technischen Regelwerk implementiert ist. Darüber hinaus wurde

auf die bereits vorgenommenen Bewertungen von GBS-Nanopartikeln hingewiesen.

Robert J. McCunney stellte in seinem Vortrag die alternative Vorgehensweise in den USA, insbesondere die umfassenden epidemiologischen Daten zu Carbon Black (Industrieruß) vor. Hier hatten sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko beim Menschen – auch nicht unter höheren Expositionen – ergeben. Die Nutzung der translationalen Toxikologie – also toxikologischer Grundlagenforschung und Modelle aus dem Tierexperiment – wurde im Hinblick auf GBS kritisch kommentiert. Den epidemiologischen Daten sei Vorrang gegenüber tierexperimentellen Erkenntnissen einzuräumen.

Weitere Vorträge stellten die Dosimetrie von GBS und verschiedene Modellierungsansätze vor. Dabei wurde auch die mögliche Bedeutung der Partikeloberflächen versus Partikelmasse am Beispiel von Titandioxid und Bariumsulfat umfassend diskutiert.

Insgesamt bot das Symposium einen sehr guten Überblick zum aktuellen Kenntnisstand der Toxikologie, Epidemiologie, Dosimetrie sowie zu mechanistischen Aspekten von GBS im Hinblick auf eine Risikobewertung; ebenso deutlich wurde aber auch die Vielzahl weiterhin offener Fragen vor allem hinsichtlich einer möglichst präzisen Charakterisierung einer Wirkschwelle beim Menschen.

Weiterführende Informationen: www.ipa.rub.de/l/175

Der Autor
Dr. Dirk Pallapies
 IPA



Teilnehmende des internationalen Symposiums zum Thema: Granulärer Biopersistenter Staub (GBS) und translationale Toxikologie: Ableitung von humanen Äquivalent-Konzentrationen / Arbeitsplatzgrenzwerten.

Termine

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Mittwoch, 31. Mai 2017

BEM – Das Betriebliche Eingliederungsmanagement

Nur Pflicht oder eine echte Unterstützung für Mitarbeiter und Unternehmen auf dem Weg zu einem gesunden Unternehmen?

Sabine-Mühlhaus-Liebich, Herten

Mittwoch, 21. Juni 2017

Brauchen wir eine Gefährdungsbeurteilung 4.0?

Prof. Dr. Andreas Blume, Bochum

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Die Vorträge finden jeweils mittwochs in der Zeit von 15.00 bis 17.15 Uhr statt. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

AIRMON 2017

9th International Symposium on Modern Principles of Air Monitoring and Biomonitoring, Dresden

Vom 11. bis 15. Juni 2017 findet das 9. Internationale Symposium AIRMON in der DGUV Akademie in Dresden statt. Das internationale Symposium ist inzwischen eine feste Institution für alle, die sich mit Luft- und Biomonitoring befassen. Im Rahmen von Airmon werden die neuesten Forschungsergebnisse und zukünftigen Entwicklungen bei der Charakterisierung von Expositionen gegenüber chemischen und biologischen Stoffen am Arbeitsplatz und in der Umwelt vorgestellt. International anerkannte Experten diskutieren hier ihre Konzepte und Ideen zu Probenahme, Expositionsbestimmungen, regulatorischen Überlegungen und anderen Aufgaben im Hinblick auf Luft- und Biomonitoring.

www.dguv.de/ifa/veranstaltungen/airmon-2017/index.jsp

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärztelkammer Westfalen-Lippe

Die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) kann innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Die Organisation und Kursleitung erfolgt durch PD Dr. Horst Christoph Broding.

Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

Infos unter Tel. 0251/929-2202 oder Fax 0251/929-2249. Schriftliche Anmeldung erforderlich an:

Akademie für ärztliche Fortbildung der ÄKWL und der KVWL, Postfach 4067, 48022 Münster, E-Mail: akademie@aekwl.de. Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: www.aekwl.de

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: <i>Mo. 09.10. - Mi. 18.10.17</i>	Abschnitt B1: <i>Mo. 20.11. - Mi. 29.11.17</i>	Abschnitt C1: <i>Mo. 08.01. - Mi. 17.01.18</i>
Abschnitt A2: <i>Mo. 06.11. - Mi. 15.11.17</i>	Abschnitt B2: <i>Mo. 04.12. - Mi. 13.12.17</i>	Abschnitt C2: <i>Mo. 29.01. - Mi. 07.02.17</i>
Zeiten: jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie: Euro 615,00	Nichtmitglieder: Euro 675,00	Arbeitslose Ärzte/innen: Euro 555,00

Advanced Pneumology A und A 2017

03. - 04. November 2017 in Dresden

Vom 03. bis 04. November findet die 13. internationale Konferenz „Advances in Pneumology“ in Dresden im DGUV Congress statt. Die Konferenz hat folgende Themenschwerpunkte: Asthma, Bronchitis und COPD, kardiovaskuläre Funktionen, psychosomatische Aspekte, Krebs des Thorax, Entzündung und Immunologie, Interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenfunktion u.v.m. Den Konferenzvorsitz hat Prof. Monika Raulf aus dem IPA inne. Zum Scientific Committee gehören unter anderem Prof. Dr. Mięczyński, Polen sowie Prof. Dr. Kurt Rasche, Wuppertal. Weiterführende Informationen unter www.pneumology.pl

17. - 20. Oktober in Düsseldorf

„Der Mensch zählt“ ist das Motto der diesjährigen Messe A und A. Schwerpunkte dieser weltweit größten Fachmesse sind persönlicher Schutz, Betriebliche Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit. Partnerland ist in diesem Jahr Großbritannien. Der zusammen mit der A und A stattfindende 35. internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin verbindet wissenschaftliche Erkenntnisse mit praktischen Anwendungen im Unternehmen. Er bietet gleichzeitig Raum für den Dialog und die intensive Diskussion mit Politik und Wirtschaft. Themen sind unter anderem: Analyse und Gestaltung von Arbeit, Strategien, Technik und Prävention, Gefährdungen und Belastungen, Gesundheit bei der Arbeit, Qualifizierung und Professionen. Weiterführende Informationen: www.aplusa.de

Regulation

AMR Nr. 3.2 „Arbeitsmedizinische Prävention“

Die Arbeitsmedizinische Regel (AMR) 3.2 „Arbeitsmedizinische Prävention“ ist durch Veröffentlichung im Gemeinsamen Ministerialblatt Nr. 7 vom 15.

März 2017 in Kraft getreten.

Die AMR regelt die Einbindung des arbeitsmedizinischen Sachverständigen des Betriebsarztes bezogen auf die Gefährdungsbeurteilung und die arbeitsmedizinische Beratung im Rahmen der Unterweisung der Beschäftigten. Sie konkretisiert damit zugleich die Anforderungen an die Gefährdungsbeurteilung als Grundlage für eine angemessene arbeitsmedizinische

Vorsorge (Pflicht-, Angebots- und Wunschvorsorge) und beschreibt die Rückkopplung der Erkenntnisse aus der Vorsorge zur Verhältnisprävention. Die für spezielle Fragestellungen der arbeitsmedizinischen Vorsorge oder einzelne Gefährdungen notwendigen spezifischen Ausführungen sind in den jeweiligen Arbeitsmedizinischen oder Technischen Regeln enthalten. Die AMR kann über die Seite der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin abgerufen werden: www.ipa.rub.de/l/177



Bamberger Empfehlung aktualisiert

Die Bamberger Empfehlung (ehemals Bamberger Merkblatt) wurde von 2010 bis 2015 von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe überarbeitet und aktualisiert. Bei der Bamberger Empfehlung handelt es es sich um eine Empfehlung zur Begutachtung arbeitsbedingter Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen. Die Überarbeitung orientiert sich an den „Grundsätzen der DGUV für Empfehlungen zur Begutachtung bei Berufskrankheiten“ sowie an der „Gemeinsamen Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der DGUV in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention bei der Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten“

Die Bamberger Empfehlung richtet sich primär an berufsdermatologische Gutachterinnen und Gutachter, die prüfen, ob eine arbeitsbedingte Hauterkrankung vorliegt und ob und gegebenenfalls in welchem Ausmaß die Folgen einer Berufskrankheit zu einer Minderung der Erwerbstätigkeit geführt haben. Die Empfehlung soll aber auch der Orientierung der mit den BK-Feststellungsverfahren betrauten Unfallversicherungsträger dienen. Die aktualisierte Bamberger Empfehlung kann mit folgendem Link www.ipa.rub.de/l/179 heruntergeladen werden.

Nationaler Asbestdialog gestartet

Am 21. Dezember ist der nationale Asbestdialog, initiiert vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales und dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz Bau und Reaktorsicherheit, gestartet. Im Fokus steht der sichere Umgang mit Asbestlasten beim Bauen im Bestand. Gefahren durch bestimmte asbestbelastete Bauprodukte wie Spachtelmassen, Kleber, Dichtungsmassen, Putze und Anstrichstoffe, die bislang in der Praxis noch nicht ausreichend wahrgenommen werden, waren Anlass für diese Initiative. Diese Problematik kann Gebäude und bauliche Anlagen betreffen, die vor 1995 errichtet oder renoviert wurden. Ziel ist es, für Risiken im Umgang mit Asbest in den betroffenen Gebäuden zu sensibilisieren und den Schutz vor Gefährdungen durch Asbest beim Bauen im Bestand weiter voranzutreiben. An dem nationalen Asbestdialog sind die Verbänden aller Baubeteiligten, den Arbeitnehmervertretern, den zuständigen Länderbehörden und den Unfallversicherungsträgern sowie Bauherren-, Mieter- und Umweltverbänden beteiligt. Auftakt des Nationalen Asbestdialogs ist eine Eingangsbefragung aller Dialogpartner. Der nationale Asbestdialog im Internet: www.ipa.rub.de/l/182

IARC stuft Schweißrauche als humankanzerogen ein

Die Internationale Krebsagentur (IARC) hat aktuell Schweißrauche als krebserzeugend beim Menschen (Gruppe 1) eingestuft. Ausschlaggebend waren, neben toxikologischen Erkenntnissen, zahlreiche Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, unter anderem die Studie aus SYNERGY zu Schweißrauchen aus dem IPA (Kendzia et al. 2013), die ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Schweißler nachweisen. Das Risiko ist für langjährige Schweißler mit hoher Exposition z. T. verdoppelt. Confounder wie Tabakrauchen und frühere Asbestexposition erklären die Risikoerhöhung nicht vollständig. Eine Eingrenzung der Einstufung der IARC auf bestimmte Schweißverfahren oder Werkstoffe wurde nicht vorgenommen. Darüber hinaus wurde die UV-Strahlung bei Lichtbogenschweißverfahren auf Basis von epidemiologischen Studien, die eine Risikoerhöhung für Augenmelanome nachweisen, ebenfalls als humankanzerogen (Gruppe 1) eingestuft. Aus dem IPA nahm PD Dr. Wolfgang Zschesche als Observer an der Expertensitzung der IARC teil. Weiterführende Informationen: www.ipa.rub.de/l/180



Neue Publikationen aus dem IPA

1. Correia-Sa L, Schütze A, Norberto S, Calhau C, Domingues VF, Koch HM: Exposure of Portuguese children to the novel non-phthalate plasticizer di-(iso-nonyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH). *Environ Int* 2017; 102: 79-86
2. Decuyper I, Faber M, Sabato V, Bridts C, Hagendorens M, Rihs HP, Clerck L, Ebo D de: Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; Epub ahead of Print
3. Elsner P, Bauer A, Fartasch M, Schliemann S: Comments to: Hines J, Wilkinson SM, John SM, et al. The three moments of skin cream application: an evidence-based proposal for use of skin creams in the prevention of irritant contact dermatitis in the workplace. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; Epub ahead of Print
4. Gambichler T, Kohsik C, Hoh A, Lang K, Käfferlein H, Brüning T, Stockfleth E, Stucker M, Dreissigacker M, Sand M: Expression of PIWIL3 in primary and metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 433-437
5. Giesen Y, Hagemann C, Nürnberger F, Maybaum B, Breuer D, Monz C, Monsé C: Reproduzierbare Beaufschlagung von Membranfiltern mit luftgetragenen Metallen zur Durchführung von Ringversuchen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2016; 11-12
6. Großerüschkamp F, Bracht T, Diehl HC, Kuepper C, Ahrens M, Kallenbach-Thieltges A, Mosig A, Eisenacher M, Marcus K, Behrens T, Brüning T, Theegarten D, Sitek B, Gerwert K: Spatial and molecular resolution of diffuse malignant mesothelioma heterogeneity by integrating label-free FTIR imaging, laser capture microdissection and proteomics. *Sci Rep* 2017; 7: 44829
7. Günther K, Foraita R, Friemel J, Gunther F, Bullerdiek J, Nimzyk R, Markowski D, Behrens T, Ahrens W: The stem cell factor HMGA2 is expressed in non-HPV associated head and neck squamous cell carcinoma and predicts patient survival of distinct subsites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 197-205
8. Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monse C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Bünger J, Brüning T: Impact of Internal and External Factors on EBC-pH and FeNO Changes in Humans Following Challenge with Ethyl Acrylate. *Adv Exp Med Biol* 2017; Epub ahead of Print
9. Hurraß J, Heinzow B, Aurbach U, Bergmann KC, Bufe A, Buzina W..., Merget R, Mülleneisen N, ..., Raulf M, Seidl HP, Steiß JO, Szewczyk C, Thomas P, Valtanen K, Wiesmüller GA: Medical diagnostics for indoor mold exposure. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 305-328
10. Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Costanzo A, Daas A, Buchheit K, Asturias J, Barber D, Carnes J, Chapman M, Dayan-Kenigsberg J, Doring S, Fuhrer F, Hanschmann K, Holzhauser T, Ledesma A, Moingeon P, Nony E, Pini C, Plunkett G, Reese G, Sandberg E, Sander I, Strecker D, Valerio C, van Ree R, Vieths S: Standardization of allergen products: 3. Validation of candidate European Pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen Bet v 1. *Allergy* 2016; 71: 1414-1424
11. Kendzia B, Pesch B, Koppisch D, van Gelder R, Pitzke K, Zschesche W, Behrens T, Weiß T, Siemiatycki J, Lavoue J, Jöckel K-H, Stamm R, Brüning T: Modelling of occupational exposure to inhalable nickel compounds. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017; Epub ahead of Print
12. Kespohl S, Campo P, Zahradnik E, Maryska S, Aranda-Guerrero A, Rodriguez J, Brüning T, Raulf M: Quantification of obeche wood allergen: Development of a sensitive sandwich-ELISA for occupational exposure assessment. *J Toxicol Environ Health Part A* 2016; 79: 1070-1077
13. Kleinbeck S, Schaper M, Zimmermann A, Blaszkewicz M, Brüning T, van Thriel C: Prediction of human sensory irritation due to ethyl acrylate: the appropriateness of time-weighted average concentration x time models for varying concentrations. *Arch Toxicol* 2017; Epub ahead of Print
14. Kowalski M, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber B, Beyer K, Blanca M, Brown S, Bunnag C, Hulett A, ..., Tantilipikorn P, Tracy J, van Kampen V, Bohle B, Canonica G, ..., Melioli G, Poulsen L, Valenta R, Zuberbier T: Erratum to: Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *The World Allergy Organization Journal* 2017; 10: 6
15. Lehnert M, Kraywinkel K, Heinze E, Wiethège T, Johnen G, Fiebig J, Brüning T, Taeger D: Incidence of malignant mesothelioma in Germany 2009-2013. *Cancer Causes Control* 2017; 28: 97-105
16. Lessmann F, Correia-Sa L, Domingues VF, Weiß T, Brüning T, Koch HM: Exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHP) in Portuguese children - Urinary metabolite levels and estimated daily intake. *Environ Int* 2017; 104: 25-32
17. Liebers V, Kendzia B, Düser M, Brüning T, Raulf M: Bestimmung der Endotoxinaktivität - Methodische Aspekte. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2017; 77: 143-150
18. Merget R, Feder I, Tannapfel A: Only One Lesson to be Learned. *Pneumologie* 2017; 71: 117-120

Neue Publikationen aus dem IPA

19. Moos R, Apel P, Schroter-Kermani C, Kolossa-Gehring M, Brüning T, Koch H: Daily intake and hazard index of parabens based upon 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2016; Epub ahead of Print
 20. Olsson A, Vermeulen R, Schüz J, Kromhout H, Pesch B, Peters S, Behrens T, Portengen L, Mirabelli D, Gustavsson P, Kendzia B, Almansa J, Luzon V, Vlaanderen J, Stücker I, Guida F, Consonni D, Caporaso N, Landi M, Field J, Brüske I, Wichmann H, Siemiatycki J, Parent M, Richiardi L, Merletti F, Jöckel K, Ahrens W, Pohlabeln H, Plato N, Tardon A, Zaridze D, McLaughlin J, Demers P, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Stanescu Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita B, Forastiere F, Brüning T, Straif K: Exposure-Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Epidemiol* 2017; 28: 288-299
 21. Plöttner S, Bastian L, Käfferlein H, Brüning T: Effects of benzo(a)pyrene, aromatic amines, and a combination of both on CYP1A1 activities in RT-4 human bladder papilloma cells. *J Toxicol Environ Health Part A* 2016; 79: 1106-1117
 22. Raiko I, Rihs HP, Gleichenhagen J, Sander I, Kollmeier J, Lehnert M, Brüning T, Johnen G: A recombinant polypeptide of the megakaryocyte potentiating factor is a potential biomarker in plasma for the detection of mesothelioma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 486: 526-532
 23. Raulf M, Brüning T, van Kampen V: Berufliche Allergien: Inwieweit spielen Genderaspekte eine Rolle? *Allergologie* 2017; 40: 117-127
 24. Raulf M, Weiß T, Lotz A, Lehnert M, Hoffmeyer F, Liebers V, van Gelder R, Udo Käfferlein H, Hartwig A, Pesch B, Brüning T: Analysis of inflammatory markers and metals in nasal lavage fluid of welders. *J Toxicol Environ Health Part A* 2016; 79: 1144-1157
 25. Raulf M, van Kampen V, Neumann HD, Liebers V, Deckert A, Brüning T, Bünger J, Hoffmeyer F: Airway and blood inflammatory markers in waste collectors. *Adv Exp Med Biol* 2017; Epub ahead of Print
 26. Rotter M, Brandmaier S, Prehn C, Adam J, Rabstein S, Gawrych K, Brüning T, Illig T, Lickert H, Adamski J, Wang-Sattler R: Stability of targeted metabolite profiles of urine samples under different storage conditions. *Metabolomics* 2017; 13: 4
 27. Sander I, Neumann H-D, Lotz A, Czibor C, Zahradnik E, Flagge A, Faller I, Buxtrup M, Brüning T, Raulf M: Allergen quantification in surface dust samples from German day care centers. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 2016; 79: 1094-1105
 28. Scherer M, Koch H, Schütze A, Pluym N, Krnac D, Gilch G, Leibold E, Scherer G: Human metabolism and excretion kinetics of the fragrance lysmeral after a single oral dosage. *Int J Hyg Environ Health* 2016; Epub ahead of Print
 29. Shimelis H, Mesman R, Nicolai C, ...Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Brouwers B, Brüning T, ... Carreira A, Vreeswijk MPG, Couch, F J: BRCA2 hypomorphic missense variants confer moderate risks of breast cancer. *Cancer Res* 2017; Epub ahead of Print
 30. Taeger D: Grundlagen einer Job-Expositions-Matrix – Erstellung und Anwendung. *Zbl Arbeitsmed* 2017; Epub ahead of Print
 31. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf M: Prick-Test in der Diagnostik berufsbedingter Typ-I-Allergien – ein EAACI-Positionspapier. *Allergologie* 2017; 40: 29-36
 32. van Thriel C, Quetscher C, Pesch B, Lotz A, Lehnert M, Casjens S, Weiß T, van Gelder R, Plitzke K, Brüning T, Beste C: Are multitasking abilities impaired in welders exposed to manganese? Translating cognitive neuroscience to neurotoxicology. *Arch Toxicol* 2017; Epub ahead of Print
 33. Vandenplas O, Raulf M: Occupational latex allergy. The current state of affairs. *Curr allergy and asthma reports* 2017; 17: 14
 34. Weber D, Gawrych K, Casjens S, Brik A, Lehnert M, Taeger D, Pesch B, Kollmeier J, Bauer T, Johnen G, Brüning T: Circulating miR-132-3p as a candidate diagnostic biomarker for malignant mesothelioma. *Disease Markers* 2017; 2017: 1-15
 35. Wiesmüller G, Heinzow B, Aurbach U, Bergmann K-C, Bufe A, Buzina W, Cornely O, Engelhart S, Fischer G, Gabrio T, Heinz W, Herr C, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koberle M, Lichtnecker H, Lob-Corzilius T, Merget R, Mulleneisen N, Nowak D, Rabe U, Raulf M, Seidl H, Steiss J-O, Szewczyk R, Thomas P, Valtanen K, Hurrass J: Medizinisch klinische Diagnostik bei Schimmelpilzexposition in Innenräumen. *Pneumologie* 2016; 70: 699-741
- Bei Bedarf können Kopien einzelner Sonderdrucke unter folgender Adresse angefordert werden:
- IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
ipa@ipa-dguv.de

**Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung**
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Telefon: +49 (0)234 / 302-4501

Fax: +49 (0)234 / 302-4505

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de