

LMU

KLINIKUM

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

ARBEITSGRUPPE ARBEITS- UND
UMWELTEPIDEMIOLOGIE & NET TEACHING

LEITUNG: PROF. DR. KATJA RADON, MSc
INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR
ARBEITS-, SOZIAL- U. UMWELTMEDIZIN
DIREKTOR: PROF. DR. MED. DENNIS NOWAK



**Abschlussbericht zum Vorhaben
„Pilotstudie zum Projekt Ovarialkarzinome
durch Asbestexposition (ORKAN)“
(Kennziffer FB-0257)**

Bericht vom 29. März 2019

Autoren:

**Dr. Tobias Weinmann,
Prof. Dr. med. Dennis Nowak**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Kurzfassung Deutsch.....	4
Kurzfassung Englisch.....	5
1. Problemstellung	6
2. Forschungszweck/-ziel	6
3. Methodik	7
3.1 Studiendesign und Rekrutierung der Studienpopulation	7
3.2 Erfassung des Endpunkts Ovarialkarzinom	8
3.3 Erfassung der Asbestexposition	8
3.4 Weitere Faktoren (mögliche Störgrößen/Confounder)	10
3.5 Medizinische Unterlagen.....	11
3.6 Stichprobengröße und Fallzahlschätzung	11
3.7 Kriterien zur Prüfung der Machbarkeit	12
3.8 Statistische Analyse	12
3.9 Ethik.....	13
4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens.....	13
4.1 Machbarkeitskriterien.....	13
4.1.1 Teilnahmebereitschaft	13
4.1.2 Anzahl der beobachteten Ovarialkarzinom-Fälle	14
4.1.3 Faserjähreberechnungen.....	14
4.1.4 Medizinische Unterlagen.....	15
4.2 Deskriptive Statistiken	16
5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen	19
6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen.....	19
6.1 Erkenntnisse der Pilotstudie	19
6.2 Ausblick	23
6.3 Schlussfolgerung	24
7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan	25
8. Danksagung.....	25

9. Referenzen	26
10. Anhang	29
Anhang I.I: Informationsschreiben GVS	30
Anhang I.II: Informationsschreiben LMU	32
Anhang I.III: Einverständniserklärung	36
Anhang I.IV: 1. und 2. Erinnerungsschreiben	37
Anhang II: Fragebogen	39
Anhang III: Ethikvotum	61
Anhang IV: Tabellarische Darstellung der Faserjahrberechnungen	62
Anhang V: Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte	94

Kurzfassung Deutsch

Problemstellung: Der Kausalzusammenhang zwischen einer beruflichen Asbestexposition und der Entstehung eines Ovarialkarzinoms ist gesichert. Jedoch weisen viele der bisherigen Studien zahlreiche Limitationen auf wie mangelhafte histologische Validierung oder geringe Teilnehmerzahlen. Für die Weiterentwicklung der Berufskrankheit (BK) wäre die präzisere Ausarbeitung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung wünschenswert. Ziel der vorliegenden Pilotstudie war daher die Testung der Machbarkeit einer groß angelegten epidemiologischen Studie zur Untersuchung des quantitativen Zusammenhangs zwischen einer beruflichen Asbestexposition und der Erkrankung an einem Ovarialkarzinom.

Methodik: Zwischen Dezember 2017 und April 2018 wurden 1.000 bei der Gesundheitsvorsorge (GVS) c/o Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) erfasste Versicherte zur Studienteilnahme eingeladen. Diejenigen Versicherten, die sich zur Teilnahme bereit erklärten, wurden anschließend mittels eines telefonischen Interviews befragt. Dabei kam der Fragebogen zum Einsatz, der auch im Rahmen der Hauptstudie eingesetzt werden soll. Die Machbarkeit des Projekts wurde anhand genau festgelegter Kriterien überprüft. Die Kriterien bezogen sich auf die zu erwartende Teilnahmebereitschaft, die voraussichtliche Fallzahl, die Möglichkeit detaillierter Faserjahrberechnungen anhand der per Fragebogen gesammelten Daten zur Asbestexposition sowie der Verfügbarkeit relevanter medizinischer Unterlagen (Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren, Arztbriefe, histologisches Material).

Ergebnisse: Die Teilnahmebereitschaft war mit 17% deutlich geringer als die angestrebte Zahl (60%). Die Fallzahl lag mit sechs Verdachtsfällen auf Vorliegen eines Ovarialkarzinoms, von denen zwei Diagnosen aufgrund medizinischer Unterlagen als gesichert angesehen werden konnten, innerhalb des erwarteten Bereichs. Faserjahrberechnungen konnten mit Hilfe der Fragebogenangaben bei 29% der Befragten vorgenommen werden, darunter jedoch nur für einen der Verdachtsfälle. Medizinische Unterlagen konnten bei nur sehr wenigen Versicherten erhoben werden. Somit wurde nur das Machbarkeitskriterium der erwarteten Fallzahl erfüllt.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Pilotstudie deuten darauf hin, dass das geplante Vorhaben nur sehr begrenzt machbar ist. Für eine weitere Planung des Vorhabens müssten insbesondere Wege zur deutlichen Verbesserung der Teilnahmebereitschaft gefunden werden.

Kurzfassung Englisch

Background: There is strong evidence for a causal association between occupational exposure to asbestos and risk of ovarian cancer. However, many of the studies so far suffer from limitations such as poor histological validation or low numbers of participants. To refine the German occupational disease legislation, a precise estimation of the dose-response relationship is desirable. Hence, the present pilot study aimed at testing the feasibility of a large-scale epidemiologic study to investigate the quantitative association between occupational exposure to asbestos and ovarian cancer.

Methods: Between December 2017 and April 2018, 1.000 insurees registered at *Gesundheitsvorsorge (GVS) c/o Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM)* were invited for participation in the study. Invited women who agreed to participate in the study were then interviewed via telephone using the questionnaire that is also planned to be employed within the main study. The feasibility of the project was evaluated using specific, a priori defined criteria. Those criteria were the response, the presumable number for cases, the possibility of detailed calculation of fibre-years by means of the information collected via the study, and the availability of relevant medical documents (records from imaging procedures, medical reports, and histologic materials).

Results: With 17%, the response was clearly below the intended number of 60%. We observed six suspected cases of ovarian cancer, of which two diagnoses could be confirmed by the available medical documents. Hence, the number of cases was within the expected range. Professional calculation of fibre-years could be performed for 29% of the interviewees, but only for one suspected case. Medical documents could be collected for only very few participants. Thus, only the feasibility criterion with respect to the expected number of cases was fulfilled.

Conclusions: The results of the pilot study indicate that the planned project is feasible only to a very limited extent. For further planning of the study, measures to clearly improve recruitment of participants are necessary.

1. Problemstellung

Ovarialkarzinome stellen das tödlichste gynäkologische Malignom dar [1] und sind weltweit die siebthäufigste und in Europa die fünfhäufigste Krebsart unter Frauen [2, 3]. Die Inzidenz in Deutschland liegt bei über 7000 Fällen pro Jahr [4]. Trotz der hohen Inzidenz dieser Krankheit ist ihre Pathogenese bisher jedoch unzureichend erforscht [1]. Als Risikofaktoren in der Diskussion stehen unter anderem Krebs in der Familiengeschichte, Hormontherapie, Alkoholkonsum, Rauchen und Ernährung, körperliche Aktivität, frühe Menarche und späte Menopause, Vorerkrankungen wie Endometriose oder Beckenentzündung (PID) sowie berufliche Einflussgrößen wie zum Beispiel Schichtarbeit. Als gesichert angesehen werden kann ein Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegenüber Asbest und dem Erkrankungsrisiko [5]. So stellte eine Meta-Analyse aus 18 Kohortenstudien eine beinahe zweifach erhöhte standardisierte Mortalitätsrate für Ovarialkarzinome bei exponierten Frauen fest [6]. Insbesondere auf Basis dieser Meta-Analyse kam die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) im Jahr 2012 zu der Einschätzung, dass bezüglich der Kanzerogenität von Asbest für die Verursachung von Ovarialkarzinomen hinreichende wissenschaftliche Evidenz vorliege [7].

In Deutschland wurde diese Fragestellung bisher nur von einer Studie adressiert, welche eine Kohorte asbestexponierter Frauen untersuchte [8]. In dieser Kohorte fanden sich jedoch nur zwei Frauen mit einem Ovarialkarzinom. Unzureichend geklärt ist außerdem die Frage nach der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Asbestexposition und dem Erkrankungsrisiko. Ebenfalls fehlt bisher eine Antwort auf die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen gutartigen Pleuraveränderungen als Marker für Asbestexposition und der Entstehung von Ovarialkarzinomen. Solche Pleuraveränderungen sind etablierte Marker einer Asbestexposition, ihr Auftreten wird als Anzeichen für die Exposition gegenüber Asbestfasern angesehen [9, 10]. Die Frage, ob gutartige Pleuraveränderungen als Marker nicht nur für Asbestexposition sondern auch für Ovarialkarzinome dienen könnten, wurde jedoch bisher noch nicht untersucht.

2. Forschungszweck/-ziel

Übergeordnetes Ziel des vorliegenden Vorhabens war daher die Prüfung der Machbarkeit einer groß angelegten epidemiologischen Studie zur quantitativ differenzier-ten Beschreibung des Zusammenhangs zwischen Asbestexposition und dem Risiko

an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dabei sollte die Machbarkeit anhand folgender Fragestellungen überprüft werden:

- 1) Stimmt die für die Hauptstudie avisierte Teilnahmebereitschaft von 60 Prozent mit der tatsächlichen Teilnahmebereitschaft in der Pilotstudie überein?
- 2) Stimmt die in der Kohorte tatsächlich zu identifizierende Fallzahl mit der angenommenen Fallzahl überein?
- 3) Können im Rahmen des fragebogenbasierten telefonischen Interviews mit den Versicherten ausreichend Informationen gewonnen werden, um eine verlässliche Faserjahr-Berechnung vorzunehmen?
- 4) Können in Zusammenarbeit mit den Probandinnen sowie deren behandelnden Ärzt_Innen und Kliniken aussagekräftige medizinische Unterlagen wie Operationsberichte und bildgebende Verfahren (CT, Röntgen) gewonnen werden?

3. Methodik

3.1 Studiendesign und Rekrutierung der Studienpopulation

Aus insgesamt 16.000 bei der Gesundheitsvorsorge (GVS) c/o Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) erfassten weiblichen Versicherte, die als ehemals beruflich asbestexponiert registriert waren, wurden von der GVS 1000 Versicherte per Zufallsziehung gezogen. Anschließend wurden diese 1.000 Versicherten im Rahmen einer Pilotstudie zwischen Dezember 2017 und Mai 2018 zur Studienteilnahme eingeladen. Die potentiellen Teilnehmerinnen wurden von der GVS schriftlich zur Studienteilnahme eingeladen. Dabei erhielten die Versicherten ein Informationsschreiben der GVS (s. Anhang I.I), ein Informationsschreiben des Klinikums der LMU (s. Anhang I.II), ein Einverständniserklärungsformular (s. Anhang I.III) sowie ein Rückkuvert an die LMU. Personen, sich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden zeigten, wurden gebeten, das ausgefüllte Formular zur Einverständniserklärung im beigelegten Rückkuvert zurückzuschicken. Personen, die nicht teilnehmen wollten, wurden gebeten, ihre Entscheidung telefonisch, per Email oder per Fax der GVS mitzuteilen. Versicherte, welche das Formular nicht zurückschickten, erhielten bis zu zwei Erinnerungsschreiben (s. Anhang I.IV).

Die Probandinnen, die sich zur Teilnahme bereit erklärten, wurden anschließend von Interviewerinnen des Klinikums der LMU telefonisch kontaktiert, um einen für sie geeigneten Termin zur telefonischen Beantwortung des Studienfragebogens (s. An-

hang II) zu vereinbaren. Alle drei eingesetzten Interviewerinnen hatten sich schriftlich zur Einhaltung des Datengeheimnisses sowie zur Wahrung des Patientengeheimnisses und der Einhaltung der datenschutzrechtlichen Vorschriften verpflichtet. Zusätzlich erhielten sie von der Studienleitung eine detaillierte Einführung in den Fragebogen und die Methodik der standardisierten Befragung inklusive Trainingsinterviews. Auf diese Weise sollte das Risiko eines *Interviewer Bias* [11] minimiert werden. Darüber hinaus nahmen alle Interviewerinnen am 18. September 2017 an einer 1,5-tägigen Schulung zum Thema Asbest am Institut für Arbeitsschutz (IFA) der DGUV in St. Augustin unter Leitung von Herrn Dr. Markus Mattenklott und unter Mithilfe von Herrn Günter Sonnenschein teil.

Im Rahmen der fragebogenbasierten telefonischen Interviews wurden Informationen zur Krankheitsgeschichte, Berufsgeschichte inklusive Asbestexposition, sowie weiterer Faktoren (*Confounder*), die mit der Entstehung von Ovarialkarzinomen in Zusammenhang stehen könnten, gesammelt.

3.2 Erfassung des Endpunkts Ovarialkarzinom

Alle Teilnehmerinnen wurden gefragt, ob bei ihnen jemals ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wurde und im Fall einer Bejahung auch das Diagnosejahr sowie die behandelnde Klinik erfragt. Von solchen Teilnehmerinnen, die von einem Ovarialkarzinom berichteten, wurden zur Validierung der Diagnose Kopien von medizinischen Unterlagen (Operationsunterlagen, bildgebende Verfahren) aus den behandelnden Kliniken eingeholt. Dabei sollte auch histologisches Material eingesammelt werden, um die Diagnosen pathologisch zu bestätigen.

3.3 Erfassung der Asbestexposition

Zur Erfassung der beruflichen Asbestexposition wurde die komplette Arbeitsgeschichte der Teilnehmerinnen erfragt. Dabei wurde nach Beginn und Ende, Name des Arbeitgebers, Art der Tätigkeit und Aufgaben, Art des Beschäftigungsverhältnisses (Vollzeit, Teilzeit, Gelegenheitsjob) sowie Exposition gegenüber Asbest gefragt. Im Fall einer positiven Antwort auf die Frage nach Asbestexposition wurde ein berufsspezifischer Zusatzfragebogen ausgefüllt. Dabei wurde je nach berichteter Tätigkeit einer von 33 auf asbestrelevante Tätigkeiten zugeschnittenen Fragebögen ausgefüllt, welcher detaillierte Fragen zur Asbestexposition (verwendete Materialien, Abstand zur Quelle, Tragen von Schutzkleidung, etc.) enthielt. Dabei handelte es sich um berufsspezifische Fragebögen, die am Bremer Institut für Präventionsforschung (BIPS) speziell zur Erfassung der Asbestexposition in deutschen Studienpopulationen

entwickelt wurden [12, 13]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über alle berufsspezifischen Fragebögen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde außerdem ein weiterer Zusatzfragebogen entwickelt, welche eingesetzt wurde, wenn sich eine von den berichteten Tätigkeiten nicht eindeutig einer der 33 Berufsgruppen zuordnen ließ. Dieser zusätzliche Fragebogen enthielt die laut BK-Report Faserjahre [14] wichtigsten Aspekte zur Erfassung der Asbestexposition. Zuletzt wurde anhand der Angaben aus den Zusatzfragebögen von Herrn Sonnenschein als Sachverständigem für eine Quantifizierung der beruflichen Asbestexposition die mutmaßliche Exposition der Probandinnen in Faserjahren berechnet.

Tabelle 1: Übersicht über die Berufsgruppen der berufsspezifischen Zusatzfragebögen

Zusatz-Fragebogen Nr.	Berufsgruppe
01	Land- und Forstwirtschaft, Gartenbau, Obst-, Wein-, Tabak-, Hopfen- und Gemüseanbau, Wegearbeiter, Bahnunterhaltung
02	Maler, Lackierer und Anstreicher
03	Dachdecker und Fassadenbauer
04	Holzbe- und -verarbeitung, Möbelherstellung, Parkettherstellung (Schreiner, Tischler, Zimmerleute, Wald- und Sägereiarbeiter, Gleisbauer, Treppenbauer, Parkettleger, Spanplatten- und Sperrholzherstellung)
05	Isolierer
06	Lüftungstechniker, Klimatechniker, Rohrnetzbauer
07	Elektriker und Regeltechniker
08	Straßen- und Tiefbauarbeiter
09	Steinmetz und Steinarbeiter, Terrazzoleger und -hersteller
10	Metallerzeugung
11	Metallbe- und -verarbeitung
12	Gießerei
13	Hitzeschutz
14	Schweißen, Schneidbrennen, Flamspritzen
15	KFZ-Mechaniker

Zusatz-Fragebogen Nr.	Berufsgruppe
16	Schlosser, Klempner und Installateur
17	Asbestverarbeitende Industrie
18	Chemische/Pharmazeutische Industrie, Mineralölverarbeitung, Düngemittelherstellung
19	Galvanotechnik
20	Lederherstellung oder -verarbeitung, Gerberei
21	Kokerei, Gaswerk
22	Kerntechnische Industrie
23	Gesundheitswesen
24	Bergbau
25	Gummiindustrie
26	Textilindustrie
27	Luft- und Raumfahrtindustrie
28	Vorratsschutz, Begasungsanlagen, Sterilisationsanlagen, Getreide- und Lebensmittelgroßhandel, Mühlenbetriebe
29	Lagerarbeiter, Stauer, Hafenarbeiter
30	Werftarbeiter, Schiffbauer
31	Hochbau, Mauerer, Verputzer, Stukkateur
32	Löten
33	Imbiss, Koch, Küchenhilfe

3.4 Weitere Faktoren (mögliche Störgrößen/Confounder)

Neben den genannten Fragen zum Ovarialkarzinom und zur Asbestexposition umfasste der Fragebogen **soziodemographische Angaben** (Geburtsdatum, Schulbildung, Berufsbildung, aktuelle Beschäftigung), **Lebensstilfaktoren** (Rauchen, körperliche Aktivität), eine **medizinische Anamnese** (gynäkologische Erkrankungen und operative Eingriffe sowie Krebs inkl. Tumorart und Diagnosejahr) sowie - zur Berücksichtigung genetischer Aspekte – **Krebs in der Familiengeschichte** (betroffenes Fa-

milienmitglied, Art des Tumors, Diagnosejahr). Darüber hinaus wurden auch Variablen des **Lebensstils** der Probandinnen erfragt: Körperliche Aktivität (nicht aktiv, mittlere Aktivität, hohe Aktivität), Rauchen (mindestens 1 Jahr lang eine Zigarette pro Tag), Nutzung von Talkum-Puder inner- und außerhalb des Genitalbereichs, Hormonersatztherapie (inkl. Dauer der Behandlung), Nutzung oraler Verhütungsmittel („Pille“; inkl. Dauer der Nutzung), Alter bei Menarche und Menopause, Anzahl der Schwangerschaften, Geburtsjahr der Kinder und Stillen (inkl. Dauer). Die genaue Formulierung aller Fragen kann Anhang II (Fragebogen) entnommen werden. Um eine bestmögliche Erfassung der Variablen zu sichern, wurde beim Design des Fragebogens auf etablierte und validierte Instrumente früherer Studien zurückgegriffen.

3.5 Medizinische Unterlagen

Von allen Probandinnen wurden soweit vorhanden Unterlagen zu bildgebenden Verfahren (z.B. Scans von CT- MRT- oder Röntgenverfahren) bei den Probandinnen selbst oder, wo dies nicht möglich ist, bei Ärzt_Innen bzw. Krankenhäusern eingesammelt, in denen die Probandinnen behandelt wurden. Diese Unterlagen wurden hinsichtlich der Präsenz von asbesttypischen Pleura- und Lungenveränderungen analysiert.

3.6 Stichprobengröße und Fallzahlschätzung

Da davon ausgegangen werden kann, dass die bei der GVS registrierten Probandinnen zum Zeitpunkt des Asbestverbots im Jahre 1993 mindestens das 16. Lebensjahr erreicht haben und zu Beginn der Studie somit mindestens 38 Jahre alt sein mussten, wurde für die folgenden Berechnungen die Erkrankungsrate für Ovarialkarzinome für den Altersbereich 35 bis 84 Jahre zugrunde gelegt, welche laut Datenbank des Robert-Koch-Instituts (RKI) bei 29,9 Fällen pro 100.000 Personen liegt. Wendet man diese Inzidenzrate auf die 16.000 GVS-Versicherten an, welche asbestexponiert und weiblich sind und somit in die Hauptstudie aufgenommen werden sollen, ergibt dies 4,8 Fälle pro Jahr. Bei einer Follow-Up-Zeit von mindestens 22 Jahren müssten sich in dieser Kohorte also aufgrund der natürlichen Erkrankungsrate in der Bevölkerung 106 Fälle befinden. Berücksichtigt man die von Camargo et al. angenommene Odds Ratio von 1,77 (95% KI 1,37 – 2,28), bzw. bei europäischen Studien von 1,95 (95% KI 1,51 – 2,51), wäre mit ca. 200 Fällen zu rechnen. Bei der Pilotstudie sollten 5% der gesamten Kohorte, also 800 Versicherte eingeschlossen werden, so dass sich unter Berücksichtigung der natürlichen Erkrankungsrate etwa 5 Fälle unter den Proban-

dinnen der Pilotstudie befinden sollten. Da das entsprechende 95% Konfidenzintervall bei 1,63 bis 11,62 liegt, wäre mit etwa 2 bis 11 Fällen zu rechnen. Wendet man diese Kalkulation auf die tatsächliche Teilnehmerzahl der Pilotstudie von N=163 (siehe 4.1.1 Teilnahmebereitschaft) an, wäre ein Fall (1,02; 95% KI: 0-1,83) zu erwarten

3.7 Kriterien zur Prüfung der Machbarkeit

Folgende Kriterien zur Beurteilung der Machbarkeit des geplanten Vorhabens wurden aufgestellt:

- 1) Eine Teilnahmebereitschaft von mindestens 60%, um ein Verdopplungsrisiko (Relatives Risiko = 2) mit 90% statistischer Power beantworten zu können.
- 2) Eine Fallzahl von 5 Fällen mit einem Konfidenzbereich von 2-11 Fällen bei 800 Teilnehmerinnen
- 3) Eine verlässliche Faserjahr-Berechnung für alle Fälle und für mindestens 25% der Nicht-Fälle
- 4) Medizinische Unterlagen (CTs, Röntgen, bei Fällen Arztbriefe und histologisches Material) von allen Fällen und Unterlagen aus bildgebenden Verfahren für mindestens 25% der Nicht-Fälle

3.8 Statistische Analyse

Die Machbarkeitskriterien wurden durch Berechnung folgender Informationen geprüft:

- 1) Absoluter und prozentualer Anteils der Angeschriebenen, die einer Studienteilnahme zustimmten und an der Befragung teilgenommen haben (Teilnahmebereitschaft); da die Geburtsdaten aller angeschriebenen Versicherten vorlagen, wurde außerdem überprüft, ob sich die Teilnehmerinnen von den Nicht-Teilnehmerinnen hinsichtlich des Alters (Berechnung von Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall) unterschieden;
- 2) Anzahl der beobachteten Ovarialkarzinom-Fälle; hierbei wurde die Stärke der gefundenen Evidenz für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms in folgende (absteigende) Kategorien eingeteilt:
 - a) Histologisches Material vorliegend und pathologisch bestätigt
 - b) Histologischer Bericht vorliegend und plausibel
 - c) Arztbrief zum Diagnosezeitpunkt mit Kurzfassung Histologiebericht vorliegend
 - d) Späterer Arztbrief mit Bezug auf anamnestisch berichtete frühere Diagnose

eines Ovarialkarzinoms

e) Angabe der Patientin einer früheren Diagnose eines Ovarialkarzinoms

f) Angabe der Patientin einer früheren unbekannteren Krebsdiagnose (evtl. Ovarialkarzinom);

3) Absoluter und prozentualer Anteil der Probandinnen, anhand deren Angaben aus dem Fragebogen eine verlässliche Faserjähreberechnung möglich war;

4) Absoluter und prozentualer Anteil der Probandinnen, für die medizinische Unterlagen (CTs, Röntgen, bei Fällen Arztbriefe und histologisches Material) erhoben werden konnten.

Außerdem wurden deskriptive Statistiken errechnet, um die soziodemographischen Charakteristika der Teilnehmer hinsichtlich der im Fragebogen erhobenen Variablen darzustellen (kategoriale Variablen in absoluten Zahlen und Prozentwerten, kontinuierliche Variablen anhand von Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Minimum/Maximum).

3.9 Ethik

Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit des beschriebenen Vorhabens wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München unter der Projekt-Nr. 17-402 per Schreiben vom 26. Juli 2018 bestätigt (s. Anhang III).

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

4.1 Machbarkeitskriterien

4.1.1 Teilnahmebereitschaft

Von 1000 zur Teilnahme eingeladenen Versicherten konnten sechs Personen aufgrund einer fehlerhaften Adresse nicht kontaktiert werden und 23 Personen waren verstorben, so dass eine Netto-Stichprobe von 971 Personen blieb. Von diesen stimmten 204 der Studienteilnahme zu, 411 gaben eine negative Rückmeldung und 356 Versicherte antworteten auch nach dem zweiten Erinnerungsschreiben nicht. Von den 204 Zusagen konnten 163 Personen tatsächlich telefonisch befragt werden, die verbleibenden 41 Personen konnten nicht zur Terminvereinbarung bzw. zum vereinbarten Termin erreicht werden. Somit lag die Teilnahmebereitschaft insgesamt bei 17%. Die 204 Versicherten, die eine positive Antwort gaben, waren im Mittel 61,6 Jahre alt (95% Konfidenzintervall: 60,3 – 62,9 Jahre), während die 767 Versicherten, die gar keine oder eine negative Rückmeldung gaben, im Durchschnitt 66,3 Jahre

(95% Konfidenzintervall: 65,5 – 67,1 Jahre) waren. Dieser Unterschied erwies sich im statistischen Testverfahren (t-Test) als signifikant ($p < 0,05$).

Von den 163 Teilnehmerinnen, gaben 119 ihre Zusage nach dem ersten Einladungsschreiben, 32 nach dem ersten Erinnerungsschreiben und 12 nach dem zweiten Erinnerungsschreiben.

4.1.2 Anzahl der beobachteten Ovarialkarzinom-Fälle

Bei sechs Versicherten ergab sich aufgrund der Angaben aus dem Fragebogen der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom, sodass wir jeweils eine Anzeige über den Verdacht einer Berufskrankheit gestellt haben, die betroffenen Frauen wurden schriftlich hierüber und über das zu erwartende Procedere unterrichtet, eine Kopie der Verdachtsanzeige wurde ihnen beigelegt. Der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom konnte bei zwei Personen anhand der medizinischen Unterlagen bestätigt werden; bei einer Versicherten anhand des histologischen Berichts (Evidenzkategorie B), bei der zweiten Person anhand des Arztbriefs zum Diagnosezeitpunkt (Evidenzkategorie C). Die restlichen vier Verdachtsfälle konnten anhand der erhaltenen medizinischen Unterlagen nicht bestätigt werden (dreimal Evidenzkategorie E, einmal Kategorie F). Die Zeitpunkte der fraglichen Diagnosen lagen zwischen 1993 und 2008, wobei die betroffenen Versicherten zu diesen Zeitpunkten im Durchschnitt 43 Jahre alt waren. Was die Latenzzeit zwischen dem Datum der letzten selbstberichteten Exposition gegenüber Asbest und dem Datum der fraglichen Diagnosen betrifft, lag diese im Mittel bei 12,5 Jahren, wobei aus dieser Kalkulation eine Versicherte ausgeschlossen wurde, deren Diagnosedatum vor dem Datum der letzten berichteten Asbestexposition lag.

4.1.3 Faserjahrenberechnungen

Mit Hilfe der in den berufsspezifischen Zusatzfragebögen erfassten Angaben konnte der hierfür zuständige Sachverständige Asbest Herr Dipl.-Ing. Günter Sonnenschein für 48 der insgesamt 163 Teilnehmerinnen (29%) Berechnungen der Asbestfaserjahre (AFJ) durchführen. Darunter war nur eine der Versicherten, bei der ein Verdacht auf ein Ovarialkarzinom vorlag. Für weitere 96 Versicherte (59%) konnte Herr Sonnenschein zumindest eine Einteilung in eine von sechs Expositionskategorien vornehmen (ubiquitär, <3 AFJ, $3 < 6$ AFJ, $6 < 9$ AFJ, $9 < 12$ AFJ, > 12 AFJ). Bei 19 Teilnehmerinnen (13%) ermöglichten die vorliegenden Informationen keine Berechnung oder kategoriale Einteilung der Asbestfaserjahre. Bei den 48 Versicherten mit AFJ-Berechnung liegt die berechnete Zahl der Faserjahreexposition im Durchschnitt bei 5,57

AFJ (Standardabweichung: 10,45 AFJ, Minimum: 0,00 AFJ, Maximum: 64,80 AFJ). Ordnet man diese 48 Probandinnen ebenfalls den oben genannten Kategorien zu, können insgesamt 144 Probandinnen entsprechend dieser Kategorien klassifiziert werden. Dabei ergaben die Berechnungen von Herrn Sonnenschein, dass die meisten Versicherten (29%) in der Kategorie von weniger als drei Asbestfaserjahren eingestuft wurden, während eine Exposition von mehr als 12 Asbestfaserjahren nur bei 18 Teilnehmerinnen (11%) errechnet wurde (Tabelle 2). Eine Tabelle mit allen Berechnungen findet sich in Anhang IV.

Tabelle 2: Verteilung der Probandinnen, bei denen eine Einteilung der Asbestfaserjahre Exposition möglich war, auf die Expositionskategorien (N=144)

Expositionskategorie	Absolute Zahl (N)	Prozentwert (%)
Ubiquitär	21	12,9
<3 AFJ	47	28,8
3<6 AFJ	28	17,2
6<9 AFJ	20	12,3
9<12 AFJ	10	6,1
>12 AFJ	18	11,0

AFJ: Asbestfaserjahre

4.1.4 Medizinische Unterlagen

Medizinische Unterlagen einschließlich bildgebendem Material konnten für insgesamt 79 Versicherte eingeholt werden, was 8% aller eingeladenen Versicherten und 48,5% derjenigen, die an der telefonischen Befragung teilgenommen hatten, entspricht. Bezüglich der Unterlagen der möglicherweise an einem Ovarialkarzinom erkrankten Teilnehmerinnen, konnten von vier der sechs Verdachtsfälle (67%) medizinische Unterlagen eingesammelt werden. Histologisches Material konnte jedoch von keinem Verdachtsfall erhoben werden, lediglich von einer dieser Personen konnte der histologische Bericht eingeholt werden.

Bildgebendes Material, welches zur radiologischen Analyse hinsichtlich der Präsenz von Pleuraplaques verwertet werden konnte, war von zwölf Teilnehmerinnen vorhanden, darunter vier der sechs Verdachtsfälle. Die Befundung der vorhandenen Unterlagen durch Herr Dr. Kurt Georg Hering und die Zweitbefundung durch Herrn Prof. Dr. Thomas Kraus lieferte bei keiner Versicherten Hinweise auf das Vorliegen von Pleura-Plaques.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ergebnisse hinsichtlich aller Machbarkeitskriterien.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Pilotstudie in Bezug auf die Kriterien zur Prüfung der Machbarkeit

Kriterium	Absolute Zahl (N)	Prozentwert (%)	Kriterium erfüllt
Teilnahmebereitschaft	163	17%	Nein
Anzahl der Fälle	6 Verdachtsfälle; 2 gesicherte Fälle	4% bzw. 1% der Teilnehmerinnen	Ja
Exakte Faserjähre-berechnungen	1 von 6 Verdachtsfällen; 48 von 163 Teilnehmerinnen insgesamt	17% der Fälle; 29% aller Teilnehmerinnen	Nein
Medizinische Unterlagen (bildgebendes Material)	79 (12)	8% (0,01%) der Gesamtstichprobe 48,5% (7%) aller Teilnehmerinnen	Nein

4.2 Deskriptive Statistiken

Die 163 Versicherten, die an der Befragung teilgenommen haben, waren im Durchschnitt 62,3 Jahre alt. Ein Viertel der Befragten hatte eine niedrige, etwa die Hälfte eine mittlere Schulbildung. Hinsichtlich der aktuellen Tätigkeit berichteten circa 50% der Probandinnen, in Rente zu sein. Die Anzahl von berichteten Krebsdiagnosen abgesehen von Ovarialkarzinomen belief sich auf 28. Die von Teilnehmerinnen angegebenen Zeitpunkte der Diagnosen lagen zwischen 1973 und 2017 wobei 12 Diagnosen bereits mehr als 10 Jahre zurücklagen. 146 Probandinnen (89%) berichteten, jemals in ihrem Berufsleben mit Asbest gearbeitet zu haben, wobei sich die durchschnittliche Dauer der selbstberichteten Tätigkeit in asbestexponierten Berufen auf 17,3 Jahre (SD: 14,5 Jahre) belief. Hinsichtlich gynäkologischer Aspekte berichteten die Probandinnen im Mittelwert von 2 Schwangerschaften mit einem Maximum von 5 Schwangerschaften. Die durchschnittliche Nutzungsdauer oraler Verhütungsmittel belief sich auf 15 Jahre. Über die Hälfte der Befragten gab an, schon einmal am Unterleib operiert worden zu sein, bei 36 Befragten (22%) handelte es sich um eine

Operation der Eierstöcke (Tabelle 4). Bei allen Variablen lag die Anzahl fehlender Werte unter 10 Prozent, bei den meisten Variablen waren die Angaben sogar zu 100% vollständig.

Tabelle 4: Beschreibung der Teilnehmerinnen der Pilotstudie (N=163) hinsichtlich soziodemographischer, gesundheitlicher und Lebensstilfaktoren

Variable	Fehlend	MW	SD	Min	Max
Alter (Jahre)	0	62,8	9,5	37,0	87,0
Alter bei der Menarche	6	13,6	1,6	9,0	17,0
Alter bei der Menopause	14	48,1	6,1	20	60
Anzahl der Schwangerschaften	0	2,1	0,9	1,0	5,0
Stillen (Monate)	3	6,0	7,9	0	48
Einnahme oraler Verhütungsmittel (Jahre)	0	15	9,71	0,5	45
Variable	Fehlend	N	%		
Schulbildung*	0				
Niedrig		41	24,5		
Mittel		81	49,6		
Hoch		41	25,1		
Berufsbildung**	0				
Keine		10	6,1		
Mittel		117	71,7		
Hoch		36	22,0		
Aktuelle Beschäftigung	0				
Vollzeit/Teilzeit arbeitend		73	44,7		
Rentnerin		78	47,8		
Hausfrau/ Arbeitssuchend/Andere		12	7,3		
Krebs in der Familiengeschichte	0	88	53,9		
Gynäkologische Erkrankungen	0	61	37,4		
Entzündung der Eierstöcke		8	13,1		
Zyste in den Eierstöcken		13	21,3		
Uterusmyom		13	21,3		
Andere		26	42,6		
OP im Unterleib	0	93	57,0		
OP der Eierstöcke		36	22,1		
Hysterektomie		26	15,9		
Andere		31	19,0		
Körperliche Aktivität***	5				

Variable	Fehlend	MW	SD	Min	Max
Nicht aktiv		16	10,1		
Mittel		86	54,4		
Hoch		56	35,4		
Rauchen	0	75	46,0		
Talkumpuder am Unterleib	0	1	0,6		
Talkumpuder außerhalb des Unterleibs	0	27	16,5		
Hormontherapie	0	38	23,3		

Abkürzungen: MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum

* Schulbildung: Niedrig=Haupt-/Volksschulabschluss; Mittel=Realschulabschluss/Polytechnische Oberschule (POS); Hoch=Fachhochschulreife/Abitur/Fachabitur

** Berufsbildung: Keine=Kein Abschluss; Mittel=Fachschule/Berufsfachschule/Berufskolleg/Berufsschule/Lehre; Hoch=Hochschule/Fachhochschule/Universität

*** Körperliche Aktivität: Nicht aktiv="Ich hatte eine sitzende Tätigkeit und war nicht aktiv."; Mittel="Ich war 3x pro Woche 20 min aktiv über einen Zeitraum von 10 Jahren."; Hoch="Ich habe jede Woche mindestens 3x pro Woche über 30 min Sport betreiben über einen Zeitraum von 10 oder mehr Jahren."

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

Seit Beginn des Vorhabens gab es einige Veröffentlichungen von Studienergebnissen nicht am vorliegenden Vorhaben beteiligter Forschungsstellen. Dabei konnten mehrere Studien, welche Kohorten italienischer Asbestarbeiterinnen einschlossen, den vermuteten Zusammenhang zwischen beruflicher Asbestexposition und der Erkrankung an Eierstockkrebs bestätigen [15]. So berichteten die Autoren einer Studie an über 1.000 asbestexponierten Arbeiterinnen aus der Textilindustrie von einer standardisierten Mortalitätsrate (SMR) für Ovarialkarzinome von 3,03 (95% KI: 1,63-4,99) [16], während eine andere Untersuchung aus der norditalienischen Asbestzementindustrie eine SMR von 3,64 (95%KI 0,99-9,33) beobachtete [17]. Darüber hinaus berichtete eine südkoreanische Studie für den Zeitraum von 1998 bis 2013 von 271 asbestbedingter Todesfälle aufgrund eines Ovarialkarzinoms [18]. Ebenfalls aus Südkorea stammt die Fallstudie einer 57-jährigen, ehemals in einer Textilfabrik angestellten Ovarialkarzinom-Patientin, deren Erkrankung die Forscher auf Basis der ihnen vorliegenden Unterlagen auf die Exposition der Patientin gegenüber Asbest zurückführten [19].

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

6.1 Erkenntnisse der Pilotstudie

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war die Prüfung der Machbarkeit einer groß angelegten epidemiologischen Studie zur genaueren Beschreibung des quantitativen Zusammenhangs zwischen Exposition gegenüber Asbest und dem Risiko der Erkrankung an einem Ovarialkarzinom anhand einer Stichprobe von 16.000 als ehemals beruflich asbestexponiert registrierten Versicherten. Zum Zweck der Pilotstudie wurden 1.000 dieser Versicherten zur Teilnahme an der Pilotstudie eingeladen. Die Realisierbarkeit einer groß angelegten Studie wurde anhand der Teilnahmebereitschaft an der Pilotstudie, der Anzahl der identifizierten Fälle eines Ovarialkarzinoms, der Möglichkeit detaillierter Faserjahrenberechnungen anhand der per Fragebogen gesammelten Eigenangaben der Teilnehmerinnen zur berufliche Asbestexposition sowie der Verfügbarkeit relevanter medizinischer Unterlagen (Aufnahmen aus bildgebenden Verfahren, Arztbriefe, histologisches Material) geprüft.

Die Ergebnisse der Pilotstudie belegen die Machbarkeit des geplanten Ansatzes nur begrenzt. Insbesondere die Teilnahmebereitschaft fiel mit 17 Prozent sehr gering aus und lag weit unter dem angestrebten Wert von 60 Prozent. Auch die Verfügbarkeit medizinischer Dokumentation kann als eingeschränkt bezeichnet werden. Zwar konnten von knapp der Hälfte der Teilnehmerinnen zumindest einige Unterlagen eingeholt werden, jedoch stellen diese aufgrund der insgesamt geringen Zahl an Teilnehmerinnen nur acht Prozent der eingeladenen Personen dar. Zudem konnte für keine der Befragten, bei der sich der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom ergab, histologisches Material zur histopathologischen Zweitbegutachtung besorgt werden. Jedoch wurde das Kriterium der Anzahl der identifizierten Fälle erfüllt. Auch wenn nur zwei der sechs beobachteten Verdachtsfälle aufgrund des vorhandenen medizinischen Materials als gesichert angesehen werden können, liegt auch dieser Wert innerhalb des kalkulierten Konfidenzbereichs zu erwartender Fälle. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass dieser Konfidenzbereich für eine Teilnahmebereitschaft von 80 Prozent, d.h. 800 Teilnehmerinnen errechnet wurde. Dass sich bereits unter 163 Probandinnen diese Anzahl an Fällen befindet (wie unter 3.6 beschrieben, wäre für eine Teilnehmerzahl von 163 aufgrund der natürlichen Erkrankungsrate mit einem Fall zu rechnen), lässt darauf schließen, dass sich unter allen 16.000 Versicherten eine höhere Zahl an Fällen befinden könnte als ursprünglich vermutet (wendet man die in der Pilot beobachtete Zahl von zwei gesicherten Fällen auf alle 16.000 Versicherten an, ergibt sich die erwartete Zahl von etwa 200 Fällen, angesichts von sechs Verdachtsfällen in der Pilotstudie wäre für die gesamte GVS-Kohorte sogar mit 576 Verdachtsfällen zu rechnen). Bedacht werden sollte an dieser Stelle allerdings, dass das Alter der identifizierten Verdachtsfälle zum Zeitpunkt der fraglichen Diagnosen mit durchschnittlich 43 Jahren auffallend niedrig war. Die Latenzzeit, also der Zeitraum zwischen der ersten berichteten Exposition und dem Datum der fraglichen Diagnosen war im Durchschnitt 28,75 Jahre. Die Interimszeit, d.h. der Zeitraum zwischen der letzten berichteten Asbestexposition und dem Datum der fraglichen Diagnosen lag im bei Mittelwert: 12,5 Jahre. Ausgenommen von dieser Kalkulation wurde eine Versicherte, die von einem Diagnosedatum vor dem Zeitraum der Asbestexposition berichtete sowie eine weitere Probandin, bei der die Faserjahrberechnungen eine ubiquitäre Asbestexposition ergaben.

Was das Kriterium der exakten Faserjahrberechnungen betrifft, wurde zwar das Kriterium erfüllt, dass für mindestens ein Viertel aller Teilnehmerinnen Berechnungen möglich sind, jedoch konnte nur für einen der Verdachtsfälle auf Ovarialkarzinom

eine solche Berechnung der Faserdosis durchgeführt werden, so dass das Ziel Berechnungen für alle Fälle nicht erreicht wurde. In Zusammenhang mit der Expositionsermittlung mag es etwas überraschend erscheinen, dass nur 89 Prozent der Teilnehmerinnen berichteten, sich an berufliche Asbestexposition erinnern zu können. Da es sich bei allen Befragten jedoch um bei der GVS gemeldete Personen handelt, hätte man an dieser Stelle eher von 100 Prozent ausgehen können. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte sein, dass sich einige Versicherte nicht mehr an ihre Tätigkeit bzw. berufliche Exposition erinnern konnten oder ihnen nicht bewusst war, dass sie möglicherweise gegenüber Asbest exponiert waren. Zusätzlich sollte bedacht werden, dass im Fragebogen nach allen Arbeitstätigkeiten gefragt wurde, die für mindestens zwölf Monate ausgeführt wurden. Es ist daher also theoretisch denkbar, dass ein kleiner Teil der Befragten nur für einen sehr kurzen Zeitraum in einer mit Asbestexposition in Verbindung stehenden Tätigkeit angestellt war und diese Tätigkeit daher nicht berichtet hat oder sich nicht mehr an diese erinnern konnte. Ebenso ist hervorzuheben, dass die Faserjahrenberechnungen bei einem Großteil der Befragten eine Exposition im einstelligen Bereich ergaben.

Der am schwersten wiegende Aspekt, der die Machbarkeit des geplanten Ansatzes kritisch betrachten lässt, ist die sehr geringe Teilnahmebereitschaft der Versicherten. Diese könnte zumindest teilweise in der insgesamt immer weiter sinkenden Bereitschaft der Allgemeinbevölkerung – gerade auch in Deutschland – liegen, an wissenschaftlichen Studien teilzunehmen [20, 21]. Für verlässliche Erkenntnisse, die beispielsweise nicht in Übermaß von selektiver Teilnahme (*Selektionsbias*) beeinflusst sind [22], ist jedoch eine deutliche höhere Teilnahmebereitschaft erforderlich. Beispielsweise deutet die Analyse der Altersstruktur der Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen darauf hin, dass sich tendenziell eher die jüngeren Angeschriebenen für eine Teilnahme entschieden haben, was für einen Selektionsbias hinsichtlich des Alters spricht. Das vergleichsweise hohe Durchschnittsalter der Stichprobe könnte auch ein Erklärungsansatz für die niedrige Teilnahmebereitschaft sein. So wurde von einigen Versicherten, die telefonisch ihre Absage zur Studienteilnahme mitteilten, angegeben, dass sie in der Studie aufgrund ihrer lange zurückliegenden Berufstätigkeit und Exposition gegen Asbest nur eine geringe persönliche Relevanz sähen. Hinsichtlich der persönlichen Relevanz der Studie für die Versicherten könnte auch vermutet werden, dass insbesondere diejenigen Angeschriebenen geringes Interesse an der Studie hatten, die nur für sehr kurze Zeit beruflich asbestexponiert

waren. Gegen diesen Erklärungsansatz spricht allerdings die Tatsache, dass die persönlichen Faserjahrberechnungen bei einem Großteil der Teilnehmerinnen nur eine kumulative Dosis im relativ niedrigen einstelligen Bereich ermittelt wurde. Dies wiederum könnte darauf hindeuten, dass zumindest ein Teil der Hochexponierten aufgrund möglicher gesundheitlicher Konsequenzen nicht mehr an der Studie teilnehmen konnten. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Limitation des vorliegenden Vorhabens hingewiesen, dass keine Daten zu bereits verstorbenen Asbestexponierten erhoben werden konnten. Bei einer Fortführung des Vorhabens wäre es also wichtig, auch Daten zu bereits Verstorbenen zu erheben. Dies würde jedoch bedeuten, dass das Vorhaben dann nicht mehr ausschließlich auf der GVS-Kohorte beruhen könnte, sondern beispielsweise auch Daten aus Krebsregistern nutzen müsste.

Im großen zeitlichen Abstand liegt auch die wahrscheinlichste Erklärung für den geringen Prozentsatz an medizinischen Unterlagen, vor allem Material aus bildgebenden Verfahren, die von behandelnden Ärzt_Innen und Kliniken eingesammelt konnten. Insbesondere bei den Ovarialkarzinomfällen lagen alle Diagnosen bereits mindestens zehn Jahre zurück, bei den anderen Krebsdiagnosen wurden etwa 40% vor mehr als zehn Jahren gestellt. Dementsprechend kam auch von vielen Ärzt_Innen und Kliniken, welche die Probandinnen als behandelnde Einrichtungen angaben, die Rückmeldung, dass entweder keine oder nur sehr wenige Unterlagen vorhanden seien bzw. die fragliche Person im Patientenarchiv nicht mehr auffindbar sei. Das ursprünglich angestrebte Ziel, in einer Teilfragestellung die bildgebenden Unterlagen der Teilnehmerinnen hinsichtlich der Präsenz von gutartigen Pleuraveränderungen zu untersuchen, erscheint daher kaum durchführbar. Ein Lösungsansatz wäre, bei den Versicherten neue bildgebende Aufnahmen vorzunehmen, dies wäre jedoch allenfalls („rechtfertigende Indikation“) bei den Fällen möglich, bei den Nicht-Erkrankten ist dies aus strahlenhygienischen Gründen auszuschließen.

Sollte das Vorhaben weitergeführt werden, müsste insgesamt also vor allem die Rekrutierung der Stichprobe deutlich verbessert werden. Die Durchführung einer Studie – beispielsweise im retrospektiven Kohortendesign –, die alle noch 15.000 verbleibenden Versicherten zur Teilnahme einlädt, erscheint dabei wenig realistisch. Die aufgrund der geringen Teilnahmebereitschaft zu erwartende begrenzte Validität der Studienergebnisse würden hohen finanziellen und Arbeitsaufwand, eine fünfstellige Zahl an Personen bis zu drei Mal anzuschreiben, kaum rechtfertigen.

6.2 Ausblick

Eine alternative Möglichkeit könnte eine industriebasierte Fall-Kontroll-Studie mit aktiver Fallfindung unter allen Versicherten darstellen. Die hierfür benötigte industriebasierte Stichprobe liegt in Form der GVS-Kohorte bereits vor. Hierbei könnten zunächst per telefonischer oder schriftlicher Befragung diejenigen Versicherten identifiziert werden, die sich an die Diagnose eines Ovarialkarzinoms erinnern können. Anschließend könnten nach Alter und Wohnort bzw. Region gematchte Kontrollen aus der Datenbank der GVS herausgefiltert werden, die dann ebenso wie die Fälle gezielt sowohl schriftlich als auch telefonisch zur Befragung eingeladen werden. Während davon ausgegangen werden kann, dass die Teilnahmebereitschaft unter den Fällen aufgrund der hohen persönlichen Relevanz der Studie gut sein müsste (wofür auch die relativ hohe Zahl an Fällen unter den wenigen Teilnehmerinnen der Pilotstudie spricht), müssten zur Motivation der potentiellen Kontrollen sehr intensive Bemühungen unternommen werden. Dies könnten zum einen bewährte Anreize wie eine finanzielle Aufwandsentschädigung sein, zum anderen Maßnahmen, welche die persönliche Relevanz der Studie hervorheben bzw. erhöhen – beispielsweise handgeschriebene Briefkuverts oder Erstkontakt per Telefon, um die Bedeutung der Studie persönlich erklären zu können. Auch könnte die Hürde zur Studienteilnahme gesenkt werden, indem der Fragebogen durch Streichen von weniger zentralen bzw. von den Probandinnen der Pilotstudie kaum berichteten Variablen noch einmal etwas gekürzt würde. All diese Ansätze haben sich in früheren Studien bzw. systematischen Übersichtsarbeiten, die sich mit der Methoden zur Erhöhung der Teilnahmebereitschaft an epidemiologischen Studien beschäftigten, als wirksam erwiesen [23-25]. Eine weitere, speziell für ältere Studienpopulationen empfohlene Vorgehensweise wären persönliche Befragungen unter Anwesenheit der Studienleitung [26]. Da die bei der GVS registrierten Versicherten jedoch über das gesamte Bundesgebiet verteilt sind, erscheint dies im vorliegenden Fall wenig praktikabel. Ob die Bezirksverwaltungen der im BK-Fall zuständigen Unfallversicherungsträger hier ortsnah durch ihre Präventionsdienste / BK-Sonderermittler unterstützend tätig werden könnten, wäre ggfs. zu prüfen. Als Limitation einer solchen Fall-Kontroll-Studie wäre auf Basis der Ergebnisse der Pilotstudie jedoch anzuführen, dass immer noch eine hohe Gefahr eines Selektionsbias bestünde und aufgrund der schlechten Verfügbarkeit medizinischer Unterlagen nur eine begrenzte Validierung der Tumordiagnosen, insbesondere weitestgehend ohne histologisches Material, möglich wäre.

6.3. Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Pilotstudie die Machbarkeit des geplanten Forschungsvorhabens nur zum Teil belegen konnte. Für eine weitere Planung des Vorhabens müssten insbesondere Wege zur deutlichen Verbesserung der Teilnahmebereitschaft sowie zur Gewinnung von Daten und Informationen über bereits verstorbene Asbestexponierte gefunden werden.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Die Ergebnisse des Vorhabens sollen in einer internationalen wissenschaftlichen Fachzeitschrift mit unabhängiger Qualitätssicherung (Peer Review) veröffentlicht werden. Das entsprechende Manuskript befindet sich in Vorbereitung und soll bis spätestens 31. Mai 2019 in einer Fachzeitschrift im Bereich Arbeitsmedizin eingereicht werden. Die DGUV wird über den Verlauf des Peer Review-Prozesses und der Publikation informiert werden.

8. Danksagung

Die Studienverantwortlichen möchten sich sehr herzlich bei den Verantwortlichen der GVS (Alexandra Centmayer, Peter Schwindl, Christian Wolff sowie Kolleginnen und Kollegen), sowie allen Mitgliedern des Forschungsbegleitkreises für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung bedanken. Ein großer Dank gebührt außerdem allen Studienteilnehmerinnen.

9. Referenzen

1. Kurman, RJ. & Shih Ie, M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(3): 433-43.
2. Hippisley-Cox, J. & Coupland, C. Identifying women with suspected ovarian cancer in primary care: derivation and validation of algorithm. *BMJ*, 2012. 344: d8009.
3. Ferlay, J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. 49(6): 1374-403.
4. *Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom)*. Available from: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Ovarialkrebs/ovarialkrebs_no_de.html.
5. Salehi, F. et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2008. 11(3-4): 301-21.
6. Camargo, MC. et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 2011. 119(9): 1211-7.
7. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, metals, fibres, and dusts. 2012;100(Pt C):11-465.
8. Rösler, J.A. et al. Mortality rates in a female cohort following asbestos exposure in Germany. *J Occup Med*, 1994. 36(8): 889-93.
9. Hillerdal, G. Pleural changes and exposure to fibrous minerals. *Scand J Work Environ Health*, 1984. 10(6 Spec No): 473-9.
10. Karakoca, Y. et al. Environmentally-induced malignant pleural mesothelioma

- and HLA distribution in Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998. 2(12): 1017-22.
11. Wynder, E.L. Investigator bias and interviewer bias: the problem of reporting systematic error in epidemiology. *J Clin Epidemiol*, 1994. 47(8): 825-7.
 12. Orłowski, E. et al. Retrospective assessment of asbestos exposure--II. At the job level: complementarity of job-specific questionnaire and job exposure matrices. *Int J Epidemiol*, 1993. 22 Suppl 2: S96-105.
 13. Ahrens, W. et al. Retrospective assessment of asbestos exposure--I. Case-control analysis in a study of lung cancer: efficiency of job-specific questionnaires and job exposure matrices. *Int J Epidemiol*, 1993. 22 Suppl 2: S83-95.
 14. Arendt MB, H.; Bonk, L.; Beth-Hübner, M.; Demers, F.; Duell, M.; Gabriel, S.; Guldner, K.; Karsten, H.; Kretschmann, U.; Leven, A.; Mattenklott, M.; Münch, J.; Rottmann, J.; Schmidt, I.; Schneider, J. *Faserjahre (BK-Report 1/2013)*. Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV). Berlin, 2013.
 15. Ferrante, D. et al. Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. *Occup Environ Med*, 2017. 74(12): 887-898.
 16. Pira, E. et al. Updated mortality study of a cohort of asbestos textile workers. *Cancer Med*, 2016. 5(9): 2623-8.
 17. Oddone, E. et al. Mortality in asbestos cement workers in Pavia, Italy: A cohort study. *Am J Ind Med*, 2017. 60(10): 852-866.
 18. Kang, D.M. et al. Occupational Burden of Asbestos-Related Diseases in Korea, 1998-2013: Asbestosis, Mesothelioma, Lung Cancer, Laryngeal Cancer, and Ovarian Cancer. *J Korean Med Sci*, 2018. 33(35): e226.

19. Park, S. et al. Ovarian cancer in a former asbestos textile factory worker: a case report. *Ann Occup Environ Med*, 2018. 30: 65.
20. Arfken, C.L. & Balon, R. Declining participation in research studies. *Psychother Psychosom*, 2011. 80(6): 325-8.
21. Galea, S. & Tracy, M. Participation rates in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol*, 2007. 17(9): 643-53.
22. Kleinbaum, D.G., H. Morgenstern, & L.L. Kupper. Selection bias in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1981. 113(4): 452-63.
23. Edwards, P., et al. Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *BMJ*, 2002. 324(7347): 1183.
24. Richards, D. How to increase response rates to postal questionnaires. *Evid-based Dent*, 2007. 8(2): 53-54.
25. Kiezebrink, K., et al. Strategies for achieving a high response rate in a home interview survey. *BMC Med Res Methodol*, 2009. 9: 46-46.
26. Palonen, M., M. Kaunonen, & P. Astedt-Kurki. Exploring how to increase response rates to surveys of older people. *Nurse Res*, 2016. 23(5): 15-9.

10. Anhang

Anhang I.I: Informationsschreiben GVS

Anhang I.II: Informationsschreiben LMU

Anhang I.III: Einverständniserklärung

Anhang I.IV: 1. und 2. Erinnerungsschreiben

Anhang II: Fragebogen

Anhang III: Ethikvotum

Anhang IV: Tabellarische Darstellung der Faserjahrberechnungen

Anhang V: Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

Anhang I.I: Informationsschreiben GVS

Ihre nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge (Asbest)

hier: Einladung zur Teilnahme an einer Pilotstudie

Sehr geehrte Frau,

aufgrund Ihrer früheren beruflichen Asbeststaubeinwirkung werden bzw. wurden Sie von uns in regelmäßigen Abständen zur nachgehenden arbeitsmedizinischen Vorsorge eingeladen.

Das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) plant in Kooperation mit der GVS die Durchführung des wissenschaftlichen Forschungsprojekts "Ovarialkarzinome durch Asbeststaubexposition (ORKAN)". Dabei soll ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Asbeststaubbelastung und dem Risiko für die Entstehung von Eierstockkrebs bei Frauen näher untersucht werden. Bitte entnehmen Sie weitere Einzelheiten und Informationen dazu der **Anlage 1**.

Für die Teilnahme an der vorgeschalteten Pilot-Untersuchung zur Machbarkeit der Studie wurden Sie nach einem Zufallsprinzip ausgewählt. Sie können durch Ihre Teilnahme auch anderen Frauen helfen. Insbesondere ermöglichen Sie dadurch die Durchführung der Hauptstudie, bei der es um wichtige Erkenntnisse zur Anerkennung von Berufskrankheiten gehen soll.

Selbstverständlich ist Ihre Teilnahme freiwillig. Durch eine Ablehnung entstehen Ihnen keine Nachteile. Ferner ergeben sich keine Auswirkungen auf Ihre nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge in der GVS.

Wichtige Informationen der GVS zum Ablauf der Pilotstudie und zum Datenschutz:

- Bei der Auswahl der Studienteilnehmerinnen wurden vorher alle personen-identifizierenden Daten (Name, Geburtsdatum, Anschrift etc.) durch einen Code in Form einer Platzziffer ersetzt (das heißt pseudonymisiert, verschlüsselt). Die Zufallsziehung erfolgte anschließend an Hand der vergebenen Platznummern.
- Für Ihre **Zusage** zur Teilnahme an der Studie verwenden Sie bitte die in der **Anlage 2** beigefügte Einverständniserklärung. Schicken Sie diese in dem ebenfalls beiliegenden Rückkuvert **direkt an die Datentreuhänderin der LMU**.

Wichtiger Hinweis:

Von der GVS werden keine weiteren Daten, die in Zusammenhang mit Ihrer nachgehenden Vorsorge gespeichert sind, an die LMU übermittelt.

Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Pilotstudie können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen gegenüber der Datentreuhänderin, Frau Prof. Dr. Katja Radon (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München) widerrufen. Beim Widerruf können Sie entscheiden, ob die erhobenen Daten gelöscht oder anonymisiert (Zerstörung des Pseudonymisierungsschlüssels) werden sollen. Daten, die bis dahin bereits wissenschaftlich ausgewertet wurden, können jedoch nicht entfernt werden.

- Sofern Sie an der Studie **nicht** teilnehmen wollen, teilen Sie bitte **der GVS** Ihre Entscheidung mit. Möglichkeit dazu haben Sie
 - per E-Mail unter gvs@bgetem.de
 - per Telefax unter 0821 3159-197301
 - telefonisch unter Tel. 0821 3159-7320 (Frau Schmid-Scherer, von Montag bis Donnerstag jeweils vormittags erreichbar)

Bitte geben Sie bei Ihrer Absage das Stichwort „ORKAN“ und zusätzlich die auf der Einverständniserklärung (**Anlage 2**) rechts oben eingedruckte Platzziffer an.

Über Ihre Nicht-Teilnahme werden wir die LMU lediglich in pseudonymisierter Form, d.h. nur unter Nennung der Platzziffer (zur Ermittlung der Teilnahmequote) informieren. Die Sie unmittelbar identifizierenden Daten verbleiben in der GVS.

Wenn Sie Fragen zu den Organisationsabläufen in der GVS zur Gewinnung der Teilnehmerinnen an der Pilotstudie haben, können Sie sich gerne telefonisch an Frau Centmayer unter Tel. 0821 3159-7301 oder Herrn Schwindl unter Tel. 0821 3159-7310 wenden. Weiteres zum Ablauf der Pilotstudie selbst entnehmen Sie bitte der beiliegenden Probandeninformation.

Abschließend bitten wir für Folgendes um ihr Verständnis: Bei der Studie ist es sehr wichtig, dass möglichst viele Frauen teilnehmen. Daher müssen wir diejenigen Personen, die uns keine Antwort über ihre Teilnahmebereitschaft zukommen lassen, mit bis zu zwei weiteren Schreiben erinnern. Dies können wir Ihnen ersparen, wenn Sie bereits auf den heutigen Brief antworten. Danke für Ihr Verständnis!

Mit freundlichen Grüßen

Alexandra Centmayer

Anhang I.II: Informationsschreiben LMU

Probandeninformation und Einverständniserklärung

Pilotstudie zum Projekt „Ovarialkarzinome durch Asbestexposition“ (ORKAN)

Sehr geehrte Frau „Name“,

die Arbeit mit Asbest ist mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Krankheiten verbunden. Unter anderem gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Asbest und der Erkrankung an Eierstockkrebs. Aus diesem Grund wollen wir eine groß angelegte Studie durchführen, welche einen solchen Zusammenhang untersucht. Zunächst möchten wir im Rahmen einer Pilot-Untersuchung herausfinden, ob es erste Hinweise auf einen solchen Zusammenhang gibt und ob unsere Fragebögen geeignet sind, diesen zu erforschen.

Wir möchten Sie ganz herzlich bitten, uns zu helfen, und Sie zur Teilnahme an unserer Studie einladen. Dabei soll ein **telefonisches Interview** mit Ihnen durchgeführt werden, welches etwa 30 bis 45 Minuten in Anspruch nehmen wird. Zusätzlich zu den Angaben aus dem Telefonat ist es für die Studie auch wichtig, klinische Unterlagen wie z.B. Kopien von Röntgen-Aufnahmen zu erhalten. Deshalb möchten wir Sie bitten, uns Kopien solcher Unterlagen zukommen zu lassen.

Auch wenn Sie selbst nicht (mehr) mit Asbest arbeiten ist es wichtig, dass Ihre Antworten in die Studie mit einbezogen werden. Wir bitten Sie daher ganz herzlich, die beiliegende **Einverständniserklärung** zu unterschreiben und bis zum **[FRIST 10 Tage]** im ebenfalls beiliegenden Rückkuvert an unsere Datentreuhänderin Frau Prof. Dr. Katja Radon zurückzusenden. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen. Sobald wir die Einverständniserklärung erhalten haben, setzen wir uns mit Ihnen in Verbindung um einen für Sie passenden Termin zu vereinbaren. Wenn Sie kein Interesse an einer Teilnahme haben, teilen Sie bitte der GVS Ihre Entscheidung mit (Kontaktdaten siehe Schreiben der GVS). Die Teilnahme an der Studie ist **freiwillig** und kann jederzeit ohne Angaben von Gründen bei der Datentreuhänderin Frau Prof. Dr. Katja Radon (Kontaktdaten siehe Seite 3) widerrufen werden.

Wenn Sie Fragen haben, können Sie uns gerne anrufen (**Tel.: 089-4400-52483**) oder per E-Mail erreichen (**tobias.weinmann@med.uni-muenchen.de**).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. med. Dennis Nowak



Dr. Tobias Weinmann, MSc

Informationen zum Forschungsprojekt

Finanziert durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) führt das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München in Kooperation mit der Gesundheitsvorsorge (GVS) c/o Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse (BG ETEM) und das **wissenschaftliche Forschungsprojekt „Ovarialkarzinome durch Asbestexposition (ORKAN)“** durch.

Übergeordnetes Ziel des Projekts ist es, der Frage einer möglichen Verbindung zwischen dem Einsatz von Asbest und dem Risiko der Erkrankung an einem Ovarialkarzinom unter möglichst genauer Erfassung der eingeatmeten Staubmenge nachzugehen. Hierzu soll eine epidemiologische Studie durchgeführt werden. Vor Durchführung einer größer angelegten Studie soll zunächst eine Pilotstudie zur Prüfung der Machbarkeit des angestrebten Projekts durchgeführt werden.

Für die Teilnehmerinnen der Studie sind keinerlei Nachteile, Risiken oder sonstige Belastungen aufgrund ihrer Teilnahme zu erwarten. Die Studienteilnahme basiert lediglich auf der Beantwortung eines Fragebogens. Zusätzlich zu den Angaben aus dem telefonischen Interview ist es für die Studie auch wichtig, klinische Informationen zu erhalten, um diese auf Hinweise auf asbesttypische Veränderungen zu untersuchen. Daher sollen bei den Probandinnen selbst oder, wo dies nicht möglich ist, bei ÄrztInnen bzw. in Krankenhäusern, in denen die Probandinnen behandelt wurden, medizinische Unterlagen eingesammelt werden. Dabei handelt es sich um bildgebendes Material des ganzen Körpers oder des Rippenfells (wie diagnostische CT- oder MRT-Bilder). Bei Teilnehmerinnen, die an Eierstockkrebs erkrankt sind, sollen außerdem Kopien von medizinischen Berichten (wie radiologische Berichte, Operationsberichte und pathologische Berichte) und histologisches Material eingeholt werden. Die medizinischen Unterlagen werden am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin pseudonymisiert, d.h. ausschließlich unter der Verwendung der Studien-ID aufbewahrt. Auf den Unterlagen enthaltene persönliche Daten wie Name oder Adresse werden nach Eingang am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin unkenntlich gemacht.

Es finden keinerlei klinische Untersuchungen oder Behandlungen statt. Daher überwiegt der zu erwartende Nutzen der Studie in hohem Maße die Kosten sowie mögliche Risiken der Probanden.

Informationen zum Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke im Rahmen des Forschungsvorhabens, d.h. Auswertungen und wissenschaftlichen Publikationen zur Beantwortung der oben genannten Forschungsfrage verwendet. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert, d. h. es erscheinen keine Ihre Person identifizierenden Angaben wie Name, Geburtsdatum, Anschrift etc.), weitergegeben. Diese von allen Studienteilnehmerinnen gesammelten Daten werden statistisch ausgewertet, um die Forschungsfragen beantworten zu können.

Die Teilnahme an der Studie ist selbstverständlich freiwillig. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich bei der Datentreuhänderin Frau Prof. Dr. Katja Radon widerrufen. Auch Ihr Einverständnis zur Weitergabe medizinischer Unterlagen können Sie jederzeit ohne Angabe von Gründen gegenüber der Datentreuhänderin widerrufen. Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zum Verschlüsselungscode ist auf die Datentreuhänderin Frau Prof. Dr. Katja Radon beschränkt. Zugang zu den verschlüsselten Interview-Daten haben ausschließlich der Studienleiter Dr. Tobias Weinmann sowie seine Vertreter. Die Unterlagen werden am Institut und der Poliklinik des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Universität München für 10 Jahre aufbewahrt. Die während des Interviews erhobenen Daten werden nicht an die GVS/BG ETEM oder andere Stellen weitergegeben.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Adresse der Datentreuhänderin:

Prof. Dr. Katja Radon

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Klinikum der Universität München

Ziemssenstr. 1, 80336 München

Tel: 089/4400-52485

Fax: 089/4400-54954

Email: sekretariat-radon@med.uni-muenchen.de

Informationen zu Asbest

Was ist Asbest, wo kam es vor?

Unter dem Begriff **Asbest** ist eine Gruppe natürlich vorkommender, faserförmiger **Minerale** zusammengefasst.

Aufgrund ihrer Eigenschaften - *nicht brennbar, reiß- und zugfest, flexibel, elastisch, webbar, isolierend, langlebig* - kamen sie in Industrie und Gewerbe bis zu ihrem Verbot 1993 vielfältig zum Einsatz. So gab es in fast allen Industriezweigen ca. 3.000 verschiedene Anwendungen:

- ➔ z.B. in der Fertigung und Weiterverarbeitung von **Asbesttextilien, Asbestpapieren/-pappen, Kunststoffen, Isolationsmaterialien, Talkum**, etc.
- ➔ durch Weben, Spinnen, Stanzen, Schleifen, Sägen, Spulen, Garnen, Zwirnen, Flechten, Stricken, Nähen, Krempeln (Kardieren), Zuschneiden, etc.

Mögliche Gewerbe, in denen Asbest verarbeitet wurde:

Bekleidungsbetriebe, Filztuchfabriken, Fahrzeugproduktion, Metallschlauchfabriken, Kabelfabriken, Packungsfirmen, Handschuhherstellung, etc.

Mögliche Produkte aus Asbest:

Bodenbeläge, Rohre, Feuerschutzplatten, Garne, Zwirne, Bänder, Schnüre, Leichtbauplatten, Seide, Schläuche, Gewebe, Tücher, Hitzeschutzkleidung, Isolationsmaterialien, Filter, säurebeständige Packungen, Stopfbuchsen, Kissen, Matten, etc.

Mögliche Verwendungen der Produkte aus Asbest:

- Handschuhe, Anzüge, Schürzen, Schuhe (für Glasfabriken, Schweißwerkstätten, Gießereien, chemische Werke, Feuerwehr, Kesselwärter)
- Feuerlöschdecken und Sicherheitsvorhänge (Theater, Flugzeuge, Schiffe, Feuerwehr)
- Gewebekompensatoren zum Dehnungs- und Spannungsausgleich an Motoren, Kompressoren, Pumpen, Transportbänder für heiße Materialien (Glasfabriken)
- Rolltreppen-Haltebänder, Ummantelung von Heißmangel-Walzen und Abdeckung von Bügelbrettern, Verkleidung von Rohrleitungen, Dampfkesseln, Turbinen
- Umwicklung von Auspuffrohren und elektrischen Kabeln, Dochte in Öllampen und Heizgeräten, Dichtungsmaterial für Inspektionsklappen, Verbindungsstellen in Heißluftführungen, abnehmbare Zwischenwände in Heizkammern und Trockenöfen, Matten zum Abdecken von Gussstücken und zum Spannungsfreiglühen von Rohrleitungen (z. B. in Kraftwerken)
- Trockenfilze für Papiermaschinen und bituminöse Dachpappen, Presspolster für Pressenbezüge (für die Holzindustrie)
- Akustische, thermische, elektrische Isolierungen

Anhang I.III: Einverständniserklärung

Platzziffer:



Einverständniserklärung

Bitte unterschreiben Sie die Einverständniserklärung, tragen Sie Ihre Kontaktdaten ein und senden Sie diese Erklärung baldmöglichst an uns zurück. Bitte kreuzen Sie dabei nur die Kästchen an, zu denen Sie sich einverstanden erklären.

Herzlichen Dank!

- Ich bin mit der Teilnahme an der ORKAN-Studie einverstanden.
- Ich bin damit einverstanden, mir vorliegende Kopien von bildgebendem Material des ganzen Körpers oder des Rippenfells (wie CT, Röntgen) sowie im Falle einer vorliegenden Eierstockkrebs-Erkrankung Kopien von ärztlichen Berichten (wie Operationsberichte, pathologische Berichte) an das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin weiterzugeben.
- Ich bin damit einverstanden, dass Ärzte oder Krankenhäuser, in denen ich behandelt wurde, die o.g. medizinischen Unterlagen an das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin weitergeben.
- Ich bin damit einverstanden, dass andere Stellen/Beteiligte (sog. Dritte) die o.g. medizinischen Unterlagen an das Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin weitergeben.

Bitte teilen Sie uns Ihre Telefonnummer mit, damit wir mit Ihnen einen individuellen Termin für das telefonische Interview vereinbaren können.

Telefonnummer: _____ Günstigste Zeit: _____

Datenschutzerklärung

Ich habe das Informationsschreiben und die Erklärungen zum Datenschutz gelesen. Das Ziel dieser Studie, nämlich die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Asbest und Eierstockkrebs, wurde mir erklärt. Mir wurde erklärt, dass meine Daten nur ohne Personenbezug (pseudonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden. **Ich bin mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten nach Maßgabe des Informationsblattes einverstanden. Ich wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist.** Das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und zur Weitergabe der medizinischen Unterlagen kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen sowie Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten oder die Löschung derselben bei der Datentreuhänderin (Prof. Dr. Katja Radon) anordnen.

Datum/ Unterschrift des/der Teilnehmers/in

Name (in Druckbuchstaben)

Anhang I.IV: 1. und 2. Erinnerungsschreiben

Projekt „Ovarialkarzinome durch Asbestexposition“ (ORKAN)

Sehr geehrte Frau „Name“,

vor ca. zwei Wochen haben wir Sie gebeten, an der wissenschaftlichen Studie ORKAN teilzunehmen. Falls Sie die Unterlagen bereits abgeschickt haben, möchten wir uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme bedanken. Sind Sie noch nicht dazu gekommen, bitten wir Sie herzlich, die Einverständniserklärung und den Kurzfragebogen auszufüllen und bis zum **[FRIST 10 Tage]** an uns zurückzusenden. Sollten Sie unser Schreiben nicht erhalten oder es verlegt haben, rufen Sie uns bitte an (089-4400-52483) und wir schicken Ihnen sofort die fehlenden Unterlagen zu.

Auch wenn Sie selbst nicht (mehr) mit Asbest arbeiten ist es wichtig, dass Ihre Antworten in die Studie mit einbezogen werden. Nur durch einen Vergleich von Personen mit und ohne Arbeit mit Asbest können wir einen möglichen Zusammenhang zwischen Asbest und Eierstockkrebs genau untersuchen. **Die Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig.**

Falls Sie Fragen haben, können Sie uns gerne anrufen (Tel.: 089-4400-52483) oder per E-Mail erreichen (tobias.weinmann@med.uni-muenchen.de).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Dr. Tobias Weinmann, MSc

Projekt „Ovarialkarzinome durch Asbestexposition“ (ORKAN)

Sehr geehrte Frau „Name“,

vor ca. vier Wochen haben wir Sie gebeten, an der wissenschaftlichen Studie ORKAN teilzunehmen. Falls Sie die Unterlagen bereits abgeschickt haben, möchten wir uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme bedanken. Sind Sie noch nicht dazu gekommen, bitten wir Sie herzlich, die Einverständniserklärung und den Kurzfragebogen auszufüllen und im beiliegenden Rückkuvert bis zum **[FRIST 10 Tage]** an uns zurückzusenden.

Auch wenn Sie selbst nicht (mehr) mit Asbest arbeiten ist es wichtig, dass Ihre Antworten in die Studie mit einbezogen werden. Nur durch einen Vergleich von Personen mit und ohne Arbeit mit Asbest können wir einen möglichen Zusammenhang zwischen Asbest und Eierstockkrebs genau untersuchen. **Die Teilnahme an dieser Studie ist selbstverständlich freiwillig.**

Falls Sie Fragen haben, können Sie uns gerne anrufen (Tel.: 089-4400-52483) oder per E-Mail erreichen (tobias.weinmann@med.uni-muenchen.de).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Dr. Tobias Weinmann, MSc

Anhang II: Fragebogen

Fragebogen

Studien-ID: _____

ORKAN

Studienkoordination:

Dr. Tobias Weinmann, MSc

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Klinikum der Universität München (LMU)

Ziemssenstr. 1, 80336 München

Telefon: 089/4400-52483

Telefax: 089/4400-54954

E-Mail: tobias.weinmann@med.uni-muenchen.de

ALLGEMEINES

Wir möchten Sie zunächst um einige allgemeine Angaben zu Ihrer Person bitten.

1 Wann wurden Sie geboren?

|_|_|_|.|_|_|_|.19|_|_|_|
Tag Monat Jahr

2 Was ist Ihr höchster Schulabschluss?

Haupt-/Volksschulabschluss

Realschulabschluss (Mittlere Reife)

Polytechnische Oberschule (POS).....

Fachhochschulreife (FOS, BOS, etc.)

Abitur/Fachabitur

Kein Abschluss

Anderer,

welcher? _____

3 Welches ist Ihr höchster berufsbildender Abschluss?

Fachschule/Berufsfachschule/Berufskolleg

Berufsschule/Lehre.....

Hochschule/Fachhochschule/Universität.....

.....

Kein Abschluss

Anderer,.....

welcher?

4 Was ist Ihre aktuelle Tätigkeit?

Vollzeit berufstätig.....

Teilzeit berufstätig.....

Rentnerin

Hausfrau

Arbeitssuchend

Andere,

welche?

ARBEITSGESCHICHTE

Wir möchten Sie nun nach **allen beruflichen Tätigkeiten** fragen, die Sie bisher hatten. Mit Hauptberuf meinen wir die Tätigkeit, mit der Sie die meiste Zeit verbracht haben. Bitte berücksichtigen Sie alle Tätigkeiten, die Sie **mindestens 12 Monate** lang ausgeübt haben. Beginnen Sie bitte mit Ihrer aktuellen bzw. zuletzt ausgeführten beruflichen Tätigkeit.

5 Erste (=aktuelle/letzte) Tätigkeit

5.1 Startdatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

Enddatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

(falls Sie immer noch in diesem Job arbeiten, geben Sie bitte das aktuelle Datum an)

5.2 Wie lautet der Name der Einrichtung/des Unternehmens?

5.3 Was ist/war Ihre Tätigkeit?

5.4 Haben Sie Vollzeit, Teilzeit oder gelegentlich in dieser Tätigkeit gearbeitet?

Vollzeit (100%)

Teilzeit (z.B., 75 oder 50%?)

Gelegentlich (weniger als 50%)

5.5 Können Sie sich an Kontakt mit Asbest bzw. asbesthaltigen Produkten/Arbeitsmitteln während dieser Tätigkeit erinnern?

Nein

Ja

6 Zweite Tätigkeit

6.1 Startdatum: |_|_|_|_|/|_|_|
 Jahr Monat

Enddatum: |_|_|_|_|/|_|_|
 Jahr Monat

6.2 Wie lautet der Name der Einrichtung/des Unternehmens?

6.3 Was war Ihre Tätigkeit?

6.4 Haben Sie Vollzeit, Teilzeit oder gelegentlich in diesem Job gearbeitet?

Vollzeit (100%)

Teilzeit (z.B., 75 oder 50%?)

Gelegentlich (weniger als 50%)

6.5 Können Sie sich an Kontakte mit Asbest bzw. asbesthaltigen Produkten/Arbeitsmitteln während dieser Tätigkeit erinnern?

Nein

Ja

7 Dritte Tätigkeit

871 Startdatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

Enddatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

7.2 Wie lautet der Name der Einrichtung/des Unternehmens?

7.3 Was war Ihre Tätigkeit?

7.4 Haben Sie Vollzeit, Teilzeit oder gelegentlich in diesem Job gearbeitet?

Vollzeit (100%)

Teilzeit (z.B., 75 oder 50%?)

Gelegentlich (weniger als 50%)

7.5 Können Sie sich an Kontakte mit Asbest bzw. asbesthaltigen Produkten/Arbeitsmitteln während dieser Tätigkeit erinnern?

Nein

Ja

8 Vierte Tätigkeit

8.1 Startdatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

Enddatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

8.2 Wie lautet der Name der Einrichtung/des Unternehmens?

8.3 Was war Ihre Tätigkeit?

8.4 Haben Sie Vollzeit, Teilzeit oder gelegentlich in diesem Job gearbeitet?

Vollzeit (100%)

Teilzeit (z.B., 75 oder 50%?)

Gelegentlich (weniger als 50%)

8.5 Können Sie sich an Kontakte mit Asbest bzw. asbesthaltigen Produkten/Arbeitsmitteln während dieser Tätigkeit erinnern?

Nein

Ja

9 Fünfte Tätigkeit

9.1 Startdatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

Enddatum: |_|_|_|_|/|_|_|

Jahr Monat

9.2 Wie lautet der Name der Einrichtung/des Unternehmens?

9.3 Was war Ihre Tätigkeit?

9.4 Haben Sie Vollzeit, Teilzeit oder gelegentlich in diesem Job gearbeitet?

Vollzeit (100%)

Teilzeit (z.B., 75 oder 50%?)

Gelegentlich (weniger als 50%)

9.5 Können Sie sich an Kontakte mit Asbest bzw. asbesthaltigen Produkten/Arbeitsmitteln während dieser Tätigkeit erinnern?

Nein

Ja

GESUNDHEIT

Jetzt möchten wir Sie zu Ihrer Gesundheit befragen. Wenn Sie sich bei einer der *Fragen nicht ganz sicher sind*, antworten Sie bitte mit „Nein“.

10 Wurde bei Ihnen jemals Eierstockkrebs festgestellt?

Nein

Ja

Falls ja, wann wurde dieser erstmals festgestellt?

|_|_|_|_| Jahr

11 Wurde bei Ihnen jemals ein anderer Krebs diagnostiziert?

Nein

Ja

Falls ja, welche Art von Krebs?

Wann wurde dieser erstmals festgestellt?

|_|_|_|_| Jahr

12 Wurde in Ihrer Familie (d.h. bei Ihren Eltern oder Geschwistern) jemals Krebs diagnostiziert?

Falls ja, wer war betroffen, um welche Art von Krebs handelte es sich und wann wurde dieser diagnostiziert?

Mutter..... (Krebsart:_____ ; Diagnosejahr:_____)

Vater..... (Krebsart:_____ ; Diagnosejahr:_____)

Geschwister 1..... (Krebsart:_____ ; Diagnosejahr:_____)

Geschwister 2..... (Krebsart:_____ ; Diagnosejahr:_____)

Geschwister 3..... (Krebsart:_____ ; Diagnosejahr:_____)

Geschwister 4..... (Krebsart:_____ ; Diagnosejahr:_____)

13 **Wurde bei Ihnen jemals eine gynäkologische Erkrankung diagnostiziert (z.B. Endometriose, Entzündung der Eileiter, polyzystisches Ovarialsyndrom)?**

Nein

Ja

Falls ja, welche Art von Erkrankung?

Wann wurde diese festgestellt?

|_|_|_|_| Jahr

14 **Wurde bei Ihnen jemals ein Operationen am Unterleib vorgenommen (z.B. operative Entfernung oder Unterbindung der Eileiter)?**

Nein

Ja

Falls ja, welche Art von Eingriff?

Wann wurde dieser vorgenommen? |_|_|_|_|_| Jahr

LEBENSSTIL

15 Welche Aussage hinsichtlich Ihrer körperlichen Aktivität trifft für Sie in der Vergangenheit zu?

Ich hatte eine sitzende Tätigkeit und war nicht aktiv.....

Ich war 3x pro Woche 20 min aktiv über einen Zeitraum von 10 Jahren.....

Ich habe jede Woche mindestens 3x pro Woche über 30 min Sport betreiben
über einen Zeitraum von 10 oder mehr Jahren.....

16 Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?

„Ja“ bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten oder 360g Tabak in Ihrem Leben oder ein Jahr lang eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche

Nein

Ja.....

17 Haben Sie jemals regelmäßig (d.h. mindestens 1 mal im Monat) kosmetischen Puder (Talkumpuder) im Genitalbereich benutzt (z.B. auf Damenbinden, Tampons, etc.)?

Nein Bitte weiter mit Frage 18

Ja.....

17.1 Falls ja, von wann bis wann haben Sie kosmetischen Puder im Genitalbereich benutzt?

Von: |_|_|_|_| Bis: |_|_|_|_|

Jahr

Jahr

18 Haben Sie jemals regelmäßig (d.h. 1 mal im Monat) kosmetischen Puder (Talkumpuder) außerhalb des Genitalbereichs benutzt (z.B. beim Pudern Ihres Babys oder auf ihren eigenen Füßen oder Armen oder Gesicht)?

Nein Bitte weiter mit **Frage 19**

Ja

18.1 Falls ja, von wann bis wann haben Sie kosmetischen Puder außerhalb des Genitalbereichs benutzt?

Von: |_|_|_|_| Bis: |_|_|_|_|

Jahr

Jahr

19 Haben Sie jemals eine Hormonersatztherapie bekommen?

Nein Bitte weiter mit **Frage 20**

Ja

19.1 Falls ja, von wann bis wann haben Sie die Hormontherapie erhalten?

Von: |_|_|_|_| Bis: |_|_|_|_|

Jahr

Jahr

20 Haben Sie jemals die „Pille“ (orale Verhütungsmittel) genommen?
Nein Bitte weiter mit Frage 21

Ja

20.1 Falls ja, wie viele Jahren haben Sie die die „Pille“ insgesamt genommen?
_____ Jahre

21 In welchem Alter haben Sie Ihre erste Regelblutung bekommen?
Alter: |_|_| Jahre

22 In welchem Alter haben Sie Ihre letzte Regelblutung bekommen?
Alter: |_|_| Jahre

23 Hatten Sie Schwangerschaften (einschließlich abgebrochener Schwangerschaften und Fehlgeburten)?
Nein Schluss

Ja

23.1 Falls ja, wie viele Schwangerschaften hatten Sie insgesamt?
_____ Schwangerschaften

23.2 In welchem Jahr wurden Ihre Kinder jeweils geboren?
Erstes Kind: |_|_|_|_| Jahr

Zweites Kind: |_|_|_|_| Jahr

Drittes Kind: |_|_|_|_| Jahr

Viertes Kind: |_|_|_|_| Jahr

Fünftes Kind: |_|_|_|_| Jahr

23.3 Haben Sie Ihre Kinder gestillt?

Nein

Ja.....

23.4. Falls ja, wie viele Jahre haben Sie insgesamt gestillt?

_____ Jahre

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Haben Sie noch Anmerkungen zu diesem Fragebogen? Für Anregungen sind wir dankbar!

Anhang III: Ethikvotum



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER MED. FAKULTÄT DER LMU
MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Dr. Tobias Weinmann
Klinikum der Universität München
Institut f. Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Ziemssenstr. 1
80336 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 440055-91
Telefax+49 (0)89 440055192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de
www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Anschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

26.07.2017 BV /sc

Projekt Nr. 17-402 (bitte bei Schriftwechsel angeben)

Beratung nach Fakultätsrecht Votum

Studientitel: Pilotstudie zum Projekt „Ovarialkarzinom durch Asbestexposition“ (ORKAN Pilot)
Antragsteller: Dr. Tobias Weinmann, Klinikum der Universität München, Institut f. Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Ziemssenstr. 1, 80336 München

Sehr geehrter Herr Dr. Weinmann,

besten Dank für Ihr Schreiben mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen.

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

- Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.
- Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzugeben und das Ergebnis der Studie mitzuteilen.

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:

Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (Vorsitzender), Prof. Dr. H. Angstwurm, Prof. Dr. C. Jauszewski, PD Dr. Th. Gainerl, Prof. Dr. G. Sailer, Prof. Dr. H. Dörfler, Prof. Dr. B. Eichenlaub, Prof. Dr. St. Endres, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. C. Geisler-Borekzany, Prof. Dr. A. Böhm, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. M. Harbeck, Dr. R. Hentschel, Prof. Dr. Ch. Heumann, Prof. Dr. v. Klause, Prof. Dr. G. Mackmann, Dr. V. Müsch, Prof. Dr. A. Nassehi, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Panning, Prof. Dr. J. Peters, Prof. Dr. C. Pfeifer, Dr. J. Saake, Prof. Dr. M. Schmaude, Prof. Dr. J. Schöch, Prof. Dr. A. Suckfull, Prof. Dr. O. Steinle, PD Dr. U. Wendt, Prof. Dr. C. Wenzel, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zsch

Anhang IV: Tabellarische Darstellung der Faserjahrberechnungen

Anhang IV.I: Exakte Faserjahrenberechnungen

ID – Nr.:	Berufs- gruppe ¹⁾	Beschäftigungs- zeit ²⁾	Expositionszeit ³⁾			Expositionshöhe ⁴⁾ (F/cm ³)		Faserjahre
			gering	mittel	hoch	gering hoch	mittel	
0002	99 32 07 02	1967-1982	2 h / Tag			1,5		3,0
0005	23	1968 – 1986	36 h / Woche Tragen mit Talkum gepuderte Handschuhe 4 h / Woche Pudern von Handschuhen mit Talkum unter schlechten räum-lichen Bedingungen			0,1 F / cm ³ 0,4 F / cm ³		2,5
0006	(99)	1962-1999	1 h /Woche (Bystander)			0,4		0,02

0007	10 – (99)	1977 – 1991 1977 – 1982 6 Jahre	Keine Berechnung 2h/Tag	1	1,5
0012	23	1981 – 1985 5 Jahre	2h,Tag/3Tage/Wo.	0,6	0,1
0013	17	1975 – 1990 16 Jahre 13 Jahre 3Jahre	8 h/Tag 8 h/Tag	2 0,3	27
0016	17	1975 – 1976 8 Monate	8h,Tag	12	8
0020	16	1976 – 1994 19 Jahre	2h,Tag/2xMo. 2h,Tag/2xMo. 2h,Tag/2xMo.	3 1,5 0,3	2,3
0021	18	1964 – 1969 6 Jahre	1h/Tag, 3Mo/Jahr	3	0,1

0022	23	1981 – 1990 10 Jahre	1h,Tag/4 Tage/Woche	0,6	1,0
0026	26	1982 – 1991 10 Jahre	4h,Tag/1xWo.	4,5	4,5
0029	25	1979 – 198 2 Jahre	Unzureichende Daten, keine Berechnung möglich.		
0034	17	1967 – 1989 23 Jahre	1h/Tag 8h/Tag, 4Wo	6 6	4,0
0035	23	1977 – 1982 6 Jahre	1h,Tag u.Jahr	0,4	0,3
0036	18 + (99)	1960 – 2000 40 Jahre	0,5h/Tag/1x Wo.	3	7,5
0040	18	1962 - 1967	Kein Asbest, Glas- u. Mine- ralfa.	-	./.
0041	18 + (99)	1979 – 1983 5 Jahre 2015 – 2017 3 Jahre	3h/Tag, 2Tage/Mo. Jeder Asbestumgang verboten	1 -	0,2

0042	16	1980 – 1987 8 Jahre	0,5h,Tag/2x Mo.	3		0,15
0046	18 + (99)	1961 - 2001	1961 – 1994, 35J Umgang,Asbest 0,5h/Tag, 4Tage/Wo !995 – 2001, 7Jahre Ab 1995 Asbestumgangsverbot	1,5 -		2,6
0047	18 – (99)	1980 – 1995 1976 – 1979 3 ½ Jahre 1980 - 2012	Kein Hinweis auf Asbest 0,5h/Tag,0,5Tage/Wo. Kein Hinweis auf Asbest	- 3 -		0,01
0052	18 – (99)	1976 – 1993 18 Jahre	1h/Tag, 2xMo. 3,5h/Tag, 3Tage/Wo. 2,5h/Tag, 1x/Mo. 1h/Tag,3Tage/Wo,	3 3 3 3	2,0 14,2 0,8 4,0	21,0
0055	18 – (99)	1975 – 1990 16 Jahre	0,5h/Tag, 4Tage/Wo.	3,2	2.6	5,0

			0,5h/Tag, 4Tage/Wo.	3	2,4	
0059	18 – (99)	1954 – 1957 3 ½ Jahre 1958 – 1995 37 Jahre	1,5h/Tag, 3Tage/Wo. 1h/Tag, 1Tag/Wo.	3 3	1,5 2,8	4,3
0061	(99)	1963 -1972 10 Jahre	1 – 3 Tage pro Monat (keine Bystander-exposition)	3		4,5
0062	18 – (99)	1968 - 1971	8h/Tag, 1 Tag/Wo,	12		9,6
0064	07 + (32)	1970 + 1973 4 Jahre	1h,3Tage/Wo. 1h,2Tage/Wo	3	4	1,7
0085	18	1973 – 1987 15 Jahre	1h/Tag, 4Tage/Wo. 1h/Tag, 4Tage/Wo.	3 0,3	4,5 0,45	5,0
0093	18		Keine Asbestexposition			,/.
0104	32	1962 – 1982 14 Jahre	Unzureichende Daten, keine Berechnung möglich.			
0112	25	1986 – 1990				

		5 Jahre	8h,Tag/4Tage,Wo.	1,5	6,0
0114	17	1971 – 1979 9 Jahre	8h,Tag + 1h,Tag	70 bis 74 (4 Jahre) 11 75 bis 79 (5 Jahre) 5,3 (9 Jahre) 4	64,8
0129	23	1969 – 1990 - 3Jahre Mutter- schutz 19 Jahre	1h,Tag/4 Tage/Wo. 1h,Tag/240Tage	0,6 0,4	2,1
0131	17	1980 – 1990 14 Jahre	2h/Tag	1,3	4,6
0132	16	1974 3 Monate	8h,Tag/3xMonat	3	0,75
0136	18	1987 - 1997	Asbestverbot ab 1995 !987 - !994 8 Jahre \$h/Tag. 4Tage/Wo.	0,2	0,7
0139	18	1965 - 1998	Asbestverbot ab 1995 30 Jahre	1,5	4,5

			8h/Tag, 2 Tage/Mo.		
0140	07 + (32)	1974 – 1990 20 Jahre 11 Jahre 20 Jahre	1h,2Tage/Mo. 1h,3Tage/Wo.	6,6 3	5,4
0141	18		Kann sich an keine Stoffe mehr erinnern.		,/.
0144	16	1976 – 1990 15 Jahre	4h,Tag/1xWo.	1,5	2,25
0146	32 + (99)	1980 – 1990 = 11 Jahre	6 h/Tag	1,5	12,4
0168	18	1965 – 1970 6 Jahre	0,5h/Tag, 4Tage/Wo. 0,5h/Tag, 240Tage/Jahr	3 1	0,9 0,4 1,3
0171	23	1974 – 1989 16 Jahre	1h,Tag/240Tage	0,4	0,8
0174	18	1981 – 1990	0,5h/Tag, 4Tage/Wo.	1,5	0,75

		10 Jahre	0,25h/Tag, 4Tage/Woche	1	0,25	1,0
0177	30 + (99)	1964 – 1999 36 Jahre	64 – 99=36 J, 8h,Tag/4xJahr 64 – 85=22 J. 1,5h,Tag/3T.,Wo. 86 – 99=14 J 1h,Tag/3T.Wo.	1,5 1	3,5	6,8
0179	18	1973 - 1995	Asbestverbot, 1973-1994, 22Jahre 0,25h/Tag, 4Tage/Wo. 0,25h/Tag, 4Tage/Wo.	1,5 0,2	1,65 0,22	1,9
0182	17	1977 – 1989 13 Jahre	Bürotätigkeit Aushilfe im Lager u. Versand 6,5h,Tag/1xWo.	1,7		3,6
0190	18	1982 - 2004	Asbestverbot, 1982-1994, 13Jahre 0,5h/Tag, 4Tage/Wo. 0,5h/Tag, 4Tage/Wo. 1h/Tag, 1Tag/Mo	0,4 1 3	0.26 0,64 0,17	1,1

0195	07 + (32)	1962 – 1969 8 Jahre	1x4h/Wo. 4 h/Tag	3	4	15,2
0196	07	1951 – 1959 9 Jahre	3h/Tag 5h/Tag	0.8	4	18,0

Anhang IV.I: Kategoriale Faserjahrenberechnungen

ID Nr.	Berufsgruppe	Beschäftigungszeit	ubiquitär	<3 AFJ	3 < 6 AFJ	6 < 9 AFJ	9 < 12 AFJ	> 12 AFJ
0008	99 Gemeinschaftsräume Fahrerstände Asbestgebäudeteile	1980 - 1999	X					
0011	99 Laborantin Asbestschnüre	1968 - 1976			X			
0015	99							

	Elektrowerkstatt Revision von E-Maschinen	1988 - 1997			X			
0017	99 Laborantin Analysegeräte mit A-matten u. -Wolle isoliert	1972 - 1990				X		
0018	99 Labor Analysegeräte mit Asbest iso- liert	Keine Angaben						
0023	99 Lagerarbeiter u.a.m. Annahme u. Ausgabe von A- Materialien	1980 - 1996 (bis 1995 auch A.)		X				
0024	99 Praktikum für das Studium	Keine Angabe						
0025	99							

	Flugzeugwerft Dichtungen von Getriebe, ein u. auspack	1981 - 1989		X				
0027	99 Gebäude (A-Verkleidung) Springer, Talkumpuder	1991 – 2007 1991 - 1994	X	X				
0028	99 Gebäude (A-Verkleidung)	1983 - 1990	X					
0032	99 Außenfassade des Wohn- heims, (AZ-Pl.)	2000 - 2010	X					
0033	99 Schiffswerft, A-Isolierung v. Rohren	1974 - 1992			X			
0043	99 Bystander, Handwerker beaufsichtigen	2001 – 2005 (alte A-Bauteile)		X				
0044	99							

	Auto-Dichtungen Herstellen von Dichtungen	1985 - 1986			X			
0045	99 Laboruntersuchungen A-Schnüre, A-Platten	1960 - 1995				X		
0048	99 / 17 Ausstanzen von A-Dichtungsringe, A-Sreifen	1982 - 1985			X			
0050	99 Herstellen von Bremsbelägen (zu dieser Zeit schon Asbest frei)	1989 - 1992						
0051	99 / 17 Herstellen von A-Dichtungen (Ab 1985 Übergang zu Asbest frei)	1977 - 1987					X	
0053	99 Putzkraft	1982 - 1999		X				

	u.a.m. A-Wände gereinigt							
0056	99 Labor / Produktionshalle Austausch von A-Mappen	1974 - 1980				X		
0057	99 Produktionskontrolle A-Bremsbeläge	1978 - 1980				X		
0060	99 Produktionslabor/Kohlenwas- serstoffe Analysengeräte, A-Platten, A- Scnüre	1960 – 1980, Vollzeit 1981 – 1995, Teilzeit						X
0063	99 / 18 Chemiebetrieb Labor, A-Jacken bei Arbeiten draussen	1965 - 1969			X			
0065	99 Hochofen bedienen	1965 - 1970			X			

	Labor,Rohrleitungen mit A. umwickeln							
0066	99 Maschinist A-Dichtungen schneiden, A- Platten Teilweise bauliche A-Verklei- dungen	1977 – 1995 1977 – 1980 1980 - 1995	X			X		
0067	99 Labor / Versuchsöfen A-Isolierungen (Shnüre, Plat- ten, Wolle)	1967 - 1991					X	
0068	99 Großküche Bystander	1980 - 1981		X				
0069	99 Verwaltung Durften die Produktionsräume nicht betr.	1975 - 1983	X					

0070	99 Anlagenfahrerin Bei Bedarf A-Matten	1975 - 1978		X				
0071	99 Elektriker Batt,-ladestation, Weichlöten	1968 - 1971				X		
0072	99 Verkaufsräume u.a.m. A- Bremsbeläge, A-Dichtungen Talkum	1970 - 1991					X	
0073	99 Reinraum Elektrofacharbeit- erin Talkum von den E-Kabeln	1980 - 1990				X		
0075	99 Fahren eines Transportfahr- zeugs m. Gas Bystander	1983 - 1987		X				

0076	99 Elektriker, Kraftwerk A-Schnüre, A-Matten zu abdichten	1967 - 1990						X
0077	99 Verwaltung / Buchhaltung Gelegentlich Bystander	1978 - 1990		X				
0078	99 Maschinistin / Kompressoren Rohrleitungen mit Ummantelung, .	1975 – 1979 Kein Asbest	X					
0079	99 Krankenhaus, Vorbereitung OP Talkum, Handschuhe gepudert	1977 - 1988					X	
0080	99 Maschinenführerin	1972 – 2006 Ab 1995 Asbest					X	

	Filterschicht wurde ausge- stanzt	frei						
0081	99 Labor A-Isolierungen für Heizplat- tenversuche	1978 - 1989					X	
0082	99 Labor u.Büro, Drehrohrofen A-Kleidung, A-Schnüre, -Plat- ten u.a.m.	1980 - 1995						X
0083	99 Labor, Stoff- u. Gasanalysen Talkum in Handschuhen	1974 - 1990			X			
0084	99 Chemielaborant Keine Tätigkeitshinweise	Keine Zeitan- gabe						
0087	99 Herstellung von Bremsbelägen	1984 - 1994					X	

	Endkontrolle u. Verpackung	Über- gang auf Asbest frei						
0089	99 Bergbau, Hallen / Transport- fahrer Alte Eisenbuden, mit A verklei- det	1965 - 1990			X			
0090	99 Glasherstellung, Versuchs- schmelzen Asbest, Schutzkleidung, Ab- schirmungen	1969 - 1995						X
0091	00 Metallverarbeitung, Lager- halle Rohre aus Metall waschen, A- Fäden!	1990 – 2003, ab 1995 Asbestverbot			X			
0092	99							

	Fabrikhalle, Ersatzteile für Autos Ab 10.10.1995 kein Handel mit A-Teilen	1995 – 2002						
0094	99 Klinik, Hygienebeauftragte Talhumpuder für Handschuhe	1980 - 1992		X				
0097	99 Baustelle, Kabel ziehen	1974 - 1974		X				
0098	99 Chemielabor Vertreter in Puderkammer, Talkum	1958 - 1958		X				
0099	99 Laborraum, Chemie- Ing.	Keine Beschäftigungszeit						
0102	99	1986 – 2006			X			

	Kohlekraftwerk, Dokumentaation Große u. kleine Hallen im Kessel u.s. w.	(alte A-Isolierungen)						
0103	99 Bürotätigkeit im Bürohochhaus Teilweise außen mit AZ-Platten verklei.	13	X					
0105	99 Anlagenfahrer, Handschuhe m. Talkum, Anlagenisolierungen, A-Schnüre Matten	1979 - 1992					X	
0107	99 Maschinistin, Arbeiten an Anlagen Isolierungen aus A-Matten, -Wollen	1980 – 1996 (Asbestverbot 1995!)						X

0108	99 Während der Promotion in verschiedenen Bereichen tätig. Asbestisolierungen	1981 - 1985			X			
0110	99 Brillenaussucherei Pressen von Brillengläsern, beim Nachkühlen, A-Platten	1966 - 1990						x
0113	99 Anlagenfahrerin, Überwachung von Maschinen, A-Schnüre, -Unterlegscheib.	1975 - 1992				X		
0115	99 Dichtungen verpacken	1992 – 2002 (Asbestverbot 1995!)		X				
0117	99	1983 – 2011 Alt A-Isolation		X				

	Kraftwerk Technische Zeichnerin Werkstatt, Dokumentation bei Revision	ab 1993 TRGS 519						
0118	99 Laborantin, Labor u. Büro hat nicht mit A. gearbeitet. Kein By-stander	1973 - 1991	X					
0120	99 Maschinistin, Turbinensaal, Bystander Dichtungen u. Isoliermaterial aus Asbest	1966 - 1987				X		
0121	99 Schlosser Asbest, jede Art von Dichtungen, Schnüre, Platten, Wollen	1984 - 1991						X

0122	99 Laborantin, A-Platte auf der Rückwand-des Schreibtisches. Heizpilze mi A.t	1988 – 1990 1991 - 2000		X				
0123	99 Labor Asbestproben genommen (flüssig)	1985 - 1989				X		
0125	99 Arzneisaal Anlagenfahrer A-filterplatten mit A-Platten bedeckt	1982 - 1989						X
0127	99 Kohlekraftwerk, Elektrikerin Alte A-Dichtungen durch neue A. freie	1994 – 2000 ausgetauscht		X				
0130	99 Büro Konstrukteurin Gele- gentlich	1956 - 2000		X				

	in der Werkstatt. Bystander							
0133	99 Aufsicht bei A-Abriss TRGS 519	1994		X				
0134	99 Bürotätigkeit, 1x am Tag durch eine große Produktions- halle gehen (Asbest?)	1965 - 1969	X					
0135	99 Herstellung von Zylinderkopf- dichtungen ZKD waren Ende der 1980er J. A. frei	1991 - 1993	X					
0137	99 Postabteilung Ausbildung Rundgang durch die Produkti- onshalle	1984 - 1986		X				
0138	99 Herstellung von Kohleherden	1974 - 1990			X			

	Qualitätskontrolle, A-Dichtungsringe							
0142	99 Erdölverarbeitung Chemielaborantin Kein Asbest Kontakt	1980 - 1987	X					
0145	99 Zementwerk Anlagenbediener Große Halle, kein Asbest	1967 - 1991	X					
0147	99 Rohölabteilung, Proben nehmen, Temperatur Ablesen	1986 - 1991		X				
0148	99 Büro Beschaffung von Literatur und Verteilung auf die Produktionsabt.	1980 - 1992		X				
0149	99							

	Mechanische Werkstatt, Reparatur von Messgeräten, Eichung. A-Schnüre	1970 - 1990			X			
0150	99 Maschinist Hochdruckdampflokfahrer Verschiedene A-Dichtungen	1966 - 1972			X			
0151	99 Klinik, Herzkatheter Schrittmacher Handschuhe mit Talkum gepudert	1967 - 1972		X				
0152	99 Feuerschutzabschlüsse hergestellt Brandschutzplatten zugeschnitten/verarbeitet	1980 - 1983 1989						X
0153	99	1970 - 1988				X		

	Krankenhaus Krankenschwester Handschuhe selbst mit Talkum gepudert.							
0154	99 Messwarte, Dokumentation Parameter aufschreiben, Bystander	1976 - 1981		X				
0155	99 Anlagenfahrer, Bystander	1976 - 1991		X				
0158	99 Arztpraxis Hand- schuhe waschen, mit Talkum pudern.	1954 - 1990				X		
0159	99 Schlosser, Hoch-/Niederdruck Armaturen A-Dichtungen, Ringe, Schnüre, Platten	1972 - 1992						X

0160	99 Klinikum Handschuhe geschwemmt, gedreht, gepudert (Talkum)	1986 - 1991		X				
0161	99 Elektroinstallation Produk- tionshalle Steckdosen angebracht	2003	X					
0162	99 Papiersortierung Qualitätsprüfung	1960 - 1970	X					
0163	99 Labors Pharmatätigkeit Gebäude war evtl. verkleidet	1977 - 2018	X					
0165	99 „Teile“ im Ofen auch Essen mittels A-Handschuhe gehändelt	1984 - 1989			X			

0166	99 Erneuerung von Rohrleitungen A-Dichtungen, A-Isolierungen	1977 - 1982				X		
0167	99 Lager Restbestände von A-Dichtungen	1991 - 1994				X		
0170	99 Fabrikgebäude, Spulen der A- Fäden und Einbringen in die Maschine	1984 - 1991						X
0188	99 Werkstatt Schaltraum A-Dichtungen ausstanzen	1976 - 1982				X		
0192	99 Pumpenhaus, auswechseln d. Dichtungen Rohrleitungen, auswechseln der Dichtungen	1961 – 1964 1965 - 1995			X			

0193	99/17 Herstellen von Zylinderkopf- dichtungen ZKD waren Ende der 1980er J. Asbestfrei	1990 – 1995	X					
0197	99 Autodichtungen, bearbeiten, montieren Autodi. waren ab 1991 Asbest frei	1988 – 1995 (1988 – 1991)					(X)	
0198	99 Büro Decke war aus Asbest!. Auch eine Asbestdeck (wenn überhaupt) ist nicht mit	1972 – 1976 einer A-Exposi- tion	X					
0199	99 Fabrikraum Abwiegen von As- best.	1969 - 1971						X
0201	99							

	Elektriker von E-Leitungen, Talkum, selten.	Abisolieren	1972 - 1992				X		
0203	99 Arbeitsweg in der Halle Asbest	kein	1975 - 1985	X					

Anhang V: Unterschriftenseite verpflichtend für Kooperationsprojekte

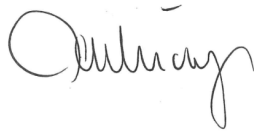
Projektnummer: FB-0257

Titel: Pilotstudie zum Projekt Ovarialkarzinome durch Asbestexposition (ORKAN)

Erklärung für das Berichtswesen in Kooperationsprojekten

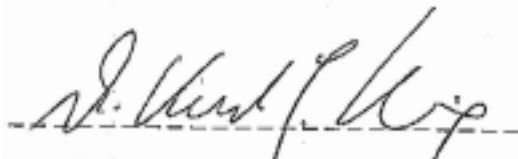
Hiermit erklären die Unterzeichnenden, dass der zum 31.03.2019 vorgelegte

Abschlussbericht mit allen Kooperationspartnern abgestimmt ist.



----- Datum: 29.03.2019

*Alexandra Centmayer, Gesundheitsvorsorge (GVS) c/o BG Energie Textil Elektro
Medienerzeugnisse, Augsburg*



----- Datum: 29.03.2019

*Dr. med. Kurt-Georg Hering, Knappschafts Krankenhaus Dortmund, Klinik für Radio-
logie und Nuklearmedizin*



----- Datum: 29.03.2019

*Prof. Dr. med. Thomas Kraus, Universitätsklinikum Aachen, Institut für Arbeitsmedi-
zin und Sozialmedizin*



----- Datum: 29.03.2019

*Prof. Dr. med. Dennis Nowak, Klinikum der Universität München, Institut und Poli-
klinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin*



----- Datum: 29.03.2019

Günter Sonnenschein, Sachverständiger Asbest, Düsseldorf



----- Datum: 29.03.2019

Prof. Dr. Andrea Tannapfel, Ruhr-Universität Bochum, Institut für Pathologie



----- Datum: 29.03.2019

Dr. Tobias Weinmann, Klinikum der Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin