

IPA-Journal 02/2016



Nachgehende Vorsorge
Teilnahmeverhalten asbeststaubexponierter Personen

Holzstaub und Allergie
Ein diagnostisches Puzzle

Impressum

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

Verantwortlich: Prof. Dr. Thomas Brüning, Institutsdirektor

Redaktionsleitung: Dr. Monika Zaghow

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghow

Titelbild: Bernd Naurath (Fotomontage), Kristijonas Duttke/Stephan Floss (Fotos)

Bildnachweis: Bernd Naurath (S. 5, 12), IPA (S. 28), Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 23, 24, 32), André Stephan / DELICIOUS PHOTOGRAPHY (S. 3), Kristijonas Duttke (S. 12), Stephan Floss (S. 13, 14, 16, 17), Michael Hüter (S. 26, 27), Robert Bernhardt (S. 27), IARC (S. 44), Fotolia: Yuri Arcurs (S. 22), Asanajita (S. 6), Ingo Bartussek (S. 38), Terry Davis (S. 20), DragonImages (S. 18), Heiko Kverling (S. 36), Rdnzl (S. 5), Style-Photography (S. 11), Tobif82 (S. 43)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath, Vicki Marschall

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druckerei Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.300 Exemplare

ISSN: ISSN 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon: (0234) 302-4501
Fax: (0234) 302-4505
E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

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

[IPA-Journal als PDF](#)



Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

Forschung ist besonders dann zielführend, wenn ihre Ergebnisse auch in der Praxis umgesetzt werden. Das gilt natürlich insbesondere auch für Präventionsforschung. Umsetzung ohne Dialog, das geht nicht. Den Dialog zwischen Forschung und Praxis voranzutreiben, ist daher ein Ziel des von der DGUV einmal jährlich veranstalteten „DGUV-Forum Forschung“. In Plenumsvorträgen, Workshops und Diskussionsrunden kommen hier Wissenschaft und Praxis zusammen, um einerseits den Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis voranzutreiben, andererseits aber auch Fragen der Praxis an die Wissenschaft zu formulieren und so neue Forschung zu initiieren. Schwerpunktthema auf dem diesjährigen „DGUV-Forum Forschung“ war die Gefahrstoff-Forschung zu Gerüchen und Reizstoffen. Einen ausführlichen Bericht mit den Ergebnissen des Forums finden sie ab Seite 12.

Dass der Dialog zwischen Forschung und Praxis im IPA gelebter Alltag ist, zeigen aber auch die Forschungsprojekte, die wir in der aktuellen Ausgabe des IPA-Journals vorstellen.



Wie gelangen Gefahrstoffe am Arbeitsplatz in den Körper des Menschen? Welche Rolle spielt dabei die Aufnahme über die Haut, dies ist das Thema des Forschungsprojekts DermaTox, das unter anderem auf Initiative der BG ETEM und der BG RCI etabliert wurde (S. 30).

Fast eine Million Beschäftigte arbeiten in der Forst- und Holzindustrie. Die Exposition gegenüber Holzstäuben kann hier ein Risiko für allergische Erkrankungen darstellen. Die Praxis benötigt eine maßgeschneiderte Diagnostik, um präventiv tätig zu werden. Am IPA wurden Tools für den Nachweis von Holzstaubsensibilisierungen entwickelt und allen Unfallversicherungsträgern zur Verfügung gestellt (S. 38).

Gleich zwei Beiträge beschäftigen sich mit der Früherkennung von Erkrankungen nach Asbestexposition. Aufgrund der langen Latenzzeit, die zwischen einer Asbestexposition und einer möglichen Erkrankung liegt, ist es notwendig, die Betroffenen engmaschig zu betreuen. Dazu bieten die Unfallversicherungsträger mit der GVS-Gesundheitsvorsorge ehemals Asbeststaubexponierten eine nachgehende Vorsorge an. Zusammen mit der GVS untersuchte das IPA, welche Faktoren das Teilnahmeverhalten an der Vorsorge beeinflussen können (S. 18).

Molekulare Marker spielen eine besondere Rolle bei der Früherkennung von Krebserkrankungen infolge von Asbestexpositionen. Das Projekt MoMar, das vom IPA gemeinsam mit verschiedenen Berufsgenossenschaften durchgeführt wird, hat das Ziel, geeignete Biomarker zu finden und zu überprüfen, ob sie in der Krebsvorsorge praxistauglich sind (Seite 22).

Für die Zukunft gilt, dass der Dialog zwischen Forschung und Praxis weiter intensiviert werden muss, insbesondere im Hinblick auf neue Herausforderungen in der Arbeitswelt wie zum Beispiel dem demografischen Wandel, der Flexibilisierung und Entgrenzung von Arbeit aber auch neu auftretender Gefahrstoffe.

Ich lade Sie ein, diesen Dialog zu begleiten und aktiv mitzugestalten und wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre.

Thomas Brüning

[Beitrag als PDF](#)



Inhalt



Die MoMar-Studie trägt mit dazu bei, geeignete Biomarker für die Krebsfrüherkennung von ehemals gegenüber Asbest exponierten Personen zu finden. ▶ Seite 22



Gefahrstoffe können auf unterschiedliche Weise in den Körper gelangen. Die Aufnahme über die Haut spielt dabei eine nicht zu vernachlässigende Rolle. ▶ Seite 30



Die aktuelle AWMF-Schimmelpilz-Leitlinie fasst die gesicherten wissenschaftlichen Kenntnisse zu den gesundheitlichen Wirkungen von Schimmelpilzen zusammen. ▶ Seite 36

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Systemische Leichtketten-(AL-) Amyloidose: Eine Berufskrankheit nach Nr. 1318?

11 Neues aus der Regulation

12 Kongresse

12 Forschung und Praxis im Dialog: 2. DGUV-Forum Forschung Extra rund um das Thema „Gefahrstoff-Forschung – Gerüche und Reizstoffe“

44 50 Jahre Krebsagentur: Festveranstaltung zu Ursachen und Prävention von Krebs

47 Europa nimmt krebserzeugende Arbeitsstoffe ins Visier: Internationale Konferenz „Preventing work-related cancer“

18 Aus der Forschung

18 Nachgehende Vorsorge bei Asbeststaub-Exposition: Untersuchungen zum Teilnahmeverfahren

22 Molekulare Marker für die Krebsfrüherkennung: Zwischenstand der MoMar-Studie

30 Untersuchungen zur Hautgängigkeit von Gefahrstoffen: Von der Franz-Kammer bis zum Expositionslabor

36 Schimmelpilzdiagnostik: Was ist leitliniengerecht?

38 Holzstaub und Allergie: Was, wie, wo? – Ein diagnostisches Puzzle

26 Interview

Kommission Arbeitsschutz und Normung: Interview mit Dr. Dirk Watermann, Angela Janowitz und Werner Sterk

35 Termine

42 Für Sie gelesen

48 Publikationen

Meldungen aus dem IPA

6. Jack Pepys Workshop: Asthma in the workplace Leistungorientierte Mittelvergabe – IPA auf Platz 2

Der von Prof. Susan Tarlo (Toronto Western Hospital) und Prof. Jean-Luc Malo (Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal) veranstaltete Workshop zum Thema „Asthma in the workplace“ fand am 13. Mai 2016 in Toronto statt. Unterstützt wurde die Veranstaltung vom Montréal Center for Asthma in the Workplace, Toronto Center for research expertise in occupational disease und The Workplace Safety and Insurance Board (WSIP) of Ontario und der American Thoracic Society. Insgesamt diskutierten 50 internationale Expertinnen und Experten aus dem Bereich der Arbeitsmedizin. Aus dem IPA nahmen Prof. Rolf Merget als einer der Diskussionsleiter und Prof. Monika Raulf, die einen der sechs Hauptvorträge mit dem Titel „Bedeutung von rekombinanten Allergenen für den Nachweis oder für die Diagnostik von beruflichem Asthma“, teil. Die Ergebnisse des Workshops zu den unterschiedlichen Themen werden in einer peer-review Publikation zusammengefasst.

Bei der jährlichen Auswertung der bibliometrischen Daten im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe (LOM) im zurückliegenden Jahr belegte das IPA innerhalb der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum den 2. Platz hinter der Klinik für Neurologie des St. Josef Hospital. Ausgewertet wurde die Publikationsleistung von 2010 bis 2014.

Hintergrund: Bereits seit 1999 vergibt das Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes NRW einen Teil der Mittel für die Hochschulen nach leistungsbezogenen Kriterien. Bewertet werden bei den medizinischen Einrichtungen die Drittmitteleinwerbung zu 30 Prozent, die Publikationsleistung zu 45 Prozent und die Lehrleistungen mit 25 Prozent. Die bibliometrische Auswertung erfolgt auf Grundlage der Datenbank Web of Science. Dabei wird die Aufnahme einer Publikation durch die Fachwelt nicht mit Hilfe so genannter Impact Faktoren abgeschätzt, sondern durch Messung der tatsächlichen Zitationsrate für jede einzelne Publikation in einem bestimmten Beobachtungszeitraum ermittelt. Die Prämierung basiert auf dem kumulativen publikationstypspezifischen Journal Citation Score (pJCS) aller zugelassenen Publikationen einer Institution.



Nachwuchspreis der DGUV und des IPA

Der „DGUV/IPA Award for Young Exposure Scientists“ wird im Rahmen der 26. Jahrestagung der International Society of Exposure Sciences (ISES), die vom 9. bis 13. Oktober in Utrecht stattfindet, an Marissa G. Baker von der University of Washington in Seattle, USA vergeben. Die Nachwuchswissenschaftlerin erhält den mit 1.500 Euro dotierten Preis für ihre herausragenden Arbeiten auf dem Gebiet der Expositionserfassung von Mangan sowie manganassoziierten neurotoxischen Wirkungen, unter anderem bei Schweißern. Der vom IPA und der DGUV jährlich gestiftete Award dient der Nachwuchsförderung junger Wissenschaftler, insbesondere von Doktoranden und Post-Doktoranden im Bereich der Expositionswissenschaften, unter anderem des Humanbiomonitorings.

[Beitrag als PDF](#)



EAA-Symposium in Radebeul

Vom 27.-29. Mai 2016 fand in Radebeul die Tagung der Arbeitsgemeinschaft „Exogen-allergische Alveolitis (EAA)“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) statt. Im Rahmen dieser Tagung wurde neben interessanten und aktuellen Fallberichten auch das aktuelle Positionspapier der European Academie of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) zum Thema „Exogen-allergische Alveolitis“, an dessen Erstellung auch das IPA beteiligt war, vorgestellt. Dr. Ingrid Sander berichtete über die Entwicklung eines Immuno-Assays zur Quantifizierung von *Saccharopolyspora rectivirgula*, einem Auslöser der Farmerlunge. Prof. Monika Raulf präsentierte Daten der deutschen Multicenter-Studie zur Ermittlung von Cut-Off-Werten für die spezifischen IgG-Bestimmungen bei der exogen-allergischen Alveolitis. Diese Studie, für die im IPA unter anderem die serologischen Bestimmung erfolgten, stellt die Basis für neue Bewertungskriterien für die spezifische IgG-Diagnostik bei der exogen-allergischen Alveolitis dar.

Dirk Taeger in das Steering Committee berufen

Dr. Dirk Taeger aus dem Kompetenz-Zentrum Epidemiologie des IPA wurde auf Vorschlag der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit in das „Steering Committee on the German Uranium Mining Studies“ berufen. Hintergrund: Seit Anfang 2010 stellt das Bundesamt für Strahlenschutz den Datensatz der Wismut-Kohortenstudie interessierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern für eigene Auswertungen zur Verfügung. Hierzu müssen Anträge für spezifische Fragestellungen eingereicht werden. Die Begutachtung dieser Anträge ist Aufgabe des „Steering Committee on the German Uranium Mining Studies“, das als Arbeitsgruppe der SSK eingesetzt wurde.



Systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose nach Benzol-Exposition

Eine Berufskrankheit nach Nr. 1318?



Wolfgang Zschiesche, Ute Hegenbart, Thomas Brüning, Jürgen Bünger

Bei der AL-Amyloidose handelt es sich um eine Erkrankung, bei der bestimmte Teile von Antikörpern im Überschuss produziert werden, die sich dann in Zellzwischenräumen von verschiedenen Organen ablagern können und dort zu schwerwiegenden Fehlfunktionen führen. Als mögliches Risiko für eine AL-Amyloidose wird auch die berufliche Einwirkung von Benzol diskutiert. Vorgestellt wird die Erkrankung eines KFZ-Mechanikers, der im Rahmen seiner Berufstätigkeit mit Benzol in Kontakt gekommen war und an einer Amyloidose erkrankte. Obwohl die AL-Amyloidose nicht explizit in der Wissenschaftlichen Begründung zur Berufskrankheit 1318 genannt wird, wurde aufgrund der engen pathophysiologischen Verwandtschaft zum Multiplem Myelom/Plasmozytom die Anerkennung einer BK 1318 empfohlen.

In diesem Beitrag wird die Erkrankung eines KFZ-Mechanikers vorgestellt, der im Rahmen seiner Berufstätigkeit mit Benzol in Kontakt gekommen war und später an einer sogenannten AL-Amyloidose erkrankte. Hierbei handelt es sich um ein Krankheitsbild der Plasmazellen, die die für eine intakte Immunabwehr unverzichtbaren Antikörper produzieren. Bei einer AL-Amyloidose tritt in einer Plasmazelle eine maligne Entartung auf (Plasmazelldyskrasie), die im vorliegenden Fall zur Produktion bestimmter Teile von Antikörpern (hier: Leichtketten) in hohem Überschuss geführt hat, die sich dann in verschiedenen Organen (insbesondere den Nieren) abgelagert und dort zu schweren Schäden geführt haben. Nähere Erläuterungen zu den Grundlagen der Erkrankung und zur Terminologie finden sich in den beiden Informationskästen. Das Krankheitsbild einer AL-Amyloidose wird in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318, im Unterschied zu B-Zell-Lymphomen und dem Multiplen Myelom/Plasmozytom, nicht genannt. Aufgrund der engen pathophysiologischen Verwandtschaft mit dem Multiplen Myelom/Plasmozytom bestand bei der vorliegenden Erkrankung die Frage nach einer Anerkennung im Sinne einer BK 1318.

KFZ-Mechaniker mit Kontakt zu Benzol

1997 traten bei dem damals 41jährigen Versicherten zunehmende Abgeschlagenheit und Ödeme auf, 1999 wurde als Ursache eine AL-Amyloidose vom Leichtketten-Typ Kappa diagnostiziert. Betroffen waren die Nieren mit einer Eiweißausscheidung (Proteinurie) bis zu 16 g/Tag (nephrotisches Syndrom), daneben auch die Leber. In der Chromosomenanalyse wurde eine genetische Veränderung mit einem Zugewinn an genetischem Material auf Chromosom 1 (1q21) und einem Austausch von Teilen der Chromosomen 11 und 4 (Translokation t(11;4)) ausgewiesen. Es erfolgte eine Hochdosis-Therapie mit Alkeran mit vorangegangener autologer Stammzellmobilisation und anschließender Rücktransfusion. Hiernach traten eine komplette Rückbildung (Remission) der Symptome und des nephrotischen Syndroms ein.

2012 wurde dann erneut Amyloid vom Leichtketten-Typ Kappa im Magen-Darm-Trakt nachgewiesen. 2014 traten eine beginnende Proteinurie und im Knochenmarkpunktat im Bereich der Plasma-

Pathogenese und Nomenklatur der Amyloidose

Als Amyloidose bezeichnet man die Anreicherung von abnorm veränderten Proteinen im Zwischenzellraum von Organen. Am häufigsten sind Herz und Niere betroffen. Weitere Organe sind der Magen-Darm-Trakt, die Leber, das autonome und periphere Nervensystem sowie die Weichteile (Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) und der Zunge (Makroglossie)) sowie Gerinnungsstörungen.

Die hier beschriebene AL-Amyloidose ist die in Deutschland häufigste Form der systemischen Amyloidosen, bei der die unlöslichen Fibrillen (Amyloid) aus den Leichtketten von Immunglobulinen (Antikörpern) entstehen. Zugrunde liegen der Erkrankung Störungen im Erbgut einer einzelnen Plasmazelle, die sich anschließend als Klon vermehrt (sog. Plasmazell-Dyskrasie).

Plasmazellen produzieren beim gesunden Menschen eine Vielzahl verschiedener Antikörper (Immunglobuline), also die Eiweiße für die Abwehr von Infektionen. Die Antikörper bestehen aus Schwer- und Leichtketten, von denen es jeweils mehrere Unterformen gibt. Die bei einer Plasmazelldyskrasie krankhaft veränderten Plasmazellen produzieren nur eine einzige Form von Antikörpern in überschießendem Ausmaß. Überwiegend sind dies vollständige Antikörper. Bei der AL-Amyloidose entsteht jedoch eine sogenannte Leichtkettenrestriktion, bei der ausschließlich einer der beiden Leichtketten-Typen Lambda oder Kappa produziert wird. Da diese nur aus einem einzigen Zellklon stammen, werden diese Antikörper oder deren Leichtketten als „monoklonal“ bezeichnet.

zellen ein Anteil von 1,3 Prozent mit Nachweis einer Leichtkettenrestriktion vom Typ Kappa auf.

Die seit 2012 aufgetretene Erkrankung wurde als Rezidiv der erstmals 1997 manifest gewordenen AL-Amyloidose und nicht als Neuerkrankung (Zweiterkrankung) gewertet.

Es erfolgte nach einer Induktionstherapie eine erneute Hochdosis-Therapie mit Alkeran bei abermaliger vorangegangener autologer Stammzell-Mobilisation und anschließender Rücktransfusion. Hierunter trat erneut eine vollständige Rückbildung des Krankheitsbildes ein.

Berufliche Benzol-Exposition

Beruflich war der Versicherte von 1973 bis 1977 über vier Jahre im KFZ-Handwerk gegenüber Benzol-haltigen Kraftstoffen und Reinigungsmitteln einschließlich der Entwachsung von Neuwagen unter Zusatz von Otto-Kraftstoffen ausgesetzt. Otto-Kraftstoffe wurden zur Tank-Entleerung auch mit dem Mund angesaugt. Zudem wurden Kleinteile und Bremsen mit Otto-Kraftstoffen gereinigt. Zur Verbesserung der Fließeigenschaft wurde Unterbodenschutz Otto-Kraftstoff zugesetzt. Persönliche Schutzausrüstung wurde nicht

verwendet. Der zuständige Unfallversicherungsträger ermittelte eine kumulative Benzol-Dosis von 17,1 ppm-Jahren.

Berufskrankheitenfeststellungsverfahren

1999 wurde eine Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit BK 1303 „Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol“ gestellt. Der Gutachter führte damals aus, dass nach dem vorliegenden Kenntnisstand und den sozialrechtlichen Randbedingungen der Kausalzusammenhang einer AL-Amyloidose auf dem Boden einer Plasmazell-Dyskrasie nicht anerkennungsfähig sei. Eine Sozialgerichtsklage wurde 2005 mit dem Hinweis abgewiesen, dass sich der Ärztliche Sachverständigenbeirat, Sektion „Berufskrankheiten“, beim BMAS zum damaligen Zeitpunkt zwar mit der Frage hämatologischer und lymphatischer Erkrankungen durch Benzol beschäftigt habe, dass die Frage eines möglichen Kausalzusammenhangs mit einer AL-Amyloidose in diesem Zusammenhang jedoch nicht geprüft worden sei. Zudem liege die ermittelte kumulative Benzoldosis unterhalb der Dosis von 40 ppm-Jahren, ab der erst von einem Kausalzusammenhang bestimmter hämatologischer und lymphatischer Erkrankungen mit einer stattgehabten Benzolexposition ausgegangen werden könne.

Nach dem Rezidiv der AL-Amyloidose und dessen Therapie wurde eine erneute Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit gestellt, nunmehr entsprechend der zwischenzeitlich neu eingeführten BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. In diesem Zusammenhang wurde das IPA um eine Kausalzusammenhangsbeurteilung gebeten.

Arbeitsmedizinische und hämatologisch-onkologische Bewertung

Das Krankheitsbild einer Amyloidose stellt keine einheitliche Entität dar. Zugrunde liegt eine extrazelluläre Ablagerung von schwer löslichen Protein-Fibrillen in verschiedenen Körperorganen, die unterschiedlicher Genese und Zusammensetzung sein können. Um die Amyloidose-Erkrankungen genau zu klassifizieren, wurde das ursächliche Protein dem Begriff „Amyloidose“ vorangestellt (z.B. AL, ATTR). Für die Bildung der abnormen Proteine kommen verschiedene Ursachen wie chronische Entzündungen, oder familiäre Erkrankungen in Frage (1, 2, 3). Derartige Krankheitsbilder lagen bei dem Versicherten nicht vor, es ließen sich anamnestisch auch keine der genannten Risikofaktoren nachweisen.

AL-Amyloidosen können auch bei primären B-Zell-Lymphomen wie auch multiplen Myelomen als Komplikation auftreten. Im vorliegenden Fall war weder bei der Erst-Diagnose 1999 noch bei dem Rezidiv 2012 ein B-Zell-Lymphom, ein Plasmozytom bzw. Multiples Myelom oder eine vorangegangene Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) nachgewiesen worden.

Der in der Vergangenheit in solchen Fällen häufig verwendete Ausdruck einer sog. primären Amyloidose sollte, ebenso wie der Begriff einer sog. sekundären Amyloidose, nicht mehr verwendet werden (8). Der AL-Amyloidose geht obligat eine monoklonale maligne Ver-

Die häufigsten Folgen und Erkrankungen auf der Grundlage von monoklonalen Plasmazell-Dyskrasien

- **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS):** Monoklonales Protein im Serum $<3\text{g/dL}$, monoklonal veränderte Plasmazellen im Knochenmark $<10\%$, keine Organschäden, keine Symptome
- **Schwelendes Multiples Myelom:** Bildung von monoklonalem Protein im Serum $\geq 3\text{g/dL}$, und/oder monoklonal veränderten Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, keine Organschäden, keine Symptome
- **Multiples Myelom /Plasmozytom:** Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, Nachweis von Endorganschäden z.B. an Knochen (Osteolysen), Blutarmut (Anämie), Nierenversagen
- **Morbus Waldenström:** Monoklonales Immunglobulin vom Typ M im Serum, typische Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, erhöhte Viskosität des Blutplasmas (Hyperviskositätssyndrom), Blutarmut (Anämie), Lymphknotenschwellungen (Lymphadenopathie), Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie)
- **Leichtketten-Ablagerungskrankheit (LCDD, light chain deposition disease):** Ablagerung von nicht-pathologisch gefalteten Leichtketten, Nierenversagen, selten Beteiligung weiterer Organe, meist Leber und Herz
- **Leichtkettenamyloidose (AL-Amyloidose):** Ablagerung von infolge weiterer genetischer Veränderungen pathologisch gefalteten Amyloidfibrillen, Systemerkrankung mit Beteiligung von Niere, Leber, Herz, Magen-Darm-Trakt, peripherem Nervensystem und weiteren Organen
Weiterführende Literaturhinweise: 4, 5, 6, 7.

änderung von B-Lymphozyten oder Plasmazellen mit Ausbildung einer monoklonalen Gammopathie voran (9).

Im Merkblatt und in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 wird das Krankheitsbild einer AL-Amyloidose nicht explizit genannt (10, 11). Es wird jedoch ausgeführt, dass unter anderem B-Zell-Lymphome und Multiple Myelome / Plasmozytome als grundsätzlich anererkennungsfähig infolge einer stattgehabten beruflichen Benzolexposition angesehen werden. Der Begriff des Plasmozytoms wird bei einzelnen, herdförmigen Knochenveränderungen, der Begriff des Multiplen Myeloms bei einer diffusen Ausbreitung der Plasmazellen verwendet. Seitens der Pathogenese sind beide Krankheitsbilder identisch.

Eine eindeutige Dosis-Risiko-Beziehung ist nach Auffassung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats "Berufskrankheiten" beim BMAS für diese Krankheitsbilder nicht ableitbar, so dass jeweils

eine Einzelfallprüfung empfohlen wird. Als Anhaltspunkt wird ausgeführt, dass sehr hohe Benzol-Belastungsintensitäten über wenigstens zwei bis fünf Jahre als anererkennungsfähig angesehen werden können; hierunter werden auch Arbeiten mit Otto-Kraftstoffen und an Vergasern bis 1980 subsummiert, wie sie der Versicherte durchgeführt hat. Aus den beispielhaften Darstellungen der wissenschaftlichen Begründung wird deutlich, dass eine Anerkennungsfähigkeit bei einer kumulativen Benzol-Exposition ab etwa 16 - 24 ppm-Jahren gesehen wird.

Im vorliegenden Fall hat bei dem Versicherten in den 1970er-Jahren im Rahmen seiner Tätigkeit im KFZ-Gewerbe unstrittig eine Benzolexposition mit Exposition gegenüber Ottokraftstoffen einschl. Arbeiten an Kraftstoffleitungen und Vergasern über rund vier Jahre vorgelegen. Hieraus wird durch den Unfallversicherungsträger eine kumulative Benzol-Belastung von rund 17 ppm-Jahren abgeleitet. Diese Dosis liegt im unteren Bereich des durch den Sachverständigenbeirat als grundsätzlich anererkennungsfähig angesehenen Dosisbereiches.

B-Zell-Dyskrasie als Bindeglied zwischen AL-Amyloidose und Multiplem Myelom

Bereits zum Zeitpunkt des Sozialgerichtsurteils 2005 war entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnisse deutlich, dass zwischen den Krankheitsbildern MGUS, der AL-Amyloidose und dem Plasmozytom / Multiplem Myelom eine enge pathophysiologische Beziehung besteht. Grundlage aller dieser Erkrankungen ist jeweils eine aus einem einzigen Zellklon (monoklonal) entstandene Veränderung von B-Lymphozyten oder, wie im vorliegenden Fall, Plasmazellen und deren unkontrollierte Vermehrung, die auch als Plasmazell-Dyskrasie bezeichnet wird. Die molekularbiologischen Ansätze zur Bestimmung chromosomaler Veränderungen und zellulärer Oberflächenmarker führen zu vergleichbaren Ergebnissen bei diesen Krankheitsbildern. Alle diese Krankheitsbilder werden bei Therapiebedürftigkeit mit gleichartigen Behandlungsschemata und Medikamenten therapiert. Eine MGUS führt in zwar vergleichsweise wenigen, mit steigendem Alter jedoch zunehmenden Fällen zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms; in der Literatur werden hierzu Konversionsraten von 3 Prozent bis 10 Prozent angegeben. Symptomatische Multiple Myelome gehen in etwa 10 Prozent der Fälle auch mit AL-Amyloidosen einher. Auch die bei dem Versicherten nachgewiesenen Chromosomenaberrationen werden bei beiden Krankheitsbildern gefunden (6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Für die Diagnose eines Multiplen Myeloms ist als diagnostisches Kriterium ein klonaler Plasmazellanteil von wenigstens 10 Prozent im Knochenmark festgelegt worden; dies ist insbesondere unter klinischen Gesichtspunkten erfolgt, da dann häufiger Destruktionen der Knochenstruktur mit hieraus resultierenden Folgeerkrankungen, wie Spontanfrakturen, erhöhten Calcium-Konzentrationen im Blutserum und eine Suppression der Blutbildung im Knochenmark resultieren. Bei dem Versicherten wurde ein deutlich niedrigerer klonaler Plasmazellanteil nachgewiesen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass beide Erkrankungen pathogenetisch nicht gleichartig

wären. Der Nachweis von klonalen Plasmazellen mit einer Leichtkettenrestriktion Kappa im Knochenmark bei dem Versicherten belegt, dass auch bei ihm Zellen mit einer Plasmazell-Dyskrasie vorgelegen haben.

Die Plasmazell-Dyskrasie führt obligat zur Freisetzung von Immunglobulinen jeweils nur eines einzigen, eben monoklonalen, Typs. Diese sogenannte monoklonale Gammopathie muss nicht zu Folgeerkrankungen führen und wird dann als Monoklonale Gammopathie Unspezifischer Signifikanz (MGUS) bezeichnet.

In der Regel liegen hierbei komplette Immunglobuline vor. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand geht man davon aus, dass eine klonale B- oder Plasmazell-Erkrankung bei einem geringen Teil der Patienten zur Produktion von nicht kompletten Immunglobulinen sondern lediglich von deren Leichtketten führt. Dies kann zur Ablagerung von Leichtketten in Organen i. S. einer Light Chain Deposition Disease (LCDD) und im Falle einer Mutation der Leichtketten mit deren Fehlfaltung zur Bildung von AL-Amyloid und dessen Ablagerung in Organen führen (10).

Gutachterliche Schlussfolgerungen

Die bei dem Versicherten diagnostizierte AL-Amyloidose basiert pathogenetisch auf einer monoklonalen malignen Plasmazellveränderung, ebenso wie das Multiple Myelom. Beide Erkrankungen sind sowohl molekularbiologisch als auch in Hinblick auf mögliche Ursachen vergleichbar.

In dem hier geschilderten Fall stand im BK-Verfahren zunächst der Begriff der AL-Amyloidose im Vordergrund, da die Amyloidose mit der hieraus folgenden Schädigung der Nieren und anderer Organe zu den letztlich Diagnose-führenden klinischen Beschwerden geführt hat. Die AL-Amyloidose ist zwar als solche nicht in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 aufgeführt. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand ist jedoch die Erkrankung, die der AL-Amyloidose pathophysiologisch zugrunde liegt, die monoklonale maligne Plasmazellveränderung. Diese wird in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 in Form des Multiplen Myeloms / Plasmozytoms als mögliche Folge einer stattgehabten Benzol-Einwirkung aufgeführt. Im vorliegenden Fall sollte diese Plasmazell-Dyskrasie als BK-Tatbestand gewertet werden. Erst diese monoklonale B-Zell-Erkrankung kann dann in Einzelfällen zu unterschiedlichen Folgeerkrankungen, wie hier der AL-Amyloidose, führen; diese sind dann bei der Bewertung der Erkrankungsfolgen zu berücksichtigen.

Der Wortlaut der BK 1318 steht einer Anerkennung einer AL-Amyloidose, die isoliert für sich betrachtet keine maligne Erkrankung darstellt, nicht entgegen. Die BK 1318 beinhaltet als Krankheitsbilder nicht nur maligne Erkrankungen des hämatologischen und des lymphatischen Systems sondern auch toxische Folgen wie die aplastische Anämie. Im Unterschied zur Monoklonalen Gammopathie Unspezifischer Signifikanz (MGUS) lag im vorliegenden Fall sehr wohl eine „Signifikanz“ in Form einer Komplikation mit erheb-

licher, durch die Erkrankung verursachten Funktionseinschränkung der Nieren vor. Im Unterschied zur MGUS konnte somit nicht von einer rein laborseitigen Auffälligkeit ohne Krankheitswert ausgegangen werden.

Die Koinzidenz einer AL-Amyloidose mit einer stattgehabten beruflichen Benzol-Exposition ist selten; in epidemiologischen Studien an Benzol-Exponierten werden in der Regel Amyloidosen nicht gesondert ausgewiesen. Eine gutachterliche Beurteilung konnte im vorliegenden Fall daher nicht anhand epidemiologischer Daten sondern nur auf Basis der hämatologischen und molekularbiologischen Erkenntnisse erfolgen.

Das IPA empfahl hier im Rahmen der Begutachtung die Anerkennung der vorliegenden AL-Amyloidose im Rahmen der BK 1318. Außerberufliche Risikofaktoren wie eine familiäre Belastung oder einige kausal diskutierte Virus-Infekte lagen nicht vor.

Auffällig ist im vorliegenden Fall die rund 20-jährige Interimszeit zwischen der letzten anzunehmenden Benzol-Exposition und der erstmaligen Manifestation der AL-Amyloidose. Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, dass für diese Krankheitsbilder in der wissenschaftlichen Literatur und insbesondere auch in der Epidemiologie keine eindeutigen Latenz- bzw. Interimszeiten zwischen erstmaliger bzw. letztmaliger Exposition und Erkrankungsbeginn abgeleitet werden können. Ein Abschneide-Kriterium diesbezüglich besteht entsprechend der wissenschaftlichen Begründung nicht. Auf Grund der Erkenntnisse zur Pathophysiologie der monoklonalen Plasmazellerkrankungen ist darüber hinaus davon auszugehen, dass im vorliegenden Fall schon längere Zeit vor der Diagnose der AL-Amyloidose eine Plasmazelldyskrasie (auch mit MGUS) vorgelegen hat, die jedoch infolge der damals noch bestehenden klinischen Symptomfreiheit nicht festgestellt wurde. Hervorzuheben ist außerdem das für eine AL-Amyloidose auffällig niedrige Erkrankungsalter von 43 Jahren.

Auch die Tatsache, dass im vorliegenden Fall in der Vergangenheit bereits zur Frage des Vorliegens einer BK 1303 eine Entscheidung erfolgte, schließt nach Auffassung von Landessozialgerichten eine Neu-Bewertung nach BK 1318 nicht grundsätzlich aus, da diese eine aus der BK 1303 herausgenommene *lex specialis* ohne zeitliche Begrenzung der rückwirkenden Anerkennungsfähigkeit bereits bestehender Erkrankungsfälle sei und es einer Entscheidung über die BK 1318 nicht entgegenstehe, wenn die ursprüngliche Verwaltungsentscheidung zur BK 1303 erging (21, 22).

Beitrag als PDF



Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Prof. Dr. Jürgen Bünger, PD Dr.
Wolfgang Zschiesche
 IPA
PD Dr. Ute Hegenbart
 Universitätsklinik, Med. Klinik V und
 Amyloidosezentrum, Heidelberg

Literatur

1. Falk RH, Faymond MD, Comendzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. *New Engl J Med* 1997; 337: 898-909
2. Stone MJ: Amyloidosis: A final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75: 531-545
3. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA: Amyloidosis: Pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-1933
4. Schönland S, Hegenbart U: Amyloidose (Leichtketten (AL)-Amyloidose). In: Deutsche Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie (DGOH): Onkopedia Leitlinien, 2016
5. Gatt M, Palladini G: Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Brit J Haematol* 2013; 160: 582-589
6. Chaulagain CP, Comenzo RL: New insights and modern treatment of AL Amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8: 291–298
7. Leung N, Rajkumar V: Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 155-165
8. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al: Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012; 19: 167-170
9. Merlini G, Stone MJ: Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108:2520-2530
10. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“, Bek. des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 - GMBI 5/6/2010, S. 94 ff.
11. Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“, Bek. des BMAS vom 1. September 2007 – IVa 4-45222 – GMBI 49-51/2007, S. 974 ff.
12. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA et al.: Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4319-4324
13. Moreau P, Miguel JS, Ludwig H et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi133-vi137
14. Palladini G, Merlini G: What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016; DOI 10.1182/blood-2016-01-629790
15. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J et al.: Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Brit J Haematol* 2015; 168: 186–206
16. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW et al.: Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood* 2008; 111: 4700-4705
17. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA: Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82: 1501-1505
18. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Reviews* 2007; 21: 255–265
19. Sirohi B, Powles R: Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1671-1683
20. Kyle RA, Rajkumar SV: Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Practise and Research Clinical Haematology* 2007; 20: 637-664
21. Landessozialgericht Baden-Württemberg: Urteil vom 26. September 2013 mit Az: L 6 U 1510/12
22. Landessozialgericht Hessen: Urteil vom 30. 11. 2010 mit Az: L 3 U 232/05

Neues aus der Regulation

Neufassung der TRGS 905

Die TRGS 905 „Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe“ führt Stoffe auf, die nicht bereits im Anhang VI der Regulation on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixture (CLP) genannt sind, sowie Stoffe, für die der Ausschuss für Gefahrstoffe eine von der CLP-Verordnung abweichende Einstufung beschlossen hat. Die TRGS 905 führt damit nur Stoffe auf, die durch andere Vorschriften nicht entsprechend geregelt sind. Eine Gesamtliste (KMR-Liste) aller als karzinogen, keimzellmutagen oder reproduktionstoxisch eingestuft Stoffe findet sich auf der IFA-Homepage: www.ipa-dguv.de/l/167

Gegenüber der bisherigen Ausgabe vom März 2014 wurde die TRGS 905 weiter an die Einstufungsnomenklatur der CLP-Verordnung angepasst und es wurde eine Anpassung an die gültige Gefahrstoffverordnung vorgenommen. In der Nummer 2.3 „Anorganische Faserstäube (außer Asbest)“ wurde in einer Fußnote klargestellt, dass die Nutzung des Kanzerogenitätsindex KI zur Einstufung von WHO-Fasern dazu führen kann, dass WHO-Fasern mit einem KI kleiner 40 als krebserzeugend eingestuft werden, obwohl ein Kanzerogenitätstest mit intraperitonealer Applikation oder die Bestimmung der *In-vivo*-Beständigkeit möglicherweise diese Einstufung widerlegen könnten.

Im Verzeichnis der krebserzeugenden, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischen Stoffe wurde die arsenige Säure (Einstufung K 1A) wieder ergänzt, da in der CLP-Verordnung lediglich die Arsensäure eingestuft ist. Bei den Einträgen zu Cobalt-Metall und Cobalt-Verbindungen wurde jeweils die Ausnahme „Hartmetalle“ gestrichen, weil ein separater Eintrag für Hartmetalle nicht weiter verfolgt wird.

Die Technische Regel für Gefahrstoffe 905 ist im Internet auf der BAuA-Homepage unter folgender Adresse eingestellt: www.ipa-dguv.de/l/162

Neufassung der TRBA 460 „Einstufung von Pilzen in Risikogruppen“

Die TRBS 460 in der bisherigen Ausgabe Oktober 2002 wurde unter der Federführung des Fachbereichs „Rohstoffe und chemische Industrie“ der DGUV in Anwendung des Kooperationsmodells fortgeschrieben und in der letzten Sitzung des Ausschusses für Biologische Arbeitsstoffe am 20. April 2016 beschlossen.

Die Nr. 3.4 Alphabetische Liste der Pilze (bisher Nummer 3.2.1) wurde grundlegend überarbeitet und an den aktuellen Kenntnisstand angepasst. In der Bemerkung „Status“ ist die jeweilige Änderung anhand der Einträge – Neuaufnahme, Umstufung oder taxonomische Umbenennung – erkennbar.

Außerdem enthält die TRBA 460 in der Nummer 3.5 eine Liste ausgewählter Pilze der Risikogruppe 1, die für den Arbeitsschutz relevant sein können. Die TRBA 460 ist im Internet auf der BAuA-Homepage unter folgender Adresse abrufbar: www.ipa-dguv.de/l/163



Arbeitsmedizinische Regel: Fristen geändert

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) hat die Arbeitsmedizinische Regel (AMR) im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBI Nr. 28, 20. Juli 2016, S. 558) bekanntgegeben, nachdem sie vom Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) grundlegend überarbeitet wurde.

Mit der AMR werden die bisherigen sehr verschiedenen Fristen für Pflicht- und Angebotsvorsorge sowie auch für nachgehende Vorsorge dahingehend vereinfacht, dass in der Regel die zweite Vorsorge vor Ablauf von zwölf Monaten und jede weitere Vorsorge (einschließlich nachgehender Vorsorge) spätestens 36 Monate nach der vorangegangenen Vorsorge veranlasst beziehungsweise angeboten werden muss. Ausnahmen bestehen bei Tätigkeiten mit Exposition gegenüber atemwegssensibilisierend oder hautsensibilisierend wirkenden Gefahrstoffen bzw. sensibilisierend oder toxisch wirkenden Arbeitsstoffen sowie bei Feuchtarbeit: hier hat die zweite Vorsorge spätestens nach sechs Monaten zu erfolgen.

Bei Tätigkeiten in Tropen, Subtropen und sonstigen Auslandsaufenthalten mit besonderen klimatischen Belastungen und Infektionsgefährdungen muss die zweite Vorsorge spätestens nach 24 Monaten erfolgen.

Die AMR kann über die Seite der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) abgerufen werden. www.ipa-dguv.de/l/161

Beitrag als PDF





Forschung und Praxis im Dialog

2. DGUV-Forum Forschung Extra rund um das Thema „Gefahrstoff-Forschung – Gerüche und Reizstoffe“

Monika Zaghow, Kirsten Sucker, Dirk Pallapies, Gerhard Schlüter, Thomas Brüning

Rund 150 Teilnehmende zählte das 2. DGUV-Forum Forschung Extra vom 28. bis 29. Juni im DGUV Congress in Dresden. Das Thema in diesem Jahr: „Gefahrstoff-Forschung – Gerüche und Reizstoffe“. Im Laufe der zweitägigen Veranstaltung wurde deutlich, dass das Forum ein wichtiges Element ist, um den Dialog zwischen Forschung und Praxis zu fördern.

Das DGUV-Forum Forschung Extra und das Forum Forschung finden im jährlichen Wechsel statt und dienen als Plattform für die Präsentation des breiten Spektrums der Forschungsaktivitäten der Träger der gesetzlichen Unfallversicherung und der DGUV. Auf den Foren sollen Forschende und Praktiker zusammengebracht werden und durch den gemeinsamen Dialog ein besseres Verständnis für die jeweilige Sichtweise bewirkt werden. Ziel der Foren ist es, Forschungsergebnisse besser in die Praxis zu transferieren und Fragestellungen aus der Praxis an die Forschung heranzutragen. Auf dem DGUV-Forum Forschung Extra werden jeweils Schwerpunktthemen aus der Forschung der drei DGUV-Institute IPA, IFA und IAG vorgestellt. Schwerpunkt des diesjährigen DGUV-Forums Forschung Extra war die Gefahrstoff-Forschung zu Gerüchen und Reizstoffen.

Im Folgenden werden die Plenumsbeiträge vom ersten und zweiten Tag kurz vorgestellt. Daran an schließt sich die Darstellung der jeweiligen Workshops zu den drei Schwerpunktthemen „Reizstoffe

am Arbeitsplatz“, „Gerüche – Luftqualität in Schulen / Kitas“ sowie „Gerüche – Luftqualität im Büro“. Die beiden letzten Abschnitte widmen sich den Ergebnissen der Workshops und der Podiumsdiskussion am zweiten Tag.

Forschung und Regulation

Angewandte Präventionsforschung ist dann besonders effektiv, wenn ihre Erkenntnisse über regulatorische Gremien in die Praxis umgesetzt werden. Deshalb beschäftigte sich Dr. Dirk Pallapies vom IPA in seinem gemeinsam mit Professor Gerhard Schlüter konzipierten Vortrag mit dem Themenkomplex „Forschung und Regulation – Säulen der Prävention“. „Vorbeugen ist die beste Medizin“ – diese allseits bekannte Volksweisheit stellten die Autoren ihrem Vortrag voran. Dirk Pallapies führte dazu aus, dass dies auch an Arbeitsplätzen gilt, insbesondere dort, wo mit Gefahrstoffen umgegangen wird. Für die Untersuchung der Effekte von Schadstoffen bieten sich verschiedene Ansätze an: Humanstudien mit genauer

Expositionserfassung, toxikologische Untersuchungen an Tieren sowie mechanistische *In-vitro*-Studien. Dabei zeigt sich, dass sich Forschungsergebnisse sowohl in den nationalen Gremien, wie der MAK-Kommission und dem Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS), als auch international dann schnell und zielgerichtet umsetzen lassen, wenn die in den Gremien mitarbeitenden Wissenschaftler als Forscher anerkannt und mit den verschiedenen Arbeitsgebieten bestens vertraut sind. Dirk Pallapies resümierte „Je besser die Vernetzung von Forschung und Regulation, umso größer ist die Chance auf Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Prävention und umso effektiver ist Prävention“.

Grenzwerte für Reizstoffe

Professor Thomas Brüning aus dem IPA ging in seinem Vortrag auf die Herausforderungen der Grenzwertableitung für Gefahrstoffe mit Reizwirkung ein. Viele chemische Arbeitsstoffe weisen eine Reizwirkung auf, die ihre Wirkung an den oberen Atemwegen und den Augen entfalten. Man geht heute davon aus, dass derartige Reizwirkungen bei etwa der Hälfte der an den Arbeitsplätzen vorkommenden Gefahrstoffe der entscheidende Endpunkt für die Festsetzung gesundheitsbasierter Grenzwerte sind. Dazu zählen Effekte wie Stechen in der Nase oder Brennen in den Augen. Da die Wirkungen durch sensorische Nerven vermittelt werden, spricht man von einer sensorischen Reizung. Eine dauerhafte starke sensorische Reizung überlastet schließlich die reflexhaften Abwehrmechanismen der Augen und oberen Atemwege und führt so langfristig zu einer Nerven- und Gewebeschädigung.

Das Spektrum von Reizstoffen am Arbeitsplatz reicht von Gasen über anorganische/organische Aerosole bis zu Partikeln. In kontrollierten Humanexperimenten können bereits bei niedrigen, nicht gewebeschädigenden Konzentrationen die Schwellen von Stoffen in der Atemluft ermittelt werden, bei denen erstmals ein Geruch oder eine sensorische Reizung wie Augentränen oder Niesen vom Probanden wahrgenommen wird. Im Tierversuch werden hingegen höhere Konzentrationen in der Atemluft eingesetzt und führen bei Überschreitung einer bestimmten Konzentration zu einem gewebsschädigenden Effekt. Da beim Tier die Reizschwelle nur schwer ermittelt werden kann, ist man gezwungen, eine Übertragung der Daten vom Tier auf den Menschen (Interspezies-Extra-

polation) vorzunehmen, um gesundheitsbasierte Grenzwerte für den Menschen festzulegen (s. IPA-Journal 03/2014). Da es hierzu zunächst weder national noch international eine einheitliche Vorgehensweise für die Grenzwertableitung gab, haben der AGS und die MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft die Arbeitsgruppe „Grenzwertableitung bei lokalen Effekten“ eingerichtet. Ausgehend von lokal wirkenden Reizstoffen mit guter humaner und tierexperimenteller Datenlage hat die Arbeitsgruppe einen Vorschlag zur Grenzwertableitung unter Berücksichtigung der Interspezies-Extrapolation erarbeitet. Hierbei wurde die besondere Expertise genutzt, die aus Humanstudien in den Expositionslaboren des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der Universität Dortmund (IfADo) und des Instituts für Prävention und Arbeitsmedizin in Bochum (IPA) resultiert. Der Verfahrensvorschlag ermöglicht nun eine zuverlässige Grenzwertableitung von Arbeitsstoffen mit lokalen Effekten an Augen und oberen Atemwegen, für die keine verlässlichen Humandaten vorliegen.

Reizstoff-Forschung

PD Dr. Christoph van Thriel aus dem IfADo berichtete in seinem Vortrag „DGUV-Forschungsförderung – 10 Jahre Reizstoff-Forschung“ über den Forschungsauftrag, der aus der Präventionsarbeit der gesetzlichen Unfallversicherung sowohl an das IfADo als auch an das IPA herangetragen wurde. Zu Beginn der Forschung war für viele Reizstoffe nicht bekannt, ob und in welchen Konzentrationen sie derartige sensorische Reizwirkungen beim Menschen auslösen können. Diese Tatsache führte zu erheblichen Unsicherheiten bei der Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten. So wurden in verschiedenen Projekten Methoden und Verfahren entwickelt, mit deren Hilfe Reizstoffwirkungen nunmehr besser charakterisiert und gesundheitliche Effekte von akuten Reizstoffexpositionen bewertet werden können. Im Zuge der von der DGUV geförderten Reizstoff-Forschung konnten die experimentellen Studien des IPA und des IfADo methodisch so erweitert werden, dass diese heute als „Goldstandard“ gelten. Diese Arbeiten gaben Empfehlungen für die regulatorischen Gremien und bildeten die wissenschaftliche Basis für den oben erwähnten Verfahrensvorschlag, der bereits in verschiedenen nationalen Gremien bei der Grenzwertsetzung von vielen Gefahrstoffen erfolgreich angewandt und im praktischen Arbeitsschutz umgesetzt wird.



Gerüche am Arbeitsplatz

Für viele Menschen ist „Frische, saubere Luft“ ein Merkmal für die wahrgenommene Qualität der Atemluft. Wenn man etwas riecht, wird dies vielfach als Hinweis auf eine Schadstoffbelastung gewertet und ist mit der Sorge um die eigene Gesundheit verbunden. Dr. Kirsten Sucker aus dem IPA stellte in ihrem Vortrag „Gerüche am Arbeitsplatz – Herausforderung für die Forschung“ klar, dass in Deutschland Gerüche bislang bei der Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz keine Rolle spielen. Da die menschliche Nase aber auch sehr geringe Konzentrationen von Geruchsstoffen wahrnehmen kann, können mögliche Belästigungsreaktionen bereits bei „gesundheitlich unbedenklichen“ Stoffkonzentrationen auftreten. Kirsten Sucker fasste in ihrem Beitrag zusammen, dass die Herausforderungen für die Forschung vornehmlich darin bestehen, Geruchsbeschwerden von relevanten Beeinträchtigungen der Befindlichkeit abzugrenzen und wichtige psychosoziale Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewöhnungs- oder Sensitivierungsprozesse zu berücksichtigen.

Richtige Kommunikation und Beispiele aus der Praxis

Dr. Hiltrud Paridon, Institut für Arbeit und Gesundheit der DGUV, zeigte in ihrem Beitrag auf, was alles bei der Kommunikation – auch zum Thema Gerüche und Reizstoffe – schiefgehen kann. Aber auch, welche Ansätze es gibt, um aus der von gegenseitigem Nicht-Verstehen geprägten Situation herauszukommen. Dabei war ihr Beitrag ein gutes Beispiel für gelungene Kommunikation. So verhalf sie mit anschaulichen Beispielen dem Publikum immer wieder zu Aha-Erlebnissen.

Zwei weitere Beiträge im Plenum standen ganz im Zeichen von Beispielen aus der Praxis. So berichtete Bodo Köhmstedt, Unfallkasse Rheinland-Pfalz, von Erfahrungen zum Thema gutes Raumklima in der Musterkita. Ein gutes Raumklima ist wichtig für das Wohlbefinden und die Konzentration von Kindern und Beschäftigten in der Kita. Jedoch müssen neben dem Raumklima beim Bau oder der Sanierung die verschiedensten Aspekte wie die Sicherheit und Gesundheit, aber auch energetische Aspekte berücksichtigt werden. Dr. Walther Prinz, Verwaltungs-Berufsgenossenschaft machte in seinem Beitrag deutlich, was bei der Gebäudesanierung und beim Neubau zu beachten ist, damit keine Gerüche entstehen.

Workshops: Praxis und Wissenschaft im Dialog

Um den Dialog zwischen Praxis und Wissenschaft noch zu vertiefen, fanden – ergänzend zu den Plenarvorträgen – drei parallele Workshops zu unterschiedlichen Aspekten von Reizstoffen und Gerüchen statt.

Workshop Block 1: Reizstoffe am Arbeitsplatz

In diesem Workshop referierte PD Dr. Wolfgang Zschiesche, IPA über die Feldstudie zum Thema Naphthalin, Dr. Christian Monsé, IPA, erläuterte, wie man in einem Expositionslabor Gas- bzw. Partikelatmosphären generiert. Dr. Dietrich Sturm, BG-Kliniken Bergmannsheil stellte eine neue Methode vor, mit deren Hilfe mögliche reizstoffbedingte Veränderungen am Auge dargestellt werden können. Rüdiger Bartsch vom Sekretariat der MAK-Kommission zeigte auf, welche Anforderungen bei der Bewertung von Arbeitsstoffen durch die MAK-Kommission gestellt werden. Dr. Claudia Schuh, Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe stellte Fälle mit Belastungen durch bestimmte Aerosole, Stäube und Partikel vor, die auf die Beschäftigten eine reizende Wirkung haben können. Dr. Klaus Pohl, Verwaltungs-Berufsgenossenschaft zeigte anhand von Fallbeispielen, wie schwierig es in der Praxis unter Umständen sein kann, die ursächlichen Reizstoffe zu identifizieren.

Workshop Block 2: Schulen und Kitas

Block 2 stand ganz im Zeichen von Gerüchen in Schulen und Kitas. Thema des Beitrags von Dr. Dieter Neumann, Unfallkasse NRW, war die besondere Bedeutung der Kohlendioxidkonzentration in Klassenzimmern. Sie gilt bei der Bewertung der Innenraumluft als Indikator für Raumluftqualität und als Leitparameter für die Beurteilung von Lüftungssituationen. Bei der von der UK NRW durchgeführten Studie wurden Messungen in verschiedenen Schulformen und Schulklassen durchgeführt. Die Ergebnisse dienen zur Entwicklung einer Abschätzungsmethode für notwendige Lüftungsmaßnahmen in Schulen. Die Ergebnisse und Empfehlungen aus diesen Untersuchungen wurden bereits veröffentlicht (www.ipa-dguv.de/1/157). Prof. Monika Raulf, IPA, ging in ihrem Vortrag auf Untersuchungen des IPA zur Allergenbelastung in Kitas und anderen öffentlichen Einrichtungen ein. Bei dieser gemeinsam mit der UK NRW durchgeführten Studie wurde untersucht, ob in Kitas und Schulen eine



über das übliche Maß hinausgehende Allergenbelastung vorliegt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Hausstaubmilbenbelastung in Kitas höher sein kann als in den parallel untersuchten Haushalten, dies aber stark von der Jahreszeit abhängig ist. Antigene von

Haustieren (Katze und Hund) wurden aus dem häuslichen Bereich in Kitas verschleppt und konnten dort nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sollen in Empfehlungen für die Reduktion der Allergenbelastung umgesetzt werden. Ingrid Thullner von der Unfallkasse

Impulse für die zukünftige Reizstoff-Forschung

1 Enge Verzahnung mit der betrieblichen Praxis unter besonderer Berücksichtigung der tatsächlichen Expositionsbedingungen

2 Forschung am Menschen im Expositionslabor

- muss die Realität an Arbeitsplätzen unter standardisierten und ethisch abgesicherten Bedingungen simulieren.
- benötigt effektive Verfahren zur Generierung und zum Nachweis von Gefahrstoffexpositionen sowie zur Erfassung früher Effekte beim Menschen.

3 Forschung am Menschen (Epidemiologie) muss Langzeitwirkungen berücksichtigen.

4 Erweiterte konzeptionelle Forschung betrifft

- Langzeiteffekte / Zeitextrapolation
- Unterschiede zwischen Personen(-gruppen) / empfindliche Personen
- Einfluss körperlicher Aktivität

5 Präventionsforschung ist dann besonders effektiv, wenn ihre Erkenntnisse über regulatorische Gremien in die Praxis umgesetzt werden.

6 Angewandte Forschung ist besonders effektiv, wenn sie so zielgerichtet und konzeptionell aufgestellt ist, sodass sie die Entwicklung eines übergreifenden Konzepts zur Grenzwertfestsetzung ermöglicht.

7 Für die Anwendung in der Praxis bedarf es der adäquaten und umfassenden Kommunikation von Forschungsergebnissen mittels

- Dialog zwischen Forschern und Praktikern (Aufsichtsbeamte / Betriebsärzte)
- Kommunikations-Konzepten / Veranstaltungen
- Zielgruppenspezifischen Informationen
- Handlungsanleitungen, Empfehlungen



Hessen berichtete über den zunehmenden Trend, Duftkerzen zur „Verbesserung“ der Raumluft einzusetzen. Am Ende ihres Vortrags stellte sie fest, dass Raumbeduftung keine Alternative zur Raumlüftung sei. Wenn bauliche und / oder einrichtungstechnische Mängel zu den Gerüchen führen, sollten unbedingt die Quellen beseitigt werden. Dr. Renate Beisser, IFA, stellte einen konkreten Fall einer Geruchsbelastung in einer Schule nach Einführung einer neuen Lüftungsanlage vor und diskutierte im Anschluss mögliche Lösungsansätze.

Workshop Block 3: Luftqualität im Büro

Dr. Simone Peters, IFA, berichtete über typische Geruchsstoffe in Innenräumen. Mit ihrer provokanten These „Die Gerüche in Innenräumen sind wir selber schuld“ wies sie darauf hin, dass der Mensch durch den Einsatz von Parfums, Deodorants, Pflegeprodukten und Kosmetika vielfach selbst eine Hauptquelle für Gerüche darstellt. Weitere Quellen können Bauprodukte oder die im Innenraum eingesetzten Materialien oder Produkte sein. Welche Gerüche letztlich in einem Raum vorherrschen, wird durch ganz unterschiedliche Komponenten und Parameter beeinflusst und muss bei der Ursachenfindung für Geruchsbelästigungen berücksichtigt werden. Dr. Vera Stich-Kreitner, Verwaltungs-Berufsgenossenschaft, beleuchtete die Problematik aus betriebsärztlicher Sicht. Wenn Gerüche im Büro wahrnehmbar sind, werden gesundheitliche Beschwerden häufig von den dort arbeitenden Personen mit der Raumluftqualität und einer vermuteten Schadstoffbelastung in Verbindung gebracht. Wichtig ist hier, bereits frühzeitig die zuständigen Fachleute (Sicherheitsfachkraft, Betriebsärztin bzw. Betriebsarzt) einzuschalten, um die möglichen Ursachen für die Beschwerden aufzuklären und eine Eskalation von Sorgen und Ängsten zu vermeiden. Dr. Kirsten Sucker stellte einen Fragebogen zur Erfassung der Luftqualität in Innenräumen vor, der auch Fragen zu gesundheitlichen Beschwerden sowie zur Geruchswahrnehmung und Geruchsbelästigung enthält und zukünftig dazu dienen soll, Gerüche standardisierter zu erfassen und besser zu charakterisieren. Dieser Fragebogen wird im Rahmen eines gemeinsamen Projektes „Wirkung und Bewertung von Gerüchen in Innenraumarbeitsplätzen“ von IFA und IPA eingesetzt. Dr. Jürgen Fauss von der Berufsgenossenschaft Nahrungs-

mittel und Gastgewerbe (BGN) berichtete in seinem Vortrag, dass bei Messungen in Büroräumen, die die „Messstelle Gefahrstoffe“ der BGN in der Vergangenheit durchgeführt hat, in einigen Fällen anhand der chemisch-analytischen Verfahrensweise eine Ursache für die geruchlichen Beeinträchtigungen gefunden wurden. Wurden jedoch Beschwerden geäußert, ohne dass es im Vorfeld zu konkreten baulichen Veränderungen oder Erneuerungen der Büroeinrichtungen kam, war der chemisch-analytische Nachweis von geruchsaktiven Stoffen nur sehr selten möglich.

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der drei Workshops wurden zusammenfassend dem Plenum vorgestellt und diskutiert. Dabei war man sich über die Notwendigkeit einig, grundsätzlich Grenz- oder Richtwerte für chemische Arbeitsstoffe so abzuleiten, dass adverse Reizstoffwirkungen am Arbeitsplatz vermieden werden. Gerüche am Arbeitsplatz können dagegen nicht generell verhindert werden; aber „unzumutbare“ Geruchsbelästigungen sollte es nicht geben.

Forschungsbedarf zu Reizstoffen

Die Teilnehmenden sahen bei den Reizstoffen insbesondere Forschungsbedarf hinsichtlich der Wirkungsverstärkung über die Zeit sowie der Bewertung von Stoffgemischen (s. Info-Kasten). Des Weiteren müsste zwischen Reiz- und Geruchswirkungen noch besser differenziert werden. Für eine umfassende Bewertung der gesundheitlichen Relevanz von Reizstoffen werden weitere Methoden zur Expositions- und Effektidifizierung bzw. Charakterisierung benötigt. Außerdem müssen die zu wählenden Bezugsgrößen klar definiert werden. Derzeit geht man davon aus, dass mindestens 50 Prozent aller Gefahrstoffe aufgrund ihrer Reizwirkung eingestuft werden. Um hier jedoch noch bessere und exaktere Aussagen treffen zu können, sind aussagekräftige praxisbezogene wissenschaftliche Human- und Tierstudien notwendig. Forschungsbedarf besteht ebenfalls in Bezug auf die gesundheitlichen Effekte von Schadstoffen und Stoffgemischen im niedrigen Dosisbereich.



Forschungsbedarf zu Gerüchen

Hinsichtlich der Gerüche wurden eine vielschichtige Ursachenklärung sowie die Entwicklung von Handlungsanleitungen empfohlen. Insbesondere wurde auch noch einmal darauf hingewiesen, Kriterien zu definieren, wie die individuelle Perzeption zu berücksichtigen ist. An verschiedenen Arbeitsplätzen seien Gerüche allerdings auch per se nicht vermeidbar. Hier stellt sich die Frage, ab wann ein Geruch nicht mehr akzeptabel ist. Große Verunsicherung entstände durch die bislang nicht eindeutig geklärte Frage, ob „Gerüche krankmachen können“, sei es direkt oder indirekt als Stressfaktor. Dieser Frage muss durch gezielte Forschungsansätze wie Untersuchungen am Menschen unter Einschluss psychometrischer Parameter möglichst schnell nachgegangen werden. Die Kommunikation zwischen allen Beteiligten wurde als ein zentraler Faktor identifiziert. In diesem Zusammenhang wurde die Frage aufgeworfen, ob man für Innenraumarbeitsplätze Grenz- und Richtwerte brauche, oder ob ein Minimierungsgebot mit entsprechender Ursachenvermeidung und einem guten Lüftungsregime ausreiche. Weitere konkrete Forschungsideen bezogen sich beispielsweise auf die Entwicklung von empfindlicheren analytischen Nachweismethoden oder die Identifizierung von Leitkomponenten in Form eines „Geruchsatlas“ zur Unterstützung bei der Geruchsquellen-suche. Ein deutliches Informationsdefizit bestünde nach wie vor bei der Anwendung bestehender Grenz- und Richtwerte.

Die Frage, ob es besonders zu schützende Personengruppen gäbe, wurde differenziert und kontrovers diskutiert. Einerseits gebe es Allergiker, Kinder und Personen mit chronischen Erkrankungen, die besonders geschützt werden sollten, auf der anderen Seite wurde betont, dass man nicht zu viele „Ausnahmen“ machen dürfe, zumindest solange keine konkrete Gefährdung vorliege und Geruchswirkungen lediglich als Belästigung eingestuft werden.

Forschungsbedarf nach wie vor groß

Bei der abschließenden Podiumsdiskussion mit Vertretern der Unfallversicherungsträger, Wissenschaft und regulatorischen Gremien war man sich einig, dass es nach wie vor Forschungsbedarf zu Gerüchen und Reizstoffen gibt, insbesondere im Hinblick auf die Verlässlichkeit der Grenzwertfindung. Entscheidend ist, dass

die Forschung Anregungen aus der Praxis erhält und die aus dieser Forschung resultierenden Erkenntnisse über regulatorische Gremien breit und effektiv in die Praxis umgesetzt. Der adäquaten Kommunikation von Forschungsergebnissen kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. So sollten zum Beispiel Arbeitsschutz-akteure vor Ort in Form von Beurteilungshilfen und Empfehlungen unterstützt werden.

Professor Brüning resümierte in seinem Schlusswort und sprach damit sicherlich den meisten Teilnehmenden aus dem Herzen, dass diese zwei Tage viel dazu beigetragen haben, einen guten Einblick in die angewandte Präventionsforschung zu bekommen. Er betonte dabei, der Austausch von Wissenschaft und Praxis sei in hervorragendem Maße gelungen und die Diskussionsatmosphäre sei vom gegenseitigen Verständnis geprägt gewesen.

Das nächste DGUV-Forum Forschung findet vom 7. bis 8. Juni 2017 im Schlosshotel Bad Wilhelmshöhe in Kassel statt.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Dirk Pallapies,
Prof. Dr. Gerhard Schlüter,
Dr. Kirsten Sucker, Dr. Monika Zaghow
 IPA

Beitrag als PDF



Nachgehende Vorsorge bei Asbeststaub-Exposition

Untersuchungen zum Teilnahmeverhalten



Olaf Hagemeyer, Dirk Taeger, Franziska Barbara Löffel, Edmund Mannes, Alexandra Centmayer, Thomas Brüning

Seit 1972 bietet die GVS - Gesundheitsvorsorge (früher: Zentrale Erfassungsstelle asbeststaubgefährdeter Arbeitnehmer) beruflich ehemals gegenüber Asbeststaub Exponierten nachgehende Vorsorgen an. Ziel ist, asbeststaubbedingte Erkrankungen frühzeitig zu entdecken und damit unter anderem die Krankheitsprognose zu verbessern, sowie rechtzeitig Berufskrankheiten-Feststellungsverfahren einzuleiten. Vorgestellt wird die Auswertung des IPA zu potenziellen Einflussfaktoren für das Teilnahmeverhalten an der von der GVS angebotenen nachgehenden Vorsorge.

Eine wichtige Voraussetzung für eine effektive nachgehende Vorsorge ist eine hohe Teilnehmerate. Bislang liegen Studien zur Teilnahmebereitschaft an Vorsorgeuntersuchungen insbesondere zur Krebsfrüherkennung der gesetzlichen Krankenversicherung vor (Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, 2012). Wichtige Einflussfaktoren für die Inanspruchnahme dieser Leistungen sind das Geschlecht, das Lebensalter, der allgemeine Gesundheitszustand und sozioökonomische Faktoren. Lebensstilfaktoren, wie das Rauchverhalten, können die Teilnahme an Vorsorgeangeboten ebenfalls beeinflussen: So haben Untersuchungen gezeigt, dass Personen, die nicht rauchen oder früher geraucht haben, häufiger an Krebsvorsorgeuntersuchungen teilnehmen als aktiv Rauchende. Auch die Entfernung zum Untersuchungsort kann die Teilnahmebereitschaft beeinflussen.

Das Teilnahmeverhalten an Angeboten der nachgehenden Vorsorge wurde bereits in dem Kollektiv ehemals uranexponierter Arbeiter untersucht, die durch die Zentrale Betreuungsstelle Wismut (ZeBWis) betreut wurden (Koppisch et al. 2003). Die Teilnahmebereitschaft an den Angeboten der ZeBWis nahm mit wachsendem Abstand

nach dem Ausscheiden aus der SDAG Wismut ab. Des Weiteren waren die am wenigsten strahlenexponierten Personen am ehesten und die am höchsten strahlenexponierten Personen am wenigsten bereit teilzunehmen. Bei Asbest Exponierten wurde das Teilnahmeverhalten einer kleinen Gruppe von Kraftwerksarbeitern bei der Inanspruchnahme eines HRCT-basierten Lungenkrebscreenings analysiert (Knoll et al. 2011). Auch hier nahm mit zunehmender Dauer nach Aufgabe der belastenden Tätigkeit die Teilnahmebereitschaft ab. Höheres Alter, das Vorliegen von Krankheiten und eine längere Anfahrt zum Untersuchungsort wirkten sich ebenfalls ungünstig auf die Teilnahme aus.

IPA untersucht Asbestkollektiv der GVS

Nach Zustimmung durch die zuständige Datenschutzbeauftragte stellte die GVS dem IPA anonymisierte Daten von Versicherten, die zwischen 1994 und 1996 erstmals an einer nachgehenden Vorsorgeuntersuchung teilgenommen hatten, zur Verfügung. Zusätzlich erhielt das IPA die anonymisierten Daten aus allen Vorsorgeuntersuchungen dieser Personen, die bis zum 17.12.2012 bei der GVS dokumentiert wurden.

Der Originaldatensatz umfasste 148.204 Untersuchungen von 34.338 versicherten Personen mit 62 Variablen. Davon wurden 15 Variablen als potenzielle Prädiktoren des Teilnahmeverhaltens abgeleitet. Nach Plausibilitätskontrollen umfasste der Auswertedatensatz 21.491 Personen mit 91.477 Untersuchungen (Abbildung 1). Darunter waren 1.208 Frauen mit 4.939 Vorsorgen.

Als Einflussfaktoren wurden untersucht

- soziodemographische Faktoren (Geschlecht, Alter)
- die Asbestexposition (Beginn, Ende) im Vergleich zum Untersuchungszeitpunkt
- subjektspezifische Faktoren wie Gesundheitszustand und Lebensstil, soweit sie sich aus dem erhobenen Daten erkennen lassen
- und die Entfernung zum Untersuchungsort.

Verglichen wurde die Verteilung potenzieller Prädiktoren des Teilnahmeverhaltens von 12.874 (59,9%) „regelmäßigen“ mit 8.617 (40,1%) „unregelmäßigen“ Teilnehmern“. Als regelmäßig Teilnehmende wurden die Personen definiert, die in drei Zeitperioden (1994-96, 1997-99, 2000-02) jeweils mindestens einmal pro Zeitraum eine nachgehende Vorsorge in Anspruch nahmen. Die anderen Versicherten wurden als „unregelmäßig Teilnehmende“ eingestuft.

Einfluss des Rauchstatus auf das Teilnahmeverhalten

Der Anteil von Frauen war in beiden Gruppen etwa gleich (5,5% vs. 5,7%). Deutliche Unterschiede zeigten sich bezüglich des Rauchverhaltens: Regelmäßig Teilnehmende rauchten seltener (60% vs. 65% bei der Erstuntersuchung, 19% vs. 48% bei der letzten Untersuchung). Im GVS-Kollektiv zeigte sich kein Einfluss der Entfernung zum Vorsorgeort auf das Teilnahmeverhalten. In beiden Gruppen betrug die Wegstrecke zum Vorsorgeort durchschnittlich 13 Kilometer.

Diejenigen, die regelmäßig teilgenommen haben, taten dies früher und länger. Das mediane Alter bei der Erstuntersuchung betrug 53 vs. 56 Jahre und bei der Letztuntersuchung 66 vs. 61 Jahre. Viele chronische Erkrankungen wie Lungenkrebs entwickeln sich erst im höheren Lebensalter. Daher ist es wichtig, dass nachgehende Vorsorge auch noch über das Rentenalter hinaus regelmäßig wahrgenommen wird. Mit zunehmendem Alter nimmt jedoch in beiden Gruppen die Teilnahmebereitschaft generell ab. Dieser Trend verstärkt sich noch, wenn das Rentenalter erreicht wurde. Möglicherweise spielt eine Rolle, dass für die nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge, die während eines Beschäftigungsverhältnisses stattfindet, der Arbeitnehmer von der Arbeit ohne Lohnausfall freigestellt wird.



Abb. 1: Übersicht zur Datensatzaufbereitung

Wichtig ist die Frage, ob die Vorsorge insbesondere von langjährig hoch Exponierten in Anspruch genommen wird. So zeigte sich unter ehemals uranexponierten Arbeitern, dass die am wenigsten exponierten Personen am ehesten und die am höchsten exponierten Personen am wenigsten gewillt waren, an nachgehenden Vorsorgen teilzunehmen (Koppisch et al. 2003). Diese Tendenz lässt sich in dem GVS-Kollektiv zwar erkennen, weil die unregelmäßigen Teilnehmer im Median ein Jahr länger asbeststaubbelastet waren als die regelmäßigen Teilnehmer, jedoch ist dieser formal statistisch signifikante Unterschied im Vergleich zu der geringen Differenz von 20 bzw. 19 Expositionsjahren nicht als praktisch relevant zu bewerten. Auch in dem Kollektiv ehemals asbeststaubexponierter Kraftwerksarbeiter fand sich kein Einfluss der Expositionsdauer auf die Teilnahmebereitschaft zu einem Lungenkrebscreening (Knoll et al. 2011).

Gesundheitszustand hat kaum Einfluss auf Teilnahmeverhalten

Schwierig ist die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf das Teilnahmeverhalten. Der Body Mass Index war in beiden Gruppen zu allen Untersuchungen etwa gleich (im Median 27,7 kg/m²). Auch bei der Lungenfunktion finden sich keine deutlichen Hinweise auf Gruppenunterschiede. Die Blutdruck- sowie die Lungenfunktionsmessung sind störanfällig, weil sie unter anderem stark

von der Mitarbeit des zu Untersuchenden beeinflusst werden. Die Bewertung der Röntgenbilder ist auch von der Aufnahmetechnik und der Beurteilung des Untersuchers abhängig.

Die Auswertung der vorliegenden Daten gibt Hinweise darauf, dass der Ausgangsgesundheitszustand bei regelmäßiger Teilnahme etwas besser ist. So ist der Anteil der Hypertoniker mit 63 Prozent vs. 68 Prozent etwas niedriger, vermutlich durch den geringeren Anteil an Personen, die rauchen. Schwieriger ist abzuklären, wie sich im Zeitverlauf der Gesundheitszustand und das Teilnahmeverhalten ändern. Pathologische Befunde, die im Rahmen der Untersuchungen ermittelt wurden, könnten das weitere Teilnahmeverhalten beeinflussen. Allerdings wurden aus der GVS heraus erstellte Berufskrankheiten-Verdachtsanzeigen nicht als Confounder berücksichtigt. „Regelmäßig Teilnehmende“ haben eine größere Chance, dass solche Befunde erkannt werden. Auch ist denkbar, dass Menschen mit schlechterem Gesundheitsstatus eher an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Umgekehrt kann ein besserer Gesundheitszustand, wie ihn die „regelmäßigen Teilnehmer“ bei der ersten Vorsorge aufweisen, auch Ausdruck eines ausgeprägten Gesundheitsbewusstseins sein, was sich auch positiv auf die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen auswirken könnte.



Abb. 2: Asbestblock

Ein weiterer potenzieller Einflussfaktor ist der sozialökonomische Status. Im GVS-Kollektiv konnte der dreistellige Tätigkeitscode der Klassifikation der Berufe nicht in eine valide SES-Skala konvertiert werden. Daher wurden die Tätigkeiten in die Kategorien „blue-collar worker“, wie zum Beispiel Industriearbeiter, und „white-collar worker“, wie zum Beispiel Büroangestellte, eingeteilt. Der Anteil „blue-collar worker“ war in beiden Gruppen etwa gleich hoch (94,9% bzw. 94,1%), so dass hier kein direkter Effekt des sozialökonomischen Status zu erkennen ist.

Einzigartiger Datenbestand mit Limitationen

Die Stärke dieser Studie ist der umfangreiche GVS-Datensatz, in dem über einen langen Zeitraum Daten von 21.491 ehemals asbeststaubexponierten Personen aus ganz Deutschland statistisch analysiert werden konnten. Weltweit sind keine vergleichbaren Daten bekannt. Da die Daten nicht zum Zwecke dieser retrospektiven Studie, sondern zur Organisation der arbeitsmedizinischen Vorsorge der GVS erhoben wurden, liegen manche Variablen wie zum Beispiel die Angaben zur Tätigkeit nicht in optimaler Form für weiterführende Auswertungen vor.

Auch kann das Ergebnis dieser Studie vom Datenzuschnitt beeinflusst sein, da durch ihn ungefähr zwei Fünftel der Personen und Untersuchungen ausgeschlossen wurden.

Nicht auszuschließen ist, dass die Unterschiede zwischen den Gruppen nur zufälliger Natur sind. Die Beteiligungsgruppe der „regelmäßig Teilnehmenden“ ist definiert als Personen, die in den ersten drei Dreijahresintervallen pro Intervall mindestens einmal an einer von der GVS angebotenen nachgehenden Vorsorge teilgenommen haben. Das empfohlene Teilnahmeintervall liegt folglich normalerweise bei drei Jahren, es kann aber auch kürzer ausfallen. Das individuell empfohlene Teilnahmeintervall ist nicht bekannt. Deswegen ist es durchaus denkbar, dass Personen, die eigentlich jedes Jahr untersucht werden sollten, aber nicht an allen angebotenen Vorsorgen teilnahmen und trotzdem den „regelmäßig Teilnehmenden“ zugeordnet wurden. Da keine Informationen über den Ausscheidgrund aus den von der GVS angebotenen Vorsorgen vorlagen, konnte dies auch nicht für die Definition verwendet werden. Daher kann es vorkommen, dass Personen, die eigentlich zu allen nachgehenden Vorsorgen gekommen wären, aber durch Tod, Umzug ins Ausland etc. dazu nicht mehr in der Lage sind, trotzdem den „unregelmäßig Teilnehmenden“ zugeordnet wurden. Mit ergänzenden Informationen zu dem Ausscheidgrund, einer eventuellen Weiterbetreuung durch nicht-GVS-beauftragte Ärzte und dem individuell empfohlenen Vorsorgeintervall könnte eine adäquatere Bildung der Beteiligungsgruppen erfolgen.

Empfehlungen für die Praxis

Basierend auf den Analyseergebnissen wurden Empfehlungen zur Optimierung der nachgehenden Vorsorge durch die GVS abgeleitet:

- Für eine optimierte Auswertung und Beurteilung der Daten sollte geprüft werden, ob Angaben zum sozioökonomischen Status eingehender erhoben werden können.

- Es zeigte sich ein Abfall der Teilnahmequote mit Eintritt in das Rentenalter. Dieser Befund erscheint wichtig, da asbestbedingte Erkrankungen auch mit längerer Latenzzeit auftreten können. Die Partizipation von älteren versicherten Personen sollte daher besonders gefördert werden.
- Wie auch in anderen Studien ermittelt wurde, rauchen die regelmäßig Teilnehmenden seltener. Es sollte bei jeder Vorsorge die Empfehlung ausgesprochen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Auch der Hinweis auf eine gesündere Lebensführung sollte erfolgen.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning

Dr. Olaf Hagemeyer, Franziska Barbara Löffel, Dr. Dirk Taeger

IPA

Alexandra Centmayer, Edmund Mannes

GVS-Gesundheitsvorsorge

Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse

Beitrag als PDF



Literatur

1. Knoll L, Felten MK, Ackermann D, Kraus T. Non-response bias in a surveillance program for asbestos-related lung cancer. *J Occup Health* 2011; 53 : 16–22
2. Koppisch D, Hagemeyer O, Otten HM. Wer nimmt teil an nachgehenden Untersuchungen? In Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (Hrsg.). Dokumentationsband über die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 2003; Bd. 43. Rindt, Fulda, 693–695
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Teilnahme an gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen und an Beratungen zur Prävention des Darmkrebs im Jahr 2011 (2012). (Zugriff vom 04.12.2014). http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Beteiligungsdaten_2011_Deutschland_erw.pdf

Molekulare Marker für die Krebsfrüherkennung

Zwischenstand der MoMar-Studie

Georg Johnen, Daniel Weber und die MoMar-Studiengruppe

Die Asbestexpositionen der Vergangenheit führen weiterhin zu hohen Zahlen an jährlichen Neuerkrankungen von Lungenkrebs und Mesotheliomen. Die Unfallversicherungsträger bieten eine nachgehende Vorsorge für ehemals asbestexponierte versicherte Personen an, unter anderem um diese Krebserkrankungen frühzeitig zu entdecken und damit besser behandeln zu können. Eine Weiterentwicklung und Optimierung von Früherkennungsmaßnahmen wird zukünftig durch den Einsatz von Biomarker erwartet. Die Studie MoMar (Molekulare Marker) trägt dazu bei, geeignete Biomarker zu finden und zu überprüfen, ob sie tauglich für den Einsatz in der Praxis sind.

Obwohl der Gipfel des Asbestverbrauchs in Deutschland schon 1979 überschritten wurde und 1993 der Einsatz von Asbest komplett verboten wurde, ist die jährliche Anzahl der Neuerkrankungen an asbestassoziiertem Lungenkrebs und Mesotheliomen weiter auf einem hohen Niveau bzw. steigt sogar an. Dies liegt im Wesentlichen an der langen Latenzzeit von 20 bis 50 Jahren, die für beide Krebsarten typisch ist. So wurden in 2014 beispielsweise bei 1.040 Versicherten ein Mesotheliom als Berufskrankheiten (BK 4105) anerkannt – dies ist der bisherige traurige Rekord.

Auch heute noch kann es zu unwissentlichen Asbestexpositionen kommen, da nicht immer klar ist, wo Asbest in der Vergangenheit verwendet wurde. Eine Studie des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales ergab, dass Asbest in mehr Bauprodukten (Fliesenkleber, Putze, Spachtelmassen usw.) vorkommt, als bisher angenommen. Dadurch könnten durch Abriss-, Renovierungs- und Reparaturarbeiten auch weiterhin Asbestexpositionen stattfinden.

Bei der Gesundheitsvorsorge der gesetzlichen Unfallversicherungsträger (GVS, vormals ZAs) sind derzeit rund 560.000 Versicherte gemeldet, die beruflichen Umgang mit asbestfaserhaltigem Staub

hatten oder haben. Davon sind fast 80.000 Personen für Nachuntersuchungen und mehr als 240.000 Personen für die nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge vorgemerkt. Um diese Vorsorgeangebote in Hinblick auf die Früherkennung von Lungenkrebs zu verbessern, haben die Unfallversicherungsträger beschlossen, einer Gruppe von Versicherten mit einem besonders erhöhtem Lungenkrebsrisiko jährliche Untersuchungen mit niedrigdosierter, hochauflösender Computertomographie (LD-HRCT) anzubieten (s. IPA-Journal 01/2014). Nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist der Einsatz der LD-HRCT-Untersuchung aber nur für die Früherkennung von Lungentumoren bei Versicherten sinnvoll, die einer Hochrisikogruppe für die Entstehung eines Lungentumors angehören (Asbestexposition, starke Raucher, älter als 55 Jahre). Für die Früherkennung von Mesotheliomen und alle anderen asbestexponierten Versicherten, die nicht dieser Hochrisikogruppe angehören, werden daher dringend ergänzende diagnostische Verfahren benötigt.

Alternative und Ergänzung zu herkömmlichen Verfahren

Hier setzen die Nachweisverfahren (Assays) für molekulare Marker, die man auch als Biomarker bezeichnet, an. Biomarker sind kör-

pereigene Substanzen, die bei erkrankten Patienten in veränderten Mengen vorkommen und sich in leicht zugänglichen Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Speichel nachweisen lassen. Die Gewinnung solcher Proben ist nur mit einer sehr geringen Belastung für die Person verbunden und während eines regulären Arztbesuchs möglich. Es können meist preiswerte Assays entwickelt werden, die teure Großgeräte überflüssig machen und teilweise sogar einen Einsatz vor Ort erlauben. Weiterhin können Biomarker leicht zu sogenannten Marker-Panels kombiniert werden und dadurch ihre Empfindlichkeit steigern. Marker-Panels oder Einzelmarker können gerade für die Früherkennung von Lungentumoren und Mesotheliomen auch mit radiologischen Verfahren, wie der LD-HRCT-Untersuchung kombiniert werden, um insgesamt die Sensitivität und Spezifität der Früherkennungsmaßnahme und damit den Nutzen für die versicherten Personen weiter zu verbessern.

Die Früherkennung von Krebserkrankungen kann generell zu erfolgreicherer Therapien führen, da sich frühe Krankheitsstadien besser behandeln lassen. Auch wenn die Therapiemöglichkeiten für Mesotheliome und Lungentumoren derzeit noch eingeschränkt sind, geben die aktuell laufenden klinischen Studien, insbeson-



Abb. 1: Zurzeit befinden sich 50.000 Plasma- und Blutproben, die im Rahmen von MoMar gewonnen wurden, aufgeteilt in 180.000 Teilproben in der IPA-Biobank.

dere im Bereich Immuntherapie, Hoffnung, dass in Zukunft auch für diese Krebsarten – insbesondere für Mesotheliome – bessere Therapien zur Verfügung stehen werden. Wenn dann gleichzeitig validierte Biomarker verfügbar wären, könnten die neuen Therapien direkt davon profitieren. Aber auch jetzt schon besteht die Hoffnung, bestehende Standard-Therapien durch die Früherkennung mit Biomarkern zu optimieren.

Warum werden Biomarker bisher kaum in der Praxis für die Früherkennung von Tumoren eingesetzt? In der Fachliteratur wurden bis heute zwar zahlreiche mögliche Biomarker beschrieben, aber nur selten wurden sie in Folgestudien bestätigt. Beim geplanten Einsatz in der Früherkennung kommt das Problem hinzu, dass die bisherigen Studien wenige oder keine Mesotheliome und Lungentumoren in Frühstufen beinhalteten. Diese sind aber notwendig, um die Biomarker Kandidaten auf ihre Eignung zur Früherkennung zu überprüfen. Denn nur ein Test der Biomarker bei frühen Stufen der Tumorentwicklung erlaubt eine Einschätzung, ob diese auch für die Vorsorge geeignet sind.

MoMar – ein einmaliges Forschungsprojekt

Was ist das Besondere an MoMar? MoMar ist ein Forschungsprojekt, in dem nicht nur neue molekulare Marker identifiziert, sondern vor allem auch für die Früherkennung überprüft („validiert“) werden. Dies ist nur mit einer aufwändigen Kohortenstudie möglich, bei der zahlreiche Teilnehmende mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko über mehrere Jahre hinweg regelmäßig untersucht werden – also im zeitlichen Längsschnitt. Bei der überwiegenden Zahl der untersuchten Personen wird kein Mesotheliom oder Lungenkrebs auftreten. Falls aber bei einem der Teilnehmenden später ein Krebs auftreten sollte, so würden dank der regelmäßigen Blutabnahme auch Proben vorliegen, die Monate und/oder Jahre vor der Diagnose gewonnen wurden. Am Ende der Studie wird ermittelt, in welchen Proben vor der Krebsdiagnose die Marker bereits verändert waren. Da alle Proben in einer Biobank konserviert werden, können neben den aktuellen auch zukünftige Marker validiert werden, ohne jedes Mal eine neue, aufwändige Studie durchzuführen. Kohortenstudien wie MoMar sind – vor allem im arbeitsmedizinischen Bereich – recht selten, da sie sehr aufwändig sind und zwischen Studienbeginn und Ergebnissen oft viele Jahre liegen. Ist eine Kohorte aber erst einmal etabliert, kann sie auch in der Zukunft von großem Nutzen für die Forschung, aber auch für die Praxis und somit letztendlich für die von der Erkrankung betroffenen Personen sein.

Erfolg nur durch Zusammenspiel

Der bisherige Erfolg von MoMar wäre nicht möglich ohne die Zusammenarbeit vieler Stellen – Sachbearbeitung und Verantwortliche der Unfallversicherungsträger, Versicherte, Ärztinnen und Ärzte, Feldteam, Treuhänderin sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler: Die Einladung der Versicherten zu einer freiwilligen MoMar-Untersuchung erfolgt durch die sechs beteiligten Unfallversicherungsträger (siehe Infokasten) im Rahmen der Nachuntersuchungen bei einer anerkannten BK 4103 (Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankung der



Abb. 2: MoMar ist ein Forschungsprojekt, in dem nicht nur neue molekulare Marker identifiziert, sondern vor allem auch für die Früherkennung überprüft („validiert“) werden.

Pleura). Die Untersuchungen finden bzw. fanden in 26 Arztpraxen und Kliniken statt, die sich über das Bundesgebiet verteilen (siehe Infokasten). Die Praxen werden durch das Feldteam des IPA kontinuierlich betreut und dabei beispielsweise auch mit speziellem Material für die Probenabnahme versorgt. Um den Datenschutz zu gewährleisten, werden alle Daten der freiwillig teilnehmenden versicherten Personen durch einen Treuhänder verschlüsselt, so dass keine Rückschlüsse auf einzelne Personen möglich sind. Über diesen Treuhänder sind die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPA mit den Sachbearbeiterinnen und Sachbearbeiter der Unfallversicherungsträger in Kontakt, um zum Beispiel aufgetretene Krebserkrankungen zu erfassen oder bei Verstorbenen die Todesursache zu ermitteln. Bei der späteren Auswertung sind diese Daten unerlässlich, um die Biomarker gründlich zu bewerten.

Zwischenziele erreicht

Als im Dezember 2008 mit der Rekrutierung für die Studie begonnen wurde, war noch ungewiss, ob die angestrebte Anzahl von 2.000 Teilnehmenden auch tatsächlich erreicht werden kann. Inzwischen haben sogar über 2.700 versicherte Personen mit einer anerkannten BK 4103 mindestens einmal an einer MoMar-Untersuchung teilgenommen. Die Teilnehmerate lag bei hervorragenden 86 Prozent. Wichtig ist dabei auch die regelmäßige, jährliche Teilnahme. Die meisten der Probanden wurden inzwischen wiederholt untersucht, einige sogar bis zu acht Mal.

Warum ist eine jährliche Teilnahme so wichtig? Bösartige Tumoren können in den letzten Monaten, bevor sie Symptome verursachen und klinisch auffällig werden, sehr schnell wachsen. Davor sind sie oft zu klein, um sie verlässlich nachweisen zu können. Das kritische Zeitfenster für den Nachweis liegt für viele Biomarker bei etwa

einem Jahr. D.h., wenn auch nur eine Untersuchung ausgelassen wird und ein möglicher Tumor beispielsweise zwei Jahre nach der letzten Blutabnahme auftritt, könnte dieser mit Markern gegebenenfalls nicht entdeckt werden.

Die Gesamtzahl der bisherigen Untersuchungen liegt bei nahezu 10.000 und die dabei gewonnenen 50.000 Plasma- und Blutproben wurden in rund 180.000 Teilproben aufgeteilt, die derzeit in der IPA-Biobank tiefgefroren gelagert werden. Bis Ende Mai 2016 sind in der Kohorte 22 Mesotheliome und 36 Lungentumoren aufgetreten. Ende 2017 soll die Probengewinnung abgeschlossen werden. Bis dahin sollten die erwarteten Fallzahlen von 30 Mesotheliomen und 50 Lungentumoren vorliegen.

Parallel zur Probengewinnung für die Biobank wurden verschiedene neue Biomarker-Assays am IPA entwickelt. Sie befinden sich momentan in unterschiedlichen Stadien der Erprobung. Verschiedene Marker wurden beispielsweise mit Tumor- und Kontrollproben aus Australien, Mexiko, und Griechenland verifiziert. Kombinationen der neuen Assays mit dem etablierten Marker Mesothelin erwiesen sich dabei als vielversprechend. Anfang 2018 sollen die Bestimmungen der neuen Marker in den Proben der MoMar-Kohorte abgeschlossen werden. Die anschließenden Auswertungen, die voraussichtlich ein bis zwei Jahre in Anspruch nehmen, werden die Validierung der Marker für die Früherkennung abschließen.

Ganz unabhängig von der Entwicklung und Validierung von neuen Biomarkern im Rahmen von MoMar stellt die in dem Projekt etablierte Biobank eine wichtige Ressource für die arbeitsmedizinische Forschung dar. Mit den Proben können auch in Zukunft weitere neue Biomarker für die Früherkennung von Mesotheliomen und

Lungentumoren überprüft werden, so dass die nachgehende Vorsorge vom technischen Fortschritt profitieren kann.

Danksagung

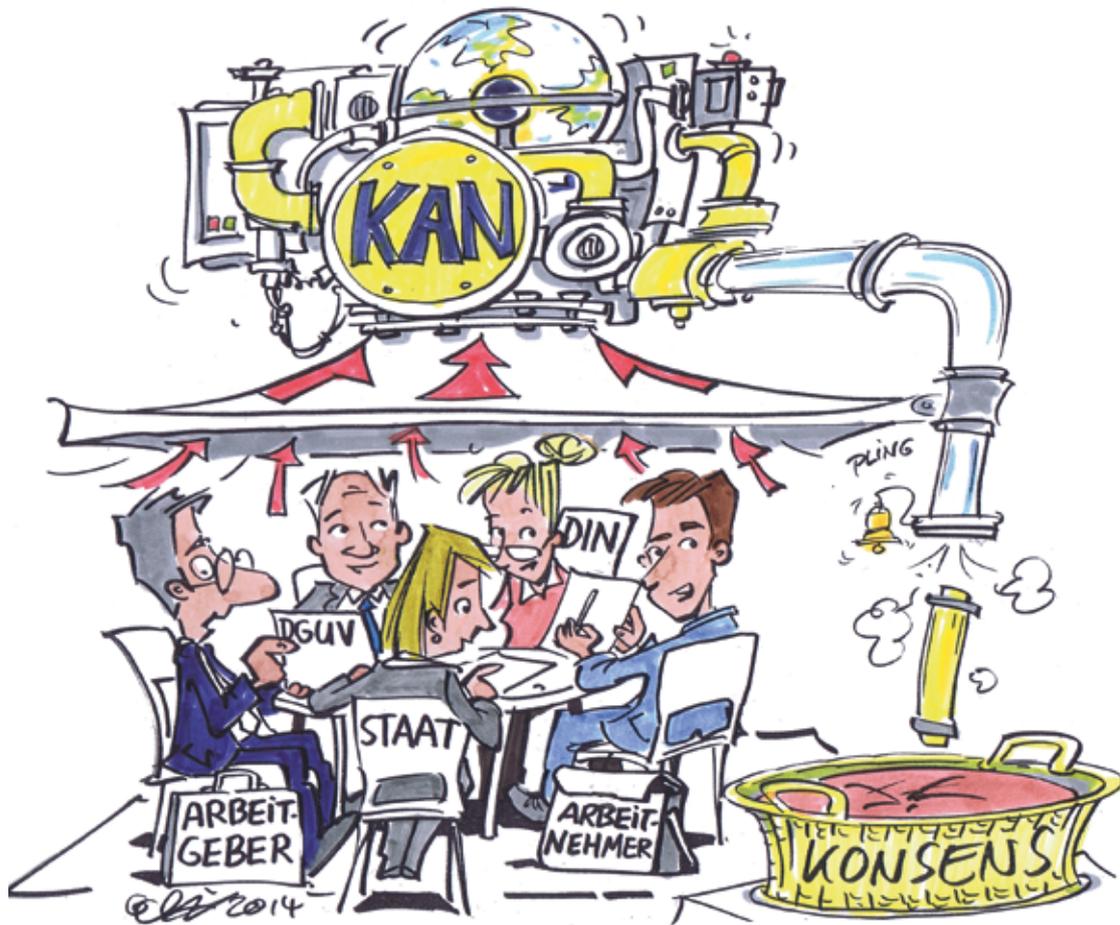
An dieser Stelle sei allen Beteiligten an der MoMar-Studie für ihren großartigen Einsatz gedankt, allen voran natürlich den mehr als 2.700 freiwillig teilnehmenden versicherten Personen, aber auch den Beschäftigten und Verantwortlichen der Unfallversicherungsträger, den Ärztinnen und Ärzten sowie dem MoMar-Team.

Die Autoren
Dr. Georg Johnen, Dr. Daniel Weber
 IPA

[Beitrag als PDF](#)



Abb. 3: Das MoMar-Projekt ist ein Zusammenspiel von Wissenschaft, Medizin und Unfallversicherungsträgern.



Kommission Arbeitsschutz und Normung

Interview mit Dr. Dirk Watermann, Angela Janowitz und Werner Sterk

Dr. Dirk Watermann leitet seit 2014 die Geschäftsstelle der Kommission Arbeitsschutz und Normung (KAN). Zusammen mit Werner Sterk, Leiter des Fachbereichs Sicherheitstechnik und Angela Janowitz, Leiterin des Fachbereichs Gesundheitsschutz und Ergonomie stellt er sich den Fragen des IPA-Journals.

Normung und Arbeitsmedizin – wie passt das zusammen?

Dr. Watermann: Jeder ist von der Normung betroffen. Normung erscheint vielfach zunächst weit weg vom Alltag und vielleicht auch von der Arbeitsmedizin. Tatsächlich beeinflusst sie aber einen großen Teil des Lebens im privaten Bereich und natürlich auch am Arbeitsplatz. Ohne Normen würde das Papier nicht in den Drucker, der Stecker nicht in die Steckdose, die Kanüle nicht auf die Spritze passen, der Laborabzug nicht sicher funktionieren und, und, und.... Viele Bereiche des Arbeitslebens und damit auch des Arbeitsschutzes werden von Normen positiv beeinflusst. Das macht vor der Arbeitsmedizin keinen Halt und führt auch dazu, dass sich die Arbeitsmedizin als Präventivmedizin auch mit Normen beschäftigen muss.

Welche Aufgaben hat die Kommission Arbeitsschutz und Normung genau?

Dr. Watermann: Zunächst ganz wichtig: die KAN selbst ist kein Normungsgremium. Wesentliche Aufgabe der KAN ist die Sicherstellung des Einflusses der Sozialpartner in der Normung. Dabei hat die KAN eine ganze Reihe von verschiedenen Aufgaben, wie die Meinungsbildung und -bündelung von Fragen der arbeitsschutzbezogenen Normung. Weiterhin achtet sie darauf, dass der nationale Gestaltungsfreiraum bei der Regelung des betrieblichen Arbeitsschutzes erhalten bleibt. Sie bewertet Normen nach den in den EU-Richtlinien vorgegebenen Schutzziele und den deutschen Arbeitsschutzanforderungen und bereitet Stellungnahmen zu Normungsvorhaben, Norm-Entwürfen und Normen vor. Last but not least ist sie aber auch an der Konzeption und Begleitung von

Studien zur Analyse von Normungsfeldern beteiligt.

Wo spielt sich die Normung heute ab und wer spielt mit?

Werner Sterk: Neue Normen werden heute nur noch im Ausnahmefall rein national erarbeitet. Der europäische Binnenmarkt und die weltweite Verflechtung der Industrie und ihrer Absatzmärkte haben dazu geführt, dass ein Großteil der Normung heute auf europäischer Ebene oder gleich auf internationaler Ebene stattfindet. Eine Besonderheit der Europäischen Normung ist, dass die nationalen Normungsinstitute ihre Normen zurückziehen müssen, wenn diese Europäischen Normen widersprechen. Im Gegenzug müssen sie Europäische Normen in das nationale Normenwerk übernehmen. So muss eine Europäische Norm als

DIN EN übernommen werden, selbst wenn sich Deutschland dagegen ausgesprochen hat, aber überstimmt wurde. In der Praxis erhalten so immer mehr internationale Normen auch in Europa eine immer stärkere Verbreitung. Prominente Beispiele sind die Normenreihen DIN EN ISO 9001 zu Qualitäts- und DIN EN ISO 14001 zu Umweltmanagementsystemen. Intensive Diskussionen gibt es derzeit auf internationaler Ebene zum Normentwurf ISO 45001, der Anforderungen an Arbeitsschutzmanagementsysteme festlegen soll. Angesichts der globalen Ausrichtung der Normung und der weiteren Ausdehnung von Normungsthemen, die für den Arbeitsschutz wichtig sind, wird der internationalen Zusammenarbeit zwischen den Arbeitsschutzakteuren eine immer entscheidendere Rolle zukommen, um erfolgreich gemeinsame Interessen durchzusetzen.

„Jeder ist von Normung betroffen. Sie beeinflusst einen großen Teil des Lebens im privaten Bereich und natürlich auch am Arbeitsplatz.“
Dr. Watermann

Frau Janowitz, also spielen Normen auch für den betrieblichen Arbeitsschutz eine zunehmende Rolle?
Angela Janowitz: National und international steigt das Interesse, neue Felder für die Normung zu erschließen. Viele Länder haben keine eigenen betrieblichen Arbeitsschutz-Regelungen oder nicht in der Ausprägung wie wir in Deutschland. Sie sind froh über Normen als Orientierung, wie guter Arbeitsschutz aussehen kann. Allerdings fällt der betriebliche Arbeitsschutz unter die sozialen Belange nach Art. 153 der Europäischen Verträge. Deren Regelung ist den nationalen Mitgliedsstaaten vorbehalten. Im Gegensatz zum Produktbereich ist im Arbeitsschutz der Normung keine Rolle zugewiesen. Der deutsche Arbeitsschutz sieht Normen daher nur in Ausnahmen als sinnvoll an.

Welche Bedeutung hat die Normung für den Bereich der Gesundheitsversorgung?

Angela Janowitz: Normen unterstützen zum einen in vielen Bereichen die Sicherheit von Produkten im Gesundheitsbereich – vom ergonomisch gestalteten Krankenbett über sichere Laborabzüge bis hin zu sicheren Röntgengeräten. Auf der anderen Seite werden derzeit auch Normen entwickelt, die in Dienstleistungen im Gesundheitsbereich eingreifen. Die Europäische Kommission will mit Normen Dienstleistungen in diesem Bereich verbessern und vergleichbar machen. Aktuelle Beispiele sind Standards im Bereich von eHealth und der europaweiten Qualitätssicherung in der Brustkrebsvorsorge. Das soll die Sicherheit der Patienten erhöhen und den europäischen Binnenmarkt für Dienstleistungen vorantreiben.

Und wie sieht es mit der Normung im Bereich Arbeitsmedizin und arbeitsmedizinischer Forschung aus?

Angela Janowitz: Normung spielt von jeher für die Arbeitsmedizin da eine Rolle, wo



Angela Janowitz, Werner Sterk und Dr. Dirk Watermann von der Geschäftsstelle der Kommission Arbeitsschutz und Normung (KAN) im Interview (von links nach rechts).

Expositionen, zum Beispiel durch Stäube standardisiert gemessen werden sollen. Allerdings steuern wir in der KAN aktuell dagegen, dass Normung verfrüht in Feldern Fakten schafft, in denen die Gefährdungen noch unzureichend erforscht sind. So tappen wir im Halbdunkel, was die negative Wirkung von Beleuchtungssystemen mit modulierbaren Blaulichtanteilen auf den circadianen Rhythmus der Menschen angeht. Die Normung prescht, getrieben von der Industrie, dennoch vor. Sie beschreibt beispielsweise den Einsatz dieser Systeme am Arbeitsplatz, inklusive Schichtarbeit. Auch bei Stoffen im nanoskaligen Bereich legt die Normung europäisch und international bereits Arbeitsschutzstandards fest, während parallel die Forschung noch auf Hochtouren läuft. Neu ist auch, dass Normen immer stärker in Prozesse und Strukturen eingreift, so auch in die der Gesundheitsdienstleistungen

Kommission Arbeitsschutz und Normung (KAN)

In der KAN sind alle wesentlichen Kreise des deutschen Arbeitsschutzes vertreten. Das sind: Arbeitgeber, Gewerkschaften, Bund (Bundesministerium für Arbeit und Soziales), die obersten Arbeitsschutzbehörden der Länder, Deutsches Institut für Normung e. V. (DIN), sowie der Verein zur Förderung der Arbeitssicherheit in Europa e.V. (VFA), in dem die Berufsgenossenschaften und Unfallkassen Mitglied sind. Ständiger Gast ist die Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG).

Der Vorsitz der KAN wechselt in zweijährigem Turnus zwischen den Vertretern der Arbeitgeber, der Gewerkschaften und des Staates. Die Arbeit der KAN wird von ihrer Geschäftsstelle unterstützt. Sie ist für das operative Geschäft zuständig und ist hierzu in zwei Fachbereiche aufgeteilt: „Sicherheitstechnik“ und „Gesundheitsschutz und Ergonomie“. Die Einbindung von zwei Sozialpartnerbüros in der Geschäftsstelle der KAN ermöglicht schon frühzeitig eine sozialpolitisch abgestimmte Vorgehensweise.

gen und damit auch in den Bereich der medizinischen Prävention. In den Focus rückt zum Beispiel das Management und die Verwaltung im Gesundheitswesen, das heißt die gesamte Versorgungskette, Finanzen, Patientenaufnahme, Anlieferung, Personalmanagement etc. Aber auch ärztliche Leistungen sind vereinzelt bereits im Portfolio der Normung zu finden. Damit ist die Arbeitsmedizin natürlich auch indirekt betroffen.

Wie stehen die gesetzliche Unfallversicherung und die KAN zu diesen Entwicklungen?

Angela Janowitz: Beide befürchten eine Kollision bewährter Sozialsysteme mit der Normung. Gesundheits- und Sozialdienstleistungen spielen bei der Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz sowie der Erfüllung des gesetzlichen Auftrags der Unfallversicherung eine große Rolle. Dabei kann es sich um vorsorgende, präventive Leistungen handeln oder um Leistungen der Heilbehandlung und der Pflege sowie der beruflichen und sozialen Rehabilitation nach einem Arbeitsunfall. Konkretes Beispiel für einen besonders sensiblen Be-

„Neue Normen werden heute nur noch im Ausnahmefall rein national erarbeitet.“

Werner Steik

reich: die arbeitsmedizinische Vorsorge. Bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge darf es keinen Untersuchungsautomatismus, vorgegeben durch eine Norm, geben. Auch andere sensible Bereiche, wie zum Beispiel Anforderungen an den Impfstatus von Mitarbeitern in medizinischen Laboratorien gehören definitiv nicht in Normen. Deren Regelung obliegt den nationalen Mitgliedsstaaten – in Deutschland durch ein differenziertes System bestehend aus Gesetzen, Leitlinien, Regelungen.

Lassen sich wissenschaftliche Leitlinien, DGUV-Grundsätze und Normen vergleichen?

Angela Janowitz: Bedingt! Die Anwendung aller drei Dokumente ist grundsätzlich freiwillig. Doch sie unterscheiden sich unter anderem in dem ursprünglichen Ziel der Dokumentenart und in der Erarbeitungsweise.

Leitlinien sind wissenschaftlich fundierte, praxisorientierte Handlungsempfehlungen, erarbeitet von ausgewogenen Gruppen. Anwender und Patienten sind zu beteiligen, mögliche Interessenskonflikte sind offen-



zulegen. DGUV-Grundsätze stellen Empfehlungen dar, wie Pflichten im Arbeits- und Gesundheitsschutz erfüllt werden können. Sie werden von den Präventionsfachgremien der DGUV unter Beteiligung der UV-Träger, der Sozialpartner, des Bundes, der Länder, der Hersteller, Betreiber und weiterer Kreise erarbeitet und enthalten den anerkannten Stand der Technik.

Die Normung ist privatwirtschaftlich organisiert. Ein Ziel der Normung ist die Harmonisierung des Binnenmarkts und die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Wirtschaft. An der Normung kann sich jeder beteiligen. Im Einzelfall können bei der Erarbeitung von Normen einzelne Interessengruppen dominieren. „Wer die Norm macht, hat den Markt“, sagt die deutsche Normungsstrategie.

Welche Einflussmöglichkeiten haben die Akteure im Arbeitsschutz auf die Normgebung?

Dr. Watermann: Während der Erarbeitungsphase einer Norm gibt es verschiedene Möglichkeiten, Einfluss zu nehmen. Der wichtigste und effektivste Weg ist die eigene, aktive Mitarbeit in einem Normungsgremium – sei es auf nationaler im Deutschen Institut für Normung (DIN) oder im Europäischen Komitee für Normung (CEN). Im Zuge

der öffentlichen Umfrage besteht natürlich auch die Möglichkeit, Stellungnahmen über das DIN einzubringen. Ist der Normentwurf aus Sicht eines wesentlich an der Normung beteiligten Kreises zum Beispiel des Arbeitsschutzes nicht akzeptierbar, spricht man vom „geschlossenen Votum eines interessierten Kreises“ und das DIN darf dem Normentwurf nicht zustimmen.

Hilfreich ist es auch, sich im Vorfeld von nationalen Stellungnahmen über die Internetplattform des europäischen Arbeitsschutznetzwerks EUROSHNET mit europäischen Arbeitsschutzexperten fachlich auszutauschen und bereits im Vorfeld zu offiziellen Entscheidungen die eigenen Positionen deutlich zu machen.

Aber auch nach der Veröffentlichung besteht für harmonisierte Normen eine besondere Möglichkeit der Einflussnahme, wenn diese Norm das europäische Schutzniveau nicht erfüllt. Hier können die einzelnen Mitgliedsstaaten über einen sogenannten formellen Einwand bei der EU-Kommission versuchen,

„National und international steigt das Interesse, neue Felder für die Normung zu erschließen. Es werden derzeit Normen entwickelt, die in Dienstleistungen für den Gesundheitsbereich eingreifen.“

Angela Janowitz

ein Aussetzen der Vermutungswirkung der Norm ganz oder in Teilen zu erwirken.

Wie und wo können Forschung und Normung im Bereich Sicherheit und Gesundheit gegebenenfalls noch enger zusammenarbeiten?

Dr. Watermann: Das oben genannte Beispiel der Beleuchtungssysteme mit modulierbarem Blaulichtanteil zeigt: Forschung und Normung liegen sehr nah beieinander. Die Forschung muss sich im Klaren sein, dass die Wirtschaft neue Technologien über die Normung etablieren will und das Prinzip „Learning by doing“ nicht scheut. Hier muss Forschung in den Dialog treten, sich gegebenenfalls sogar an der Normung beteiligen. Sei es, um vorschnelle Festlegungen zu stoppen, sei es um den Forschungsbedarf der Praxis auszuloten. Eine Chance ist es allemal, wenn beide Seiten voneinander lernen können. Und wir als KAN unterstützen gern den Prozess, indem wir auch in Richtung arbeitsmedizinischer Forschung über Entwicklungen in der Normung berichten.

Beitrag als PDF



Wie entsteht eine Norm?

Grundsätzlich kann jeder einen begründeten Antrag auf Erarbeitung einer Norm stellen. Ein Normenantrag wird über die jeweilige nationale Normungsorganisation (in Deutschland das Deutsche Institut für Normung (DIN)) eingereicht und von dort an die europäische Normenorganisation CEN weitergeleitet.

Bei ausreichender Zustimmung der CEN-Mitglieder, deren Bereitschaft zur Mitarbeit und einer gesicherten Finanzierung ordnet CEN das Projekt einem technischen Komitee (TC) zu, das den Auftrag an eine seiner Arbeitsgruppen (WG) weiterleitet. Auf nationaler Ebene begleiten sog. Spiegelgremien den Normungsprozess. Als Bindeglied zwischen der europäischen und nationalen Normungsebene entsenden die CEN-Mitglieder Delegierte in das TC, die die nationale Meinung repräsentieren. In die WG entsenden die CEN-Mitglieder Experten, die vorrangig ihre Fachmeinung vertreten.

Die WG erarbeitet den eigentlichen Normentwurf (Normvorlage). Das TC informiert das nationale Spiegelgremium über den Stand der Arbeiten und entscheidet, ob eine Normvorlage ausgereift genug ist, um sie als Normentwurf (prEN) über die nationalen Normungsorganisationen in die öffentliche Umfrage zu geben oder ob die WG noch Änderungen vornehmen muss.

Während der öffentlichen Umfrage können alle interessierten Kreise Stellungnahmen zum Normentwurf – in Deutschland an das DIN – schicken. Das in DIN zuständige Spiegelgremium fasst alle Stellungnahmen zu einer gemeinsamen deutschen Stellungnahme zusammen und leitet diese an das TC weiter. Alle nationalen Stellungnahmen werden von der WG diskutiert und entsprechend den Ergebnissen in den Entwurf eingearbeitet. Dieser Schlusssentwurf wird den Mitgliedsstaaten erneut zur Abstimmung vorgelegt. Nach Zustimmung wird die Norm veröffentlicht und muss als nationale Norm von allen CEN-Mitgliedern übernommen werden.



Untersuchungen zur Hautgängigkeit von Gefahrstoffen

Von der Franz-Kammer bis zum Expositionslabor

Eike Maximilian Marek, Stephan Koslitz, Manigé Fartasch, Tobias Weiß, Heiko Käfferlein, Thomas Brüning

Bei Gefahrstoff-Expositionen am Arbeitsplatz kann der Gefahrstoff auf unterschiedlichen Wegen in den Körper des Menschen gelangen. Die dermale Resorption spielt für viele Stoffe dabei eine nicht zu vernachlässigende Rolle, die von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden kann. Wie aber kommt man zu einer übergreifenden Interpretation und Bewertung der Penetration einzelner Gefahrstoffe oder Gefahrstoffgruppen mit oftmals unmittelbarer Auswirkung auf die betriebliche Prävention?

Die Exposition gegenüber chemischen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz wird maßgeblich von der Konzentration des Gefahrstoffs sowie über das Verhältnis der drei potenziellen Aufnahmewege zueinander (inhalativ, dermal, oral) bestimmt. Mit Abnahme einer Gefahrstoffexposition über die Luft steigt in der Regel die Bedeutung der dermalen Exposition relativ dazu an (SCOEL, 2013). Eine dermale Resorption kann jedoch bereits vollkommen alleine oder auch in Kombination mit der inhalativen Aufnahme zu toxikologisch relevanten Konzentrationen im Körper des Menschen führen.

Neben den chemisch-physikalischen Stoffeigenschaften kommt vor allem der Physiologie der Haut eine besondere Rolle zu. Die Haut eines Erwachsenen hat eine Oberfläche von bis zu 2 m². Sie besteht aus der Epidermis (Oberhaut), der Dermis (Lederhaut) und der Subkutis (Unterhaut). Die Hornschicht der Epidermis fungiert dabei als erste Barriere der Haut, um den Eintritt von Gefahrstoffen in den

Organismus zu verhindern. Sie besteht je nach Lokalisation aus 12-20 Schichten von Hornzellen, die nicht von Blutgefäßen versorgt werden und zudem nur einen geringen Wassergehalt aufweisen. Von Bedeutung für die Aufnahme von Gefahrstoffen soll auch die mikrobielle Hautflora sein, die oftmals erst eine Metabolisierung von Gefahrstoffstoffen und so das Eindringen von mehr oder weniger toxischen Abbauprodukten ermöglicht (Zhang et al., 2009). Haben Fremdstoffe oder ihre Abbauprodukte die Epidermis einmal überwunden, können sie über die Blutgefäße in der Lederhaut und den darunter liegenden Hautschichten in den Blutkreislauf gelangen und sich anschließend im Körper verteilen.

Kennzeichnung hautresorptiver Stoffe

Regulatorische Behörden weltweit haben aufgrund der Bedeutung der Hautresorption für die Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit verschiedene Vorgehensweisen entwickelt, hautresorptive Stoffe

zu kennzeichnen (u.a. mit der Zusatzbezeichnung „Skin“ oder, im deutschsprachigen Raum, durch die Markierung „H“ für Haut) (Dotson et al., 2011; DFG, 2015; TRGS 900). Auch wenn es geringfügige Unterschiede zwischen einzelnen Gremien gibt, gehen alle Bewertungen davon aus, dass die Hautresorption allein zu einer toxikologisch relevanten Konzentration im Körper des Menschen führen muss, um eine entsprechende Kennzeichnung zu erhalten. Die Kennzeichnung ist damit nicht nur mit den prinzipiellen Stoffeigenschaften verknüpft (z.B. dem rein qualitativ vorhandenen Potenzial einer Hautresorption), sondern sie beinhaltet eine quantitative Komponente und ist somit auch gesundheits- bzw. risikobasiert.

Als „toxikologisch relevant“ gilt bei der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine penetrierte Menge, die zu mindestens 25 Prozent zum chronisch systemischen „No Observed Adverse Effect Levels“ (NOAEL) beim Menschen beträgt (DFG, 2015). Beim NOAEL handelt es sich um diejenige Konzentration bzw. Dosis, bei der in einem Experiment keine adversen (d.h. außerhalb der Norm liegenden), systemischen Effekte beobachtet werden konnten, bei Überschreitungen derartige Effekte jedoch nicht ausgeschlossen werden können.

Humanbiomonitoring als Konsequenz einer H-Markierung

Die Markierung eines Stoffes als hautresorptiv hat unmittelbare Konsequenzen für die betriebliche Prävention: Beim Umgang mit hautresorptiven Substanzen wird grundsätzlich ein Humanbiomonitoring (HBM) zur Expositionsüberwachung am Arbeitsplatz empfohlen (SCOEL, 2013) beziehungsweise ist nach AMR 6.2 indiziert (BMAS, 2014). Im Rahmen eines HBM können Aussagen über das Potenzial und die Bedeutung einer zusätzlichen Hautresorption von Gefahrstoffen am Arbeitsplatz getroffen werden, die mittels einer reinen Expositionsüberwachung der Arbeitsplatzluft nicht gemacht werden können. Aufgrund der Berücksichtigung aller drei Expositionspfade (dermal, inhalativ, oral) wird bei einem HBM eine eventuell gleichzeitig vorhandene Exposition über die Arbeitsplatzluft oder eine orale Exposition (z.B. durch unbewussten Hand/Mund-Kontakt) dennoch nicht vernachlässigt.

Was wird wie bewertet bei der Hautresorption?

Die höchste Aussagekraft besitzen Untersuchungen am Menschen, unter anderem Erkenntnisse aus dem Humanbiomonitoring nach dermalen Applikation des Gefahrstoffes auf die Haut oder einer Exposition unter Atemschutz, um die dermale Resorption abzuschätzen, die direkt aus der Gasphase in der Umgebungsluft resultiert (DFG, 2015). Auch können Erfahrungen aus der betrieblichen Praxis herangezogen werden, wenn zum Beispiel vergleichende Untersuchungen zur Exposition mittels Luftmonitoring und Biomonitoring vorliegen und dabei die Höhe der Ergebnisse des Biomonitorings nicht allein mit denjenigen der Luftexposition erklärt werden kann (zum Beispiel fehlende Assoziation äußere versus innere Dosis).

Liegen keine beziehungsweise nur eingeschränkte Erkenntnisse beim Menschen vor, können in einem weiteren Schritt tierexperimentelle und *In-vitro*-Untersuchungen zur Bewertung der Haut-

resorption herangezogen werden. Derartige Untersuchungen gewinnen besondere Relevanz im Falle krebserzeugender, erbgutverändernder und reproduktionstoxischer Substanzen, die aus ethischen Gründen nicht oder nur eingeschränkt am Menschen getestet werden können. Aber auch die Herleitung relevanter Kenngrößen der Hautresorption (zum Beispiel des Fluxes) allein auf Basis physikalisch-chemischer Stoffeigenschaften mittels mathematischer Modelle ist bewertungsrelevant, insbesondere dann, wenn experimentelle Daten vollständig fehlen (Anissimov et al., 2013; Jepps et al., 2013).

Umfassende Berücksichtigung modulierender Faktoren notwendig

Optimale experimentelle Ansätze greifen möglichst mehrere Aspekte unter unterschiedlichen Blickwinkeln auf, um ein umfassendes Bild zu den hautresorptiven Eigenschaften eines Gefahrstoffes zu generieren. Insbesondere werden in ihnen auch modulierende Faktoren untersucht, unter anderem inwieweit die Hautpenetration eines Gefahrstoffes durch Feuchtarbeit oder durch Hautschäden beeinflusst wird (Chiang et al., 2012). Weiterhin sollte die gleichzeitige Einwirkung von irritativen Substanzen untersucht werden, die ebenfalls zu einer Penetrations- und Resorptionsveränderung führen können (Fartasch et al., 2015).

Die unterschiedlichen Mengen des applizierten Gefahrstoffes und damit der Einfluss der Stoffkonzentration müssen dabei besonders berücksichtigt werden. So konnte gezeigt werden, dass typische Kenngrößen der Hautresorption (zum Beispiel der Flux) konzentrationsabhängig sind (Samaras et al., 2012; Saghir SA et al., 2010). Auch können Lösemittel und Additive (zum Beispiel Emulgatoren) als Penetrationsverstärker dienen (Williams und Barry, 2004). Zusätzlich sind die begleitenden klimatischen Bedingungen (Umgebungstemperatur, Luftfeuchtigkeit) und der Hautzustand (Dicke, Hydratation, Blutversorgung, Hautschäden und -krankheiten) wichtige Einflussgrößen. Um die Hautresorption am Arbeitsplatz und die damit einhergehende Gefährdung und das Risiko adäquat beurteilen zu können, müssen folglich neben einer reinen Guideline-gemäßen Testung der Hautresorption (zum Beispiel gemäß OECD, 2004) auch spezifische praxisrelevante und arbeitsplatztypische Konzentrationen und Expositionsszenarien berücksichtigt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung in Begutachtungsfällen, um die in der Vergangenheit vorhandenen Expositionsumstände möglichst realitätsnah in experimentellen Studien nachzustellen.

Detaillierte Untersuchungen zu aromatischen Aminen am IPA

Aufgrund ihrer Relevanz für die Unfallversicherungsträger im Bereich gefahrstoffverursachter Krebserkrankungen werden am IPA insbesondere aromatische Amine als Modellsubstanzen zur Untersuchung der dermalen Resorption herangezogen. Eine berufliche Exposition gegenüber bestimmten aromatischen Aminen kann bekanntlich Harnblasenkrebs verursachen. Insbesondere in der Vergangenheit gab es hierbei Expositionsszenarien, bei denen unklar war, inwiefern eine dermale Exposition einen Beitrag zum Harnblasenkrebsrisiko lieferte. Dies wirkt sich aufgrund der langen Latenzzeiten der Erkrankung bis in die Gegenwart aus.



Abb. 1: Untersuchungen am IPA zeigen, dass sekundäre aromatische Amine wie das Phenyl-2-naphthylamin im Gegensatz zu früheren Erkenntnissen, durchaus in geringen Mengen durch die Haut penetrieren können. Dies konnte sowohl in *In-vitro*-Untersuchungen an der Franz-Diffusionszelle (diese Abbildung) wie auch *in vivo* in tierexperimentellen Untersuchungen am lebenden Organismus und intakter Haut gezeigt werden.

Zusätzlich treten aber auch heutzutage noch unvermeidbare Expositionen gegenüber Vertretern dieser Substanzklasse auf, da aromatische Amine und ihre Derivate weiterhin wichtige Vor-, Zwischen- und Endprodukte in der Industrie sind (unter anderem in der Kunststoff-, Farbmittel- und Medikamentenproduktion). Von vielen der Ausgangs- und Endprodukte sind dabei die chronischen Wirkungen (und hier vor allem das krebserzeugende Potenzial) nicht bekannt.

Lipophile aromatische Amine eine besondere Herausforderung

Während die Hautresorption primärer aromatischer Amine wie das Anilin, o-Toluidin aber auch die des 2-Naphthylamins gut beschrieben ist (Lüersen et al., 2006), ging man bisher für eine Reihe von sekundären, eher lipophilen aromatischen Aminen wie dem Phenyl-2-naphthylamin (P2NA) davon aus, dass sie nicht über die Haut resorbiert werden (Wellner et al., 2008; Weiß et al., 2007). Der fehlende Nachweis einer Hautresorption ist nach aktuellem Kenntnisstand dabei jedoch größtenteils auf die experimentellen Bedingungen sowie auf die Nachweisgrenzen der verwendeten analytischen Verfahren zurückzuführen. Auch haben die von der OECD vorgeschlagenen Rahmenbedingungen in den entsprechenden Guidelines zur Testung der Hautresorption (OECD, 2004) oft-

mals nichts mit den tatsächlichen Expositionsumständen am Arbeitsplatz zu tun, wo kurze Expositionszeiten und die lipophilen Gefahrstoffe nahezu vollständig gelöst in organischen Lösemitteln oder Fetten vorliegen können. Eine Guideline-konforme Testung liefert damit oftmals nur einen eingeschränkten Beitrag zur Gefährdungs- und Risikoanalyse.

Geringe dermale Resorption von P2NA durchaus nachweisbar

Optimiert man die entsprechenden analytischen Verfahren und standardisiert die Test-Bedingungen ist durchaus eine dermale Resorption von P2NA nachweisbar (Marek et al., 2014). So konnte in ersten Untersuchungen am IPA gezeigt werden, dass P2NA *in vitro* (unter Verwendung von Franz-Diffusionszellen) durch die Haut penetriert (Marek et al., 2016). Dies ist auch bei der Simulation arbeitsplatznaher Bedingungen der Fall, unter anderem wenn die Bedingungen des *In-vitro*-Versuchs so angepasst werden, wie sie in der Vergangenheit an den Arbeitsplätzen vorherrschten. So konnten folgende Kenngrößen für die dermale Penetration von P2NA *in vitro* festgestellt werden, wie sie unter anderem in der Vergangenheit beim Einsatz von Gummituchregenerierern in der Druckindustrie vorlagen: $0,02 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ (maximaler Flux); $0,8 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (kumulierte penetrierte Menge); 0,04 Prozent (Wiederfindung) und 6,3

h (Lag-Time). Die Penetration ist damit deutlich geringer im Vergleich zu primären (und damit polareren) aromatischen Aminen.

Ein weiterer Unterschied zwischen polaren und unpolaren aromatischen Aminen zeigte sich bei der Ausbildung eines Hautdepots. So verbleibt ein großer Anteil des durch die Epidermis penetrierenden P2NA in der Dermis und Subkutis der Haut. Verglichen mit den Mengen an P2NA im Rezeptormedium der Franz-Kammern war in den Hautschichten eine 10-40-fache Menge an P2NA zu finden. Dieses Depot, aus dem der Gefahrstoff weiterhin langsam (aber kontinuierlich) freigesetzt werden kann („transiente dermale Exposition“), findet zunehmend Beachtung in der Wissenschaft (Frasch und Bunge, 2015).

Qualitativ konnten am IPA die *In-vitro*-Ergebnisse zu P2NA auch in tierexperimentellen Studien am lebenden Schwein bestätigt werden (Koslitz et al., 2015, 2016). So konnten nach wiederholter, nicht okklusiver Applikation unter den o.g. arbeitsplatztypischen Bedingungen in der Druckindustrie mittlere Konzentrationen an P2NA bis zu 2,3 µg/L (Bereich 1,2–4,0 µg/L) im Blut der Versuchstiere festgestellt werden.

Inwiefern diese Ergebnisse auf andere Arbeitsplätze mit entsprechend anderen Expositionsszenarien und modulierenden Faktoren übertragen werden können, bedarf einer Fall-zu-Fall-Entscheidung und damit einer experimentellen Berücksichtigung der jeweils spezifischen Arbeits- und Umgebungsbedingungen.

Dermale Penetration von Anilin aus Gasphase direkt nachweisbar

Neben der Aufnahme von Gefahrstoffen nach direktem Hautkontakt bilden auch Untersuchungen, die eine unmittelbare dermale Resorption des Stoffes in Dampfform aus der Umgebungsluft heraus betreffen, einen Schwerpunkt am IPA. Insbesondere amphiphile Gefahrstoffe können eine derartige Eigenschaft aufweisen. Der Begriff „amphiphil“ bezeichnet Stoffe, die sowohl in polaren Lösemitteln als auch in unpolaren Lösungsmitteln gut löslich sind.

Sehr gut beschrieben ist beim Menschen die direkte Aufnahme aus der Luft und über die Haut unter anderem bei den Lösemitteln N,N-Dimethylformamid (Mráz und Nohová, 1992; Tsuda et al., 2014) sowie N-methyl-2-pyrrolidon (Bader et al., 2008). Zu aromatischen Aminen gibt es bisher keine entsprechenden systematischen Untersuchungen am Menschen, auch wenn Hinweise auf eine dermale Penetration aus *In-vitro*-Studien vorliegen (Wellner et al., 2008).

Aus diesem Grund untersuchte das IPA die dermale Resorption von Anilin aus der Gasphase über die Haut in den Körper des Menschen. Dazu wurden vier freiwillige Probanden mit Atemschutz (zum Ausschluss einer inhalativen Exposition) im Expositionslabor des IPA über sechs Stunden dem derzeit gültigen Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) von 2 ppm Anilin in der Umgebungsluft ausgesetzt. In zweistündigen Abständen während der Exposition sowie einer Nachbeobachtungszeit bis zu 24 Stunden wurden Blut- und Urinproben entnommen und auf die Bildung von Methämoglobin

(Met-Hb) sowie Anilin-spezifischen Metaboliten untersucht. Die Ergebnisse wurden vergleichend denjenigen gegenüber gestellt, die bei denselben Personen erhoben wurden, ohne dass diese Atemschutz trugen.

Erste Ergebnisse zeigen, dass Anilin direkt aus der Luft über die Haut resorbiert wird. Es war sowohl ein Anstieg an Anilin-spezifischen Metaboliten im Urin als auch ein Anstieg von Met-Hb im Blut zu beobachten. Vergleicht man die 6-Stundenwerte an Met-Hb jedes einzelnen Probanden mit beziehungsweise ohne Maske, so werden rund 40-70 Prozent des gebildeten Met-Hb durch die dermale Resorption an Anilin verursacht. Relativierend ist jedoch anzumerken, dass die rein dermale Exposition dennoch zu keiner Überschreitung des Hintergrundwertes von im Mittel 0,8 Prozent Met-Hb in nicht exponierten Kontrollprobanden führte. Letzteres wird jedoch bei einer kombinierten Exposition (ohne Maske, das heißt inhalativ und dermal) gegenüber 2 ppm Anilin beobachtet. Hier lagen die gemessenen Met-Hb-Werte bei den betreffenden vier Personen zwischen 1.0 und 1.6 Prozent.

Fazit für die Praxis

Die Ergebnisse am Beispiel P2NA und Anilin zeigen, dass sich praxisrelevante Fragestellungen zur dermalen Penetration und Resorption von Gefahrstoffen sowie ihrer Wirkung sehr gut mittels standardisierter und qualitätsgesicherter wissenschaftlicher Untersuchungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* lösen lassen. Die Untersuchungsmethoden können dabei den jeweiligen Arbeitsplatzbedingungen hochspezifisch angepasst, wo notwendig auch kombiniert werden. Die Verfahren sind generell auf eine Vielzahl von arbeitsplatzrelevanten Gefahrstoffen übertragbar, solange ausreichend sensitive und spezifische analytische Messverfahren zum Nachweis der Gefahrstoffe vorliegen beziehungsweise entwickelt werden können. Dabei werden nicht nur vorhandene Wissenslücken zur Penetration ausgewählter Gefahrstoffe geschlossen. Kontrollierte Expositionen und die qualitätsgesicherte Untersuchung gesundheitlicher Effekte an gesunden, freiwilligen Probanden können – wie am Beispiel Anilin gezeigt – auch einen wertvollen Beitrag für die Ableitung von gesundheitsbasierten Grenzwerten darstellen (Käfferlein et al., 2014).

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Manigé Fartasch,
Dr. Heiko Käfferlein, Stephan Koslitz,
Eike Marek, Dr. Tobias Weiß**
IPA

[Beitrag als PDF](#)



Literatur

1. Anissimov YG et al. Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65: 169-190
2. Bader M et al. Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Arch Toxicol* 2008; 82: 13-20
3. BMAS, Bundesministerium für Arbeit und Soziales. AMR Nr. 6.2 „Biomonitoring“, GMBI Nr. 5, 24. Februar 2014, S. 91.
4. Chiang A et al. Percutaneous absorption in diseased skin: an overview. *J Appl Toxicol* 2012; 32: 537-563
5. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Kriterien für die Vergabe der “H”-Markierung, [MAK Value Documentation in German language], The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2015 (<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418>)
6. Dotson GS et al. The evolution of skin notations for occupational risk assessment: a new NIOSH strategy. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 61: 53-62
7. Fartasch M et al. S1 guideline on occupational skin products: protective creams, skin cleansers, skin care products (ICD 10: L23, L24) – short version. *JDDG* 2015; 13: 594-606
8. Frasch HF and Bunge AL. The transient dermal exposure II: post-exposure absorption and evaporation of volatile compounds. *J Pharm Sci* 2015; 104: 1499-1507
9. Jepps OG et al. Modeling the human skin barrier – towards a better understanding of dermal absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65: 152-168
10. Käfferlein HU et al. Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1419-1426
11. Koslitz S et al. Voraussetzungen für in-vivo-Studien zur dermalen Penetration von Phenyl-2-naphthylamin – Entwicklung von Biomonitoringverfahren. 55. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 18.-20. März 2015, München, 53
12. Koslitz S et al. Dermal Penetration von N-Phenyl-2-Naphthylamin in vivo. 56. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 09.-11. März 2016, München, 76
13. Lüersen L et al. Penetration of beta-naphthylamine and o-toluidine through human skin *in vitro*. *Arch Toxicol* 2006; 80: 644-646
14. Marek EM et al. Untersuchung der dermalen Penetration von lipophilen Substanzen am Beispiel N-Phenyl-2-Naphthylamin (P2NA). 54. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 02.-04. April 2014, Dresden, Umweltmed. Hyg. Arbeitsmed. 19
15. Marek EM et al. Untersuchung der dermalen Penetration von Phenyl-2-Naphthylamin und 2-Naphthylamin aus Schmierfetten. 56. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., 09.-11. März 2016, München, 76-77
16. Mráz J and Nohová H. Percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 79-83
17. OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development Guidance document for the conduct of skin absorption studies. OECD environmental health and safety publications, Testing and Assessment No. 28, Paris 2004
18. Samaras EG et al. The effect of formulations and experimental conditions on *in vitro* human skin permeation-Data from updated EDETOX database. *Int J Pharm* 2012; 434: 280-291
19. Saghir SA et al. Dermal penetration of ethylene glycol through human skin *in vitro*. *Int J Toxicol* 2010; 29: 268-276
20. SCOEL, Scientific Committee on Occupational Exposure Limits Methodology for the derivation of occupational exposure limits. Key Documentation (version 7), European Commission, Brussels 2013
21. TRGS 900 Arbeitsplatzgrenzwerte, zuletzt geändert und ergänzt: GMBI, Nr. 24, 24. Juni 2016, 474
22. Tsuda Y et al. Seasonal difference in percutaneous absorption of N,N-dimethylformamide as determined using two urinary metabolites. *J Occup Health* 2014; 56: 252-259
23. Weiß T et al. Dephenylation of the rubber chemical N-phenyl-2-naphthylamine to carcinogenic 2-naphthylamine: a classical problem revisited. *Crit Rev Toxicol* 2007; 37: 553-566
24. Wellner T et al. Percutaneous absorption of aromatic amines – A contribution for human health risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 1960-1968
25. Williams AC and Barry BW Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 603-618
26. Zhang Q et al. Cutaneous metabolism in transdermal drug delivery. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 227-235

Arbeitsmedizinische Kolloquien am IPA

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

Mittwoch, 28. September 2016

Hautarztverfahren - Präventionsangebote der BGW

Dr. Verena Kagal, Bochum

Mittwoch, 26. Oktober 2016

Die Vertrauenswürdigkeit des Betriebsarztes - mehr als die Einhaltung der Schweigepflicht?

Dr. Annegret Fister, Münster

Mittwoch, 24. Februar 2016

Infektionen*

Markus Taddicken, Oliver Reim, Bochum

Mittwoch, 14. Dezember 2016

Elektromog - heute noch ein Thema?

Dr. Jörg Reißerweber, Witten

* Veranstaltungsort am 30.11.2016 ist die BGW Bezirksstelle Bochum, Universitätsstr. 78, 44789 Bochum

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

DGAUM Jahrestagung

15. bis 17. März 2017 in Hamburg

Die 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM) findet im kommenden Jahr an der Universität Hamburg statt. Schwerpunktthemen sind „Gesundheitsschutz in der Transport- und Logistik-Branche“, „Beruflich bedingte Infektionen“ und „Das neue Präventionsgesetz in der Praxis“. Abstracts zu den Themenschwerpunkten aber auch zu anderen arbeits- und umweltmedizinisch relevanten Themen können bis zum 03. Oktober 2016 ausschließlich elektronisch eingereicht werden.

www.dgaum.de

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

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

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

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

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

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1:	Abschnitt B1:	Abschnitt C1:
Mo. 17.10. - Mi. 26.10.16	Mo. 21.11. - Mi. 30.11.16	Mo. 09.01. - Mi. 18.01.18
Mo. 09.10. - Mi. 18.10.17	Mo. 20.11. - Mi. 29.11.17	Mo. 08.01. - Mi. 17.01.18
Abschnitt A2:	Abschnitt B2:	Abschnitt C2:
Mo. 07.11. - Mi. 16.11.16	Mo. 05.12. - Mi. 14.12.16	Mo. 23.01. - Mi. 01.02.18
Mo. 06.11. - Mi. 15.11.17	Mo. 04.12. - Mi. 13.12.17	Mo. 29.01. - Mi. 07.02.18

AIRMON 2017

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

Vom 11. bis 15. Juni 2017 findet das 9. Internationale Symposium AIRMON in der DGUV Akademie in Dresden statt. Im Rahmen von Airmon werden die neuesten Forschungsergebnisse und zukünftigen Entwicklungen bei der Charakterisierung von Expositionen gegenüber chemischen und biologischen Stoffen am Arbeitsplatz und in der Umwelt vorgestellt. International anerkannte Experten diskutieren hier ihre Konzepte und Ideen zu Probenname, Expositionsbestimmungen, regulatorischen Überlegungen und anderen Aufgaben im Hinblick auf Luft- und Biomonitoring. Abstracts zu den Themenschwerpunkten wie Exposure Assessment, Risikobasierte Grenzwerte, Expositionsmodellierung, Probenahme und Messung von organischen und anorganischen Gasen etc. können bis zum 30. November online eingereicht werden.

www.ipa-dguv.de/l/159

Sicherheit und Gesundheit im 4.0-Zeitalter

11. und 12. Oktober 2016 in Dresden

Neue digitale Technologie wirken sich in rasanter Geschwindigkeit auf das Arbeits- und Privatleben aus. Betroffen sind Erwerbsformen, Bildungszugänge und Mobilität. Die dynamische Entwicklung in den Bereichen Arbeit und Industrie erfordern eine neue Definition von Prävention. Die Veranstaltungsreihe „Die Zukunft der Arbeit“ legt 2016 ihre Schwerpunkte auf Sicherheit und Gesundheit in Zeiten des digitalen Wandels. Die Themen Arbeit, Verkehr und Bildung stehen dabei im Mittelpunkt. Die Veranstaltung gibt mit aktuellen Vorträgen zu den drei Schwerpunkten den Teilnehmenden die Möglichkeit zur Information und zum Erfahrungsaustausch.

www.ipa-dguv.de/l/164

Beitrag als PDF



Schimmelpilzdiagnostik

Was ist leitliniengerecht?



Monika Raulf

Der nachfolgende Beitrag fasst die aktuelle AWMF-Schimmelpilz-Leitlinie (S2k): Register-Nr. 161/001 „Medizinisch klinische Diagnostik bei Schimmelpilzexposition in Innenräumen“ www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/161-001.html (veröffentlicht 11.04.2016) zusammen. An der Erstellung der Leitlinie haben Prof. Rolf Merget und Prof. Monika Raulf aus dem IPA als Mandatsträger der DGAUM, DGAKI beziehungsweise DGP mitgearbeitet.

Schimmelpilze in Innenräumen sind ein bedeutendes Gesundheitsthema. In etwa jeder 10. Wohnung gibt es einen Schimmelschaden. Drei von zehn befragten Personen bezeichnen Schimmelbildung in Gebäuden beziehungsweise der eigenen Wohnung als eine Umweltbelastung und fürchten gesundheitliche Risiken. Aber nicht nur Wohnungen, sondern auch an Arbeitsplätzen in Innenräumen und in öffentlichen Einrichtungen kann es zu derartigen Schimmelpilzschäden durch Feuchtigkeit kommen und die Gesundheit der Versicherten beeinträchtigen. Hierbei handelt es sich nicht nur um Arbeitsplätze in Bibliotheken, Archiven und Restaurationswerkstätten von Museen, sondern auch in „normalen“ Büros und Verwaltungen. Problematisch sind auch Veränderungen an der Gebäudestruktur, wenn beispielsweise aus energetischen Gründen die Gebäude häufig aufwändig abgedichtet werden und dann keine ausreichend und effektive Lüftung mehr erfolgt. Da die Problematik von Schimmelpilzexpositionen im Innenraum bei Betroffenen und Patienten oft mit starker Verunsicherung verbunden ist, bedarf es einer Versachlichung.

Vor dem Hintergrund, dass die Lücke zwischen dem notwendigen sachlichen Umgang mit der Problematik und den vielfältigen Erscheinungsformen der Beschwerden und Erkrankungsbilder und dem Fehlen einer umfassenden diagnostischen Leitlinie geschlos-

sen werden sollte, entstand unter der Federführung der Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP) die umfassende S2k-AWMF-Schimmelpilz-Leitlinie „Medizinisch klinische Diagnostik bei Schimmelpilzexposition in Innenräumen“. An dieser Leitlinie haben 28 Expertinnen und Experten unter anderem als Mandatsträger aus den unterschiedlichen Fachgesellschaften und Berufsverbänden mitgearbeitet.

Ziel der Leitlinie

Ziel der Leitlinie, die im April 2016 veröffentlicht wurde, ist die Zusammenfassung von gesicherten wissenschaftlichen Kenntnissen zu dem Thema „Gesundheitliche Wirkung von Schimmelpilzen“. Die Leitlinie fasst für Ärztinnen und Ärzte das notwendige Fachwissen über die von Schimmelpilzen ausgehenden gesundheitlichen Wirkungen, deren Diagnose und Therapie zusammen und unterstützt damit die Beratung und Therapie von Patienten, die erhöht gegen Schimmelpilzen exponiert sind (umgangssprachlich: „Schimmelpilzbelastungen“). Die Diagnostik und Behandlung von Schimmelpilzinfektionen sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Die Leitlinie umfasst eine ausführliche Beschreibung aller mit Schimmelpilzexpositionen in Innenräumen assoziierten Erkrankungen sowie eine Bewertung der Evidenz für den Zusammenhang

zwischen Schimmelpilzexposition oder Feuchtigkeit in Innenräumen und den Krankheiten.

Folgende Kernaussagen sind dabei festzuhalten:

- Schimmelpilzbefall in relevantem Ausmaß darf in Innenräumen aus Vorsorgegründen nicht toleriert werden.
- Die wichtigsten Maßnahmen sind Ursachenklärung und sachgerechte Sanierung.
- In der Regel gibt es keine medizinische Indikation für die Bestimmung von Schimmelpilzen in Innenräumen, in Baustoffen oder auf Einrichtungsgegenständen.
- Schimmelpilzexposition kann zu Irritationen der Schleimhäute, Geruchswirkungen und Befindlichkeitsstörungen führen.
- Spezielle Krankheitsbilder bei Schimmelpilzexpositionen betreffen Allergien und Schimmelpilzinfektionen (Mykosen).
- Personen mit Abwehr-/Immunschwäche und Schimmelpilzallergiker müssen über Gefahren einer Schimmelpilzexposition im Innenraum und über Präventionsmaßnahmen sachlich aufgeklärt und beraten werden und müssen Expositionen minimieren.
- Besonders zu schützende Personen sind:
 - a) Personen unter Immunsuppression
 - b) Personen mit Mukoviszidose
 - c) Personen mit Asthma bronchiale
- Das Risiko für die Asthmaentwicklung ist erhöht bei:
 - a) Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis;
 - b) Patienten mit Rhinosinusitis,
 - c) Patienten mit Atopie
- Infektionen durch Schimmelpilze sind selten und erfolgen am ehesten inhalativ. Am häufigsten ist *Aspergillus fumigatus* als wichtigster Mykoseerreger; am häufigsten sind Personen mit lokaler oder allgemeiner Abwehrschwäche betroffen.
- Potenziell können alle Schimmelpilz sensibilisierend wirken, allerdings ist ihr allergenes Potenzial geringer als bei anderen Umweltallergenen.
- Atopiker, Polysensibilisierte weisen Schimmelpilz-spezifische IgE häufig ohne klinische Relevanz auf.
- Kernelemente der Allergiediagnostik bei Schimmelpilzen sind: Anamnese, Hauttestungen (soweit verfügbar, allerdings mangelt es an geeigneten Extrakten), spezifische IgE-Bestimmung und Provokation.
- Der Nachweis von Schimmelpilz-spezifischem IgE bzw. ein positiver Hauttest bedeuten Sensibilisierung, sind allerdings nicht gleichzusetzen mit einer Erkrankung (klinischer Relevanz). Negative Testergebnisse schließen eine Sensibilisierung oder Allergie auf Schimmelpilze nicht aus.

Neben der Zusammenfassung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes zur sinnvollen klinischen Diagnostik haben die Autoren in der Leitlinie aber auch verschiedene unkonventionell eingesetzte und unkonventionelle diagnostische Methoden sowie unkonventionelle therapeutische Verfahren in der Umweltmedizin kritisch bewertet und zusammengestellt und als nicht sinnvoll beziehungsweise nicht als empfehlenswert eingestuft. So wurde klar dokumentiert, dass

die Bestimmung spezifischer IgG-Antikörper und auch der Lymphozytentransformationstest im Zusammenhang mit der Diagnostik einer Schimmelpilzallergie vom Soforttyp (Typ-I-Allergie) keine diagnostische Bedeutung haben und daher nicht empfohlen werden.

Mit dieser Leitlinie liegt erstmals eine umfassende Empfehlung zum diagnostischen Vorgehen bei gesundheitlichen Beschwerden, die von Betroffenen auf Schimmelpilzexposition zurückgeführt werden, vor. Mit ihrer Hilfe kann der starken Verunsicherung, die durch die Schimmelpilzexpositionen im privaten aber auch im beruflichen Umfeld hervorgerufen werden, entgegengewirkt werden.

Aktuelle Informationen zur Einstufung biologischer Arbeitsstoffe „Pilze“ können dem Merkblatt B 007 „Pilze“ (DGUV Information 213-092; aus der „Gelben Reihe“ „Sichere Biotechnologie“ 06/2016)) entnommen werden.

Die Autorin
Prof. Dr. Monika Raulf
 IPA

Beitrag als PDF



Was ist die AWMF?

AWMF steht für Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. und stellt ein Netzwerk dar, das die Zusammenarbeit der 173 wissenschaftlichen Mitgliedsgesellschaften fördert. Dabei stehen die Beratung über grundsätzliche und fachübergreifende Fragestellungen in der wissenschaftlichen Medizin und der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse in die ärztliche Praxis im Vordergrund. Für die Erstellung von Leitlinien bietet die AWMF eine geeignete Plattform für ihre Mitgliedsgesellschaften an.

Was ist eine S2k-Leitlinie?

Die Leitlinien werden in drei, auf die Entwicklungsmethodik bezogene Klassen eingeteilt. Man unterscheidet S1-Handlungsempfehlungen sowie S2e, S2k und S3-Leitlinien, jede Klasse steht dabei für ein bestimmtes methodisches Konzept. Bei einer S2k (konsensbasierte)-Leitlinie wird die Arbeitsgruppe repräsentativ für den Adressatenkreis zusammengesetzt und es wird eine formale Konsensfindung, häufig in Ermangelung einer systematischen Aufbereitung der Evidenz, durchgeführt.

Holzstaub und Allergie: Was, wie, wo?

Ein diagnostisches Puzzle



Sabine Kesphol und Monika Raulf

Die Forst- und Holzindustrie zählt mit fast einer Million Beschäftigten zu den Leitbranchen in Deutschland. Eine Exposition gegenüber Holzstäuben kann ein Risiko für Erkrankungen der Lunge bzw. der Atemwege sowie der Haut darstellen. Für eine umfassende Prävention ist eine maßgeschneiderte Diagnostik daher unabdingbar. Am IPA wurden standardisierte Tools für den Nachweis einer Holzstaubsensibilisierung entwickelt und stehen nun allen Unfallversicherungsträgern zur Verfügung.

Mehr als die Hälfte der Beschäftigten in der Holzindustrie sind direkt gegenüber Holzstäuben exponiert. Diese Holzstaubexposition kann ein Risikofaktor für Erkrankungen der Lunge bzw. des Atemtrakts sowie der Haut darstellen. Insbesondere bei allergischen Erkrankungen durch Holzstäube sind die Erkennung der auslösenden Substanz und damit eine valide Diagnosestellung schwierig, da es an geeigneten Testextrakten und Testsystemen fehlt. Am IPA wurden in den letzten Jahren auf Initiative der Berufsgenossenschaft Holz und Metall (BGHM) sowohl entsprechende Holztestextrakte für die unterschiedlichen allergologischen Testsysteme entwickelt und validiert, als auch ein Diagnosealgorithmus für eine IgE-vermittelte Holzstauballergie etabliert und geprüft. Da es bei allergischen Reaktionen auf das relevante Allergen als Auslöser und nicht nur auf die Staubmenge ankommt, ist die alleinige Bestimmung des einatembaren Staubes kein relevanter Messparameter, um eine Sensibilisierung zu erfassen. Vielmehr muss der luftgetragene Holzallergengehalt an exponierten Arbeitsplätzen überwacht werden, um effektive Präventionsmaßnahmen einsetzen beziehungsweise Bereiche mit Allergenbelastung identifizieren zu können. Zu diesem Zweck wurde ein hochsensitives Testsystem entwickelt mit dem die luftgetragene Konzentration an Holzallergenen (exemplarisch für Abachiholz) erfasst werden kann.

Durch Holzstaub verursachte Erkrankungen

Eine Holzstaubexposition am Arbeitsplatz kann zu verschiedenen Erkrankungen des Respirationstrakts führen. So können durch Stäube von Buchen- oder Eichenholz Adenokarzinome der Nasenhaut- und Nasennebenhöhlen induziert und als Berufskrankheit (BK 4203) anerkannt werden. Weiterhin können auch toxisch / irritative Atemwegserkrankungen (BK 4302) durch Holzstaubexposition beziehungsweise durch die während der Holzverarbeitung zugeführten chemischen Komponenten verursacht werden. Solche meist nicht proteinbasierten Substanzen aus Holzstaub (sekundäre Pflanzenstoffe wie Quinone, Flavonoide, Stilbene etc.) und chemische Substanzen aus Holzklebern, Beizen, Lacken etc. können darüber hinaus Hauterkrankungen (BK 5101) verursachen. Typische Symptome der allergischen Soforttyp-Reaktion sind Fließschnupfen (Rhinitis), Augentränen (Konjunktivitis), Asthma bronchiale oder auch Entzündungen der Haut. Diese Reaktionen werden vielfach durch Proteine aus den Holzstäuben ausgelöst und als Berufskrankheit unter der Ziffer BK 4301 (durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschl. Rhinopathie) zusammengefasst.

Zur Minimierung des gesamten Gesundheitsrisikos durch Holzstäube wurde in Deutschland ein Luftstaubgrenzwert festgelegt,

der bei 2 mg/m³ liegt und in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) „Holzstaub“ 553 dokumentiert ist.

Welche Holzarten sind für Holzstauballergien verantwortlich?

Hinsichtlich des sensibilisierenden Potenzials verschiedener Holzstäube werden in der TRGS 907 „Verzeichnis sensibilisierender Stoffe und von Tätigkeiten mit sensibilisierenden Stoffen“ exemplarisch 19 Holzarten angegeben. In einer allergologischen Übersichtsarbeit (Schluenssen et al., 2012), in der sowohl klinische Fallberichte als auch epidemiologische Studien ausgewertet wurden, konnten mehr als 40 verschiedene Holzarten (Weichhölzer, Harthölzer, tropische sowie einheimische Holzarten) als atemwegssensibilisierend identifiziert werden. Eine Auswahl dieser Holzarten ist in Tabelle 1 dargestellt. Da kommerzielle Testextrakte für die Diagnostik dieser Hölzer nicht zur Verfügung standen, wurden am IPA Holzextrakte hergestellt und überprüft. Sie können jetzt in der *In-vitro*-Allergiediagnostik für den Nachweis einer spezifischen IgE-vermittelten Sensibilisierung eingesetzt werden (siehe Anforderungsformulare www.ipa-dguv.de/l/165).

Epidemiologische Studien zur Prävalenz einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber Holzstaub bei exponierten Beschäftigten zeigten Sensibilisierungsraten zwischen 2 und 9 Prozent gegen verschiedene Weich- und Hartholzstäube. Der Zusammenhang zwischen Holzstaubexposition und Sensibilisierungshäufigkeit ist in den meisten Fällen nicht eindeutig zu klären. Die überwiegende Dokumentation klinisch relevanter Holzstaubsensibilisierungen erfolgte bis heute in Form von einzelnen Fallberichten oder Untersuchungen in relativ kleinen Beschäftigtenkollektiven. Hier liegen die Sensibilisierungsraten je nach Holzart und Nachweismethode (Hautpricktest, Serologie, Provokation) zwischen 12 und 24 Prozent in Patientenkollektiven mit manifester Holzstauballergie.

Maßgeschneiderte Diagnostik bei Verdacht auf Holzstauballergie

Einen ersten und wichtigen Anhaltspunkt für eine Holzstaubsensibilisierung erhält man durch die Anamnese. Ist ein kausaler Zusammenhang zwischen beruflicher Holzstaubexposition und allergischen Symptomen wahrscheinlich, so kann mit verschiedenen Testverfahren der Nachweis einer Typ I-Allergie geführt werden. Hierzu gehören der Hautpricktest (SPT), spezifische serologische IgE-Testungen, zelluläre Testsysteme, basierend auf der allergenspezifischen Basophilen-Aktivierung, sowie nasale und bronchiale Provokationsteste. Die Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum und die Hauttestung sind in der Allergiediagnostik grundsätzlich als gleichwertig zu betrachten. Die serologische IgE-Untersuchung auf insgesamt 21 verschiedene Holzarten kann im Rahmen von BK-Verdachtsfällen am IPA angefordert werden. Ein Anforderungsformular für entsprechende Untersuchungen ist unter www.ipa-dguv.de/l/165 (siehe Abbildung 1, roter Pfad, spezifisches IgE/IgG-Antikörper Bestimmung) erhältlich. Weitere diagnostische Tools können im Einzelfall für eine maßgeschneiderte Diagnostik hergestellt werden.

Bei der serologischen Testung von Holzsensibilisierungen kann es insbesondere bei polysensibilisierten Personen zu falsch positiven Ergebnissen kommen, die auf kreuzreaktiven Kohlenhydratstrukturen, so genannten cross-reactive carbohydrate determinants – kurz CCDs basieren. Für solche Personen mit erhöhten spezifischen IgE-Konzentrationen gegen vielfältige Allergene (verschiedene Hölzer aber auch Pollen, Bienen- und Wespengifte, Latex, Milben oder Schimmelpilze) wurde ein diagnostischer Algorithmus entwickelt, mit dessen Hilfe vermeintlich stumme Sensibilisierungen (basierend auf Glykokomponenten) versus klinisch relevanten Sensibilisierungen differenziert werden können (Kespohl et al., 2016a). Die Anwendung unterschiedlicher Testverfahren beim Verdacht auf Holzstauballergie hat sich bereits bei einigen Betroffenen als zielführend erwiesen, insbesondere, da die Testsysteme jeweils auf unterschiedlichen Stufen der allergischen Reaktionskaskade messen (Abbildung 2). Die Reaktionsstärke jedes Betroffenen kann individuell unterschiedlich in den Testungen ausfallen, so dass die klinische Relevanz der Holzstaubsensibilisierung letztlich in der arbeitsplatzbezogenen Provokation bestätigt werden sollte.

Holzstauballergene

Allergene sind in der Regel harmlose Proteine oder an Proteine gebundene chemische Komponenten aus Pflanzen oder Tieren, die bei prädisponierten Personen heftige Immunabwehr-Reaktionen hervorrufen können (Typ I Allergien).

Bislang identifizierte Typ I (IgE-bindende) Holzallergene sind:

- **Tripsin 1 aus Abachholz (*Triplochiton scleroxylon*)** ist ein 38 kDa Protein, das als hochmolekulare Substanz eine klassische IgE-Soforttyp Reaktion auslösen kann.
- **Plikatsäure aus Rotzeder (*Thuja plicata*)** ist eine niedermolekulare Substanz und wird erst durch die Bindung an humanes Serumalbumin im Menschen zu einem klassischen Allergen der Soforttyp Reaktion.

Neben diesen beiden, als Aero- bzw. Inhalationsallergene bezeichneten Allergenen, können auch über die Haut aufgenommene Proteine beziehungsweise Substanzen sogenannte Kontaktallergien verursachen. Der Pathomechanismus kann IgE-vermittelt (Typ I-Allergie) aber auch zellvermittelt (Typ IV-Allergie) sein. Typische Holzallergene einer Kontaktdermatitis (Typ IV-Allergie) sind:

- **Kolophonium**, Baumharze wie Perubalsam
- **sekundäre, nicht proteinogene Holzinhaltsstoffe** insbesondere Quinone, Stilbene, phenolische Komponenten und Terpene.

Eine ausführliche Übersicht der Typ IV-relevanten Holzsubstanzen findet sich in der elektronischen Datenbank (botanical-dermatology-database (BoDD), www.ipa-dguv.de/l/166).

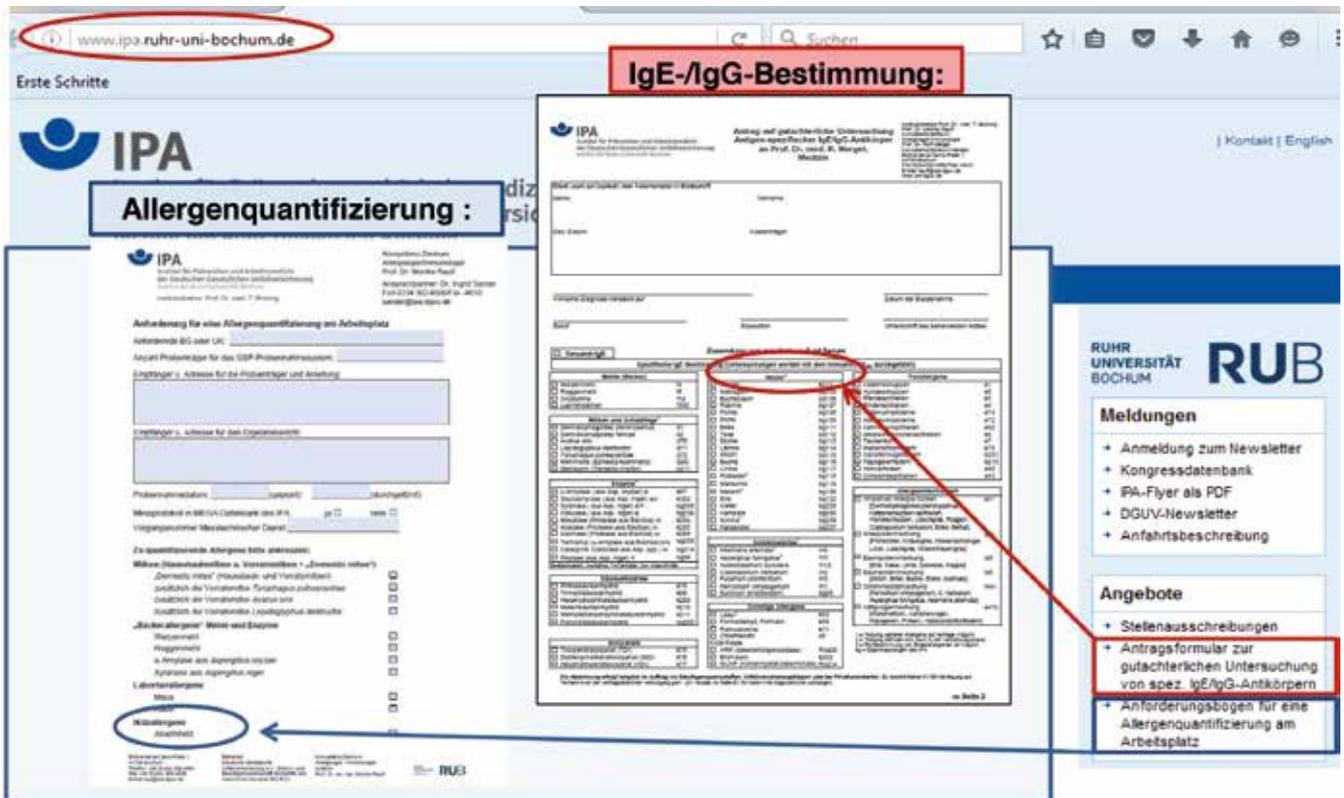


Abb. 1: Anforderungsformulare für die sIgE-Bestimmung bzw. Quantifizierung von Holzallergenen auf der IPA Webseite.

Spezifische Quantifizierung von Allergenen am Arbeitsplatz

Neben einer standardisierten Diagnostik ist es wichtig, auch die aktuelle Holzstaubexposition zu bestimmen beziehungsweise Interventionsmaßnahmen bei bereits erkrankten Beschäftigten zu überwachen. Im Gegensatz zur gravimetrischen Bestimmung der

gesamten Holzstaubmenge in der Luft, kann man das Holzstauballergen an entsprechend exponierten Arbeitsplätzen nur mit spezifischen Testverfahren quantifizieren. Auch hierfür wurde am IPA ein hoch empfindliches Testsystem für Abachiholzallergene (Kespohl S, et al. 2016b+c) entwickelt, mit dem Holzallergene am Arbeitsplatz gemessen werden können. Testsysteme für andere Hölzer sind in der Entwicklung. Die Holzstaubexposition wird am Arbeitsplatz generell durch gravimetrische Staubprobenahme (stationäre und / oder Personen getragen) erfasst. Dabei wird die gesammelte Staubmenge gewogen und die Holzstaubbelastung unabhängig von den enthaltenen Staubkomponenten entsprechend des bestehenden Grenzwertes von 2 mg/m³ bewertet. Im Gegensatz dazu ermöglicht die Quantifizierung von luftgetragenen Allergenen (Partikeln ≤ 100 µm) in Staubproben zusätzlich die Bestimmung der tatsächlichen Allergenkonzentration am Arbeitsplatz, die nicht identisch mit der reinen Staubbelastung ist. Diese allergenspezifische Messung in der Luft hat den Vorteil, dass das auslösende Agens für die allergischen Symptome erfasst und die Konzentrationen vor, während oder nach der Durchführung von Präventionsmaßnahmen überwacht werden können. Auch ist hierdurch eine Abgrenzung zu anderen luftgetragenen Bestandteilen wie Partikel von Schimmelpilzen, Milben etc., die ebenfalls in der einatembaren Luftstaubfraktion enthalten sind, möglich. In der Praxis können beispielsweise präventive Maßnahmen, wie das Tragen von Staubmasken etc. auf die tatsächlich exponierten Arbeitsbereiche bzw. Arbeitsprozesse angepasst oder gezielte Maßnahmen der Allergenreduktion durch veränderte Ar-

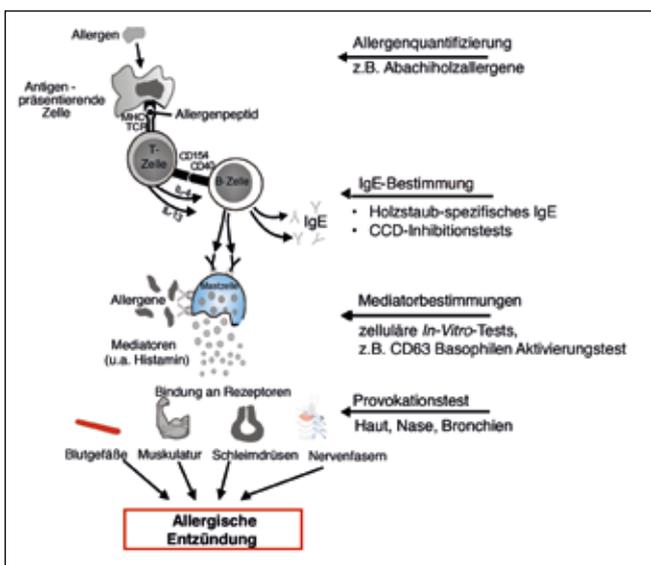


Abb. 2: Schritte der allergischen Reaktion, die für den Nachweis einer Holzstauballergie genutzt werden können.

Holzart	Botanischer Name	Allergencode
Abachi / Obeche*	<i>Triplochiton scleroxylon</i>	k 212
Ahorn	<i>Acer spec.</i>	bg115
Birke*	<i>Betula spec.</i>	bg111
Buche*	<i>Fagus sylvatica</i>	bg116
Buchsbaum	<i>Buxus sempervirens</i>	bg105
Cocobolo / Palisander / Rosewood*	<i>Dalbergia retusa; Dalbergia spec.</i>	bg257
Eiche*	<i>Quercus robur</i>	bg109
Erle*	<i>Alnus glutinosa</i>	bg122
Esche*	<i>Fraxinus excelsior</i>	bg113
Fichte	<i>Picea abies</i>	bg108
Ilomba	<i>Pycnanthus angolensis</i>	bg259
Iroko, Kambala*	<i>Chlorophora excelsa</i>	bg250
Kiefer	<i>Pinus sylvestris</i>	bg229
Lärche	<i>Larix decidua</i>	bg114
Limba*	<i>Terminalia superba</i>	bg117
Mansonia / Bété*	<i>Mansonia altissima</i>	bg119
Meranti*	<i>Shorea pauciflora</i>	bg120
Robinie	<i>Robinia pseudoacacia L.</i>	bg107
Rotzeder (Riesen-Lebensbaum)	<i>Thuja plicata</i>	bg118
Sapeli-/Sipo-Mahagoni	<i>Entandrophragma cylindricum</i>	bg103
Teak*	<i>Tectona grandis</i>	bg112

schwarz: sensibilisierend gemäß TRGS 907; türkis: potenziell sensibilisierend, *potenziell kanzerogenes Hartholz gemäß Gefahrstoffliste GHS 2014 der DGUV

Tabelle 1: Am IPA verfügbare Testallergenextrakte für den Nachweis einer Sensibilisierung gegen Hart- und Weichhölzer.

beitsplätze evaluiert werden. Unsere Studie (Kespohl et al 2016c) in spanischen Schreinereibetrieben zeigte, dass abhängig von der zeitlichen Dauer der Abachiholzverarbeitung, sowie der Entfernung von der initialen Abachiholzstaubquelle der Allergengehalt variiert. Dies konnte aus der Gesamtstaubmessung nicht abgeleitet werden. Sogar eine Verschleppung des Abachiholzallergens aus dem Arbeitsbereich in die privaten Wohnräume über Bekleidung und Haare konnte mit Hilfe des sensitiven Abachiholzallergentests gezeigt werden. Bei Bedarf kann am IPA auch die Quantifizierung von Abachiholzallergenen angefordert werden. Das Antragsformular befindet sich ebenfalls unter www.ipa.ruhr-uni-bochum.de (siehe Abbildung 1, blauer Pfad: Allergenquantifizierung).

Fazit

Bei beruflicher Exposition gegenüber Holzstäuben besteht das Risiko, eine IgE-vermittelte Holzstauballergie zu entwickeln. Da eine Vielzahl von verschiedenen Holzarten sensibilisierendes Potenzial besitzt, ist entsprechend der Expositionssituation für jeden Betroffenen eine individuell zugeschnittene Holzallergen-Diagnostik erforderlich. Zur Klärung der Kausalität der Holzallergie-Symptome, aber auch für die Prävention und für das Monitoring von Holzallergenen am Arbeitsplatz können standardisierte Probenahme Verfahren und sensitive Testsysteme zur Allergenquantifizierung der unterschiedlichen Holzallergene eingesetzt werden. Standardisierte Tools für den Nachweis einer Holzstaubsensibilisierung wie auch die Holzallergenquantifizierung wurden im IPA entwickelt und können bei Bedarf angefordert werden.

Die Autorinnen:

Dr. Sabine Kespohl, Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Beitrag als PDF



Literatur

- Kespohl S, Ochmann U, Kotschy-Lang N, Maryska S, Nowak D, Brüning T, Raulf M. Diagnostischer Algorithmus bei IgE-vermittelter Holzstauballergie. *Allergologie* 2016a; 39: 168–174
- Kespohl S, Raulf M. Holzstäube und Allergien. *Holztechnologie* 2016b; 57: 23-28
- Kespohl S, Campo P, Zahradnik E, Maryska S, Aranda-Guerrero A, Brüning T, Raulf M. Quantification of obeche wood allergen: development of a sensitive sandwich-ELISA for occupational exposure assessment. *J Toxicol Environ Health A*, 2016c Epub ahead of Print DOI: 10.1080/15287394.2016.1219577
- Schluenssen V, Sigsgaard T, Raulf-Heimsoth M, Kespohl S (2012) Workplace exposure to wood dust and the prevalence of wood-specific sensitization. *Allergologie* 2012; 35: 402–412

Für Sie gelesen

Entzündungsbiomarker bei Beschäftigten in norwegischen Kompostierungs- und Abwasseranlagen

Hedal KK, Barregard L, Ellingsen DG. Biomarkers of inflammation in workers exposed to compost and sewage dust. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89:711–718

Beschäftigte in Kompostierungs- und Abwasseraufbereitungsanlagen sind über das allgemein übliche Maß hinaus gegenüber Bioaerosolen exponiert, was zu Gesundheitsbeschwerden, insbesondere an den Atemwegen, führen kann.

Hedal und Co-Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Bioaerosol-Exposition und der Serumkonzentration inflammatorischer Biomarker. 44 in der Abwasseraufbereitung Beschäftigte, 47 Kompostarbeiter sowie 38 Büroangestellte (Kontrollen) der untersuchten Anlagen wurden an einem Tag vor und nach der Arbeit unter anderem bezüglich arbeitsplatzbezogener Beschwerden befragt und einer Lungenfunktionsprüfung unterzogen. Von jedem Probanden wurde eine Nach-Schicht-Blutprobe zur Bestimmung der Konzentrationen an ausgewählten Inflammationsmarkern entnommen. Dies waren Interleukin (IL)-6 (Zytokin), ICAM-1 und VCAM (Adhäsionsmoleküle), Fibrinogen und D-Dimer (Gerinnungsparame-

ter) sowie der klassische Inflammationsmarker C-reaktives Protein (CRP). Parallel wurden am Untersuchungstag personengetragene Luftstaubproben genommen, in denen die Konzentrationen an Gesamtstaub, Endotoxin, Bakterien sowie Sporen von Schimmelpilzen und Aktinomyzeten bestimmt wurden.

Im Vergleich zu den Kontrollen waren die Serumkonzentrationen an CRP und Fibrinogen bei allen Bioaerosol-exponierten Probanden signifikant erhöht. Nach Alters- und Raucheradjustierung und bei entsprechender Stratifizierung zeigten die Beschäftigten in der Abwasseraufbereitung signifikant höhere CRP-, die Kompostarbeiter signifikant höhere Fibrinogen-Konzentrationen. Auch die ICAM-1-Werte in der Gesamtgruppe der Exponierten sowie bei den Kompostarbeitern waren signifikant höher als bei den Kontrollen. Die Gruppe aller Bioaerosol-exponierten Probanden wies geringere Lungenfunktionswerte auf als die Kontrollen (FVC 100,3 %Soll vs. 109,5 %Soll). Dabei zeigte sich für die in der Abwasseraufbereitung Beschäftigten ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Lungenfunktion und der CRP-Serumkonzentration.

Während Sporen von Schimmelpilzen und Aktinomyzeten ausschließlich in den Kompost-Luftstaubproben nachweisbar waren, wurden in der Abwasserreinigung signifikant höhere Endotoxin-Konzentrationen gemessen. Bei der Betrachtung aller Exponierten sowie der Beschäftigten in der Abwasseraufbereitung ergab sich eine positive Assoziation der ICAM-1- mit den Gesamtstaub- und Bakterien-Konzentrationen am Arbeitsplatz.

Die Autoren gehen davon aus, dass der Anstieg der ICAM-1-Konzentration als eine Folge von lokalen Entzündungsreaktionen des Lungengewebes, ausgelöst durch Staub und Bakterien, zu werten ist und dass die erhöhten CRP- und Fibrinogen-Konzentrationen auf eine geringgradige systemische Inflammation hinweisen. Die Unterschiede in den inflammatorischen Antworten von Beschäftigten in der Abwasseraufbereitung bzw. in der Kompostierung lassen vermuten, dass Staub aus Abwasseraufbereitungsanlagen ein stärker inflammatorisches Potenzial besitzt als der aus Kompostierungsanlagen und zwar vermutlich aufgrund der deutlich höheren Endotoxin-Konzentrationen.

Obwohl die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Probanden und somit die Power der Studie, wie die Autoren selbst anmerken, relativ klein war, stellen die Ergebnisse der Studie einen weiteren Baustein bei der Aufklärung von Pathomechanismen, der nach beruflicher Bioaerosol- und speziell Endotoxin-Inhalation zu beobachteten Gesundheitsbeschwerden, dar.

Dr. Vera van Kampen



Beschäftigte in Kompostierungs- und Abwasseraufbereitungsanlagen sind über das übliche Maß hinaus gegenüber Bioaerosolen exponiert, die zu gesundheitlichen Problemen führen können.

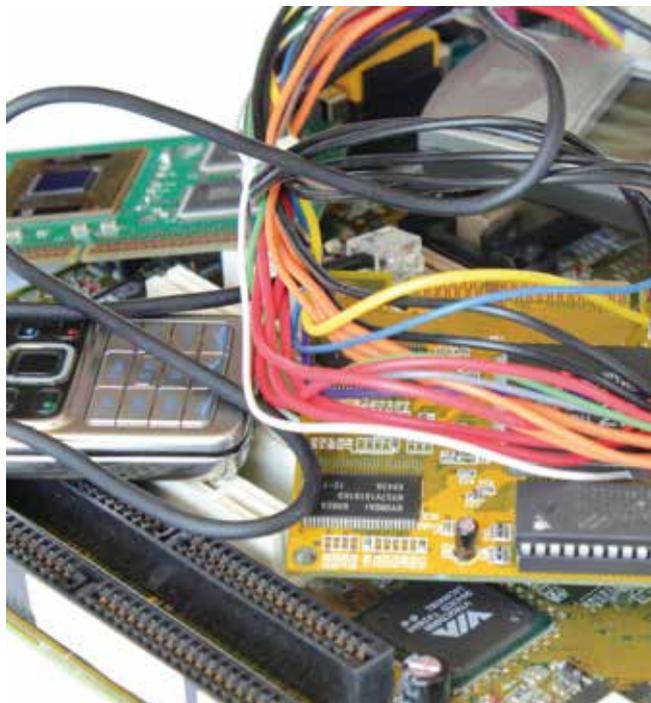
Dioxine, Furane und PCBs im Blut von Erwachsenen in Deutschland

Fromme H, Hilger B, Albrecht M, Gries W, Leng G, Völkel W. Occurrence of chlorinated and brominated dioxins/furans, PCBs, and brominated flame retardants in blood of German adults. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 380-388

Für die Bewertung beruflicher Belastungen gegenüber Gefahrstoffen werden im Bereich des Humanbiomonitorings zunehmend Referenzwerte herangezogen. Bei Referenzwerten (oftmals vereinfachend auch als „Hintergrundexposition“ bezeichnet) handelt es sich zunächst um rein statistische Werte ohne jeglichen gesundheitlichen Bezug, nämlich dem jeweiligen Wert des oberen Konfidenzintervalls des 95. Perzentils einer repräsentativen Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung. Trotz ihres primär statistischen Charakters erlauben Referenzwerte eine zuverlässige Beurteilung derjenigen Exposition, die über eine rein umweltbedingte Exposition hinaus geht und die dementsprechend einer besonderen Expositionssituation (zum Beispiel am Arbeitsplatz) zugeschrieben werden muss. Zu beachten ist hierbei, dass Referenzwerte zeitlichen Trends unterliegen und – im Falle von biopersistenten Gefahrstoffen wie ausgewählten Organochlorverbindungen – zusätzlich auch noch altersabhängig sein können. Eine exakte Beurteilung der arbeitsplatzbedingten Exposition muss damit immer auch in Abhängigkeit vom jeweiligen Alter des Beschäftigten zum Zeitpunkt der Messung erfolgen.

Fromme und Mitautoren publizierten nun Ergebnisse von 42 Freiwilligen aus der Umgebung von München. Hier bestimmten sie im Jahr 2013 die persistenten chlorierten und bromierten Gefahrstoffe, unter anderem polychlorierte und polybromierte Dibenzo-p-dioxine und -furane (PCDDs und PCDFs), polychlorierte Biphenyle (PCBs), polybromierte Diphenylether (PBDEs) und Hexabromcyclododekane (HBCDs) im Blut. Dabei sind insbesondere die Daten zu den Dioxinen, Furanen und PCBs von Bedeutung, denen Beschäftigte vorwiegend bis Ende der 1990er Jahre unwissentlich bei der Abfallsorgung, Transformator- und Kondensatorherstellung oder bei der Produktion von Herbiziden ausgesetzt waren. Aber auch heutzutage können an ausgewählten Arbeitsplätzen weiterhin berufliche Belastungen vorliegen, unter anderem in Recycling-Betrieben.

Die gefundenen mittleren Konzentrationen von 7,2 pg/g Blutfett (in TEQ, Toxicity Equivalents) für PCDD/PCDFs und 4,5 pg/g (TEQ) für dioxinartige PCBs sind im Vergleich zu früheren Expositionen in Deutschland deutlich niedriger. Das 95. Perzentil wurde zu jeweils 19,1 und 8,8 pg/g (TEQ) bestimmt. Zusammen mit bereits vorliegenden Publikationen mit Daten beginnend aus den Jahren 1989 bedeutet dies eine Verringerung um nahezu den Faktor 10 für die Summe der PCDD/PCDFs. Auch ergeben sich aus den aktuellen Daten von Fromme und Mitarbeitern und deren Vergleich mit der Literatur konsistente Hinweise auf eine rund 8-10-jährige Halbwertszeit von PCDD/PCDFs im Blut der Allgemeinbevölkerung.



Beschäftigte konnten insbesondere vor 1990 bei der Entsorgung von Elektronikschrott gegenüber Dioxinen, Furanen und polychlorierten Biphenylen ausgesetzt gewesen sein.

Auch mit dem Alter zunehmende Blutwerte an PCDD/PCDFs sowie der dioxinartigen PCBs werden bestätigt.

Die vorliegenden Ergebnisse, wenn auch in einem kleineren Kollektiv erhoben, reihen sich damit nahtlos in die bereits vorhandene Datenlage ein und erweitern die Bewertungsmöglichkeiten bei aktuellen beruflichen Expositionen. Kritisch verbleibt insgesamt der Zeitraum vor 1990, der eine Einschätzung dort stattgefundener beruflicher Expositionen aufgrund fehlender Daten zu Referenzwerten derzeit nur schwer erlaubt.

Dr. Heiko U. Käfferlein

Beitrag als PDF



50 Jahre Internationale Krebsagentur

Festveranstaltung zu Ursachen und Prävention von Krebs



Beate Pesch, Dirk Pallapies

Vom 7. bis 10. Juni 2016 fand anlässlich der 50-Jahrfeier der Internationalen Krebsagentur (IARC) in Lyon eine Konferenz zu „Global Cancer: Occurrences, Causes and Avenues to Prevention“ statt. An den drei Kongresstagen kamen knapp 1000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, um sich über die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Krebsforschung zu informieren.

Einleitend wurde in den wissenschaftlichen Beiträgen der „Global burden of cancer“ mit Fallzahlen und Trends vorgestellt. Die IARC hat die hierzu weltweit verfügbaren Daten zu Neuerkrankungen und Sterbefälle in einer im Internet frei zugänglichen Datenbank zusammengestellt (gco.iarc.fr/). Auswertungen dieser Daten werden regelmäßig in dem Report „Cancer in Five Continents“ veröffentlicht (ci5.iarc.fr). Bislang liefern allerdings nur wenige Länder verlässliche Angaben zur Inzidenz und zu den Todesursachen. Prognosen für 2035 ergeben für hoch entwickelte Länder wie Deutschland einen starken, überwiegend demographisch bedingten Zuwachs von mehr als 60 Prozent an Krebsfällen (s. Abb. 1). Rauchen und Ernährung (mit der dramatischen Zunahme an Übergewichtigen) sind die wichtigsten Lebensstilfaktoren, die sich weltweit deutlich verändern und zu mehr Krebsfällen führen werden. Prognostiziert wird insbesondere ein Anstieg der Erkrankungen an Brustkrebs (u.a. assoziiert mit dem Rückgang der Geburtenraten) und Prostatakarzinom, während beispielsweise Erkrankungen an Zervixkarzinom zurückgehen.

Neben Maßnahmen zur Primärprävention wie den HPV-Impfkampagnen war die Früherkennung von Krebs ein besonderer Schwerpunkt der Konferenz. Die Kosten der Behandlung steigen deutlich mit dem Krebsstadium und auch mit der damit verbundenen höheren Wahrscheinlichkeit eines Tumorrezidivs an. Gleichzeitig sinkt mit höherem Krebsstadium für viele Krebserkrankungen die Möglichkeit einer Heilung. Bei der Früherkennung von Krebserkrankungen stellen – neben anderen Herausforderungen – Überdiagnosen ein besonderes Problem dar. Dies gilt insbesondere bei Krebsarten wie dem Prostatakarzinom und dem Lungenkrebs. Überdiagnosen sind in diesem Zusammenhang Krebsdiagnosen im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen, die zu Lebzeiten ohne die Früherkennung wahrscheinlich nie auffällig geworden wären und auch keine Beschwerden hervorgerufen hätten beziehungsweise therapiert worden wären. Der Anteil von Überdiagnosen kann beispielsweise

bei Neubildungen der Schilddrüse bis zu 80 Prozent erreichen. Wichtig ist daher, dass durch Früherkennung die Sterblichkeit nachweisbar sinkt. Aussagekräftige randomisierte Studien werden aber vorwiegend für Therapieoptionen und Medikamente durchgeführt. Prospektive Studien zur Erforschung einer verbesserten Früherkennung sind unverzichtbar für zuverlässige Aussagen. Das IPA führt beispielsweise mit dem Projekt UroFollow eine randomisierte Studie zur Früherkennung von Blasenkrebs mit Tumormarkern im Vergleich zur Zystoskopie durch (s. IPA-Journal 01/2016).

Neue Tumormarker sollten auch auf der Grundlage neuer Kenntnisse zu den Mechanismen der Krebsentstehung entwickelt werden. Die Rolle der Telomerase im Krebsgeschehen wurde als ein solches Beispiel vorgestellt. In UroFollow wird beispielsweise ein neuer Tumortest validiert, der Mutationen in dem kodierenden Gen der Telomerase entdeckt. Bislang konnten nur wenige ererbte Mutationen, wie in den Genen BRCA1 und BRCA2, mit einem sehr hohen Krebsrisiko assoziiert werden. Weiterhin wurde das „Pro“ und „Contra“ einer Früherkennung von Lungenkrebs mit Low Dose HRCT (LD-HRCT) diskutiert. Eine vermehrte Entdeckung früher Krebsstadien scheint möglich. Dem gegenüber steht jedoch auch ein hoher Anteil falsch-positiver Befunde. Hier müssen Maßnahmen ergriffen werden, auffällige Bildbefunde deutlich einzugrenzen. Nicht alle zu diesem Themenkomplex publizierten Studien konnten einen Vorteil der LD-HRCT Untersuchung zeigen. Einzelne Studien fanden sogar mehr Todesfälle durch Lungenkrebs bei Personen, die gescreent wurden. Unter Berücksichtigung der insgesamt bislang vorliegenden Daten empfehlen dennoch verschiedene große Fachgesellschaften und Organisationen unter bestimmten, eng definierten Bedingungen ein Lungenkrebscreening in Hochrisikokollektiven. Die Mehrheit der Kongressteilnehmer sprach sich zum jetzigen Zeitpunkt gegen ein Lungenkrebscreening in der Allgemeinbevölkerung aus. Maßnahmen gegen die Hauptursache von Lungenkrebs, das Rauchen, sollten im Vordergrund stehen.

Außerdem sei es notwendig, zukünftig die Zielgruppe als Hochrisikokollektiv, für die ein Screening angeboten werden kann, besser zu definieren. In einer auf der Konferenz berichteten Studie aus Italien konnten beispielsweise ehemalige Asbestexponierte an einem LD-HRCT-Screening teilnehmen. Ähnlich wie in dem IPA-Projekt Mesoscreen wurden weniger Lungenkrebsfälle gefunden als erwartet, vermutlich weil Teilnehmer am Screening generell gesundheitsbewusster sind als Nichtteilnehmer und daher weniger rauchen oder weil sie bereits Atembeschwerden haben und dadurch das Rauchen früher aufgegeben haben. Mesotheliome können durch bildgebende Verfahren bislang nicht zuverlässig frühzeitig entdeckt werden. Am IPA werden daher Bluttests entwickelt. Die vielversprechenden Ergebnisse mit diesen Untersuchungen in einer Kooperation mit dem staatlichen Institut für Arbeitsschutz in Mexiko wurden auf der Konferenz als eigener Beitrag präsentiert. Die Exposition gegenüber Asbest und die damit verbundene Krebsgefahr ist auch heute noch ein Thema, da die Anwendung von Asbest in vielen Ländern, zum Beispiel in Mexiko und Russland, noch nicht verboten ist. Aus dem von IPA und IARC

koordinierten Projekt SYNERGY wurde das Lungenkrebsrisiko von Asbest anhand der bislang größten Datenbasis an Lungenkrebsfällen mit Berufsangaben und Rauchdaten (rund 20.000 Fälle) als auch der Messwerte (etwa 27.000) als Plenarvortrag präsentiert. Bereits unter drei Faserjahren konnte ein leicht erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei exponierten Männern gezeigt werden, das aufgrund der großen Fallzahlen statistisch signifikant war. Zu beachten ist jedoch die gegenüber der deutschen Berufskrankheiten-Praxis abweichende Berechnung der Faserjahre. Sie basiert in SYNERGY auf dem Mittelwert von Messwerten, im BK-Geschehen jedoch auf dem 90. Perzentil, das wesentlich höher als der Mittelwert ist. Die Ergebnisse zu Asbest und Lungenkrebs, auch im Zusammenhang mit Rauchen, werden in Kürze publiziert.

Weitere Panel-Debatten gab es zu den Themen, inwieweit Investitionen in der Krebsforschung vermehrt für die Früherkennung statt für die Behandlung später Tumorstadien verwendet werden sollten beziehungsweise ob E-Zigaretten eine effektive Tabakkontrolle eher behindern als fördern.

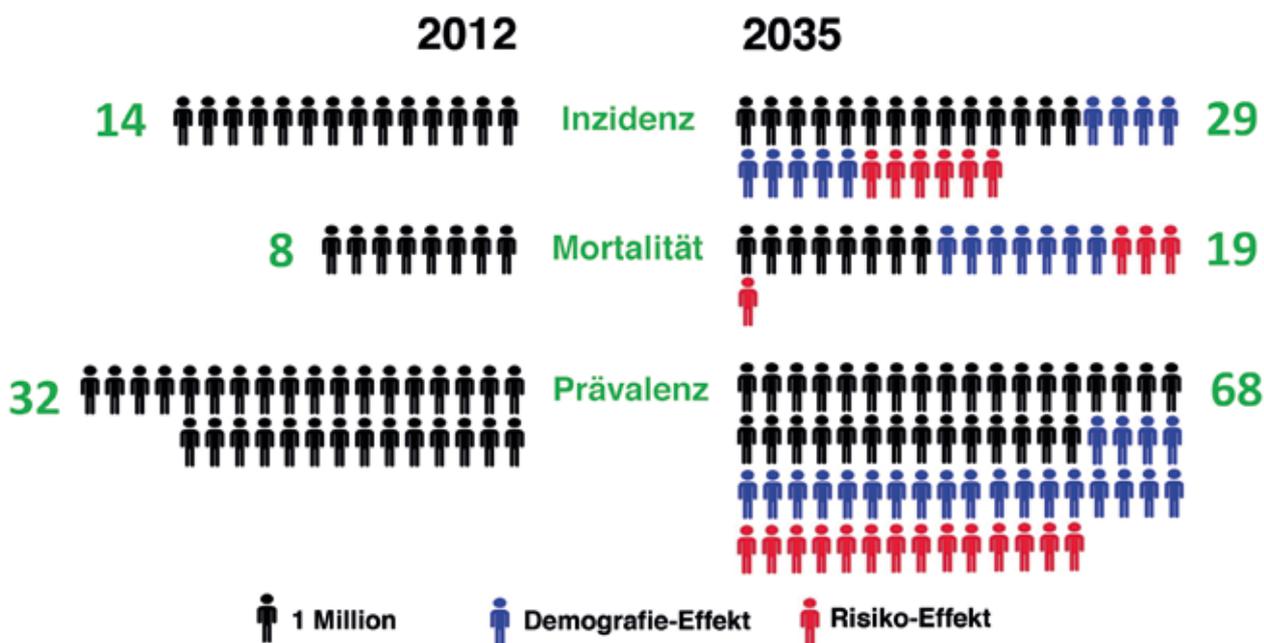


Abb. 1: Globaler Trend der Neuerkrankungen, Mortalität und Prävalenz von Krebserkrankungen unter Berücksichtigung von Veränderungen in Demografie und Risikoprofil (Angaben in Millionen Krebsfälle, geschätzt für 2012 und 2035, nach F. Bray, IARC, 2016).

Freddy Bray, Leiter der Sektion „Cancer Surveillance“ bei IARC, hat das aktuelle Krebsgeschehen und den globalen Trend anhand der demographischen Veränderung (einer zunehmenden Alterung der Weltbevölkerung) und der veränderten Risikoprofile (z.B. Rückgang der Geburten) vorgestellt. Danach waren im Jahr 2012 weltweit 14 Millionen Menschen an Krebs erkrankt und 8 Millionen an Krebs verstorben, weitere 32 Millionen waren prävalente, also an Krebs seit mehr als einem Jahr erkrankte Fälle. Bis zum Jahr 2035 hat sich wahrscheinlich die Zahl der Neuerkrankungen mindestens verdoppelt (29 Millionen), auch die Sterblichkeit (19 Millionen) und Prävalenz (68 Millionen) nehmen um etwas mehr als das Zweifache zu.

Die Bedeutung des IARC-Monographie-Programms wurde hervorgehoben, wobei allerdings auch auf die wissenschaftlichen Kontroversen zu manchen Einstufungen wie der von Schichtarbeit hingewiesen wurde. So betonte der für seinen Beitrag zu den Krebsursachen bekannte Wissenschaftler Richard Peto die mangelnde Quantifizierung von Krebsrisiken. Die lange Liste der Gefahrstoffe enthalte auch viele unwichtige oder unsichere Kanzerogene, so dass die Aufmerksamkeit von den wichtigeren abgelenkt werden könne.

In der Vergangenheit wurden von der IARC häufig Gefahrstoffe aus Industrieländern bewertet, wie zum Beispiel Kokereiabgase. Aktuell steht auch die Einstufung von Pestiziden in der Landwirtschaft auf der Agenda. Eine seit 1993 vom US National Cancer Institute durchgeführte Kohortenstudie (Agricultural Health Study) mit rund 90.000 Bauern und Angehörigen lieferte erste Ergebnisse zur Assoziation von Pestiziden mit Krebs. Als mögliches, derzeit unter Experten jedoch noch kontrovers diskutiertes Krebsrisiko wurde Glyphosat vorgestellt.

Diese Konferenz war das bisher größte Meeting, das von der Internationalen Agentur für Krebsforschung organisiert wurde. Die Resonanz der Teilnehmer über die Themen und Präsentationen war durchweg positiv. Es wurde ganz besonders deutlich, dass gerade die internationale Kooperation verschiedener Disziplinen auf allen Gebieten wie Prävention, Diagnostik, Ursachenforschung und Therapie relevante Fortschritte bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen bewirkt.

Die Autoren:
Dr. Dirk Pallapies, PD Dr. Beate Pesch
IPA

[Beitrag als PDF](#)



Europa nimmt krebserzeugende Arbeitsstoffe ins Visier

Internationale Konferenz „Preventing work-related cancer“

Eberhard Nies

Die Europäische Kommission geht davon aus, dass in den 28 EU-Mitgliedstaaten über die Hälfte aller arbeitsbedingten Todesfälle auf Krebs zurückzuführen ist und jährlich mehr als 100 000 Beschäftigte davon betroffen sind. Die Verminderung der Exposition gegen krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz ist deshalb vordringlich, wobei sich gesetzliche Regelungen in Form von Luftgrenzwerten als probates Mittel erwiesen haben. Bei diesem Artikel handelt es sich um eine gekürzte Fassung eines Beitrags aus der Zeitschrift *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2016; 76: 265-266.

Konferenz „Preventing Work-related Cancer“

Die niederländische EU-Ratspräsidentschaft hat im ersten Halbjahr 2016 den Kampf gegen Berufskrebserkrankungen ganz oben auf ihrer Agenda platziert. Als äußeres Zeichen richtete das Haager Arbeitsministerium eine internationale Konferenz unter dem Motto „Preventing work-related cancer“ aus, die vom 23. bis 25. Mai in Amsterdam stattfand. Mehr als 200 Fachleute, überwiegend aus der Europäischen Union, waren eingeladen worden. Der thematische Bogen spannte sich von toxikologischen Grundlagen der Krebsentstehung bis zu Einsichten aus der Psychologie, die für eine wirkungsvolle Risikokommunikation genutzt werden können.

Prominenteste Rednerin war Marianne Thyssen, die amtierende EU-Kommissarin für Beschäftigung und Soziales. Sie propagierte die Schaffung einer Union, deren Sozialpolitik ein AAA-Rating verdiene. Frau Thyssen verlieh ihrer Hoffnung auf baldige Verabschiedung einer 13 Einträge umfassenden Vorschlagsliste mit bindenden Luftgrenzwerten für krebserzeugende Stoffe Ausdruck und stellte die Herausgabe einer Folgeliste in ähnlichem Umfang bis Ende des Jahres 2016 in Aussicht. Danach werde umgehend eine dritte Serie der Binding Occupational Exposure Limit Values (BOELV) in Angriff genommen. Der Leiter der EU-Generaldirektion Beschäftigung, Soziales und Integration, Michel Servoz, widmete sich den notwendigen Anstrengungen zur Einhaltung neuer Luftgrenzwerte am Arbeitsplatz, die gerade für kleinere Unternehmen eine effiziente Vermittlung praktischer Lösungsansätze zur Expositionsminimierung erfordere. Eine Schlüsselrolle komme dabei der Europäischen Arbeitsschutzagentur in Bilbao zu, deren Direktorin Christa Sedlatschek in Amsterdam ihr Arbeitsprogramm bis 2018/19 zur Eindämmung von Gesundheitsrisiken durch chemische Gefahren präsentierte. Der niederländische Arbeitsminister Lodewijk Asscher machte deutlich, dass alle Beschäftigten ein Recht auf Schutz vor arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren auf demselben hohen Niveau haben müssten. Einen Wettbewerb um möglichst niedrige Gesundheitskosten dürfe es nicht geben.

Große Bedeutung wurde sozialpartnerschaftlichen Kooperationen zur Verbesserung des Arbeitsschutzes zugemessen. Unter den während der Konferenz vorgestellten Beispielen war ein Projekt zur erfolgreichen Minderung der Dieselmotoremissionen auf dem Kopenhagener Flughafen, die Beförderung des Einsatzes von temperaturabgesenktem Asphalt durch den Gesprächskreis Bitumen in Deutschland und der Verzicht auf Sprühinsektizide bei der Bekämpfung eines Rüsselkäfers in schwedischen Kiefernwäldern.

Die Plenarvorträge wurden teilweise kontrovers diskutiert; einige der vorgestellten Krebsstatistiken und Kosten-Nutzen-Analysen wurden dabei in Frage gestellt. Besonders schmerzlich vermisste man brauchbare Expositionsdaten in ausreichender Menge, um zuverlässigere Schätzungen realisieren zu können.

Noch lebhafter ging es in den kleineren thematischen Diskussionsrunden zu. Herausgegriffen sei eine interaktive Sitzung mit der Überschrift „Was Sie schon immer über die Ableitung von EU-Grenzwerten für Kanzerogene wissen wollten, aber nie zu fragen wagten“. Hier wurde deutlich, dass es zwischen den toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeten Empfehlungen des Wissenschaftlichen Ausschusses für Grenzwerte berufsbedingter Exposition (SCOEL), dem auch Mitglieder der deutschen MAK-Kommission angehören, und der Annahme einer Vorschlagsliste durch die EU-Kommission eine lange Durststrecke liegt, in der die Sozialpartner unter Berücksichtigung technischer Machbarkeit und sozioökonomischer Faktoren nach oft zähen Verhandlungen einen Kompromiss erzielen müssen. Diese schwierigen Gespräche finden unter dem Dach des Beratenden Ausschusses für Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz (ACSH) statt, speziell in dessen „Working Party on Chemicals at the Workplace“ (WPC).

Roadmap Amsterdam-Vienna

Um die nötige Nachhaltigkeit zu gewährleisten, soll die europäische Kampagne gegen krebserzeugende Arbeitsstoffe zunächst bis zum Jahr 2019 fortgesetzt werden, in dem Österreich die Ratspräsidentschaft innehaben wird. Die Amsterdamer Konferenz endete daher mit der feierlichen Unterzeichnung einer Vereinbarung zur Bewusstseins-schärfung hinsichtlich der Risiken durch Arbeitsplatzkanzerogene und dem Austausch guter praktischer Lösungen. Verbunden damit ist ein Aktionsplan, der den Namen „Roadmap Amsterdam-Vienna“ erhalten hat. Die Urkunde trägt die Unterschriften von Vertreterinnen und Vertretern der Europäischen Kommission, des niederländischen und des österreichischen Arbeitsministeriums, der Europäischen Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz sowie des Europäischen Gewerkschaftsbunds ETUC und des Arbeitgeberverbands Bussinesseurope.

Beitrag als PDF

Der Autor:
Dr. Eberhard Nies
Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA)



Neue Publikationen aus dem IPA

1. Behrens T, Groß I, Siemiatycki J, Conway D, Olsson A, Stücker I, Guida F, Jöckel K, Pohlabeln H, Ahrens M, Brüske I, Wichmann H, Gustavsson P, Consonni D, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Parent M, McLaughlin J, Demers P, Landi M, Caporaso N, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Tardon A, Field J, Dumitru R, Bencko V, Foretova L, Janout V, Kromhout H, Vermeulen R, Boffetta P, Straif K, Schüz J, Hovanec J., Kendzia B, Pesch B, Brüning T: Occupational prestige, social mobility and the association with lung cancer in men. *BMC Cancer* 2016; 16: 395
2. Boniol M, Koechlin A, Swiatkowska B, Sorahan T, Wellmann J, Taeger D, Jakobsson K, Pira E, Boffetta P, La Vecchia C, Pizot C, Boyle P: Cancer mortality in cohorts of workers in the European rubber manufacturing industry first employed since 1975. *Ann Oncol* 2016; 27: 933–941
3. Brüning T, Henry J, Welge P, Bünger J, Triebig G: Arbeiten unter Einwirkung von Cadmium und seinen Verbindungen. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin unter Beteiligung der Gesellschaft für Toxikologie. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016; 51: 142–144
4. Brüning T, Johnen G: Die Wismut-Bioprobenbank in der arbeitsmedizinischen Forschung. *Pathologie und molekular-epidemiologisches Archiv. BG RCI.magazin* 2016: 30–32
5. Brüning T, Welge P, Plöttner S, Hagemeyer O, Weiß T, Van Geldern R, Bünger J: Arbeiten unter Einwirkung von Quecksilber und seinen Verbindungen. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin unter Beteiligung der Gesellschaft für Toxikologie. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016; 51: 292–296
6. Calafat A, Longnecker M, Koch H, Swan S, Hauser R, Goldman L, Lanphear B, Rudel R, Engel S, Teitelbaum S, Whyatt R, Wolff M: Response to „Comment on ‚Optimal Exposure Biomarkers for Nonpersistent Chemicals in Environmental Epidemiology‘“. *Environ Health Perspect* 2016; 124: A66-7
7. Fartasch M: Wet Work and Barrier Function. Current problems in dermatology 2016; 49: 144–151
8. Friemel J, Foraita R, Günther K, Heibeck M, Günther F, Pflueger M, Pohlabeln H, Behrens T, Bullerdiel J, Nimzyk R, Ahrens W: Pretreatment oral hygiene habits and survival of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) patients. *BMC Oral Health* 2016; 16: 33
9. Guo Y, Warren Andersen S, Shu XO, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, ..., Brauch H, Brenner H, Brüning T, ..., Hunter D, Easton DF, Zheng W. Genetically Predicted Body Mass Index and Breast Cancer Risk: Mendelian Randomization Analyses of Data from 145,000 Women of European Descent. *PLoS Med* 2016; 13: e1002105
10. Hoffmeyer F, Bünger J, Monsé C, Berresheim H, Jettkant B, Beine A, Brüning T, Sucker K: Clinical effects, exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in humans after ethyl acrylate exposure. *Adv Exp Med Biol* 2016; 921: 11-20
11. Hoffmeyer F, van Kampen V, Schantora A, Deckert A, Neumann H, Brüning T, Raulf M, Bünger J: Gesundheitsbeeinträchtigungen bei aktuell und ehemals Beschäftigten der Abfallsammlung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016; 51: 276–285
12. Huss-Marp J, Raulf M, Jakob T: Spiking with recombinant allergens to improve allergen extracts: benefits and limitations for the use in routine diagnostics: Part 19 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int* 2015; 24: 236–243
13. Kar S, Beesley J, Amin Al Olama, Ali, Michailidou K, T..., Brauch H, Anton-Culver H, ... ,Brüning, T ,Wahlfors, T ,Key, ..., S A ,Easton, D F ,Chenevix-Trench, G ,Pharoah, P D ,Lambrechts, D: Genome-Wide Meta-Analyses of Breast, Ovarian, and Prostate Cancer Association Studies Identify Multiple New Susceptibility Loci Shared by at Least Two Cancer Types. *Cancer Discovery* 2016; 18: 64
14. Kespohl S, Maryska S, Bünger J, Hagemeyer O, Jakob T, Joest M, Knecht R, Koschel D, Kotschy-Lang N, Merget R, Mülleneisen N, Rabe U, Röseler S, Sander I, Stollewerk D, Straube H, Ulmer H, van Kampen V, Walusiak-Skorupa J, Wiszniewska M, Wurpts G, Brüning T, Raulf M: How to diagnose mould allergy? Comparison of skin prick tests with specific IgE results. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 981–991

Neue Publikationen aus dem IPA

15. Kespohl S, Ochmann U, Kotschy-Lang N, Maryska S, Nowak D, Brüning T, Raulf M: Diagnostic algorithm for IgE-mediated wood dust allergy. *Allergologie* 2016; 39: 168–174
16. Kluckert M, Brüning T, Nowak D, Letzel S, Drexler H: Wird es zukünftig noch DGUV-Grundsätze geben? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016; 51: 482–484
17. Koch H: Biomonitoring von Weichmachern. *Zbl Arbeitsmed* 2016; 66: 286-292
18. Lessmann F, Schütze A, Langsch A, Otter R, Brüning T, Koch H: Metabolism and urinary excretion kinetics of di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHP) in three male volunteers after oral dosage. *Arch Toxicol* 2016; 90: 1659–1667
19. Lotz A, Pesch B, Dettbarn G, Raulf M, Welge P, Rihs H, Breuer D, Gabriel S, Hahn J, Brüning T, Seidel A: Metabolites of the PAH diol epoxide pathway and other urinary biomarkers of phenanthrene and pyrene in workers with and without exposure to bitumen fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; Epub ahead of Print DOI: 10.1007/s00420-016-1160-4
20. Merget R, Nensa F, Heinze E, Taeger D, Brüning T: Spirometry or Body Plethysmography for the Assessment of Bronchial Hyperresponsiveness? *Adv Exp Med Biol* 2016; 921: 1-10
21. Monsé C, Sucker K, Hoffmeyer F, Jettkant B, Berresheim H, Büniger J, Brüning T: The Influence of Humidity on Assessing Irritation Threshold of Ammonia. *BioMed Res Int* 2016; 2016: 6015761
22. Nies E, Forchert M, Palfner S, Bochmann F, Stamm R, Hagemeyer O, Pallapies D, Pesch B, Schlüter G, Zschesche W, Brüning T: Können Expositions-Risiko-Beziehungen nach TRGS 910 für die Beurteilung von Berufskrankheiten eine Rolle spielen? Versuch einer Einordnung für die Begutachtung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016; 51: 286–291
23. Pelttari L, Khan S, Vuorela M, ..., Brauch H, Brüning T, ..., Mattson J, Blomqvist C, Aittomäki K, Nevanlinna H: RAD51B in Familial Breast Cancer. *PLoS ONE* 2016; 11: e0153788
24. Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Lavoué J, Cavallo D, Cattaneo A, Mirabelli D, Plato N, Fevotte J, Pesch B, Brüning T, Straif K, Kromhout H: SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hygiene* 2016; 60: 795-811
25. Quirce S, Vandenplas O, Campo P, Cruz M, Blay F de, Koschel D, Moscato G, Pala G, Raulf M, Sastre J, Siracusa A, Tarlo S, Walusiak-Skorupa J, Cormier Y: Occupational hypersensitivity pneumonitis: An EAACI Position paper. *Allergy* 2016; 71: 765–779
26. Raschick F, Monsé C, Gusbeth K, Maybaum B, Giesen Y, Breuer D, Monz C: Ringversuche für innerbetriebliche und außerbetriebliche Messstellen an der Prüfgasstrecke des Instituts für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2016: 78–84
27. Raulf M: Allergen component analysis as a tool in the diagnosis of occupational allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2016; 16: 93–100
28. Sander I, Lotz A, Zahradnik E, Raulf M: Allergen Quantification by Use of Electrostatic Dust Collectors (EDCs): Influence of Deployment Time, Extraction Buffer, and Storage Conditions on the Results. *Ann Occup Hyg* 2016; 60: 845-859
29. Schmidt M, Hogervorst F, van Hien R, ..., Brauch H, Brenner H, Brüning T, Burwinkel B, ... Nevanlinna H, Dörk T, Bojesen S, Easton D: Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2750-2760
30. Schmitz-Dräger C, Bonberg N, Pesch B, Todenhöfer T, Sahin S, Brüning T, Schmitz-Dräger B: Replacing cystoscopy by urine markers in the follow-up of patients with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer?-An International Bladder Cancer Network project. *Urol Oncol* 2016; Epub ahead of Print DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.06.001
31. Schremmer I, Brik A, Weber D, Rosenkranz N, Rostek A, Loza K, Brüning T, Johnen G, Epple M, Büniger J, Westphal G: Kinetics of chemotaxis; cytokine; and chemokine release of NR8383 macrophages after exposure to inflammatory and inert granular insoluble particles. *Toxicol Lett.* 2016; Epub ahead of Print DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.08.014
32. Schütze A, Otter R, Modick H, Langsch A, Brüning T, Koch H: Additional oxidized and alkyl chain breakdown metabolites of the plasticizer DINCH in urine after oral dosage to human volunteers. *Arch Toxicol* 2016; Epub ahead of Print DOI: 10.1007/s00204-016-1688-9

Neue Publikationen aus dem IPA

33. Shi J, Zhang Y, Zheng W, Michailidou K, ..., Brauch H, Brenner H, Brinton L, Broeks A, Brüning T, ... Chenevix-Trench G, Dunning AM, Antoniou AC, Easton DF, Cai Q, Long J: Fine-scale mapping of 8q24 locus identifies multiple independent risk variants for breast cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 1303–1317
34. Taeger D, McCunney R, Bailer U, Barthel K, Küpper U, Brüning T, Morfeld P, Merget R: Cross-Sectional Study on Nonmalignant Respiratory Morbidity due to Exposure to Synthetic Amorphous Silica. *J. Occup. Environ. Med.* 2016; 58: 376–384
35. Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, Rihs H, Riffart C, Soetaert S, Jamart J, Pilette C, Raulf M: The role of allergen components for the diagnosis of latex-induced occupational asthma. *Allergy* 2016; 71: 840-849
36. van Kampen V, Brüning T, Merget R: Berufliche Allergien gegen Trypsin und Chymotrypsin. *Pneumologie* 2016; 70: 442–445
37. van Kampen V, Hoffmeyer F, Deckert A, Kendzia B, Casjens S, Neumann HD, Buxtrup M, Willer E, Felten C, Schöneich R, Brüning T, Raulf M, Bünger J. Effects of bioaerosol exposure on respiratory health in compost workers: a 13-year follow-up study. *Occup Environ Med* 2016; Epub ahead of Print DOI: 10.1136/oemed-2016-103692
38. Walther J, Merget R. Obstruktive Atemwegserkrankungen in der Arbeitswelt – Diagnostik, Klassifikation und arbeitsmedizinische Beurteilung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2016; 51: 548-552
39. Westphal G, Rihs H, Schaffranek A, Zeiler T, Werfel T, Heratizadeh A, Dickel H, Weisshaar E, Bauer A, Schliemann S, Reich K, Breuer K, Schröder-Kraft C, Worm M, Molin S, Brans R, Schäkel K, Schwantes H, Pföhler C, Szliska C, Kreft B, Löffler H, Bünger J, Brüning T, Geier J, Schnuch A: A variant of the CXCL11 gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermatitis* 2016; Epub ahead of Print
40. Zahradnik E, Raulf M: Berufsbedingte Allergien auf Tiere in der Landwirtschaft. *Allergologie* 2016; 39: 235–246
41. Zeng C, Guo X, Long J, ... Brauch H, Brennan P, Brenner H, Broeks A, Brüning T, ... Couch FJ, Antoniou AC, Easton DF, Zheng W: Identification of independent association signals and putative functional variants for breast cancer risk through fine-scale mapping of the 12p11 locus. *Breast Cancer Res* 2016; 18: 64

Bei Bedarf können Kopien einzelner Sonderdrucke unter folgender Adresse angefordert werden:

IPA
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
ipa@ipa-dguv.de

Beitrag als PDF

