

IPA-Journal 01/2020

Diagnostik von beruflichen Allergien



Mesotheliom-Früherkennung
Biomarker zugelassen

Schweißen
Herausforderungen für den Gesundheitsschutz

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 Zaghaw

Redaktion: Dr. Thorsten Wiethege, Dr. Monika Zaghaw

Titelbild: Volker Wiciok/Lichtblick

Bildnachweis: Titelbild, S. 38 Alexander Raths/stock.adobe.com; S. 3 André Stephan/Morsey & Stephan; S. 6 JT Jeeraphun/stock.adobe.com; S. 8 peterschreiber.media/stock.adobe.com; S. 11 Bernd Naurath, IPA; S. 14 Fokussiert/stock.adobe.com; S. 20 Dr. M. Lehnert; S. 24 BGHW, Bernd Naurath/IPA, Ghazii/stock.adobe.com; S. 28 Dmitry Nikolaev/stock.adobe.com; S. 34 sebra/stock.adobe.com; S. 35 E. Untiet, ZfAM; S. 37 Bernd Naurath, IPA; S. 40/41 Dr. T. Wiethege; S. 43 H. Gündüz-Talip; S. 45 Bernd Naurath, IPA; S. 47 Picture-Factory J.Rofeld/fotolia; S. 48 Krylov/fotolia

Satz: Atelier Hauer + Dörfler GmbH, Berlin

Druck: Druckerei Uwe Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.200 Exemplare

ISSN: 1612-9857

Erscheinungsweise: 3x jährlich

Kontakt:

IPA

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1

44789 Bochum

Telefon: +49 (0)30 13001 4000

Fax: +49 (0)30 13001 4003

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de

Internet: www.ipa-dguv.de

Folgen Sie uns auf Twitter: [IPA_Forschung](#)

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,

Ende Januar, als dieses IPA-Journal konzipiert wurde, war die aktuelle Pandemiesituation in Deutschland noch kein Thema. Wir haben deshalb lange überlegt, ob wir dieses IPA-Journal in der geplanten Form veröffentlichen sollen und haben uns letztendlich dafür entschieden. Wir sind der Meinung, dass arbeitsmedizinische Forschung für die Sicherheit und Gesundheit an Arbeitsplätzen und in Bildungseinrichtungen auch in dieser besonderen Situation von großer Bedeutung ist.

Gerade in diesen Tagen, wo die gesamte Gesellschaft auf die Forschung, die medizinischen Maßnahmen und die politischen Entscheidungen zur Bekämpfung der Corona-Pandemie schaut, rückt die enorme Bedeutung von Wissenschaft und Forschung medienwirksam in unser Bewusstsein. Nicht ohne Grund wurde im Grundgesetz die Freiheit von Wissenschaft und Forschung als unveränderliches Grundrecht im Artikel 5 festgeschrieben. Zu einem Grundrecht gehören immer auch

Pflichten. Wissenschaft und Forschung müssen transparent, unabhängig und ergebnisoffen sein – insbesondere bei Themen wie Sicherheit und Gesundheit. Transparent bedeutet u. a., wir legen unsere Förderung und unsere Kooperationen offen. Unabhängig bedeutet, wir arbeiten frei von Einflussnahmen Dritter. Ergebnisoffen bedeutet, wir konzipieren, planen und führen jedes Forschungsprojekt so durch, dass unterschiedlichste Ergebnisse möglich sind.

Was macht Forschung zu Sicherheit und Gesundheit aber so besonders? Besonders ist sie vor allem deshalb, weil der Mensch am Arbeitsplatz und in Bildungseinrichtungen im Mittelpunkt steht. Wir schauen sehr genau hin, greifen die entscheidenden Fragestellungen auf und arbeiten mit allen Akteuren im Arbeitsschutz zusammen. Unsere Forschung ist insbesondere gefordert, wo es um ein proaktives Erkennen von Risiken geht, bevor Gesundheitsschäden auftreten, sei dies beim Umgang mit Gefahrstoffen oder bei der Gestaltung von Arbeit beziehungsweise von Arbeitsprozessen. Gewonnene Forschungs-Erkenntnisse können dann vielfach direkt in verbesserte Präventionsmaßnahmen und auch in das arbeitsmedizinische Regelwerk einfließen. Ich bin mir sicher, dass diese Pandemie, die ein für viele noch vor kurzer Zeit unvorstellbar gehaltenes Ausmaß angenommen hat, unser aller Denken und Handeln, insbesondere im Hinblick auf den Umgang mit Risiken aber auch generell – nachhaltig verändern wird.

Auch in diesen besonderen Zeiten arbeiten wir als Team und im Team! Vernetztes Denken und Arbeiten war und ist ein wesentliches Merkmal unserer Forschungsarbeit.

Zu forschen und Wissen zu generieren zum konkreten Nutzen aller Versicherten, das ist es, was uns im IPA jeden Tag antreibt.

Ich versichere Ihnen, wir sind an Ihrer Seite! Gemeinsam und solidarisch werden wir diesen Herausforderungen begegnen. Die Kompetenz und die Expertise des IPA stehen Ihnen auch jetzt ohne Wenn und Aber zur Verfügung.

Bleiben Sie gesund und achten Sie auf sich und andere!

Ihr Thomas Brüning



Inhalt



Chronische lymphatische Leukämien
infolge beruflicher Benzolexpositionen ▶ Seite 6



Chronische Erkrankungen und
Schichtarbeit ▶ Seite 14



Humanbiomonitoring für die
Ermittlung von Referenzwerten in
der Allgemeinbevölkerung ▶ Seite 28

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

BK-Nr. 1318: Bewertung von chronischen lymphatischen
Leukämien bei niedriger Benzolexposition

11 Aus der Forschung

- 11 Biomarker der MoMar-Studie zugelassen
- 14 Schichtarbeit und chronische Erkrankungen:
Stand der Forschung
- 20 Gesundheitsschutz beim Schweißen –
Aktuelle Herausforderungen
- 24 Berufsbedingte exogen allergische Alveolitis –
Auf die frühzeitige Diagnose kommt es an!
- 28 Humanbiomonitoring zur Ableitung von Referenzwerten

34 Interview

Nachgehende Vorsorge – Vorsorge der besonderen Art? –
Interview mit Prof. Dr. Volker Harth

37 Aus der Praxis

Einschränkungen in der Diagnostik gefährden die Versorgung
von allergischen Personen

40 Kongresse

- 40 DGUV Fachgespräch „Mesotheliomtherapie“
- 42 Biostoffe in der Abfallwirtschaft – immer noch eine besondere
Herausforderung?
- 43 „Der Mensch zählt“ – A + A 2019 – Messe und Kongress
in Düsseldorf
- 44 Deutscher Allergiekongress

45 Für Sie gelesen

49 Termine

50 Literatur

IPA nimmt Kryolager für Biobank in Betrieb

Nach nur gut einem Jahr Bauphase kann das IPA das neue Kryolager für die IPA-Biobank in Betrieb nehmen. In drei vollautomatisierten Kryotanks können jetzt bei minus 150° die Bioproben in flüssigem Stickstoff eingelagert werden. „Bis letztendlich alle Proben umgezogen sind, wird noch einige Zeit vergehen, aber wir haben jetzt endlich das entscheidende Instrument an der Hand, unsere Proben nach modernsten Sicherheits- und Qualitätsstandards einzulagern und zu verwalten“, so Prof. Thomas Behrens, Leiter der IPA-Biobank. Das Besondere an der Biobank des IPA: Hier werden die Proben von beruflich exponierten Personen sowie damit verbundene Daten zur Exposition und Berufsanamnese standardisiert und qualitätsgesichert archiviert. Damit diese für die Wissenschaft wichtigen Proben und Daten sicher und auch für zukünftige wissenschaftliche Fragestellungen zur Verfügung stehen, bedarf es eines ausgeklügelten Datenschutzkonzepts. Dies wurde im Vorfeld von den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des IPA im Hinblick auf die speziellen Bedürfnisse der neuen Biobank entwickelt und bereits international publiziert. „Die Biobank ist eine unerlässliche Ressource für die moderne Präventionsforschung“, so Prof. Brüning, Direktor des IPA.

Zeitschrift Allergologie zu „Allergie und Berufskrankheiten“

Die Januar- und März-Ausgaben der Zeitschrift „Allergologie“ haben beruflich verursachte Allergien zum Schwerpunkt. „Je komplexer unsere Arbeitswelt wird, umso größer wird auch die Zahl der beruflichen Auslöser allergischer Erkrankungen“ so Prof. Monika Raulf aus dem IPA und Herausgeberin der beiden Ausgaben in ihrem Editorial. Anhand von Einzelfallbeschreibungen wird einmal mehr deutlich, welche Bandbreite es bei beruflich verursachten Allergien gibt. Dr. Constanze Steiner aus dem IPA stellt den Fall einer Soforttypallergie gegen Azofarbstoffe vor. Dr. Ingrid Sander, ebenfalls IPA, zeigt auf, welche Bedeutung industriell hergestellte Enzyme als Allergieauslöser in der Lebensmittelverarbeitung haben. Ebenfalls aus dieser Branche stammt der Fall, den PD Dr. A. Preisser vom Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin aus Hamburg vorstellt. Alle Fälle belegen klar, wie wichtig es ist, Hinweise durch eine detaillierte Anamnese zu bekommen. So können dann maßgeschneiderte diagnostische Schritte eingeleitet werden.

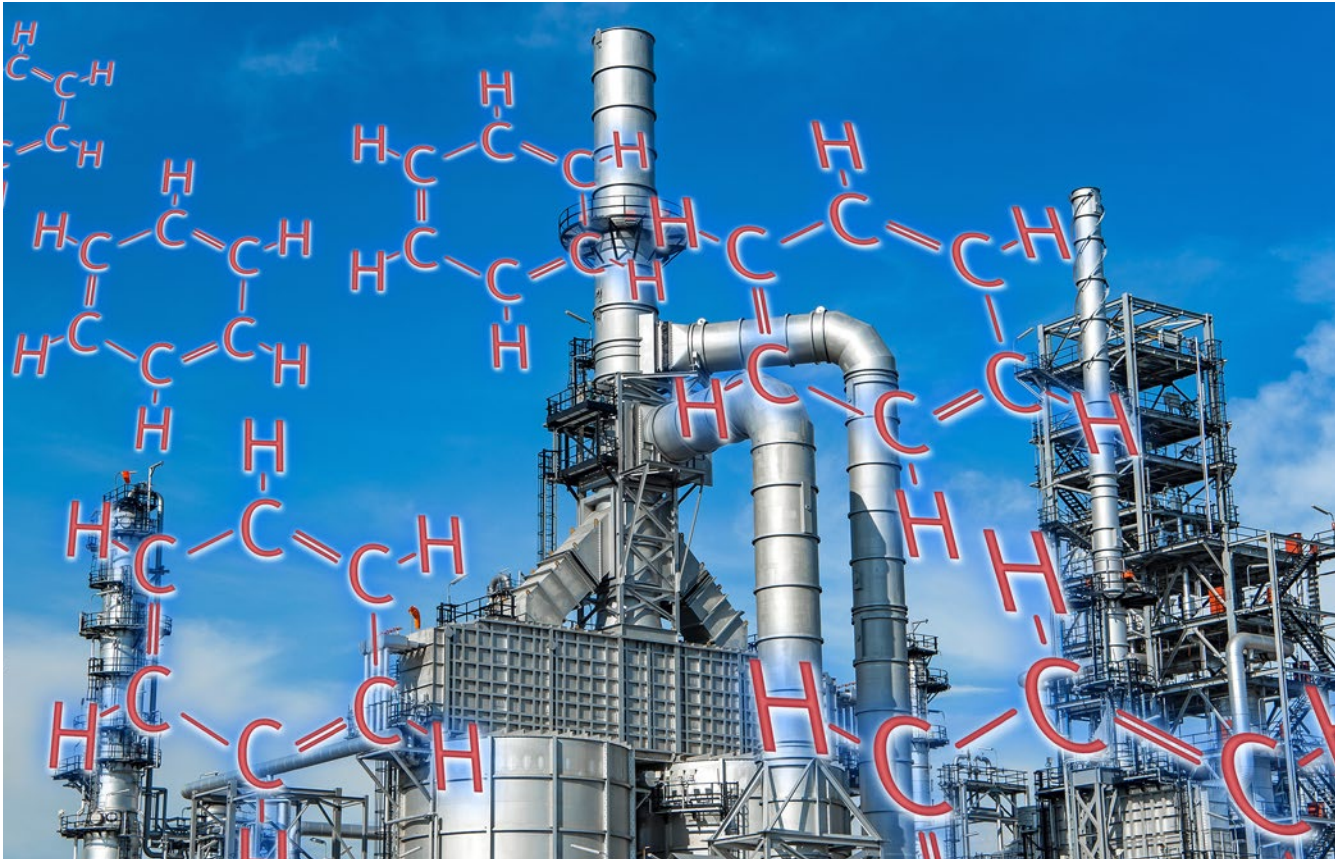
IARC beurteilt Kanzerogenität von Lösemitteln und Substanzen in der Kunststoffproduktion

Ende 2019 trafen sich Expertinnen und Experten aus acht Ländern auf Einladung der internationalen Krebsagentur (IARC) in Lyon, um die Kanzerogenität ausgewählter Lösemittel sowie industrieller Zwischenprodukte bei der Herstellung von Polymeren und Harzen zu beraten. Zu der Expertenrunde mit gleichzeitigem Vorsitz der Arbeitsgruppe „Exposition“ gehörte auch Dr. Heiko Käßlerlein aus dem IPA. Die untersuchten Stoffe wurden je nach tierexperimentellen Ergebnissen und Erkenntnissen zum Wirkmechanismus als wahrscheinlich (Gruppe 2A: Glycidylmethacrylat) bzw. möglicherweise krebserzeugend für den Menschen klassifiziert (Gruppe 2B: 1-Brom-3-Chlorpropan, 1-Butylglycidylether, 4-Chlortrifluortoluol); im Gegensatz dazu wurde die Datenlage für Allylchlorid als nicht ausreichend für eine Einstufung angesehen (Rusyn et al. 2020, Lancet Oncol. 21: 25-26). Die vollständigen Ergebnisse der Beratungen werden demnächst in der IARC-Monographie 125 veröffentlicht. www.iarc.fr

Teilnahme des IPA am BGHM-Kolloquium zu Schweißrauchen

Die aktuellen Arbeitsplatzgrenzwerte für luftgetragene Gefahrstoffe können an Arbeitsplätzen mit emissionsstarken Schweißverfahren selbst unter Einhaltung aller Schutzmaßnahmen nicht immer eingehalten werden. Angesichts der Notwendigkeit neue Präventionsansätze zu entwickeln, führte die BGHM im November 2019 das Kolloquium „Schweißrauche – TRGS 528, Messmethodik, Präventionsmaßnahmen“ durch. Zunächst wurden die technischen Hintergründe, sowie mögliche Ansatzpunkte für eine Expositionssenkung von Experten der BGHM erläutert und das Problem fokussiert. PD Dr. Wolfgang Zschiesche vom IPA gab einen Über-

blick zu Gesundheitsgefährdungen beim Schweißen. In den sich anschließenden Workshops wurden Lösungsvorschläge entwickelt und diskutiert. Auf dem abschließenden Plenum wurde der dringende Appell formuliert, weitere Vorschläge zu machen und die auf den Workshop formulierten Ideen in die Praxis umzusetzen. Die jetzt veröffentlichte Neufassung der TRGS 528 „Schweißtechnische Arbeiten“, gibt detaillierte Hinweise, wie eine optimale Reduktion der Expositionen von Schweißern und Bystandern zu erreichen ist. www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/219



BK-Nr. 1318: Bewertung von chronischen lymphatischen Leukämien bei niedriger Benzolexposition

Beispiele aus der Begutachtungspraxis des IPA

Jürgen Bünger, Christian Eisenhawer, Götz Westphal, Thomas Brüning

In der Praxis der Begutachtung zur BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol“ treten ab und zu Fallkonstellationen auf, bei denen die in der wissenschaftlichen Begründung geforderte Schwellendosis von 8 bis 10 ppm Benzoljahren nicht ganz erreicht wird. Am Beispiel von Benzol soll gezeigt werden, dass bei Berufskrankheiten, für die Schwellendosen existieren, diese nicht als ausschließliches Entscheidungskriterium herangezogen werden sollten, sondern zusätzliche individuelle Randbedingungen zu berücksichtigen sind.

Die chronisch lymphatische Leukämie

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Der Erkrankung geht eine monoklonale B-Lymphozytose (MBL) voraus. Die CLL gehört nach der WHO-Klassifikation zu den sogenannten schmerzfreien Lymphomen und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert. In Deutschland erkranken jährlich etwa 5.600 Personen, davon ca. 60 Prozent Männer. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt für Männer bei 72 und für Frauen bei 75 Jahren. Die Prognose der CLL ist relativ gut. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 73 Prozent und für Männer bei 71 Prozent (DGHO 2019).

Im Merkblatt zur BK-Nr. 1318 ist die CLL in die Gruppe A eingestuft, das heißt es handelt sich um ein Krankheitsbild mit epidemiologischer Information zur Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es besteht der epidemiologische Nachweis einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos gegenüber der Allgemeinbevölkerung bei einer entsprechend hohen kumulativen beruflichen Benzolexposition.

BK-Nr. 1318

Durch die Veröffentlichung des Merkblatts und der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch

Kurz gefasst

Benzol“ vor etwa 10 Jahren wurde die Begutachtung entsprechender Krankheitsbilder erleichtert und vereinheitlicht. Ergänzend zu dem Merkblatt und der wissenschaftlichen Begründung geben weitere Publikationen wertvolle Hinweise zur Ermittlung der Benzolexposition (IFA-Ringbuch, Nr. 9105) und zur Anerkennungspraxis (Henry und Brüning 2009, Henry und Brüning 2012).

Neben vielen anderen Erkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems können auch chronische lymphatische Leukämien (CLL) als BK-Nr. 1318 anerkannt werden. Als eine Voraussetzung wird in der wissenschaftlichen Begründung von 2009 eine Benzolexposition „ab einem Bereich von ca. 10 ppm-Benzoljahren für die CLL genannt. Es ist „aus der Gesamtschau der gegenwärtigen epidemiologischen und toxikologischen Evidenz von einer Verursachungswahrscheinlichkeit über 50 Prozent ab einem Bereich von zehn ppm-Benzoljahren auszugehen“. In den speziellen Hinweisen zur Intensität der Benzolbelastung bei CLL wird ausgeführt, dass auch in Fällen, in denen die Merkmale der geringen Belastung zutreffen, Expositionen „oberhalb ca. acht ppm-Jahren“ erreicht werden. Insgesamt wird daher in der Begutachtungspraxis der BK-Nr. 1318 von einer „Schwellendosis“ von 8 bis 10 ppm-Jahren Benzol ausgegangen (Henry und Brüning 2012).

Allerdings handelt es sich bei dieser Dosis nicht um ein Abschneidekriterium, da bei der Zusammenhangsbeurteilung weitere Gesichtspunkte zu berücksichtigen sind. In Tabelle 1 sind die für die Zusammenhangsfrage entscheidungsrelevanten Daten aus drei im IPA in den letzten zehn Jahren begutachteten Erkrankungen an CLL zusammengefasst.

- Benzol ist ein Kanzerogen und kann eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL) auslösen. Eine CLL infolge arbeitsbedingter Benzolexpositionen wird durch die BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol“ erfasst.
- Bei BK-Fragestellungen, für die Schwellendosen existieren, sollten diese nicht als ausschließliches Entscheidungskriterium für die Beurteilung herangezogen werden. Hier sollten zusätzliche individuelle Randbedingungen berücksichtigt werden.

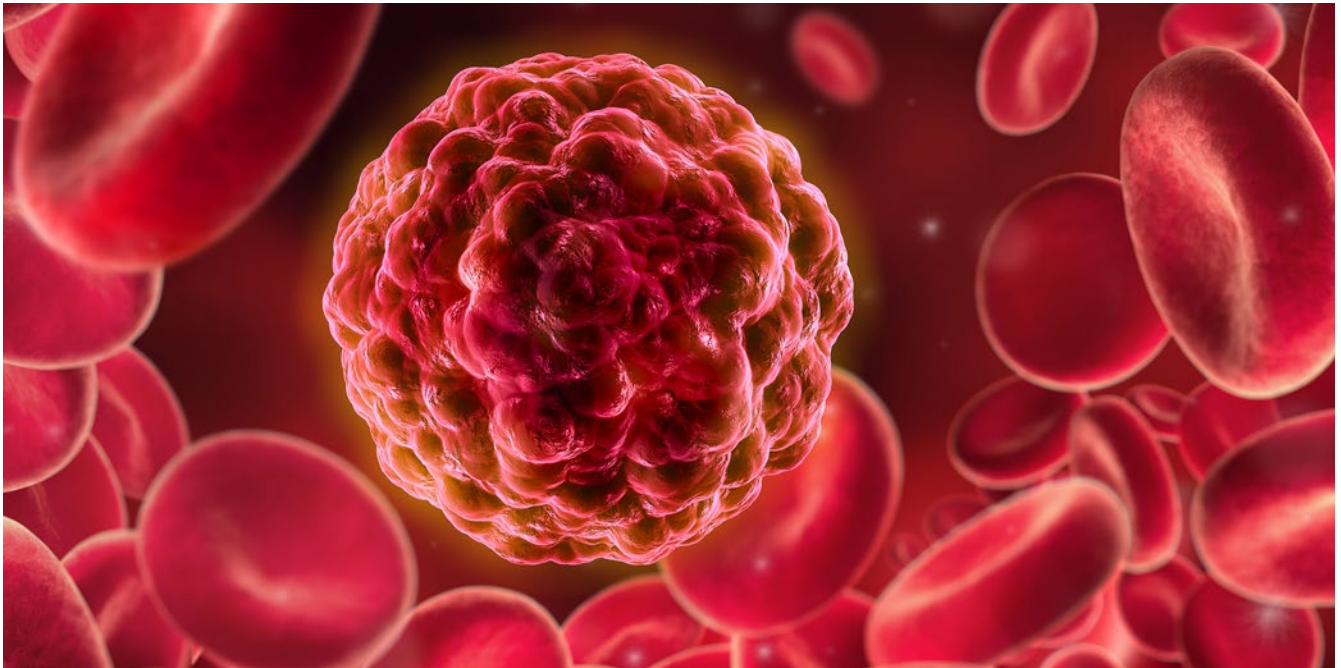
Beruflich bedingte CLL und Expositionshöhe

Bei den drei im IPA begutachteten Patienten lag eine Expositionshöhe gegenüber Benzol von 5,2 bis 6,3 ppm vor. Zum Zusammenhang zwischen einer CLL und der Höhe einer Benzolexposition am Arbeitsplatz wird in der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318 ausführlich Stellung genommen. Für die CLL zeigen die Ergebnisse der Health Watch-Studie (Glass et al. 2003) einen Zusammenhang zwischen CLL und Benzolexposition bereits ab 4 bis 8 ppm-Jahren (Wissenschaftliche Begründung, 2009). Auf der Basis von elf Fällen zeigte sich bei einer Exposition von vier bis acht Benzoljahren gegenüber der Referenzkategorie mit weniger als vier Benzoljahren ein auf das 2,76fach erhöhtes Risiko an einer CLL zu erkranken. Bei einer Benzolexposition von mehr als acht ppm-Jahren stieg das Risiko weiter an (Odds Ratio 4,52). Dabei wird darauf hingewiesen, dass die als Referenz verwendeten kumulativen Benzolexpositionen von weniger als 4 ppm-Jahren aus toxikologischer Sicht bereits

Parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Expositionshöhe in ppm-Jahren	6,3	6,1	5,2
Erkrankungsalter	54	43	49
Alter bei Expositionsbeginn	16	16	15
Konkurrierende Faktoren	keine	keine	keine
Außerberufliche Expositionen	keine	keine	keine
Rauchverhalten	Nieraucher	Nieraucher	5 Packungsjahre
Enzymdefizienz für NQO1*	nicht bestimmt	heterozygot	homozygot

*NQO1: NAD(P)H: Chinonoxidoreduktase-1

Tab. 1: Für die Zusammenhangsbeurteilung zwischen Benzolexposition und Erkrankung an CLL entscheidende Parameter aus drei BK-Gutachten des IPA.



Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Europa. Sie kann unter anderem auch durch eine berufliche Benzolexposition hervorgerufen werden.

eine relevante Belastung darstellen und ein nicht zu vernachlässigendes kanzerogenes Risiko einschließen. Dies bedeutet, dass das hier dargestellte Risiko wahrscheinlich unterschätzt wird.

Alter bei Expositionsbeginn und Eintritt der Erkrankung

Die drei im IPA begutachteten Versicherten waren zu Expositionsbeginn zwischen 15 und 16 Jahren alt. Aufgrund wissenschaftlicher Belege muss eine besondere Benzolempfindlichkeit im Kindes- und Jugendalter bei der Bewertung der individuellen Expositionsbedingungen berücksichtigt werden (Merkblatt der BK-Nr. 1318). Auch in der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318 wird auf die besondere Empfindlichkeit des unausgereiften Knochenmarks hingewiesen.

Die drei Versicherten erkrankten bereits im Alter von 43 bis 54 Jahren, und damit 18 bis 29 Jahre früher als im Vergleich zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von 72 Jahren der männlichen Allgemeinbevölkerung. Auch dies deutet laut wissenschaftlicher Begründung auf eine expositionsbedingte Verursachung der Erkrankung hin. Generell ist der frühe Eintritt einer malignen Erkrankung ein Hinweis auf eine stattgehabte Exposition durch ein verursachendes externes Agens (Druckrey et al. 1963).

Konkurrierende Faktoren der Erkrankung

Bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs muss auch auf mögliche konkurrierende Faktoren für eine Erkrankung geachtet werden. Bei der CLL sind dies insbesondere Erkrankungen des Immunsystems oder immunsupprimierende Therapien, die einen dominanten Risikofaktor darstellen können. Auch Chemo- oder Strahlentherapien in der Vergangenheit erhöhen das Risiko. Für verschiedene (Virus)-Infektionen ist ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Systems beschrieben. Ebenso kann eine familiäre Disposition bei der CLL vorliegen (Henry und Brüning 2012). Laut Benavente et al. (2018) ist das Erkrankungsrisiko bei CLL-Fällen in der direkten Verwandtschaft (Grad 1) um den Faktor drei erhöht. Solche konkurrierenden Faktoren vor Ausbruch der CLL sind in den vom IPA begutachteten drei Fällen nicht aktenkundig.

Konkurrierende Expositionen

Als häufigste außerberufliche Exposition ist der Ottokraftstoff zu nennen, der in Deutschland noch maximal 1 Prozent Benzol enthalten darf. Gelegentliche Tankvorgänge an Selbstbedienungstanksäulen sind aber nicht als relevante zusätzliche Benzolexposition zu werten und fallen unter die ubiquitäre Belastung der Allgemeinbevölkerung. In früheren Jahren war Benzol auch in Verbraucherprodukten wie Klebern, Farben, Lösemitteln enthalten. Diese Quellen spielen

jetzt keine Rolle mehr, da in Deutschland Benzol und benzolhaltige Zubereitungen laut REACH-Verordnung mit über 0,1 Prozent nicht in Verkehr gebracht werden dürfen.

Als weitere häufige Quelle einer Benzolexposition ist das Zigarettenrauchen zu nennen, da Benzol im Zigarettenrauch in Konzentrationen von 10 bis 100 µg pro Zigarette nachgewiesen wurde. Je nach Intensität und Dauer können durch das Rauchen somit relevante Benzolexpositionen resultieren. Allerdings wurden in epidemiologischen Studien bislang keine signifikanten Assoziationen von CLL und Zigarettenrauchexposition berichtet (Benavente et al. 2018). Außerberufliche Benzolexpositionen, die das ubiquitäre Ausmaß überschritten hätten, wurden in allen drei Fällen nicht ermittelt. In einem Fall bestand eine Zigarettenrauchexposition in Höhe von fünf Packungsjahren.

Fehlen eines Stoffwechsellenzym

Einen weiteren Hinweis zur Sicherung der BK-Nr. 1318 im Sinne des ursächlichen Zusammenhangs zwischen CLL und einer niedrigen Benzolexposition kann eine Bestimmung des Enzyms Chinonoxido-reduktase-1 (NQO1) geben (Moran et al. 1999, Bauer et al. 2003). Die wissenschaftliche Begründung zur BK-Nr. 1318 führt dazu aus: „Darüber hinaus können individuelle medizinische Dispositionsfaktoren das Erkrankungsrisiko im Einzelfall erhöhen, z. B. Enzym polymorphismen (insbesondere NQO1) oder Vorerkrankungen des hämatologischen Systems.“ Das Enzym NQO1 ist beim Menschen im *NQO1*-Gen codiert und an der Entgiftung von Benzol beteiligt. Genetische Defekte in beiden Allelen des *NQO1*-Gens und damit verbunden das Fehlen des aktiven Enzyms liegt in Europa bei etwa 5 Prozent der Bevölkerung vor. In einer amerikanischen Studie hatten Personen, denen das aktive Enzym fehlte, ein 6,7fach signifikant erhöhtes Risiko eine hämatologische Krebserkrankung zu entwickeln (Rothman et al. 1997). In einer Studie von Lan et al. (2004) zeigte sich auch bei niedrig exponierten Personen, denen dieses Enzym fehlte, eine deutlich erhöhte Benzoltoxizität. Auch weitere Studien haben bestätigt, dass das Fehlen von NQO1 bei den betroffenen Personen zu einer erhöhten Benzoltoxizität führt (Ross et al. 2011, De Palma und Manno 2014, Fang et al. 2017). Falls Versicherten das Enzym NQO1 fehlt, ist dies also ein weiterer Parameter, der für einen kausalen Zusammenhang zwischen CLL und einer niedrigen Benzolexposition spricht.

Bei zwei der im IPA begutachteten Versicherten wurde bestimmt, ob das Enzym genetisch vorliegt. In einem Fall fand sich ein heterozygoter Genotyp, der für eine Verminderung der Enzymaktivität spricht. Im zweiten Fall fand sich ein homozygot defizienter Genotyp mit völligem Fehlen des Enzyms. Beim dritten Patienten konnte keine Bestimmung durchgeführt werden, da es sich um eine Begutachtung nach Aktenlage handelte.

Fazit

In der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 wird als Schwellendosis eine Benzolexposition von 8 bis 10 ppm-Jahren angegeben, die in bestimmten Fallkonstellationen aber nicht als strikte untere Auslöseschwelle zu verstehen ist. In diesen Fällen ist die Anerkennungsfähigkeit als BK 1318 nach differenzierter Einzelfallbetrachtung gutachterlich zu prüfen. An drei Begutachtungsfällen wurde beispielhaft dargestellt, welche beurteilungsrelevanten Aspekte im Fall der CLL hierbei berücksichtigt werden sollten. Diese sind insbesondere eine frühe Exposition, eine frühe Erkrankung und das Fehlen außerberuflicher Benzolexpositionen und weiterer konkurrierender Faktoren.

Mit diesem Beitrag soll auch generell zum Ausdruck gebracht werden, dass bei BK-Fragestellungen, für die Schwellendosen existieren, diese nicht als zwangsläufiges Entscheidungskriterium herangezogen werden sollten, sondern zusätzliche individuelle Randbedingungen zu berücksichtigen sind. Dies kann nicht auf Verwaltungsebene sondern nur durch differenzierte Einzelfallbetrachtung im Rahmen einer qualifizierten Begutachtung erfolgen.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Prof. Dr. Jürgen Büniger
Dr. Christian Eisenhauer
PD Dr. Götz Westphal
 IPA

Literatur

Bauer AK, Faiola B, Abernethy DJ, et al. Genetic susceptibility to benzene-induced toxicity: role of NADPH: quinone oxidoreductase-1. *Cancer Res* 2003; 63: 929-35

Benavente Y, Casabonne D, Costas L, et al. Established and suggested exposures on CLL/SLL etiology: Results from the CLL-MCC-Spain study. *Cancer Epidemiol* 2018; 52: 106-111

De Palma G, Manno M. Metabolic polymorphisms and biomarkers of effect in the biomonitoring of occupational exposure to low-levels of benzene: state of the art. *Toxicol Lett* 2014; 231: 194-204

DGHO 2019, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Leitlinie, Stand 04/2019

Druckrey H, Schildbach A, Schmähl D, Preussmann R, Ivankovic S. Quantitative Analyse der carcinogenen Wirkung von Diäthylnitrosamin. *Arzneimittel-Forsch* 1963; 13: 841-851

Fang Y, Wu HT, Ye YJ, Zhou LF, Hu W, Zhang GH, Sun P, Au W, Xia ZL. Association between polymorphisms of metabolic enzyme genes and chromosomal damage in benzene-exposed workers in China. *J Occup Environ Med.* 2017; 59: e215-e220

Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, Adams GG, Bisby JA, Manuell R. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiol* 2003;14:569-577

Henry J, Brüning T. Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol – Wissenschaftliche Begründung für eine neu in die Anlage zur Berufskrankheitenverordnung aufzunehmende Berufskrankheit. *BGFA-Info* 2009; 01: 6-10

Henry J, Brüning T. Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen – Fallstricke in der Praxis. *IPA-Journal* 2012; 3: 9-12

IFA-Ringbuch, Nr. 9105: Anwendungshinweise zur retrospektiven Beurteilung der Benzolexpositionen der DGUV, Stand: 26.04.2016

Lan Q, Zhang L, Li G, Vermeulen R, Weinberg RS, Dosemeci M, Rappaport SM, Shen M, Alter BP, Wu Y, Kopp W, Waidyanatha S, Rabkin C, Guo W, Chanock S, Hayes RB, Linet M, Kim S, Yin S, Rothman N, Smith MT. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004 ; 306: 1774-6

Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“, vom 12.02.2010. www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1318.pdf.

Moran JL, Siegel D, Ross D. A potential mechanism underlying the increased susceptibility of individuals with a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) to benzene toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8150-5

Ross D, Zhou H, Siegel D. Benzene toxicity: The role of the susceptibility factor NQO1 in bone marrow endothelial cell signaling and function. *Chem Biol Interact* 2011; 192: 145-9

Rothman N, Smith MT, Hayes RB, Traver RD, Hoener B, Campleman S, Li GL, Dosemeci M, Linet M, Zhang L, Xi L, Wacholder S, Lu W, Meyer KB, Titenko-Holland N, Stewart JT, Yin S, Ross D. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C->T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone“. *Cancer Res* 1997; 57: 2839–42

Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ vom 03.09.2009. www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Begrueendung-1318.pdf



Biomarker der MoMar-Studie zugelassen

Calretinin-Assay steht für die Früherkennung von Mesotheliomen zur Verfügung

Georg Johnen, Thomas Brüning

Die Biomarker Calretinin und Mesothelin können als Markerpanel im Rahmen der Früherkennung Mesotheliome ein Jahr vor der klinischen Diagnose erkennen. Damit Biomarker in der klinischen Praxis angewendet werden können, müssen sie zunächst zugelassen werden. Für den Calretinin-Assays wurde diese Zulassung für die *In-vitro*-Diagnostik erteilt. Für Mesothelin lag diese schon länger vor. Damit kann in Zukunft der Einsatz von Calretinin und Mesothelin in der erweiterten nachgehenden Vorsorge in geeigneten Risikokollektiven erfolgen.

Mit dem erweiterten Vorsorgeangebot der DGUV zur Früherkennung von Lungenkrebs unter Einsatz der Low-Dose-Computertomographie (LD-HRCT) haben die Träger der gesetzlichen Unfallversicherung für ein besonderes Risikokollektiv von Versicherten mit beruflicher Asbestfeinstaubexposition ein spezielles Untersuchungsverfahren etabliert. Bisher stand für die Früherkennung von malignen Mesotheliomen weder eine Bildgebung noch irgendein anderes Verfahren, wie beispielsweise ein einfacher Bluttest, zur Verfügung.

Vorteile der Früherkennung

Generell gilt bei Krebserkrankungen, dass je früher der Tumor entdeckt wird, desto besser die Behandlungsmöglichkeiten sind. Der Tumor ist dann in der Regel kleiner, eventuell noch nicht lokal ausgebreitet oder in andere Organe metastasiert

und der Allgemeinzustand der Patienten meist besser. Dies sollte auch für Mesotheliome gelten, für die sich bislang kaum kurative Therapieoptionen bieten, da die Tumoren in der Regel erst in späten, dann meist weit fortgeschrittenen Entwicklungsstadien diagnostiziert werden. Ein zeitlicher Gewinn bei der Diagnose von Mesotheliomen von bis zu einem Jahr durch eine Früherkennung mit Biomarkern bietet verbesserte Therapiemöglichkeiten, unter anderem auch für neuere Behandlungsmethoden wie die Immuntherapie oder die spezifische Hemmung von Tumor-Signalwegen. Speziell zum Thema „Mesotheliomtherapie“ hatte die DGUV Ende 2019 ein Fachgespräch mit Experten verschiedener klinischer Fachdisziplinen durchgeführt (Seite 37).

Kurz gefasst

Ergebnisse der MoMar-Studie

Mit dem Abschluss der zehnjährigen, prospektiven MoMar-Studie des IPA und der Publikation der ersten Studienergebnisse lagen erstmals belastbare wissenschaftliche Daten vor, die die Geeignetheit des Markerpanels Calretinin und Mesothelin für die Früherkennung von Mesotheliomen in einem Risikokollektiv belegen (Johnen et al. 2018). Die Besonderheit der MoMar-Studie bestand darin, dass hier – im Gegensatz zu fast allen anderen publizierten internationalen Mesotheliom-Studien – eine ausreichende Zahl von Proben vorlag, die vor der Krebsdiagnose gewonnen wurden. Dies wurde erreicht, indem eine große Zahl von asbestexponierten Versicherten mit einem erhöhten Krebsrisiko bei jährlichen Nachuntersuchungen regelmäßig Blutproben abgegeben haben. Bei nahezu 2.800 Teilnehmenden traten im Verlauf von zehn Jahren 34 Mesotheliome auf, von denen am Ende der Studie Blutproben vorlagen, die Monate beziehungsweise Jahre vor der klinischen Tumor-Diagnose abgenommen worden waren. Mit diesen Proben konnten dann Nachweisverfahren (Assays) für die Bestimmung der Protein-Biomarker Calretinin und Mesothelin in Blutplasma validiert werden. Die Assays beruhen auf dem sogenannten ELISA-Verfahren (*enzyme-linked immunosorbent assay*), also einem einfachen Standardverfahren, das in jedem klinischen Labor durchgeführt werden kann. Die Untersuchung der Biomarker in MoMar ergab, dass die Kombination von Calretinin und Mesothelin bei einer festgelegten 98 prozentigen Spezifität rund 45 Prozent der Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose korrekt erkannte.

Einsatz in Risikokollektiven

Die zuständigen Gremien der DGUV haben den Einsatz des Biomarker-Panels zur Früherkennung von Mesotheliomen in geeigneten Risikokollektive beraten und aus fachlicher Sicht befürwortet. Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Daten aus der MoMar-Studie stellen derzeit ausschließlich Versicherte mit einer anerkannten BK-Nr. 4103 „Asbeststaublungenerkrankung (Asbestose) oder durch Asbeststaub verursachte Erkrankungen der Pleura“ ein für ein erweitertes Vorsorgeangebot geeignetes Risikokollektiv dar. Nach Schätzungen umfasst dieses Kollektiv derzeit etwa 16.000 versicherte Personen.

Zulassung der Assays

Die CE-Zertifizierung des Calretinin-Assays für die Anwendung in der *In-vitro*-Diagnostik wurde im August 2019 abgeschlossen. Damit ist der Assay für die Anwendung in der Diagnostik zugelassen. Der Calretinin ELISA wird durch die Firma DLD Diagnostika GmbH (Hamburg) produziert und vertrieben.

- Bei Krebserkrankungen gilt generell, dass je früher der Tumor entdeckt wird, desto besser die Behandlungsmöglichkeiten sind.
- Die Biomarker Calretinin und Mesothelin können als Markerpanel im Rahmen der Früherkennung Mesotheliome bis zu einem Jahr vor der klinischen Diagnose erkennen.
- Beide Biomarker stehen nun für den Einsatz in der erweiterten nachgehenden Vorsorge in geeigneten Risikokollektiven zur Verfügung.

Die europäische CE- und amerikanische FDA-Zulassung des Mesothelin-Assays liegt schon länger vor. Der Vertrieb des in der MoMar-Studie eingesetzten, seit 2003 verfügbaren Mesothelin ELISAs („Mesomark“) wurde Ende 2019 eingestellt. Der CE-zertifizierte Nachfolge-Assay („Lumipulse G Mesothelin“) wurde zwischenzeitlich vom IPA evaluiert und mit den Ergebnissen des alten Assays verglichen. Dabei zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen dem neuen und dem alten Mesothelin-Assay. Der neue Lumipulse-Assay hat den Vorteil, dass er automatisiert ist und eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist. Außerdem sind im Gegensatz zum klassischen ELISA Einzelbestimmungen möglich, die auch bei relativ geringem Probendurchsatz ein kosteneffektives Arbeiten erlauben. Der Mesothelin-Assay wird durch die Firma Fujirebio Germany GmbH (Hannover) produziert und vertrieben.

Einsatz in der nachgehenden Vorsorge

Der Biomarker-Bluttest zur Früherkennung von Mesotheliomen kann – sobald die verwaltungstechnischen Voraussetzungen geschaffen sind – Versicherten mit anerkannter BK-Nr. 4103 im Rahmen der nachgehenden Vorsorge angeboten werden. Die Ärztin oder der Arzt, der die nachgehende Vorsorge oder eine Nachbegutachtung durchführt, würde nach ausführlicher Aufklärung der versicherten Person über die Vor- und Nachteile der Untersuchung eine kleine Blutprobe abnehmen. Das IPA bereitet aktuell Hintergrundinformationen für Ärzte und Ärztinnen sowie Informationsmaterial für die Beratung der Versicherten vor. Die Blutprobe wird zur Durchführung der Assays an ein nahegelegenes klinisches Labor gesendet. Sollte dieses die Tests selber nicht anbieten, können die Proben auch an spezialisierte Laborzentren weitergeleitet werden. Große Laborzentren verfügen meist über sehr gut organisierte Logistiknetzwerke, um den Probentransport innerhalb eines Tages zu gewährleisten.

Prüfung weiterer Risikokollektive

Derzeit beschränkt sich die geplante Anwendung der Biomarker auf die Gruppe der Versicherten mit einer anerkannten BK-Nr. 4103. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch andere Versicherte von einer Früherkennung profitieren könnten. Daher soll ermittelt werden, welche weiteren Personen mit Asbestexposition ein geeignetes Risikokollektiv darstellen. Hierzu wurde eine Arbeitsgruppe gebildet, die unter Leitung des IPA in Zusammenarbeit mit der Gesundheitsvorsorge GVS, der zentralen Dienstleistungseinrichtung der gesetzlichen Unfallversicherungsträger für die nachgehende Vorsorge ehemals Asbest-exponierter Versicherter, sowie den betroffenen Unfallversicherungsträgern weitere geeignete Risikokollektive ermitteln soll.

Da eine Früherkennung von Mesotheliomen nun möglich ist und sich dadurch neue Optionen für die Therapie ergeben, müssen die neuen Möglichkeiten der Früherkennung nun auch in verschiedenen Instrumentarien wie Leitlinien, DGUV Empfehlungen etc. Eingang finden.

Optimierung der Tests im Fokus

Bislang war keine Früherkennung von Mesotheliomen möglich. In dieser Hinsicht stellt die durch die Biomarker-Kombination erreichte Sensitivität von rund 45 Prozent bei einer Spezifität von 98 Prozent einen Meilenstein dar. Ziel der Forschung ist es nun, durch die Ergänzung weiterer geeigneter Biomarker die Sensitivität noch zu steigern. Dazu werden derzeit im Rahmen des Projektes „MoMar-Follow“ neue Biomarker-Assays entwickelt, die das Marker-Panel

aus Calretinin und Mesothelin um einen dritten oder gegebenenfalls mehrere zusätzliche Marker ergänzen können. Da die Proben der MoMar-Kohorte in eine Biobank eingelagert wurden, stehen sie auch für zukünftige Biomarker-Validierungen zur Verfügung und erlauben eine schnelle Austestung neuer Marker, sobald die entsprechenden Assays entwickelt sind. Darüber hinaus kooperiert das IPA international mit verschiedenen Forschungseinrichtungen, um durch entsprechende Synergien Forschungsergebnisse noch schneller in die Praxis transferieren zu können.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Georg Johnen
 IPA

Literatur

Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T, MoMar Study Group. Prediagnostic detection of mesothelioma by circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Sci Rep* 2018; 8: 14321

Johnen G, Burek K, Raiko I, Wichert K, Pesch B, Weber DG, Lehnert M, Casjens S, Hagemeyer O, Taeger D, Brüning T, MoMar-Studiengruppe. Früherkennung von Mesotheliomen mit Biomarkern erstmals möglich – Ergebnisse der MoMar-Studie. *IPA-Journal* 2018; 3: 16-20



Schichtarbeit und chronische Erkrankungen

Stand der Forschung

Sylvia Rabstein, Thomas Behrens, Dirk Pallapies, Christian Eisenhawer, Thomas Brüning

In den letzten Jahrzehnten wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen intensiv erforscht. Auch die Rolle von Nachtarbeit bei Krebserkrankungen ist Gegenstand vieler Studien und wurde 2019 von einer Expertengruppe der Internationalen Krebsagentur erneut begutachtet. Wie ist die wissenschaftliche Datenlage zu diesen beiden Themen aktuell einzuschätzen?

Die Zahl der Menschen, die im Schichtdienst tätig sind, steigt laut nationaler wie internationaler Arbeitszeiterhebungen stetig an. Gleichzeitig werden aktuell in einer Vielzahl wissenschaftlicher Studien verschiedene biologische Mechanismen für die Entstehung chronischer Erkrankungen und gesundheitlicher Störungen aufgrund von Schicht- und Nachtarbeit diskutiert. Aus Sicht der Wissenschaft und des Arbeitsschutzes stellt sich die Frage zum ursächlichen Zusammenhang, das heißt welche Belastungen oder Expositionen für die Gesundheit bei der Arbeit relevant sind und wie Schichtsysteme aus präventiver Sicht besser auf die Gesundheit der Beschäftigten ausgerichtet werden können. Hieraus könnten sich auch weitere Diskussionen zur Anerkennungsfähigkeit wie eine Berufskrankheit beziehungsweise nach § 9 Abs. 2 SGB VII ergeben. Der folgende Beitrag erläutert die aktuelle Problemlage und stellt den epidemiologischen Sachstand zum Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beziehungsweise Krebserkrankungen dar.

Störung der circadianen Rhythmen und Schichtarbeit

In Deutschland arbeiteten laut Mikrozensus 2018 über 5,8 Millionen Beschäftigte in Wechselschicht, davon knapp 43

Prozent Frauen. Schicht- und Nachtarbeit wird vor allem in der Grundversorgung von Patienten und Pflegebedürftigen, zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit, im Transportwesen, in der Energieversorgung, in der Gastronomie, im Bauwesen, in Serviceeinrichtungen und verschiedenen Industrien geleistet. Die Tendenz ist insbesondere bei den Spätschichten steigend (Statistisches Bundesamt 2019).

Zwar kann sich der Körper Änderungen im Tagesablauf kurzfristig anpassen, jedoch wird vermutet, dass immer wiederkehrende Störungen der natürlichen biologischen Rhythmen gesundheitliche Auswirkungen haben. In der Schichtarbeitsforschung kommt daher dem Begriff „circadiane Störung“, also der Störung biologischer Rhythmen des Tages und deren Desynchronisation, eine Schlüsselrolle zu.

Dabei scheint das Risiko für Herzinfarkte und plötzlicher Herztod insbesondere am Anfang und am Ende der Nacht erhöht (Lavery et al. 1997). Blutdruck sowie die parasympathische und sympathische Modulation der Herzfrequenz folgen einem circadianen Rhythmus (Scheer et al. 2010; Boudreau et al. 2012). Diese unterliegen einem starken Einfluss von

Kurz gefasst

Schlaf und insbesondere Schlafqualität (Boudreau et al. 2013). Auch geht man davon aus, dass das oft als „Dunkelheitshormon“ bezeichnete Melatonin, einer der wichtigsten endogenen Signalgeber für die circadianen Rhythmen im Körper, einen starken Einfluss auf kardiovaskuläre Prozesse hat. So konnte in einem Placebo kontrollierten Experiment gezeigt werden, dass sich Herzfrequenz und Herz-Raten-Variabilität bei gezieltem Einsatz von Melatonin modifizieren ließen (Vandewalle et al. 2007). Der Einsatz von Melatonin als Therapeutikum wird insbesondere bei kardiovaskulären Erkrankungen diskutiert (Sun et al. 2016). Die sogenannte „Light-at-Night Hypothese“ postuliert Veränderungen in circadianen Rhythmen der Hormonfreisetzung insbesondere infolge des Einflusses von blauem Licht in der Nacht auf die Ausschüttung von Melatonin durch die Zirbeldrüse (Saper 2013). Die Freisetzung von Melatonin steigt mit Beginn der Dunkelheit stark an und hat bei den meisten Menschen einen Peak zwischen zwei und fünf Uhr in der Nacht. Die Melatonin-Freisetzung bei Lichtexposition wird jedoch nicht nur nach hinten verschoben, sondern verringert sich auch etwas. Diese Hypothese hat insbesondere in der Krebsforschung eine besondere Rolle, da es Hinweise auf antikanzerogene Effekte von Melatonin gibt (Stevens 2005; Hill et al. 2015).

Im Hinblick auf Störungen in den Tagesrhythmen bei Schichtarbeit wird aber noch eine Reihe von weiteren Mechanismen diskutiert, die bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von Bedeutung sein könnten. Dazu gehören gestörter Schlaf, psychomentele Belastungen oder ein Vitamin-D-Mangel (Fritschi et al. 2011; Moreno et al. 2019). Letzterer scheint zumindest bei Schichtarbeitenden mit nur wenigen Nachtschichten im Monat – wie auch in der IPA Feldstudie zu Schichtarbeit bestätigt – nicht besonders stark ausgeprägt zu sein (Lehnert et al. 2018).

Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schichtarbeit

Koronare Herzerkrankungen gehören (KHK) in Deutschland zu den häufigsten Erkrankungen und stellen auch eine der häufigsten Todesursachen dar. Männer haben ein höheres Risiko als Frauen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken: Es wird geschätzt, dass bei etwa sieben Prozent der Frauen und zehn Prozent der Männer in Deutschland im Laufe des Lebens eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert wird. Das Risiko steigt mit dem Alter an: Ab einem Alter von 65 Jahren erkranken circa 28 Prozent der Männer und 18 Prozent der Frauen an einer KHK im Laufe ihres Lebens (Bundesärztekammer 2019). Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfällen betreffen überwiegend die so genannten „klassischen“ Lebensstilfaktoren wie Rauchen, mangelnde körperliche Ak-

- Der Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf- beziehungsweise Krebserkrankungen wird intensiv erforscht.
- Die bisherige wissenschaftliche Datenlage ist zu heterogen, um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und den beiden Erkrankungen eindeutig herzustellen.
- Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen bei Schichtarbeitenden sollten somit zurzeit auch nicht als Berufskrankheit anerkannt werden.

tivität, Übergewicht, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, hoher Alkoholkonsum, ungesunde Ernährung und Diabetes mellitus. Zusätzlich können familiäre Faktoren und psychosoziale Belastungen eine Rolle spielen (Ptushkina et al. 2018).

In den letzten Jahrzehnten wurden mögliche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Herz-Kreislauf-Erkrankungen intensiv erforscht (Strohmaier et al. 2018). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 legte für jegliches koronares Ereignis beziehungsweise für einen akuten Myokardinfarkt ein gepooltes, um 20 Prozent erhöhtes Risiko nahe. Jedoch konnten nur bei einem Teil der eingeschlossenen Studien umfangreiche Adjustierungen für wichtige Risikofaktoren vorgenommen werden (Vyas et al. 2012). Von höherer Wertigkeit ist deshalb eine Auswertung der Nurses' Health Study (NHS), die das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen bei Beschäftigung in rotierenden Schichtsystemen prospektiv untersuchte (Vetter et al. 2016). In dieser Analyse wurde für eine Vielzahl von möglichen Störfaktoren adjustiert, unter anderem Alter, eine positive Familienanamnese, Ernährung, körperliche Aktivität, Body-Mass-Index (BMI), Packungsjahre Zigaretten, Alkoholkonsum, Geburtenanzahl, Menopausenstatus, das Vorliegen von Bluthochdruck, Diabetes und einer Hypercholesterinämie. Insgesamt schwächten die umfangreichen Adjustierungen für die genannten Störfaktoren das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei Beschäftigten in Schichtarbeit ab. Insbesondere Wechselwirkungen mit bei Schichtarbeit häufiger auftretenden schädlichen Lebensstilfaktoren wie einem erhöhten BMI sowie häufigerem Rauchen scheinen dabei von Bedeutung zu sein. Insgesamt zeigte sich auch nach Adjustierung ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch rotierende Schichtarbeit, wobei letzteres mit zunehmender Dauer der Tätigkeit anstieg (bei mehr als 10-jähriger Tätigkeit in rotierenden Schichten um 30 Prozent). Die Ergebnisse der NHS deuteten darüber hinaus an, dass das Risiko nach Beendigung der Schichtarbeit wieder sinken kann (Vetter et al. 2016). Eine Meta-Analyse aus dem Jahr

2018 mit insgesamt zwölf Studien, davon fünf mit detaillierten Informationen zur Schichtarbeits-Exposition, zeigte eine Risikoerhöhung um sieben Prozent alle fünf Jahre nach den ersten fünf Jahren in Schichtarbeit (Torquati et al. 2018). Das Risiko für einen Schlaganfall scheint nach einer aktuellen Meta-Analyse infolge von Schichtarbeit, wenn überhaupt, nur leicht erhöht zu sein (Li et al. 2016).

Individuelle Faktoren spielen für eine mögliche kardiovaskuläre Beanspruchung durch Schichtarbeit eine bedeutende Rolle. Neben den Faktoren Alter und Geschlecht wird in neueren Studien auch der individuelle Chronotyp von Beschäftigten berücksichtigt. Dieser beschreibt die tageszeitliche Lage der biologischen Rhythmen, also ob jemand eher ein Morgen- oder Abendtyp ist (Roenneberg et al. 2007). Viele bei kardiovaskulären Erkrankungen relevanten ungünstigen Lebensstilfaktoren – wie ungesunde Ernährung, Rauchen, Alkoholkonsum oder wenig Sport – sind mit Schichtarbeit assoziiert (Bekkers et al. 2015). So wurde beispielsweise in einer Meta-Analyse zu longitudinalen Studien Schichtarbeit mit Gewichtszunahme und Übergewicht assoziiert (Proper et al. 2016). Dies ist bei in Schicht arbeitenden Beschäftigten auch mit einem geringeren Einkommen und Sozialstatus verknüpft. Typische Schichtarbeits-Berufe gehen häufig mit zum Teil hohen Belastungsfaktoren einher. Im Rahmen einer australischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Karzinogenen am Arbeitsplatz wie Diesel, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen oder ionisierender Strahlung unter Schichtarbeitenden höher ist als bei Beschäftigten, die nur tagsüber arbeiten (El-Zaemey and Carey 2019). Belastende Expositionen treten aber insbesondere zu Zeitpunkten auf, wenn die körpereigene Abwehr aufgrund der circadianen Rhythmik möglicherweise geringer ist. So zeigen z. B. physikalische Stressoren wie Lärm oder Hitze in tierexperimentellen Studien stark zeitabhängige Reaktionen (Smolensky et al. 2019).

Bewertung der Studien zur Risikoerhöhung für Herz-Kreislauf-Erkrankung durch Schichtarbeit

Für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigt sich ein Zusammenhang mit Schichtarbeit, der mit langjähriger Schichtarbeit stärker wird. Insgesamt bleiben die gepoolten Risikoschätzer aus Meta-Analysen sowie die Befunde aus der großen NHS-Kohorte deutlich unterhalb einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos. Die multikausalen, in erster Linie dem allgemeinen Lebensstil zuzuordnenden Ursachen dieser Erkrankungen stellt eine zusätzliche Komplexität dar. Wechselwirkungen mit ungünstigen Lebensstilfaktoren bei Beschäftigten in Schichtarbeit können häufiger auftreten. Insgesamt ist das Ausmaß der Risikoerhöhung für Herz-Kreislauf-Er-

krankungen nach Schichtarbeit gering, so dass gegenwärtig unklar ist, ob diese nicht im Wesentlichen auf die mit einer Tätigkeit in Schichtarbeit assoziierten Lebensstilfaktoren zurückzuführen ist. Es ist nicht auszuschließen, dass zukünftige Studien mit einer besseren Trennschärfe nach unterschiedlichen Schichtsystemen, individuellen Faktoren und verschiedenen Begleitexpositionen Szenarien aufdecken, die zu einer besonderen Gefährdung beitragen.

Ansatzpunkte für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen infolge Schichtarbeit

Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Studien könnte wahrscheinlich insbesondere die Verbesserung der nächtlichen Lichteinwirkung Ansatzpunkte bieten, gesundheitliche Gefährdungen zu verringern. Allerdings ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar, wie eine verbesserte Beleuchtung genau aussehen könnte. Die Identifikation besonders empfänglicher Subgruppen sowie die Früherkennung von starker gesundheitlicher Beanspruchung sollte insbesondere für die Prävention vorangetrieben werden. Aktuell werden – vielfach auch kritisch – Optionen einer Beleuchtung am Arbeitsplatz, die mögliche negative Folgen von nächtlicher Arbeit abmildern könnten, diskutiert (Kantermann et al. 2018; Lowden et al. 2019).

Krebserkrankungen und Schichtarbeit

Aktuell wird auch der mögliche Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Krebserkrankungen vermehrt diskutiert. Grund dafür ist die Bekanntmachung der Internationalen Krebsagentur (IARC) zur Einstufung von Nacharbeit im Sommer 2019. Dabei wurde „Nacharbeit“ – wie zwölf Jahre zuvor „Schichtarbeit, die mit circadianen Störungen verbunden ist“ – in Gruppe 2A wahrscheinlich krebserregend eingestuft. Der aktuelle Forschungsstand zu Schichtarbeit und Krebserkrankungen wird auch in einer Übersichtsarbeit im Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie dargestellt (Rabstein et al. 2020). Die Evidenz aus den epidemiologischen Studien wurde als begrenzt eingeschätzt, während tierexperimentelle Studien laut IARC eine ausreichende Evidenz für einen Einfluss von Änderungen im Licht-Dunkel-Zyklus lieferten (IARC Monographs Vol 124 group 2019).

Auch im Rahmen des National Toxicology Programs der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde wurde die vorliegende epidemiologische Evidenz zu Schichtarbeit und Krebserkrankungen ausführlich diskutiert (Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program 2018). Beide Bewertungen stellen die aktuellen Erkenntnisse zur Light-at-Night Hypothese in den Vordergrund, jedoch wurden

die Auswirkungen von Licht auf chronische Erkrankungen und das Ausmaß einer circadianen Störung in epidemiologischen Studien bisher wegen fehlender methodischer Ansätze kaum untersucht.

Studien zum Krebsrisiko infolge von Schichtarbeit sehr heterogen

In der Einschätzung der IARC stand insbesondere das Risiko für Frauen, an Brustkrebs zu erkranken, im Vordergrund (IARC Monographs Vol 124 group 2019). Erhöhte Risiken zeigten sich vor allem in den bisher publizierten Fall-Kontroll-Studien, während in Kohortenstudien insgesamt keine deutliche Tendenz für eine Risikoerhöhung gezeigt werden konnte.

In mehreren epidemiologischen Studien wurden darüber hinaus mögliche Zusammenhänge zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs untersucht. Die bisher publizierte Evidenz weist allerdings ein sehr heterogenes Bild mit zum Teil erhöhten Risiken, zum Teil aber auch nicht auffälligen Ergebnissen auf. Bei längerer Schichtarbeitsdauer wurden tendenziell höhere Risikoschätzer beobachtet, jedoch zumeist ohne konsistente Dosis-Effekt-Beziehung (Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program 2018).

Die Zusammenfassung der Evidenz zu Schichtarbeit auf Grundlage epidemiologischer Studien ist, wie bereits im IPA Journal 03/2017 berichtet wurde, zum Teil mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden (Rabstein et al. 2017). Insgesamt erschwert die Heterogenität der bisherigen Studien hinsichtlich Art der Studienpopulation, Auswahl der Vergleichspersonen, Detailtiefe der erhobenen Schichtangaben, der unterschiedlichen Adjustierungen sowie der Durchführung in unterschiedlichen Ländern die übergreifende Interpretation der Ergebnisse. Zudem beobachteten die meisten Studien in Subgruppenanalysen (z. B. nach Dauer in Schichtarbeit) nur wenige exponierte Fälle, so dass die Konfidenzintervalle für diese Risikoschätzer sehr weit sind.

Ein wesentliches Problem bei der Interpretation von Ergebnissen sind große Unterschiede zwischen Kohorten-Studien, die eine Exposition gegenüber Schichtarbeit oftmals eher grob einschätzen, und Fall-Kontroll-Studien, bei denen die Aussagekraft durch einen möglichen Recall Bias (fehlerhafte Erinnerung an zurückliegende Expositionen) eingeschränkt sein kann. Dies kann die Betrachtung des in diesem Kontext am häufigsten untersuchten Endpunkt Brustkrebs verdeutlichen: Meta-Analysen der über 30 Originalstudien weisen für Fall-Kontroll-Studien eine Risikoerhöhung um circa 50 Prozent für eine jemals ausgeübte Beschäftigung in Nachtarbeit auf. Werden zum gleichen Zusammenhang die Ergebnisse aus

Kohorten-Studien zusammengefasst, zeigt sich keine Risikoerhöhung (siehe z. B. Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program 2018). In der vom IPA initiierten gepoolten Analyse aus Fall-Kontroll-Studien zu Brustkrebs mit ausführlicher Berufsbiographie konnte ein genereller Zusammenhang zwischen langjähriger Nachtarbeit und Brustkrebs nicht gezeigt werden. In der Studienpopulation, die mehr als 12.000 Fälle und Kontrolle umfasste, wurde allerdings ein Zusammenhang für die Gruppe der prämenopausalen Frauen und bei hoher Nachtarbeitsintensität (lange Nachtschichten und mehr als drei Nachtschichten pro Woche) beobachtet (Cordina-Duverger et al. 2018).

Fazit

In Deutschland werden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebserkrankungen bei Schichtarbeitenden zurzeit nicht als Berufskrankheit anerkannt. Auch gibt es bisher keine anerkannten Fälle nach § 9 Abs. 2 SGB VII. Hiernach können nur dann Erkrankungen wie eine Berufskrankheit als Versicherungsfall anerkannt werden, sofern zum Zeitpunkt der Entscheidung hierfür neue Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft vorliegen und dies von der Mehrheit der auf dem jeweiligen Fachgebiet tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vertreten wird.

Die bisherige wissenschaftliche Datenlage für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder Krebserkrankungen nach langjähriger Schicht- und Nachtarbeit ist sehr heterogen, so dass diese Voraussetzungen zur Anerkennung derzeit nicht gegeben sind.

Insbesondere liegen keine genauen Erkenntnisse vor:

- ob genaue Aussagen im Hinblick auf die Zielerkrankungen getroffen werden können,
- ab wann Schichtarbeit als schädlich einzuschätzen ist oder
- welche Schichtsysteme mit einer geringeren Belastung einhergehen.

Diese Fragestellungen müssen in weiteren Studien untersucht werden.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens,
Prof Dr. Thomas Brüning, Dr. Christian Eisenhauer,
Dr. Dirk Pallapies, Dr. Sylvia Rabstein
 IPA

Literatur

Bekkers MBM, Koppes LLJ, Rodenburg W, van Steeg H, Proper KI. Relationship of night and shift work with weight change and lifestyle behaviors. *J Occup Environ Medicine* 2015; 57: e37 doi:10.1097/JOM.0000000000000426

Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int* 2012; 29: 757-786 doi:10.3109/07420528.2012.674592

Boudreau P, Yeh W-H, Dumont GA, Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep* 2013; 36: 1919–1928 doi:10.5665/sleep.3230

Bundesärztekammer (2019) Chronische KHK, 5. Auflage: Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) [Online]. Available at: <https://www.leitlinien.de/nvl/khk> (posted 10 April 2019; verified 16 December 2019)

Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, Brüning T, Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Erren TC, Castaño-Vinyals G, Papantoniou K, Espinosa A, Kogevinas M, Grundy A, Spinelli JJ, Aronson KJ, Guénel P. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 369–379 doi:10.1007/s10654-018-0368-x

El-Zaemey S, Carey RN. Variations in exposure to carcinogens among shift workers and non-shift workers. *Am J Ind Med* 2019; 62: 352-356 doi:10.1002/ajim.22950

Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, Grundy A, Erren TC. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Medic Hypotheses* 2011; 77: 430-436 doi:10.1016/j.mehy.2011.06.002

Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, Hauch A, Lundberg PW, Summers W, Yuan L, Frasch T, Blask DE. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. *Endocrine-related Cancer* 2015; 22: 204 doi:10.1530/ERC-15-0030

IARC Monographs Vol 124 group (2019) Carcinogenicity of night shift work. *Lancet. Oncology* 2019; 20: 1058–1059 doi:10.1016/S1470-2045(19)30455-3

Kantermann T, Schierz C, Harth V (2018) Gesicherte arbeitsschutzrelevante Erkenntnisse über die nichtvisuelle Wirkung von Licht auf den Menschen: Eine Literaturstudie [Online]. Available at: <https://www.kan.de/publikationen/> (verified 1 April 2019)

Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states. *Circulation* 1997; 96: 3321–3327 doi:10.1161/01.cir.96.10.3321

Lehnert M, Beine A, Burek K, Putzke S, Schlösser S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T, Rabstein S. Vitamin D supply in shift working nurses. *Chronobiol Int* 2018; 35: 724-729 doi:10.1080/07420528.2018.1424719

Li M, Huang J-T, Tan Y, Yang B-P, Tang Z-Y. Shift work and risk of stroke: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 214: 370-373 doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.052

Lowden A, Öztürk G, Reynolds A, Bjorvatn B. Working Time Society consensus statements: Evidence based interventions using light to improve circadian adaptation to working hours. *Ind Health* 2019; 57: 213-227 doi:10.2486/indhealth.SW-9

Moreno CRC, Marqueze EC, Sargent C, Wright Jr KP, Ferguson SA, Tucker P. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work on physical and mental health. *Ind Health* 2019; 57: 139-157 doi:10.2486/indhealth.SW-1

Office of the Report on Carcinogens, Division of the National Toxicology Program (2018) Draft Report on Carcinogens Monograph on night shift work and light at night: Draft RoC Monograph on Night Shift Work and Light at Night [Online]. Available at: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/monopeerrvw/2018/october/landraftmonograph20180824.pdf (verified 13. März 2020)

Proper KI, van de Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RCH, van der Beek AJ, van Steeg H, van Kerkhof LWM. The relationship between shift work and metabolic risk factors: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Am J Prev Med* 2016; 50: e147-e157 doi:10.1016/j.amepre.2015.11.013

Ptushkina V, Jacobs E, Schipf S, Völzke H, Markus MRP, Nauck M, Meisinger C, Peters A, Maier W, Herder C, Roden M, Rathmann W. Regional differences of macrovascular disease in Northeast and South Germany: the population-based SHIP-TREND and KORA-F4 studies. *BMC public health* 2018; 18: 1331 doi:10.1186/s12889-018-6265-0

Rabstein S, Behrens T, Pallapies D, Eisenhawer C, Brüning T. Schichtarbeit und Krebserkrankungen: Über circadiane Störungen, epidemiologische Evidenz und Berufskrankheiten-Kriterien. *Zbl Arbeitsmed* 2020; accepted

Rabstein S, Behrens T, Pallapies D, Brüning T. Warum Schichtarbeit nicht gleich Schichtarbeit ist: Was bedeutet dies für die Einschätzung potenzieller Gesundheitsrisiken? *IPA-Journal* 2017; 3: 16–19

Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Mero M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 429–438. doi:10.1016/j.smr.2007.07.005

Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23: 747–751. doi:10.1016/j.conb.2013.04.004

Scheer FAJL, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 20541–20546. doi:10.1073/pnas.1006749107

Smolensky MH, Reinberg AE, Fischer FM. Working Time Society consensus statements: Circadian time structure impacts vulnerability to xenobiotics-relevance to industrial toxicology and nonstandard work schedules. *Ind Health* 2019; 57: 158–174 doi:10.2486/indhealth.SW-2

Statistisches Bundesamt (2019) Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Erwerbsbeteiligung der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus zum Arbeitsmarkt – 2018. Fachserie 1, Reihe 4.1 [Online]. Available at: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Arbeitsmarkt/Erwerbstaetigkeit/Publikationen/Downloads-Erwerbstaetigkeit/erwerbsbeteiligung-bevoelkung-2010410187004.html> (posted 28 August 2019; verified 16 December 2019)

Stevens RG (2005) Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiol* 2005; 16: 254–258

Strohmaier S, Devore EE, Zhang Y, Schernhammer ES. A review of data of findings on night shift work and the development of DM and CVD events: a synthesis of the proposed molecular mechanisms. *Curr Diabetes Rep* 2018; 18: 132 doi:10.1007/s11892-018-1102-5

Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 408–413 doi:10.1097/MOL.0000000000000314

Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work, Environ & Health* 2018; 44: 229–238 doi:10.5271/sjweh.3700

Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SMW, Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J, Dijk D-J. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res* 2007; 16: 148–155 doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00581.x

Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I, Rosner B, Stampfer MJ, Schernhammer ES. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 2016; 315: 1726–1734 doi:10.1001/jama.2016.4454

Vyas MV, Garg AX, Jansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, Janszky I, Mrkobrada M, Parraga G, Hackam DG. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345, e4800.



Gesundheitsschutz beim Schweißen

Aktuelle Herausforderungen

Martin Lehnert, Wolfgang Zschesche, Anne Lotz, Thomas Behrens, Thomas Brüning

Je nach Schweißverfahren und verarbeitetem Material stellt die Einhaltung aktueller Arbeitsplatzgrenzwerte, insbesondere festgelegt für Mangan, in der Praxis eine Herausforderung dar. Deshalb sind konkrete Empfehlungen notwendig, wie durch geeignete Präventionsmaßnahmen Expositionen gegenüber luftgetragenen Gefahrstoffen minimiert werden können. Innovative Varianten des Schweißprozesses und eine Optimierung in der Absaugtechnik können dabei einen wichtigen Beitrag leisten.

Neubewertung der Kanzerogenität von Schweißrauch

Im Jahr 2018 bewertete die Internationale Krebsagentur (IARC) Schweißrauche als krebserregend für Menschen (Gruppe 1). Damit änderte sie die bisherige Einstufung als möglicherweise krebserregend (Gruppe 2B) (IARC, 2018). Diese Höherbewertung macht es erforderlich, die Exposition von weltweit etwa elf Millionen Schweißern und weiteren 110 Millionen Beschäftigten zu minimieren, die gelegentlich schweißen oder als „Bystander“ ebenfalls Schweißrauchen ausgesetzt sind. „Bystander“ sind Beschäftigte, die nicht direkt in den Arbeitsvorgang involviert sind, aber im gleichen Raum arbeiten und damit auch gegenüber dem entsprechenden Gefahrstoff exponiert sein können. Da die IARC nicht weiter nach Werkstoffen und Schweißtechniken differenziert, gilt diese Einstufung sowohl für die Verarbeitung von niedriglegiertem Baustahl als auch von so genannten Edelstählen mit größeren Legierungsanteilen von Chrom und Nickel. Beide Metalle gelten in bestimmten Oxidationsstufen oder chemischen Verbindungen als krebserregend. Die Einstufung betrifft darüber hinaus auch alle anderen Werkstoffe, wie zum Beispiel Aluminiumlegierungen und Nickelbasis-Werkstoffe. Auch im Hinblick auf die eingesetzten schweißstechnischen

Verfahren nimmt die IARC keine Spezifizierung oder Eingrenzung vor, so dass neben dem Lichtbogenschweißen auch andere Verfahren als humankanzerogen eingestuft sind wie das Gasschweißen (Autogenvverfahren).

Einhaltung von Grenzwerten in der Praxis

Da es sich bei Schweißrauchen um komplexe Stoffgemische handelt, sind bei der Bewertung der Exposition verschiedene Arbeitsplatzgrenzwerte zu berücksichtigen (siehe Info-Kasten).

Beim Stahlschweißen bereitet die Einhaltung der Grenzwerte für Mangan in der Praxis oft große Schwierigkeiten. Mangan ist bei den meisten Stahlsorten ein notwendiger Legierungsbestandteil, der bereits bei geringeren Temperaturen als andere im Stahl enthaltene Metalle verdampft.

Der Empfehlung der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe – kurz MAK-Kommission – folgend, wurde der Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) für Mangan im Jahr 2011 auf eine Konzentration von 0,02 mg/m³ (20 µg/m³) für die A-Staub-Fraktion festgelegt, also den Anteil, der Alveolen (Lungenbläschen) und Bronchien errei-

Kurz gefasst

chen kann. In der einatembaren Staubfraktion, auch E-Staub genannt, darf ein Schichtmittelwert von $0,2 \text{ mg/m}^3$ Mangan ($200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) nicht überschritten werden. Zuvor galt hier ein AGW von $0,5 \text{ mg/m}^3$ ($500 \text{ } \mu\text{g/m}^3$) für alle Fraktionen. Mangan hat in hohen Konzentrationen neurotoxische Effekte auf das Zentralnervensystem. So wurden nach einer mehrjährigen inhalativen Aufnahme von Mangan in der Vergangenheit insbesondere im Bereich der Mangangewinnung und -verarbeitung neuromotorische Störungen – vermutlich durch die Schädigung von dopaminergen Nerven der Basalganglien – beobachtet, die einer Parkinsonerkrankung ähneln (Aschner et al. 2009). Diese Erkrankung wurde bereits 1964 als BK-Nr. 1105 „Erkrankungen durch Mangan oder seine Verbindungen“ in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen. Die Zahl der Verdachtsanzeigen stagniert seit Jahren auf einem niedrigen Niveau. Neue Berufskrankheiten als Folge einer Mangan-Exposition wurden in Deutschland in den letzten Jahren weder bei Schweißern noch bei anderen Berufsgruppen anerkannt (BMAS 2018).

Ob die begrenzte Studienlage bezüglich gesundheitlicher Gefährdungen durch geringe Expositionen einen derart niedrigen Arbeitsplatzgrenzwert rechtfertigt, wurde von uns bereits an anderer Stelle diskutiert (Behrens et al. 2018). Dabei haben wir auf deutliche methodische Schwächen der Studie hingewiesen, mit der die Grenzwertabsenkung hauptsächlich begründet wurde (Bast-Pettersen et al. 2004). Außerdem wurde von uns der Vorschlag zur Diskussion gestellt, den Grenzwert für Mangan in alveolengängigem Schweißrauch auf $100 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ anzuheben.

Dieser Vorschlag steht auch in Einklang mit den Forschungsergebnissen des IPA. In der WELDOX II-Studie wurden Tests zur neuromotorischen Leistungsfähigkeit sowie einer Magnetresonanztomographie zur Identifizierung intrazerebraler

- Je nach Schweißverfahren stellen aktuelle Arbeitsplatzgrenzwerte eine große Herausforderung in der Praxis dar.
- In einer Pilotuntersuchung wurde geprüft, ob unter Einsatz aktueller Technik zur Schweißrauchabsaugung Grenzwerte sicher eingehalten werden können.
- Die Einhaltung geltender AGW, insbesondere für Mangan, war beim Einsatz stark Partikel-emittierender Schweißverfahren nur unzureichend möglich.
- Um die Exposition zu minimieren, sind die Entwicklung und der Einsatz innovativer Schweißverfahren, Prozessvarianten und Absaugtechniken sowie die Optimierung von Produktionsabläufen und verstärkte Schulungen der Schweißer erforderlich.

Veränderungen durchgeführt. Insgesamt wurden 161 Männern im Alter zwischen 44 und 75 Jahren – darunter auch 50 aktive – Schweißer untersucht. In der Gruppe der aktiven Schweißer waren die Manganspiegel im Blut im Mittel etwas höher als bei nicht schweißenden Gesunden und ehemaligen Schweißern (Pesch et al. 2017). Der per Magnetresonanztomographie ermittelte Gehalt von Mangan oder Eisen in zentralen Hirnstrukturen unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Veränderte Konzentrationen von Botenstoffen im Gehirn, die bei den Symptomen der Parkinsonschen Erkrankung eine wesentliche Rolle spielen, konnten ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Casjens et al. 2017). Hinweise auf neurologische oder motorische Defizite bei Schweißern fanden sich nicht (van Thriel et al. 2017). Geringe Unterschiede der neuromotorischen Leistungsfähigkeit in einzelnen Teilaufgaben konnten nicht mit der Exposition in Verbindung gebracht werden.

In der WELDOX I-Studie wurden oxidative und gentoxische Effekte durch Schweißrauch bei 243 Schweißern untersucht. Die Konzentration an alveolengängigem Mangan von $20 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ – dem heute geltenden Arbeitsplatzgrenzwert – wurde damals bei 65 Prozent der untersuchten Schweißer überschritten.

Bei dem am häufigsten verwendeten MAG-Schweißverfahren wurde der Wert selbst bei vorhandener Absaugung in über 80 Prozent der Messungen überschritten. An zwei von drei MAG-Arbeitsplätzen wurde auch in der WELDOX I-Studie der aktuell gültige allgemeine Staubgrenzwert für die alveolengängige Fraktion von $1,25 \text{ mg/m}^3$ überschritten. Im Atembereich der Schweißer zeigte sich dabei eine enge Korrelation zwischen der Mangankonzentration und der Partikelmasse (Abb. 1) (Lehnert et al. 2012).

Relevante Grenzwerte für Expositionen an Schweißplätzen

- Einatembarer (E-) Staub (E) = 10 mg/m^3 (AGW)
- Alveolengängiger (A-)Staub (A) = $1,25 \text{ mg/m}^3$ (AGW)
- Mn(E): $0,2 \text{ mg/m}^3 = 200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (AGW)
- Mn(A): $0,02 \text{ mg/m}^3 = 20 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (AGW)
- Cr-Metall/(II)/(III)(E): $2 \text{ mg/m}^3 = 2000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (AGW)
- Cr(VI)(E): $0,001 \text{ mg/m}^3 = 1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (Beurteilungsmaßstab)
- Ni(E): $0,03 \text{ mg/m}^3 = 30 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (AGW)
- Ni-Metall(A): $0,006 \text{ mg/m}^3 = 6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (AGW)
- Ni-kanzerogene Verbindungen (A): $0,006 \text{ mg/m}^3 = 6 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (Akzeptanzkonzentration; gleichzeitig AGW-analoger Wert und Toleranzkonzentration)

INFO

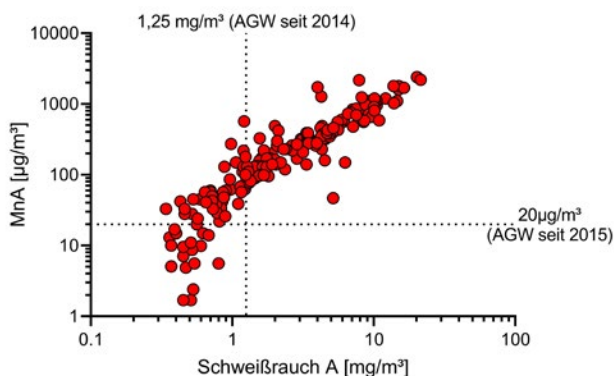


Abb. 1: Messwerte aus personengetragenen Messungen von alveolengängigem Schweißrauch (A) und Mangan im Schweißrauch (MnA). Angegeben sind die derzeit geltenden Arbeitsplatzgrenzwerte für Schweißrauch (A) ($1,25 \text{ mg/m}^3$) und MnA ($20 \mu\text{g/m}^3$)

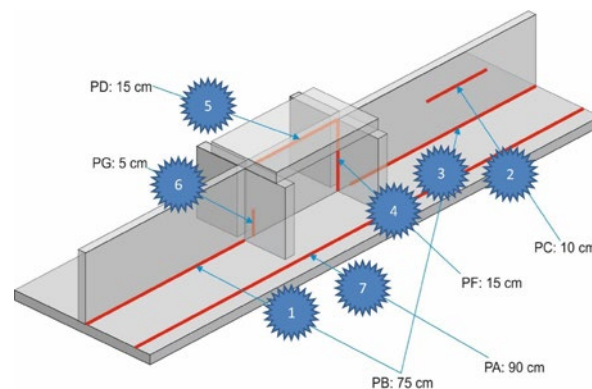


Abb. 2: Musterbauteil (Länge: 165 cm; Höhe: je nach Blechstärke 15,5–17 cm). In einer fest vorgegebenen Reihenfolge wurden Kehlnähte zur Verbindung der Einzelbleche horizontal und vertikal (steigend/fallend) sowie Auftragsschweißungen angefertigt.

Aufgrund dieser Studienergebnisse, aber auch aus täglichen Beobachtungen der Präventionsdienste der Unfallversicherungsträger, erhält die Frage zunehmende Bedeutung, ob und wie die Grenzwerte beim Schweißen überhaupt eingehalten werden können, insbesondere dann, wenn dicke Bleche mit hohen Stromstärken bei hieraus resultierenden besonders hohen Emissionen geschweißt werden. Denn selbst bei ordnungsgemäßem Einsatz von Absaugvorrichtungen und günstiger Positionierung des Schweißers zum Lichtbogen ist die Exposition oft nicht ausreichend zu kontrollieren und macht persönliche Atemschutzausrüstung erforderlich (z. B. belüftete Schweißhaube/Schweißhelm). Diese kann den Schweißer schützen, verhindert aber in der Regel nicht die Belastung von Bystandern (Pesch et al. 2012). Die Neufassung der TRGS 528 „Schweißtechnische Arbeiten“ gibt differenzierte Empfehlungen für die Betriebe, die eine Reduzierung der Exposition auf ein Niveau unterhalb des Arbeitsplatzgrenzwerts möglich machen. Besonderes Interesse gilt dabei der Schweißrauchabsaugung direkt am Schweißbrenner – der so genannten brennerintegrierten Absaugung.

Pilotstudie zur Erfassung von Expositionsbedingungen beim Schweißen

Gemeinsam mit der BG Holz und Metall (BGHM), der BG Energie, Textil, Elektro, Medienerzeugnisse (BG ETEM) und dem Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA) hat das IPA im Rahmen der „InterWeld“-Studie zunächst eine Pilotuntersuchung unter experimentellen Bedingungen durchgeführt. Unter praxisnahen Bedingungen sollten technische Parameter identifiziert und bewertet werden, die besonders geeignet sind, Gefährdungen durch Schweißrauch zu verhindern und die Einhaltung geltender Arbeitsplatzgrenzwerte an realen Arbeitsplätzen in Industrie und Handwerk zu gewährleisten.

Untersucht wurden dabei Varianten der Schweißraucherfassung und der Schweißtechnik sowie Einflüsse des Materials auf Exposition und Emission von Gefahrstoffen beim handgeführten Schweißen von Stahlblechen. Für diese Pilotstudie wurde ein typischer Schweißplatz in der mechanischen Werkstatt des IFA nachgestellt. Experten der BGHM und BG ETEM legten eine Matrix von praxisgerechten Varianten fest, die hinsichtlich Emission und Immission miteinander verglichen werden sollten.

Bei der Messserie stellte ein Lehrschweißer einer schweißtechnischen Lehr- und Versuchsanstalt unter weitgehend standardisierten Bedingungen jeweils ein vorgegebenes Musterbauteil in verschiedenen Blechstärken her. An diesen Bauteilen waren unterschiedliche Schweißnähte immer in derselben Reihenfolge anzubringen (s. Abb. 2). Jeder Einzelversuch wurde mit personengetragenen Gefahrstoffmessungen und stationären Messungen der Belastung der Hallenluft begleitet.

Die InterWeld-Pilotstudie bestätigt weitgehend die Beobachtungen der Präventionsdienste und die Ergebnisse der beiden Weldox-Studien in metallverarbeitenden Betrieben, dass eine Einhaltung geltender AGW insbesondere für Mangan auch unter konsequenter Anwendung der bisher vorhandenen technischen Möglichkeiten zur Expositionssenkung („Best Practice“) in Situationen mit hoher Schweißrauchemission nur unzureichend möglich ist. Zur Sicherstellung der Einhaltung von Grenzwerten sind deshalb weitere Anstrengungen erforderlich.

Verbesserter Gesundheitsschutz an Schweißarbeitsplätzen

Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen eines Kolloquiums der BGHM zum Thema „Schweißrauche“ 2019 verschiedene Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Expositionssituation an Schweißarbeitsplätzen entwickelt. Industrie und Forschungseinrichtungen stellten weitere technische Innovationen in Aussicht, mit denen Emissionsabsenkungen erreicht werden könnten. Dazu gehören zum Beispiel Varianten des Schweißprozesses, die dynamische Steuerung einer brennerintegrierten Absaugeinrichtung sowie emissionsmindernde Schutzgase und Schweißdrähte. Als erfolgversprechend wurde insbesondere eine längerfristig angelegte Kampagne angesehen, die alle relevanten Einflussfaktoren der Emissionsminderung sowie der Optimierung der Schweißraucherfassung umfassen soll. Dazu gehören auch organisatorische Maßnahmen einschließlich der gezielten Information und Unterweisung sowie eine eingehende Schulung

über technische Maßnahmen und Verhaltensweisen, um die Schweißrauchkonzentration im Arbeits- und Atembereich zu reduzieren. Hierzu sollen die Industrie, das Handwerk ebenso wie die Unfallversicherungsträger und die staatlichen Stellen des Arbeitsschutzes miteinbezogen werden.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Behrens
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Martin Lehnert
Dipl.-Stat. Anne Lotz
PD Dr. Wolfgang Zschiesche
 IPA

Literatur

Aschner M, Erikson KM, Herrero Hernández E, Tjalkens R. Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology. *Neuromolecular Med* 2009; 11: 252–266. DOI: 10.1007/s12017-009-8083-0.

Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland, Siri S, Thomassen Y. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 277–287. DOI: 10.1007/s00420-003-0491-0.

Behrens T, Lehnert M, Zschiesche W, Taeger D, Pallapies D, Brüning T. Ableitung der Arbeitsplatzgrenzwertes für Mangan (MnA) bei Schweißarbeiten. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2018; 53: 598–601.

Casjens S, Dydak U, Dharmadhikari S, Lotz A, Lehnert M, Quetscher C et al. Association of exposure to manganese and iron with striatal and thalamic GABA and other neurometabolites – Neuroimaging results from the WELDOX II study. *Neurotoxicol* 2017; 64: 60–67 DOI: 10.1016/j.neuro.2017.08.004.

International Agency for Research on Cancer. Welding, Molybdenum Trioxide, and Indium Tin Oxide. IARC Monograph 2018; 118; ISBN 978-92-832-0185-4.

Lehnert M, Pesch B, Lotz A, Pelzer J, Kendzia B, Gawrych K et al. Exposure to inhalable, respirable, and ultrafine particles in welding fume. *Ann Occup Hyg* 2012; 56: 557–567. DOI: 10.1093/ann-hyg/mes025.

Pesch B, Dydak U, Lotz A, Casjens S, Quetscher C, Lehnert M et al. Association of exposure to manganese and iron with relaxation rates R1 and R2*– magnetic resonance imaging results from the WELDOX II study. *Neurotoxicol* 2017; 64: 68–77 DOI: 10.1016/j.neuro.2017.08.008.

Pesch B, Weiss T, Kendzia B, Henry J, Lehnert M, Lotz A et al. Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Env Epid* 2012; 22: 291–298. DOI: 10.1038/jes.2012.9.

van Thriel C, Quetscher C, Pesch B, Lotz A, Lehnert M, Casjens S et al. Are multitasking abilities impaired in welders exposed to manganese? Translating cognitive neuroscience to neurotoxicology. *Arch Toxicol* 2017; 91: 2865–2877. DOI: 10.1007/s00204-017-1932-y.



Berufsbedingte exogen allergische Alveolitis

Auf die frühzeitige Diagnose kommt es an!

Christian Eisenhawer, Monika Raulf

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) ist eine eher seltene Erkrankung der Lungen, die häufig berufsbedingt ist. Als Berufskrankheit ist sie unter der BK-Nr. 4201 gelistet. Um eine EAA sicher diagnostizieren zu können, bedarf es eines interdisziplinären diagnostischen Vorgehens. Im IPA steht das gesamte umfangreiche Repertoire für die Diagnose einer EAA zur Verfügung und kann im Auftrag der Unfallversicherungsträger im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren genutzt werden.

Krankheitsbild

Die exogen allergische Alveolitis (EAA) oder Hypersensitivitätspneumonitis gehört zu den eher seltenen Krankheiten („orphan disease“), ist aber häufig berufsbedingt.

Die EAA ist eine allergische IgG-vermittelte entzündliche Erkrankung des Lungenparenchyms unter Einbezug von Alveolen und terminalen Bronchioli. Pathophysiologisch handelt es sich um eine verzögerte und späte Immunreaktion auf spezifische Antigene in alveolengängigen Stäuben. Das Krankheitsbild kann sich durch unterschiedliche klinische und radiologische Befunde darstellen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen interstitiellen Lungenkrankheiten kann daher im Einzelfall eine Herausforderung darstellen.

Grundsätzlich lassen sich drei Verlaufsformen abgrenzen: Die akute, die subakute und die chronische EAA. Die subakute EAA ist von den anderen Verlaufsformen häufig schwierig abzugrenzen. Die akute EAA tritt meist wenige Stunden nach massiver Antigenexposition auf und verursacht ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Schüttelfrost, Fieber, Husten, Dyspnoe und Gliederschmerzen. Bei fortdauernder – in der Regel weniger starker – Antigenexposition entwickelt sich die subakute Verlaufsform, meist schleichend über Wochen, wobei Husten und Belastungsdyspnoe im Vordergrund stehen. Nach dauerhafter oder regelmäßig wiederholter Exposition gegenüber niedrigen Antigenkonzentrationen kann die chronische Verlaufsform auftreten, die über Monate zu einer fibrosierenden Lungenerkrankung mit langsam fortschreitender Dyspnoe führt. Ohne Kenntnis des zugrunde liegenden ursächlichen Zusammenhangs ist es klinisch schwer, diese

Kurz gefasst

Verlaufsform von einer idiopathischen pulmonalen Fibrose zu unterscheiden, da ihr aufgrund der in der Regel niedrigen Antigenkonzentration meist keine akute Verlaufsform vorausgeht.

Berufliche Verursachung abklären

Bei interstitiellen Lungenerkrankungen mit unbekanntem Ursachen sollte grundsätzlich eine beruflich bedingte EAA in Betracht gezogen werden, insbesondere dann, wenn die Symptomatik des Patienten, wie wiederkehrende respiratorische und grippeartige Symptome, in Verbindung mit der beruflichen Tätigkeit steht. Die Ausprägung hängt sehr von Dauer, Häufigkeit und Intensität der Exposition gegenüber dem verursachenden Antigen ab und variiert daher zwischen den Erkrankten sehr stark. Eine möglichst genaue zeitliche und räumliche Zuordnung der Beschwerden kann sehr hilfreich dabei sein, um einen Bezug zu der beruflichen Tätigkeit herzustellen.

Als Berufskrankheit ist die EAA unter der BK 4201 gelistet. Im Zeitraum von 2015 bis 2017 wurden insgesamt 68 EAA-Fälle als BK-Nr. 4201 bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträgern der öffentlichen Hand anerkannt (Abb. 1). Bei der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) kamen 2017 28 und 2018 20 BK-Nr. 4201-Fälle zur Anerkennung. Die meisten Verdachtsanzeigen einer EAA aus dem Bereich der gewerblichen Unfallversicherungsträger werden bei den Berufsgenossenschaften Holz und Metall, Nahrungsmittel und Gastgewerbe, Bauwirtschaft sowie Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse gestellt. Die häufigsten Auslöser sind Pilzantigene sowie Antigene aus den Haaren, Borsten, Federn und Horn von

- Die exogen allergische Alveolitis (EAA) ist eine seltene Lungenerkrankung, die aber häufig berufsbedingt auftritt.
- Die Diagnose ist komplex und benötigt eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden.
- Am IPA sind die Rahmenbedingungen für das umfangreiche interdisziplinäre diagnostische Vorgehen zur Diagnosestellung der EAA gegeben und stehen allen Unfallversicherungsträgern auf Anfrage zur Verfügung.

Tieren sowie aus Staub von Nahrungs- oder Futtermitteln (Tab. 1). In seltenen Fällen kann es auch durch Exposition gegenüber Isocyanaten zu einer IgG-vermittelten exogen allergischen Alveolitis kommen. In diesen Fällen wird die arbeitsbedingte EAA nicht unter der BK-Nr. 4201 sondern unter der BK-Nr. 1315 „Erkrankungen durch Isocyanate“ erfasst.

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine EAA

Die Diagnostik einer arbeitsbedingten exogen allergischen Alveolitis erfordert ein multidisziplinäres Vorgehen und basiert auf einer Kombination von verschiedenen Diagnosekriterien (Tab. 2). Zunächst müssen der ursächliche Stoff, in diesem Fall das Antigen, beziehungsweise die Expositionsquelle, durch Arbeitsanamnese und gegebenenfalls Arbeitsplatzbezogene Messungen abgeklärt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Evidenz eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Erkrankung und dem Arbeitsplatz.

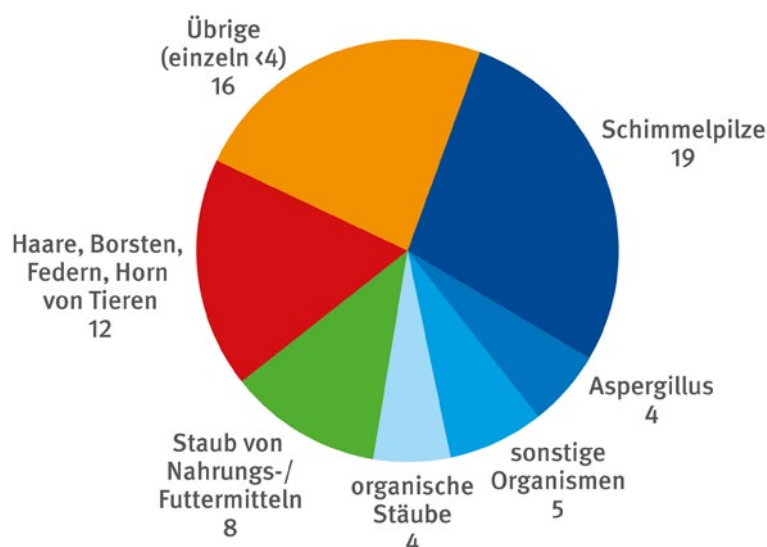


Abb. 1: Auslöser anerkannter Fälle einer exogen allergischen Alveolitis (BK-Nr. 4201) im Zeitraum 2015–2017 laut Dokumentation der DGUV

Antigenquelle	Antigen	Krankheitsbild
Vogelstaub	Vogelproteine	Vogelhalterlunge
Bettfedern	Federnpuder	Bettfedern-Alveolitis
Heu- und Strohstaub	Thermophile Aktinomyzeten und Schimmelpilze	Farmerlunge
Befeuchterwasser	Bakterien, Schimmelpilze, Parasiten	Befeuchterlunge
Holzstäube	Hölzer, Schimmelpilze	Holzarbeiterlunge
Schimmel im Haus	Schimmelpilze	Innenraum-Alveolitis
Chemische Substanzen	Isocyanate, Anhydride u. a.	Chemie-Alveolitis

Tab. 1: Die häufigsten Antigene und Krankheitsbilder der EAA

Häufige charakteristische klinische Befunde sind basales inspiratorisches Knisterrasseln, Giemen und Brummen bei begleitender Bronchiolitis, Zyanose und Trommelschlägelfinger und eine erhöhte Körpertemperatur bis auf über 40 °C in der akuten Krankheitsphase. Laborchemisch handelt es sich um eine IgG-vermittelte granulozytäre und eine daran anschließende lymphozytäre Immunreaktion mit vermehrten neutrophilen Granulozyten, erhöhtem antigenspezifischem Serum-IgG-Spiegel, erhöhter LDH und erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP).

In der radiologischen Diagnostik sollte auch zur Abgrenzung zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen die hochauflösende Spiral- oder High-Resolution Computertomografie (HRCT) angestrebt werden. In der Zusammenschau mit den Erkenntnissen aus der Expositionsermittlung, anamnestischen Angaben, den klinischen Zeichen und der Labordiagnostik – hier insbesondere die im Vergleich zu einem Referenzkollektiv erhöhten spezifischen IgG-Konzentrationen im Serum – kann diese wichtige Hinweise zur Identifizierung des Krankheitsbildes liefern (s. IPA-Journal 02/2019). Das radiologische Muster kann unterschiedliche Zeichen der Entzündung sowie fibrosierender Veränderungen aufweisen und korreliert mit den verschiedenen Verlaufsformen. Ebenso können die funktionellen Veränderungen vielgestaltig sein und erfordern ein breites diagnostisches Spektrum, bestehend aus klassischer Lungenfunktion, Messung der CO-Diffusionskapazität, Blutgasanalytik, unspezifischem bronchialem Provokationstest und Spiroergometrie. Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) kann zusätzlich wichtige diagnostische Erkenntnisse, unter anderem den Nachweis einer Lymphozytose, liefern. Bei der Bronchoskopie kann außerdem Lungengewebe zur histologischen Begutachtung entnommen werden. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung dient zum Nachweis einer sekundären Rechtsherzbelastung. Beide diagnostischen Verfahren sind im Rahmen der ärztli-

chen Begutachtung nicht duldungspflichtig, das heißt Patienten können diese Untersuchungen auch ablehnen.

Nach Identifikation eines potenziellen beruflichen Auslösers, in diesem Fall des Antigens beziehungsweise der Antigenquelle, kann zudem ein spezifischer Expositions- oder Provokationstest unter kontrollierten Bedingungen von großer diagnostischer Bedeutung sein. Adverse Effekte in der Lungenfunktion oder Auffälligkeiten bei den diagnostischen Laborparametern sowie in weiteren klinischen Parametern stellen hier einen wichtigen Baustein in der Kausalitätsbewertung dar. Darüber hinaus ist der Antigen-Karenz-Test, der bei positivem Verlauf eine Besserung der klinischen, radiologischen, laborchemischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde zeigt, ein wertvolles Diagnosekriterium.

Für die frühzeitige Diagnose einer EAA bedarf es somit eines etablierten interdisziplinären Netzwerks mit gut erreichbarer Anbindung an arbeitsmedizinische, radiologische, pneumologische und immunologisch/allergologische Expertise. Erst durch die Zusammenschau der Befunde ist eine frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen möglich.

IPA bietet komplette EAA-Diagnostik an

Ein derart umfangreiches diagnostisches Vorgehen wird im IPA zusammen mit interdisziplinären Kooperationspartnern bei berufsbedingten EAA-Verdachtsfällen durchgeführt. Die umfangreiche Palette an Antigenen, die eine EAA auslösen können und eine Bestimmung der spezifischen IgG-Antikörper im Serum als ein wichtiges Kriterium im Diagnosealgorithmus der EAA, kann bedarfsbezogenen und abhängig vom Einzelfall erweitert werden. Für die spezifische IgG-Bestimmung stehen diese Antigene auch Dritten zur Verfügung und können im Internet angefordert werden (<http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/216>). Aktuell wurden bakterielle Antigene und Kühlschmierstoffe für

Diagnosekriterien der EAA	Antigen-Exposition
	Expositions- und/oder zeitabhängige Symptome
	Spezifische IgG-Antikörper im Serum
	Sklerophonie (Knisterrasseln)
	Röntgenzeichen der EAA (ggf. im HR-CT)
	pO ₂ in Ruhe und/oder bei Belastung erniedrigt oder DCO eingeschränkt
Sind alle 6 Kriterien erfüllt, liegt eine EAA vor. Fehlt eines der oben genannten Kriterien, so kann dieses durch eines der folgenden ersetzt werden:	
Ergänzende Kriterien	Lymphocytose in der BAL
	Mit EAA zu vereinbarender histopathologischer Befund der Lunge
	Positiver Karentztest
	Positive inhalative Expositions- oder Provokationstestung
Sind insgesamt 6 Kriterien erfüllt, liegt eine EAA vor.	

Tab. 2: Diagnosekriterien der EAA

die spezifische IgG-Bestimmung bei Verdacht auf eine Metallarbeiterlunge (EAA verursacht durch Kühlschmierstoffe) in das serologische Diagnostikrepertoire aufgenommen.

Therapie bei einer EAA

Im Rahmen der Behandlung einer berufsbedingten EAA ist die Expositionsvermeidung essentiell und führt häufig zu einer kurzfristigen Rückbildung der Krankheitssymptome, so dass medikamentöse Therapieoptionen, wie die Gabe von Steroiden nicht ausgeschöpft werden müssen. Sowohl die akute als auch die subakute Verlaufsform der EAA sind nach Beendigung der Antigenexposition prinzipiell noch rückbildungsfähig, allerdings ist selbst bei Vermeidung der Exposition ein Fortschreiten der Erkrankung nicht auszuschließen. Nach dauerhafter oder regelmäßig wiederholter Exposition gegenüber niedrigen Antigenkonzentrationen kann die chronische Verlaufsform auftreten, die über Monate zu einer fibrosierenden Lungenerkrankung mit langsam fortschreitender Dyspnoe führt. Eine frühzeitige Diagnostik unter Berücksichtigung der genannten Diagnosekriterien, eine konsequente Expositionsvermeidung sowie gegebenenfalls die Einleitung medikamentöser therapeutischer Maßnahmen können schweren und/oder chronischen Krankheitsverläufen entgegenwirken.

Diagnostik hilft auch bei Präventionsmaßnahmen

Wird in einem Unternehmen bei einer beschäftigten Person eine berufsbedingte EAA diagnostiziert, sollten zeitnah Untersuchungen der übrigen Beschäftigten im Arbeitsbereich der betroffenen Person stattfinden. So können gegebenenfalls weitere mögliche belastete und erkrankte Beschäftigte frühzeitig identifiziert und einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden. Darüber hinaus bietet dies die Möglichkeit, entsprechende Präventionsmaßnahmen für die Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz zu ergreifen. Dazu gehören Maßnahmen nach dem TOP-Prinzip und zur Arbeitshygiene.

Die Autoren:
Dr. Christian Eisenhauer
Prof. Dr. Monika Raulf
 IPA



Humanbiomonitoring zur Ableitung von Referenzwerten

Bedeutung für die Bewertung von Expositionen am Arbeitsplatz

Holger M. Koch, Daniel Bury, Rebecca K. Moos, Thomas Brüning, Tobias Weiß

Referenzwerte beschreiben die Hintergrundbelastung in der Allgemeinbevölkerung. Sie sind eine wichtige Ressource, um Expositionen am Arbeitsplatz zum Beispiel mit Gefahrstoffen richtig bewerten zu können. Der Bereich Humanbiomonitoring des IPA beteiligt sich deshalb seit Jahren an verschiedenen deutschen aber auch internationalen Projekten zur Ermittlung von Referenzwerten.

Referenzwerte für chemische Stoffe, wie sie von der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe oder vom Umweltbundesamt abgeleitet werden, beschreiben in der Regel die Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber einem bestimmten Stoff in einem definierten Körpermedium wie Blut oder Urin. Um solche Referenzwerte ableiten zu können, sind entsprechend große und repräsentative Kollektive notwendig.

Referenzwerte unterliegen in der Regel zeitlichen Veränderungen, so dass zur Ableitung aktueller Referenzwerte auch zeitnah gesammelte Proben notwendig sind. Insbesondere durch den Wegfall technisch basierter Grenzwerte bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen ist eine Überwachung entsprechend exponierter Beschäftigter seit mehr als zehn Jahren nicht mehr in einem ausreichendem Umfang möglich. Aufgrund mangelnder epidemiologischer Daten werden auch in den nächsten Jahren für eine Vielzahl von Gefahrstoffen keine risikobasierten Grenzwerte abgeleitet werden können. Hier können Referenzwerte der Hintergrundbelastung im Sinne orientierender Zielwerte die Erkenntnislücke schließen

und eine wichtige Grundlage sowohl für die Einleitung als auch die Überwachung von Präventionsmaßnahmen sein.

Für einen Großteil nicht-krebserzeugender Stoffe, wie zum Beispiel die sogenannten endokrinen Disruptoren, oder neuartige Ersatzstoffe und Substitute, für die risikobasierte Grenzwerte oft nur selten beziehungsweise ungenügend vorliegen, stellen statistisch abgeleitete Referenzwerte wertvolle Orientierungspunkte dar. Hiermit können Expositionen an Arbeitsplätzen bewertet und die Notwendigkeit der Ableitung von Präventionsmaßnahmen ermittelt werden. Ganz grundsätzlich ermöglicht das Humanbiomonitoring (HBM) durch den Vergleich individueller Messwerte mit vorhandenen Referenzwerten vor allem eine schnelle Einordnung zusätzlicher arbeitsplatzbezogener Belastungen. Im Anschluss kann dann nach den Ursachen gesucht, die Exposition durch geeignete Präventionsmaßnahmen minimiert und die Wirksamkeit der Maßnahmen überwacht werden.

Aufgrund dieser hohen Wertigkeiten von Referenzwerten beteiligt sich der Bereich Humanbiomonitoring des IPA seit

Kurz gefasst

Jahren im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Studien an der Untersuchung von Gefahrstoffen oder solchen Stoffen, die in Verdacht stehen, die Gesundheit zu schädigen. Auf nationaler Ebene sind hier die Umweltprobenbank des Bundes und die Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES – German Environmental Survey) zu nennen; auf internationaler Ebene unter anderem die europäische HBM-Initiative HBM4EU.

Umweltprobenbank

Im Humanprobenteil der Umweltprobenbank wird seit den 1980er Jahren im jährlichen Turnus Blut und Urin von freiwilligen Probanden aus der Allgemeinbevölkerung archiviert. Die Probengewinnung erfolgt an den Standorten Münster, Ulm, Greifswald und Halle an der Saale. Beprobet werden vorwiegend junge Erwachsene zwischen 20 und 29 Jahren an den betreffenden Universitäten. Diese Kollektive sind zwar nicht als repräsentativ für die gesamte deutsche Allgemeinbevölkerung zu betrachten, dennoch können in ihnen zeitliche Veränderungen von Stoffbelastungen kontinuierlich untersucht werden. Dies ist auch rückblickend möglich, unter anderem durch die Anwendung neuer analytischer Verfahren für solche Gefahrstoffe, die vielleicht vor mehreren Jahren noch nicht von unmittelbarem Interesse waren. Die sehr gute Dokumentation der Proben anhand standardisierter Fragebögen erlaubt auch erste Rückschlüsse auf mögliche Belastungspfade wie Ernährung und Lifestyle beziehungsweise wohnortabhängige Unterschiede. Unter anderem ist

- Referenzwerte stellen die Hintergrundbelastung der Bevölkerung dar und sind wichtig bei der Beurteilung der Belastungen mit Gefahrstoffen am Arbeitsplatz.
- Durch Vergleich mit Referenzwerten lässt sich eine arbeitsplatzbezogene Belastung erkennen und die Wirksamkeit präventiver Maßnahmen überprüfen.
- Das Humanbiomonitoring des IPA beteiligt sich schon seit Jahren sowohl an nationalen als auch internationalen Studien zur Ermittlung von Referenzwerten.

auch von jeder probenspendenden Person ein kompletter 24-Stunden-Urin eingelagert. Dieser erlaubt für viele Substanzen eine sehr robuste Berechnung der individuellen täglichen Gesamtbelastung und damit der Berechnung der täglich aufgenommenen Dosis. Diese kann mit den täglichen tolerablen Aufnahmemengen, die aus toxikologischen Studien abgeleitet wurden, verglichen und für eine individuelle Risikoabschätzung herangezogen werden.

Bereits 2015 wurde im IPA-Journal ausführlich über sogenannte Substitutionseffekte bei Weichmachern berichtet, die sich in der Umweltprobenbank durch fallende Phthalat- beziehungsweise steigende Substitut-Belastungen abzeichneten. Diese Effekte treten in den aktuellen Auswertungen durch das IPA noch deutlicher zutage (siehe Abb. 1). Sie spiegeln den Erfolg regulatorischer Maßnahmen wie Verwendungsbe-

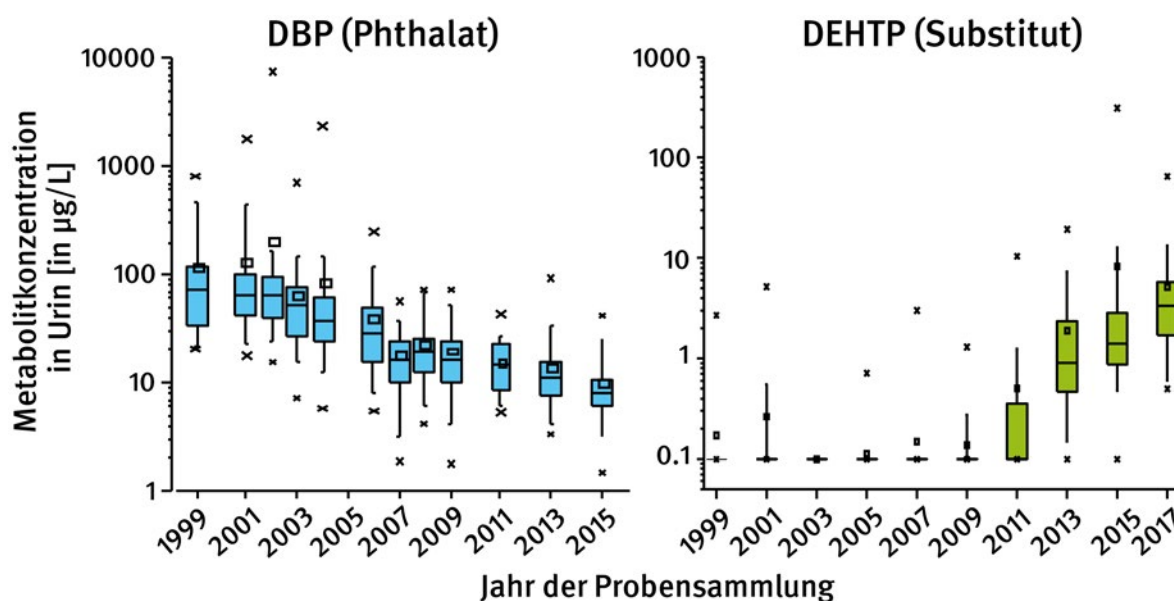


Abb. 1: Umweltprobenbank: Entwicklung der Phthalat- (hier DBP) und Substitut-Belastung (hier DEHTP) seit 1999; Metabolitkonzentrationen in Urin (Koch et al. 2017, Lessmann et al. 2019)

schränkungen und Anwendungsverbote für bestimmte reproduktionstoxische Phthalate und die Markteinführung neuer, weniger problematischer Ersatz-Produkte wider (Koch et al. 2017, Lessmann et al. 2019, Kasper-Sonnenberg et al. 2019).

Auch für andere Stoffgruppen wie die Alkylpyrrolidon-Lösemittel NMP und NEP oder phenolische Verbindungen wie Bisphenol A und Parabene wurden detaillierte Daten zu Zeitverläufen in Proben der Umweltprobenbank vom IPA publiziert (Ulrich et al. 2018, Koch et al. 2012, Moos et al. 2015, 2017). Weitere Stoffgruppen wie UV-Filter, Stabilisatoren und Konservierungsmittel befinden sich derzeit im Mess- und Auswerteprozess.

Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES)

Die Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit (GerES – German Environmental Survey) wird vom Umweltbundesamt geleitet. Sie untersucht die Umweltbelastung in Deutschland anhand bevölkerungs-repräsentativer Kollektive. Der Fokus liegt dabei auf bestimmten Altersgruppen. So wurde in GerES V von 2014 bis 2017 die Belastung von Kindern und Jugendlichen im Alter von drei bis 17 Jahren untersucht. Im aktuellen GerES VI, der 2018 gestartet wurde und bis 2022 läuft, werden Daten zur erwachsenen Bevölkerung von 18 bis 79 Jahren erhoben. Für GerES V wurden circa 2.500 Kinder und Jugendliche aus insgesamt 167 repräsentativ ausgewählten Städten und Gemeinden untersucht. Für GerES VI sind 300 Erhebungsorte eingeplant.

In einem Interview werden die persönlichen Daten, die allgemeinen Lebensumstände und möglichen Belastungsquellen erfasst. Neben Trinkwasser-, Hausstaub- und Luftproben werden Blut- und Urinproben gewonnen. Die detaillierte Analyse von Fragebögen und analytisch-chemischen Messungen erlauben somit stichhaltige Rückschlüsse auf Belastungspfade und möglicherweise besonders über die Umwelt belastete Bevölkerungsgruppen. So konnten zum Beispiel in früheren GerES-Studien noch deutliche Ost-West-Unterschiede, wie bei der Belastung mit Polychlorierten Kohlenwasserstoffen (PAK) beobachtet werden (Schulz et al. 2007). Weiterhin können detailliert geschlechtsspezifische, altersabhängige oder sonstige Belastungsauffälligkeiten wie der Lifestyle untersucht werden. Hier ist das IPA intensiv in die HBM-Analytik der GerES Studien eingebunden. So hat das IPA bereits jeweils über 2.250 GerES V-Urinproben auf Phthalat-Weichmacher und deren Ersatzprodukte (DINCH, DEHTP), Lösemittelmetabolite (NMP/NEP) und verschiedene andere industriell wichtige Zusatzstoffe und Konservierungsmittel wie Bisphenol A, Parabene, Triclosan, Benzophenone untersucht. Weitere Analysen für neuartige UV-Filtersubstanzen zum Hautschutz sind beauftragt. Für die Phthalate konnten wir im Vergleich zu GerES IV 2003-2006 einen deutlichen Rückgang der Belastung bei Kindern und Jugendlichen aufzeigen, wobei weiterhin das Phänomen zu beobachten ist, dass jüngere Kinder im Alter von drei bis fünf Jahren deutlich höhere Belastungen aufweisen als Kinder von 14 bis 17 Jahren, siehe Abb. 2 (Schwedler et al. 2019). Auch konnten für DINCH signifikante Zusammenhänge zwischen der inneren Belastung mit den entsprechenden Gehalten im Hausstaub beobachtet werden.

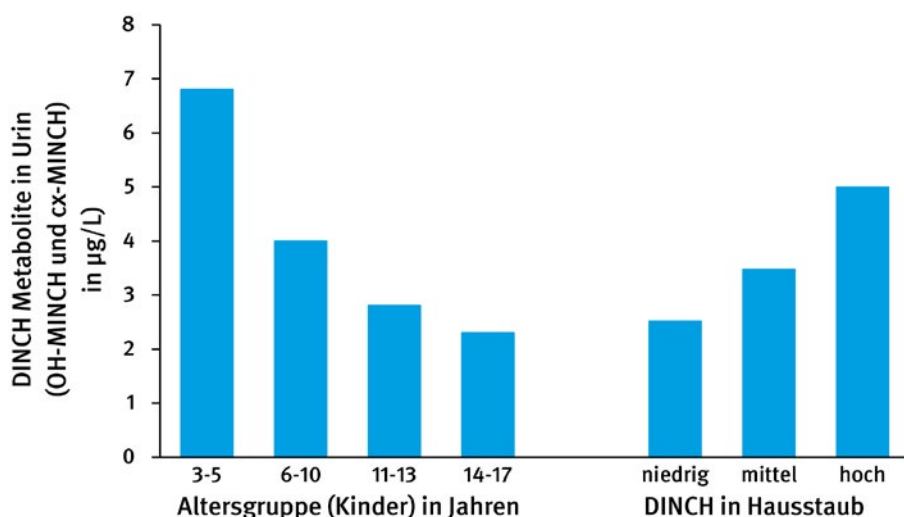


Abb. 2: Umweltsurvey GerES V: DINCH-Belastungen in Abhängigkeit von Alter und von Hausstaubbelastungen (nach Schwedler et al. epub)



Abb. 3: Partnerländer im HBM4EU-Konsortium. Grün – EU-Mitgliedstaaten, blau – assoziierte Staaten, orange – assoziiert mit Teilen von Horizon 2020. (Karte erstellt mit <http://philarcher.org/diary/2013/euomap/>)

Für die Phthalat-Substitute wie DINCH und DEHTP zeigen sich weiter steigende Belastungen. Im Vergleich mit der Umweltprobenbank scheinen Kinder auch deutlich höher belastet zu sein als Erwachsene. Während sich für GerES V noch eine Reihe weiterer Publikationen in Vorbereitung befinden, wird am IPA bereits mit der Bearbeitung und Analytik von GerES VI-Proben von Erwachsenen begonnen.

HBM4EU – The European Human Biomonitoring Initiative

Im EU-Projekt HBM4EU wurde innerhalb von 28 kooperierenden Ländern mit insgesamt 130 Partnerinstitutionen ein HBM-Netzwerk etabliert (siehe Abb. 3).

Im Rahmen dieses Netzwerkes werden das einheitliche Herangehen im Hinblick auf Probensammlung, Analytik und Auswertung verfolgt und damit europaweit vergleichbare Daten generiert. Neben Führungsaufgaben in den Bereichen Methodenentwicklung und analytische Qualitätssicherung ist das IPA in dem Projekt auch selber als HBM-Analyselabor tätig. Nach erfolgreicher Teilnahme an HBM4EU-Ringversuchen, entweder als reguläres Analysenlabor oder Expertenlabor,

wurde das HBM-Labor des IPA für die Analyse der Parameter Bisphenol A, S und F, Cadmium, DINCH sowie ausgewählter Phthalate, PAHs und aromatische Amine zertifiziert.

In der 2020 startenden Feldphase des Projektes sollen europaweit 3.000 bis 4.000 Urinproben gesammelt werden, die alle Regionen Europas repräsentieren. Darüber hinaus werden auch gezielt Untersuchungen an beruflich erhöht gegenüber Chromat, Isocyanaten, und e-Waste exponierten Kollektiven durchgeführt. Dabei sollen die Lücken im Verständnis der Exposition über verschiedene Arbeitsplätze hinweg geschlossen und berufliche Expositionen besser mit außerberuflichen Expositionsquellen verglichen werden.

Studien geben Aufschluss über den Erfolg von Regulierungsmaßnahmen

Im Humanbiomonitoring ist das Verständnis der Hintergrundbelastung der Bevölkerung mit möglichen Gefahrstoffen elementar. Die Umweltprobenbank ermöglicht es, Verläufe von Stoffbelastungen über mehrere Jahrzehnte hinweg robust, kontinuierlich und verständlich darzustellen. HBM in der Umweltprobenbank kann die Auswirkungen von Regulierungsmaßnahmen auf die tatsächliche innere Belastung nicht nur theoretisch abschätzen sondern durch tatsächliche Analysen am Menschen überprüfen. Diese Analysen können Aufschluss darüber geben, wie schnell – und wenn ja, in welchem Ausmaß – sich regulatorische Maßnahmen zur Expositionsreduktion tatsächlich in einer verringerten inneren Belastung beim Menschen niederschlagen. Auf der anderen Seite können Belastungen gegenüber neuen Stoffen, nach deren Zulassung bzw. Markteinführung, sehr zeitnah hinsichtlich ihres Auftretens im Körper des Menschen verfolgt werden. So können Reduktionsmaßnahmen empfohlen werden, bevor möglicherweise kritische Stoffbelastungen erreicht werden.

Regionale Hotspots und besonders belastete Bevölkerungsgruppen identifizieren

Die Daten der GerES-Studien können zusätzlich wertvolle Informationen liefern, inwieweit es für bestimmte Stoffe oder Stoffklassen regionale Schwerpunkte gibt. Ob bestimmte Bevölkerungsgruppen besondere Belastungen aufweisen können. Aber auch, ob Belastungen durch besondere Wohn- und Lebensumstände wie z. B. Stadt-Land; Wohnsituation; Einkommen; Ernährungsgewohnheiten; Lifestyle-Faktoren, etc. beeinflusst sind. Aus einer detaillierten Datenanalyse kann so abgeleitet werden, welche Belastungsquellen die vielversprechendsten Angriffspunkte für eine Belastungsreduktion sind.

Ausblick

Das IPA wird sich auch in Zukunft aktiv an der Bestimmung von Referenzwerten (RV95, BAR, s. Info-Box) für die deutsche und europäische Allgemeinbevölkerung beteiligen, um auf diese Weise auch einen objektiven Beitrag zur Interpretation beruflich bedingter Expositionen gegenüber Gefahrstoffen leisten zu können. Zu diesem Zweck werden Untersuchungen in Kollektiven der Umweltprobenbank, des Umweltsurveys, und vom HBM4EU-Kollektiv durchgeführt. Als weitere wertvolle Datenquelle wird derzeit eine Einbindung in die NAKO-Gesundheitsstudie (<https://nako.de/>) geprüft. Außerdem wird das IPA weiterhin neue Expositions-Biomarker entwickeln und anwenden, um so für immer mehr beruflich relevante Stoffe geeignete Messverfahren beziehungsweise Biomarker für den Einsatz in der Prävention bereitstellen zu können.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Daniel Bury
Dr. Holger M. Koch
Dr. Rebecca K. Moos
Dr. Tobias Weiß
IPA

INFO

RV 95 und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte

Als beschreibendes Maß einer Stoffbelastung können aus Daten von Bevölkerungsstudien sogenannte Referenzwerte in der Regel in Form des 95. Perzentils der Messwerte (RV95) abgeleitet werden. Sie ermöglichen unter anderem die Beschreibung des Ist-Zustandes der sogenannten Hintergrundbelastung bei einer bestimmten Bevölkerungsgruppe mit oder ohne erkennbare spezifische Belastung. Außerdem liefern sie einen Beurteilungsmaßstab, ob ein einzelnes Individuum oder eine bestimmte Personengruppe zusätzliche Belastungen aufweist. Von besonderem Interesse ist dieser Vergleich auch für berufliche Studien, da hier der zusätzliche Beitrag der beruflichen Tätigkeit (oder unterschiedlicher Tätigkeitsprofile) zur stofflichen Belastung klar beziffert werden kann. Eine Zusammenstellung abgeleiteter RV95-Referenzwerte des Umweltbundesamtes kann unter <http://www.uba.de/gesundheit/publikationen/index.htm#khhb> eingesehen werden. Im beruflichen Zusammenhang entsprechen den RV95-Werten die sogenannten Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerten (BAR-Wert) als Maß der Hintergrundbelastung der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter. BAR-Werte können in der jeweils aktuellen MAK- und BAT-Werte-Liste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) eingesehen werden.

Literatur

Apel P, Kortenkamp A, Koch HM, Vogel N, Rütther M, Kasper-Sonnenberg M, Conrad A, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Temporal variability of phthalate cumulative risks to male developmental health over a 27 year period: biomonitoring samples of the German Environmental Specimen Bank. *Env Int* (accepted, in press)

Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Apel P, Rütther M, Pälmecke C, Brüning T, Kolossa-Gehring M.: Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB). *Int J Hyg Environ Health* 222 (2019) 1084–1092. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.07.011>

Koch HM, Rütther M, Schütze A, Conrad A, Pälmecke C, Apel P, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012. *Int J Hyg Environ Health* 220: 130–141 (2017) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.11.003>

Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T: Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: A retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 22, 610–616 (2012). <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.39>

Lessmann F, Kolossa-Gehring M, Apel P, Rütther M, Pälmecke C, Harth V, Brüning T, Koch HM: German Environmental Specimen Bank: 24-hour urine samples from 1999 to 2017 reveal rapid increase in exposure to the para-phthalate plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP). *Env Int* 132 (2019) 105102. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105102>

Moos RK, Apel P, Schröter-Kermani C, Kolossa-Gehring M, Brüning T, Koch HM: Daily intake and hazard index of parabens based upon 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 27: 591-600 (2017). <http://dx.doi.org/10.1038/jes.2016.65>

Moos RK, Koch HM, Angerer J, Apel P, Schröter-Kermani C, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Parabens in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2012. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218: 666-674 (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.07.005>

Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Fiddicke U, Leng G, Brüning T, Koch HM: Bis-(2-propylheptyl)phthalate (DHPH) metabolites emerging in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank (1999-2012). *Int. J. Hyg. Environ. Health* 218 (6), 559–563 (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.007>

Schwedler G, Rucic E, Lange R, Conrad A, Koch HM, Schulz C, Schmied-Tobies MIH, Kolossa-Gehring M: Levels of phthalate metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014-2017. *Int J Hyg Environ Health* (accepted)

Schwedler G, Conrad A, Rucic E, Koch HM, Leng G, Schulz C, Schmied-Tobies MIH, Kolossa-Gehring M: Levels of Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in the Urine of Children and Adolescents in Germany. Human Biomonitoring Results of the German Environmental Survey GerES V 2014-2017. *Int J Hyg Environ Health* (e-pub) <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.09.004>

Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B.: Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health*. 210(3-4):271-97 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.034>

Ulrich N, Bury D, Koch HM, Rütther M, Weber T, Käfferlein HU, Weiss T, Brüning T, Kolossa-Gehring M: Metabolites of the alkyl pyrrolidone solvents NMP and NEP in 24 h urine samples of the German Environmental Specimen Bank from 1991 to 2014. *Int Arch Occup Environ Health* 91(8):1073-1082 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1347-y>



Nachgehende Vorsorge – Vorsorge der besonderen Art?

Interview mit Prof. Volker Harth

Univ.-Prof. Dr. Volker Harth ist Direktor des Zentralinstituts für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin in Hamburg. Er ist wissenschaftlicher Leiter der Lenkungsgruppe der DGUV zum erweiterten arbeitsmedizinischen Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungenkrebs. Das IPA-Journal sprach mit ihm über die Bedeutung der nachgehenden Vorsorge als ein Präventionsinstrument für mehr Sicherheit und Gesundheit.

Herr Prof. Harth, nachgehende Vorsorge, was ist das?

Rein rechtlich ist nachgehende Vorsorge eine Form der Angebotsvorsorge, die in erster Linie in der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge, kurz ArbMedVV, geregelt ist. Das besondere an der nachgehenden Vorsorge ist, dass sie nicht während der Tätigkeit, sondern erst nach Beendigung bestimmter Tätigkeiten angeboten werden muss. Hinzu kommt, dass nachgehende Vorsorge vielfach nicht durch den Betrieb organisiert und den Betriebsarzt durchgeführt wird. Am Ende des Beschäftigungsverhältnisses haben Arbeitgebende nämlich die Möglichkeit, ihre Verpflichtung zum Angebot der nachgehenden Vorsorge auf den zuständigen gesetzlichen Unfallversicherungsträger zu übertragen.

Neben der ArbMedVV beschreibt aber auch die Strahlenschutzverordnung und die Gesundheitsschutz-Bergverordnung Anlässe für nachgehende Vorsorge.

Welche Anlässe sind das? In welchen Fällen muss die nachgehende Vorsorge angeboten werden?

Das ist klar geregelt! Dazu gehören be-

stimmte Tätigkeiten, bei denen nach längeren Latenzzeiten Gesundheitsstörungen auch nach Beendigung der Tätigkeit auftreten können. Näheres regelt zum Beispiel der Anhang zur ArbMedVV. Anlässe sind konkret Tätigkeiten mit Exposition gegenüber einem Gefahrstoff sofern dieser Stoff ein krebserzeugender oder keimzellmutagener Stoff ist. Auch Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, die als krebserzeugende Tätigkeiten oder Verfahren der Kategorie 1A oder 1B im Sinne der Gefahrstoffverordnung bezeichnet werden, begründen das Angebot für eine nachgehende Vorsorge. Darüber hinaus beschreibt die ArbMedVV Tätigkeiten mit Expositionen gegenüber Blei oder anorganischen Bleiverbindungen sowie Tätigkeiten mit Hochtemperaturwollen als Anlässe für die nachgehende Vorsorge.

Lagen Tätigkeiten vor, die unter die Gesundheitsschutz-Bergverordnung oder die Strahlenschutzverordnung fallen, so können auch Exposition gegenüber fibrogenen Stäuben bzw. ionisierender Strahlung die Verpflichtung zum Angebot einer nachgehenden Vorsorge begründen.

Wer entscheidet letztlich, ob die Tätigkeit die Verpflichtung zur nachgehenden Vorsorge begründet?

Hier sind Arbeitgeberinnen und Arbeitgeber in der Pflicht. Im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung müssen sie unter Einbindung betriebsärztlicher und sicherheitstechnischer Betreuung klären, ob und in welchem Umfang für Beschäftigte arbeitsmedizinische Vorsorge und damit in der Konsequenz auch nachgehende Vorsorge zu veranlassen sind. Hierbei ist es zum Beispiel unerheblich, ob Beschäftigte in Vollzeit oder Teilzeit arbeiten.

Sie hatten erwähnt, dass Arbeitgebende ihre Verpflichtung zum Angebot der nachgehenden Vorsorge auf den zuständigen Unfallversicherungsträger übertragen können. Welchen Vorteil hat dies?

Voraussetzung in jedem Einzelfall ist natürlich, dass die betroffene Person dieser Übertragung zugestimmt hat. Übernimmt der Unfallversicherungsträger diese Verpflichtung, so hat das Vorteile für alle Beteiligten. Für die Betriebe liegt der Vorteil natürlich auf der Hand: Sie müssen nicht länger die nachgehende Vorsorge für ausgeschiedene Beschäftigte organisieren und dokumentieren.

Aber auch für die Beschäftigten ist dies von Vorteil. Gerade dann, wenn Unternehmen schließen, eine qualifizierte arbeits- oder betriebsmedizinische Betreuung nicht sichergestellt ist oder aber auch dort, wo Betriebe aus Unkenntnis oder vielleicht auch, um Kosten zu sparen, ihrer Verpflichtung vielleicht nur unzureichend nachkommen.

Wie organisieren die Unfallversicherungsträger die nachgehende Vorsorge?

In der Regel machen dies die Unfallversicherungsträger nicht direkt. Sie betreiben dafür verschiedene Einrichtungen, die auch über das Beschäftigungsende hinaus die nachgehende Vorsorge sicherstellen. Dazu gehören die Gesundheitsvorsorge, bekannt unter dem Kürzel ‚GVS‘, der Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen, bekannt unter dem Kürzel ‚ODIN‘, das Fachkompetenzcenter Strahlenschutz der BG ETEM, der Arbeitsmedizinisch-Sicherheitstechnische Dienst der BG BAU und schließlich der wahrscheinlich nur weniger bekannte Bergbauliche Organisationsdienst für nachgehende Untersuchungen „Fibrogene Stäube“, kurz ‚BONFIS‘.

Woher wissen die Betriebe, an wen sie sich konkret wenden müssen?

Entscheidend dafür, welcher Organisationsdienst tätig wird, ist in der Regel die Art der Exposition. Die GVS organisiert zum Beispiel speziell die nachgehende Vorsorge nach früheren Expositionen gegenüber Asbest, künstlichen Mineralfasern und Quarz. Hier wird auch das erweiterte nachgehende Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungenkrebs für ein besonderes Risikokollektiv ehemals Asbestexponierter organisiert. ODIN ist auf alle anderen krebserzeugenden Stoffe spezialisiert. Letztlich können sich die Betriebe mit Fragen zur Zuständigkeit natürlich auch von dem für sie zuständigen Unfallversicherungsträger beraten lassen.



Prof. Dr. Volker Harth im Gespräch mit dem IPA-Journal zur nachgehenden Vorsorge.

Das hört sich ja sehr komplex und aufwändig an. Wäre hier nicht eine Plattform für alle Angebote sinnvoller?

Ja, und in der Tat steht gerade deshalb seit Ende 2019 jetzt auch das gemeinsame Meldeportal aller Organisationsdienst unter dem Dach von ‚DGUV Vorsorge‘ – einfach zu erreichen unter www.dguv-vorsorge.de zur Verfügung. Alle Organisationsdienste der gesetzlichen Unfallversicherungsträger für die nachgehende Vorsorge haben sich hier zusammengeschlossen. Sie verfolgen das Ziel, ein übergreifendes Vorsorgeportal zu installieren, das die bedarfsgerechte Organisation und Dokumentation der jeweiligen nachgehenden Vorsorgen ermöglicht. Arbeitgebende können sich hier rund um das Thema ‚nachgehende Vorsorge‘ informieren und auch Beschäftigte melden und damit ihre Verpflichtung übertragen.

Sie erwähnten gerade ein erweitertes Vorsorgeangebot zur Früherkennung von Lungenkrebs. Wie sieht dieses Angebot aus und an wen richtet es sich?

Für die Früherkennung von Krebserkrankung – und das gilt natürlich für beruflich bedingte Krebserkrankungen gleichermaßen – stehen uns trotz aller

Fortschritte der modernen Medizin leider immer noch kaum geeignete Verfahren zur Verfügung. Das gilt umso mehr, wenn es um das Screening in der ganzen Bevölkerung geht. Krebsfrüherkennung muss sich heute also, wenn sie effektiv sein will, immer auf Hochrisikogruppen fokussieren. Das gilt sowohl für die Früherkennung von Darmkrebs ebenso wie für Brustkrebs. Hochrisikogruppen können durch das Alter, Geschlecht oder andere Parameter definiert sein.

Welche Möglichkeiten hat man denn zur Früherkennung von Lungenkrebs?

Seit 2011 liegen die wissenschaftlichen Daten einer Studie aus den USA, der so genannten NLST-Studie vor. Sie hat gezeigt, dass durch eine Low-Dose High-Resolution Computertomografie-Untersuchung – kurz LD-HRCT – in einem Hochrisikokollektiv die Lungenkrebsfrüherkennung möglich ist und die lungenkrebspezifische Sterblichkeit reduziert wird. Das Hochrisikokollektiv in der Studie war definiert als Personen im Alter von 55 bis 74 Jahren, die noch rauchten oder früher geraucht hatten mit einer Karenzzeit von weniger als 15 Jahren und einer kumulativen Tabakdosis von mindestens 30 Packungsjahren.

Bereits im Herbst 2014 startete das erweiterte Vorsorgeangebot der DGUV zur Lungenkrebsfrüherkennung in den ersten Pilotregionen. Zwischenzeitlich wurde das Angebot deutschlandweit eingeführt. Es richtet sich an Versicherte, die mindestens 55 Jahre alt sind, einen Raucherstatus von mindestens 30 Packungsjahren sowie eine mindestens 10-jährige berufliche Asbestexposition mit Beginn vor 1985 oder eine anerkannte BK-Nr. 4103 aufweisen. Organisiert wird das Angebot durch die GVS oder dort, wo bereits eine BK-Nr. 4103 anerkannt ist, durch den zuständigen Unfallversicherungsträger.

Wie werden die Versicherten an der Entscheidung für ein erweitertes Vorsorgeangebot beteiligt?

Das kann ich Ihnen genau sagen, da unser Institut in Hamburg von Beginn an, in das Angebot eingebunden war. Im ersten Schritt beinhaltet das erweiterte Vorsorgeangebot eine Einladung zu einem ärztlichen Beratungsgespräch. In dem Gespräch werden der individuelle Nutzen der LD-HRCT-Untersuchung, aber auch mögliche Risiken und medizinische Gründe, die im Einzelfall gegen eine solche Untersuchung sprechen können, mit dem Versicherten beraten. Das Beratungsgespräch soll dazu beitragen, die versicherte Person in die Lage zu versetzen, am Ende eine eigene informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an der LD-HRCT-Untersuchung zu treffen.

Wie läuft das erweiterte Vorsorgeangebot dann konkret ab?

Bei einer Entscheidung für die LD-HRCT-Untersuchung folgt die ärztliche Überweisung an ein geeignetes radiologisches Institut, nach Möglichkeit in Wohnortnähe, das die LD-HRCT-Untersuchung qualitätsgesichert durchführen kann. Die Ergebnisse der Untersuchung erhält die Ärztin oder der Arzt,



die beraten haben, auf Wunsch natürlich auch die hausärztliche Praxis. Ist der Befund unauffällig, erfolgt nach Ablauf eines Jahres eine erneute Einladung zum erweiterten Vorsorgeangebot. Bei unklaren Befunden sind vorzeitige Kontrolluntersuchungen oder eine weiterführende diagnostische Abklärung vorgesehen. Bestätigt sich der Krebsverdacht, muss der zuständige Unfallversicherungsträger natürlich zudem prüfen, ob die Erkrankung als BK-Nr. 4104 anerkannt werden kann.

Wie viele Versicherte erhalten das Angebot, sind also Teil des Hochrisikokollektivs?

Alleine die GVS hat aktuell knapp 250.000 Personen für eine nachgehende arbeitsmedizinische Vorsorge vorgemerkt, die früher beruflich Umgang mit asbestfaserhaltigem Staub hatten. Nach den vorliegenden Daten erfüllen derzeit davon rund 22.000 Versicherte, also rund 10 Prozent, die

genannten Kriterien für das Hochrisikokollektiv und erhalten das Angebot zur erweiterten Vorsorge. Hinzu kommen wahrscheinlich noch einmal rund 7.000 Versicherte, mit einer anerkannten BK-Nr. 4103, also einer Asbestose oder durch Asbeststaub verursachten Erkrankung der Pleura. Da für diesen Personenkreis der Rauchstatus nicht wie bei der GVS in einer Datenbank zentral erfasst ist, ist die genaue Zahl unklar. Die Unfallversicherungsträger prüfen hier derzeit nach Aktenlage oder im Rahmen einer anstehen-

den Nachbegutachtung, welche Versicherten, die 55 Jahre oder älter sind, das Kriterium der 30 Packungsjahre erfüllen und damit dem Hochrisikokollektiv zugeordnet werden müssen.

Nachgehende Vorsorge also ein Thema, dass uns noch lange begleiten wird?

Ja, leider! Denn krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz haben häufig eine lange Latenzzeit. Außerdem kam es in der Vergangenheit immer wieder vor, dass Beschäftigte gegenüber einer Vielzahl an krebserzeugenden Stoffen – häufig einfach auch nur aus Unkenntnis über die krebserzeugende Gefahr – exponiert waren. Umso wichtiger ist, dass nachgehende Vorsorge – ebenso wie die arbeitsmedizinische Vorsorge generell – effektiv und effizient organisiert wird und sich auch immer wieder an den Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse anpasst.

INFO Weiterführende Informationen zum Thema Meldeportal „DGUV Vorsorge“ und zu den Organisationsdiensten, die die nachgehende Vorsorge im Auftrag der Unfallversicherungsträger organisieren finden sich unter www.dguv-vorsorge.de

Informationen zum erweiterten Vorsorgeangebot der DGUV zur Früherkennung von Lungenkrebs sich unter gvs.bgetem.de WebCode 16245055



Einschränkungen in der Diagnostik gefährden die Versorgung von allergischen Personen

Forschungsprojekt will Allergentestungen für beruflich bedingte allergische Erkrankungen optimieren

Vicki Marschall

Weil immer weniger geeignete Allergenextrakte für die Diagnostik von Allergien auf dem Markt erhältlich sind, will das IPA jetzt gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut Standards für Allergenextrakte entwickeln. Ziel ist es, insbesondere die Diagnostik von beruflich bedingten Allergien zu verbessern.

Berufsbedingte Allergien sowohl der Haut als auch der Atemwege zählen in Deutschland zu den häufigsten Berufskrankheiten. Die Forschung hält mit den Anforderungen der modernen Arbeitswelt Schritt und identifiziert immer neue Allergenbelastungen: Weit über 400 Arbeitsstoffe konnten mittlerweile als potenzielle Auslöser der sogenannten IgE-vermittelten Soforttyp-Allergie festgestellt werden. Allerdings gerät die Diagnostik ins Stocken. Für die Hauttestung werden in der arbeitsmedizinischen Praxis in der Regel kommerzielle Diagnostikallergene verwendet. Doch diese kommerziellen Testsubstanzen, die zu den Arzneimitteln gerechnet werden, stehen insbesondere für berufliche Allergene immer seltener zur Verfügung. Der Grund: Für die Firmen wird die Bereitstellung aufgrund der gesetzlichen Auflagen zunehmend unrentabel. Gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut stellt das IPA dieser diagnostischen Lücke nun ein Forschungsprojekt entgegen. Ziel ist es, Allergentestungen für berufsbedingte allergische Erkrankungen dauerhaft zu optimieren und verfügbar zu machen.

Anfragen zu seltenen Allergieauslösern

„Die Industrie setzt immer neue Stoffe ein oder passt Produktionsabläufe an“, erklärt Prof. Dr. Monika Raulf, Leiterin des Kompetenz-Zentrums Allergologie/Immunologie am IPA, „damit ergeben sich für die Beschäftigten natürlich auch mögliche neue Allergenquellen am Arbeitsplatz.“ In den letzten Jahren wurde im IPA eine Expertise aufgebaut, um bislang unbekannte Allergenquellen zu identifizieren. In der Vergangenheit konnten bereits schwierige Anfragen zu Allergieerkrankungen beantwortet werden, egal ob es sich um besondere Schimmelpilze, Azofarbstoffe, Haarfärbemittel, eine bestimmte Milben- oder Fliegenspezies oder exotische Hölzer handelte. Was diese Fälle miteinander verbindet: Es waren in der Regel Einzelfälle von Beschäftigten, die mit dem Standardrepertoire der Allergendiagnostik nicht zu identifizieren waren. „Dafür sind wir als Forschungsinstitut natürlich auch entsprechend ausgerüstet und unsere Aufgabe ist es, die Unfallversicherungsträger darin zu unterstützen, geeignete Präventionsmaßnahmen für die Beschäftigten anzubieten.“

Besteht bei Beschäftigten der Verdacht, dass sie von einer beruflich bedingten Allergie betroffen sind, suchen sie normalerweise eine allgemein- oder arbeitsmedizinische Praxis auf. Nach einer ausführlichen Anamnese wird bei IgE-vermittelten Allergien in der Regel der sogenannte Pricktest durchgeführt. Er ist schnell, sensitiv, mit einer geringen Komplikationsrate behaftet und mit niedrigen Kosten verbunden. Die in Frage kommenden Allergene für den Pricktest werden dafür als Extrakt auf der Haut getestet. Rechtlich sind die Extrakte, die von pharmazeutischen Unternehmen hergestellt werden, als Arzneimittel einzuordnen. Entsprechend müssen sie vor dem „Inverkehrbringen“ auch als Arzneimittel zugelassen werden. Eine alarmierende Entwicklung zeichnet sich allerdings bereits seit Jahren ab: Immer weniger Testextrakte – selbst für häufig vorkommende berufliche Allergien – sind verfügbar. Für die Pharmaunternehmen sind Herstellung, Zulassung und Vertrieb der Extrakte insbesondere für seltene Allergene kaum noch rentabel. „Da die Zulassungen der Diagnostikallergene aufwendig ist und fortlaufend auf den neuesten Stand gebracht werden müssen, lassen inzwischen einige Unternehmen sogar ihre seit vielen Jahren existierenden Zulassungen für die Extrakte verfallen“, erläutert Prof. Raulf.

Weniger Extrakte verfügbar als vor 30 Jahren

Diese Entwicklung verfolgt auch Prof. Dr. Dennis Nowak, Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin in München mit Sorge. „Das ist ein riesiges Problem und es ist in den letzten Jahren immer größer geworden. Wir haben immer mehr Patienten, bei denen wir trotz besten Willens auf allen Seiten keine vernünftige Allergiediagnostik machen können. Es scheitert weder am Geld noch am Wissen, es scheitert einzig am Material.“ Das Angebot an Prick- und Provokationstest-Extrakten sei, so Prof. Nowak, Ende der 1980er Jahre umfangreicher gewesen als heutzutage. Ob Ficus-, Latex- oder verschiedene Tierextrakte: Vor rund 30 Jahren konnten in der Arbeitsmedizin weitestgehend standardisierte Allergieteste durchgeführt werden. „Heute sind die technischen Möglichkeiten viel umfangreicher und die Herstellung viel genauer möglich. Allerdings sind die Richtlinien auch strenger und damit ist die Herstellung von Allergenextrakten für die Pharmaunternehmen nicht mehr lukrativ.“

Die Not in der Allergiediagnostik machte die Arbeitsmedizin erfinderisch: Zuerst telefonierte Prof. Nowak sowie seine Kolleginnen und Kollegen bundesweit herum, um bestimmte Extrakte nutzen zu können, später auch im benachbarten Ausland. Doch irgendwann waren auch diese Vorräte aufge-



Der Pricktest wird bei IgE-vermittelten Allergien durchgeführt. Er ist schnell, sensitiv, mit einer geringen Komplikationsrate behaftet und mit niedrigen Kosten verbunden.

braucht. „Wir sind in die allergologische Steinzeit zurückgegangen und mischen die Extrakte zum Pricken inzwischen selbst an.“ Das macht natürlich für seltene Allergene Sinn, für häufige Berufsallergene ist es allerdings viel zu aufwendig. Auch die Unabhängigkeit von Untersuchendem und Untersuchungsort ist nicht gegeben.

Keine Standards für eigene Herstellung vorhanden

Aus diagnostischer Sicht spricht zudem ein weiterer Punkt gegen das Herstellen von eigenen Extrakten nach Bedarf: Die Zusammensetzung ist nicht standardisiert, wodurch verfälschte Testergebnisse möglich sind. So könnte eine Sensibilisierung angezeigt werden, obwohl der Patient oder die Patientin lediglich auf andere Inhaltsstoffe des Extrakts wie beispielsweise Endotoxine reagiert. Oder der Allergengehalt im Extrakt ist zu gering, um eine eindeutige Reaktion zu zeigen. Es bestehen also allergietypische Beschwerden, man bekommt aber das Ergebnis, dass es keine Allergie gegen das entsprechende Allergen gibt. „Das ist natürlich ein GAU“, so Prof. Nowak, „erstens, weil sich Betroffene weiter sensibilisieren und die Krankheit fortschreitet. Zweitens, weil keine vernünftige Prävention durch Allergenkarrenz oder zumindest -reduktion erfolgt. Drittens, weil eine moderne Therapie nicht stattfinden kann. Ethisch sind diese drei Aspekte zusammen ein absoluter Skandal.“

Um diese diagnostischen Lücken zu schließen, startet das IPA ein umfassendes Forschungsprojekt. Das Bochumer Institut kann auf eine jahrelange Erfahrung auf dem Gebiet der Charakterisierung und Quantifizierung von beruflichen Typ-I-Allergenen zurückblicken. Nun sollen in mehreren Stufen Allergentestungen für berufsbedingte allergische Erkrankungen verbessert, standardisiert und dauerhaft optimiert werden. Zunächst wird der aktuelle Bedarf an beruflich relevanten Allergenextrakten ermittelt. Die Basis dafür bildet zum einen die Berufskrankheiten-Statistik. Zum anderen werden die Unfallversicherungsträger angefragt, den Bedarf an Testextrakten aus ihrer Sicht unter Berücksichtigung der Situation an Arbeitsplätzen zu priorisieren. Zu den potenziellen Allergenquellen gehören Mehle sowie Inhaltsstoffe, die bei der Teig- und Backwarenherstellung verwendet werden, Pflanzen, Hölzer, Fische, Futtermittel, Enzyme, Schimmelpilze, Insekten, Naturkautschuklatex, Haare, Borsten sowie Federn von Nutz- und Labortieren.

Kooperation mit dem Paul-Ehrlich-Institut

Eine weitere Informationsquelle für die Ermittlung der relevanten Allergenextrakte sind die Daten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), mit dem das IPA kooperiert. Das PEI ist das Bundesinstitut für Impfstoffe sowie biomedizinische Arzneimittel. Alle Arzneimittel und Impfstoffe müssen dort zugelassen sein, um auf dem deutschen Markt angeboten zu werden. Das Institut kann also auch Auskunft darüber geben, welche Allergenextrakte aktuell zugelassen sind und wie häufig diese angefordert werden.

Nachdem die entsprechend relevanten Allergenextrakte identifiziert sind, sollen die kommerziell erhältlichen Extrakte vom IPA und dem PEI immunologisch und proteinchemisch überprüft werden. „Das ist wichtig, um einen Standard zu erreichen und Kriterien für die Extrakte festzulegen“, sagt Prof. Raulf. Die Kriterien sind wiederum Basis, um Extrakte selbst herstellen zu können. „Damit hat die allergologische Diagnostik langfristig die Option, im Einklang mit dem Arzneimittelgesetz Testextrakte, zur Verfügung zu stellen und auf diese Weise bereits bestehende oder auch zukünftig auftretende diagnostische Lücken zu schließen.“

Ziel: 20 standardisierte Allergenextrakte

Am Ende des Forschungsprojektes will das IPA Standardprotokolle für 20 Allergenextrakte erstellt haben – von der Allergenquelle bis hin zur einsatzfähigen Pricklösung. Der Gewinn für die Unfallversicherungsträger liegt auf der Hand: Die Diagnostik von berufsbedingten IgE-vermittelten Allergien wäre langfristig gesichert – qualitativ und quantitativ. Die Testungen erfolgen nach Qualitätskriterien und die Testlösungen sind verfügbar. Auch wenn sich das Forschungsprojekt erst einmal auf eine bestimmte Anzahl von Allergenen beschränkt, so ist das Projekt doch richtungsweisend. „Beschäftigte bekommen endlich die Diagnostik, die sie brauchen, nämlich spezifisch und sensitiv“, freut sich Prof. Nowak, dass eines seiner großen Anliegen in einem Forschungsprojekt umgesetzt wird, „von Flensburg bis Berchtesgaden kann die arbeitsplatzbezogene Allergiediagnostik qualitätsgesichert und einheitlich erfolgen, und zwar mit Extrakten, auf die man sich verlassen kann. Allergiepationen werden die großen Gewinner dieses Vorhabens sein.“

Autorin:
Vicki Marschall
3satz

Mesotheliomtherapie

in Zusammenarbeit mit der
Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik

Bochum, 16. November 2019



DGUV Fachgespräch „Mesotheliomtherapie“

Olaf Hagemeyer, Georg Johnen, Thorsten Wiethage, Melanie Duell, Thomas Brüning

Am 16. November 2019 fand in Bochum das DGUV Fachgespräch „Mesotheliomtherapie“ statt. Neue diagnostische Methoden, insbesondere die Verfügbarkeit von Biomarkern für die Krebsfrüherkennung, neue medikamentöse Therapieansätze, aber auch das Fehlen einer aktuellen deutschsprachigen Behandlungsleitlinie waren für die Unfallversicherungsträger Anlass, sich im Expertenkreis mit der Therapie des Mesothelioms intensiver auseinanderzusetzen. Alleine 2018 wurden knapp 800 Erkrankungsfälle neu als Berufskrankheit nach BK-Nr. 4105 “Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Perikards” anerkannt. Durch eine Kombination aus Früherkennung, einem optimierten, vereinheitlichten Therapieangebot sowie Berücksichtigung neuer Therapieansätze soll zukünftig die Prognosen für Erkrankte verbessert werden.

Ziel des DGUV Fachgesprächs „Mesotheliomtherapie“ war es, den Status quo der Therapie des malignen Mesothelioms darzustellen und den medizinisch-wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch zu dieser Thematik zu fördern. Dementsprechend richtete sich die Veranstaltung an Ärztinnen und Ärzte, die mit der Therapie des malignen Mesothelioms befasst sind, an Entscheidungsträger der Unfallversicherungsträger sowie deren beratende Ärztinnen und Ärzte. Veranstaltet wurde das Fachgespräch von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV) in Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik.

Bedeutung von Biomarkern

Vor rund 90 Teilnehmenden – je etwa hälftig aus den Bereichen Medizin und Unfallversicherungsträger – erläuterte Prof. Brüning, Direktor des IPA einleitend die Bedeutung der Ergebnisse der MoMar-Studie für die Therapie von Mesotheliomen. Erstmals wurde durch die Studie die Möglichkeit einer Früherkennung von Mesotheliomen durch Biomarker in einer Hochrisikogruppe aufgezeigt. Die Kombination der

Biomarker Calretinin und Mesothelin kann Tumoren bis zu einem Jahr vor der klinischen Manifestation detektieren. Hieraus wird sich in der Konsequenz die Möglichkeit ergeben, früher mit einer Therapie beginnen und auch Tumoren in frühen Entwicklungsstadien therapieren zu können. Dies ergibt dann auch die Chance auf bessere Therapieoptionen. Die neuen Biomarker befinden sich derzeit in der praktischen Umsetzung in einer Hochrisikogruppe und sollen auch in entsprechenden Leitlinien berücksichtigt werden. Die Kombination aus Früherkennung, einem optimierten, vereinheitlichten Therapieangebot und die Berücksichtigung neuester Therapieansätze ist die Basis, die Prognosen für die Erkrankten zu verbessern.

Die Vorträge und Diskussionen des DGUV Fachgesprächs unterteilten sich in zwei Themenblöcke.



Erwartungen an die moderne Krebsbehandlung

Im ersten Teil wurden zunächst die Erwartungen an die moderne Krebsbehandlung am Beispiel des Mesothelioms aus Sicht der gesetzlichen Unfallversicherung von Prof. Stephan Brandenburg, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege aus Hamburg dargestellt. Sönke Bock, Vorsitzender des Bundesverbandes der Asbestoseselbsthilfegruppen formulierte die Erwartungen aus Sicht der versicherten Personen. Dr. Metznermacher von der Medizinischen Onkologie des Universitätsklinikums Essen schilderte aus medizinischer Sicht, welche Anforderungen an eine Krebsbehandlung zu stellen sind.

Im zweiten Teil des Fachgesprächs ging es um den State of the Art der Mesotheliomtherapie. Aus chirurgischer Sicht wurde diese von Prof. Clemens Aigner von der Klinik für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie der Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik dargestellt. Prof. Michael Thomas von der Thoraxklinik der Universität Heidelberg berichtete hierzu über die Erkenntnisse aus onkologischer Sicht. Die aktuellen strahlentherapeutischen Ansätze in der Mesotheliomtherapie stellte Dr. Hans Peter Kaelberlah von der Lungenklinik Hemer vor. Prof. Martin Härter, Institut und Poliklinik für medizinische Psychologie und Institut für Psychotherapie der Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, referierte über neue Aspekte in der Psycho-Onkologie.

Qualifizierte Beratung und bestmögliche Therapieoptionen

In der abschließenden Podiumsdiskussion wurden von den Referenten und dem Auditorium verschiedene Aspekte der Therapie von Mesotheliomen fachübergreifend erörtert. Ein besonderer Fokus lag dabei auch auf Fragen zu Therapieoptionen, die sich möglicherweise aus der Diagnose von früheren Entwicklungsstadien der Tumoren als Folge des Einsatzes von Biomarkern ergeben. Die Frage der Beratung erkrankter Personen hinsichtlich geeigneter Therapieoptionen war ein weiterer Schwerpunkt der Podiumsdiskussion. Dabei bestand Einvernehmen, dass allen von der Diagnose Betroffenen eine umfassende qualifizierte Beratung und in der Konsequenz eine bestmögliche Therapie in Zentren mit besonderer Expertise für die Behandlung von Mesotheliomen anzubieten sei. Dies bereits ab der ersten Verdachtsdiagnose. In diesem Zusammenhang soll geprüft werden, ob sogenannte „Mesotheliomzentren“ etabliert werden können, die von Betroffenen und Unfallversicherungsträgern gleichermaßen als fachkompetente Beratungsstellen zu allen Fragen der Mesotheliomtherapie genutzt werden können. Darüber hinaus wurde in der Diskussion eine verbesserte Erfassung von Daten als Grundlage für die wissenschaftliche Forschung zur Therapie von Mesotheliomen als erforderlich angesehen.

Eine umfassendere Veröffentlichung der Fachbeiträge der Veranstaltung erfolgt in Kürze in der Zeitschrift ‚Pneumologie‘.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Dr. Olaf Hagemeyer
Dr. Georg Johnen
Dr. Thorsten Wiethage
 IPA

Melanie Duell
 DGUV

Biostoffe in der Abfallwirtschaft – immer noch eine besondere Herausforderung?

IPA richtet Workshop auf internationalem Symposium „Vision Zero in der Abfallentsorgung“ aus

Monika Raulf, Jürgen Büniger, Frank Hoffmeyer, Vera van Kampen

Am 23. und 24. Oktober 2019 fand in Hamburg auf Einladung der Internationalen Vereinigung für Soziale Sicherheit (IVSS), Sektion für Prävention im Transportwesen das Europäische Symposium „Vision Zero in der Abfallentsorgung“ statt. Unterstützt und ausgerichtet wurde die Veranstaltung von der BG Verkehr. Dr. Christian Felten von der BG Verkehr und Generalsekretär der IVSS Sektion für Prävention im Transportwesen moderierte die Gesamtveranstaltung mit ca. 100 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus unterschiedlichen Bereichen der Abfallwirtschaft, der Unfallversicherungsträger, der IVSS-Sektion sowie Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen von nationalen und internationalen Forschungsinstituten.

Im Mittelpunkt des Zusammentreffens von Wissenschaft und Praxis standen Innovationen in der Abfallentsorgung aus Technik, Arbeitssicherheit und arbeitsmedizinischer Vorsorge. Das IPA gestaltete dabei einen Workshop zum Thema „Bioaerosole in der Abfallwirtschaft“. Der Fokus des Workshops lag auf dem Dialog zwischen Forschung und Praxis für eine gesunde Arbeitsplatzgestaltung. Nach den drei Impulsvorträgen zum Thema Abfallsammlung, Kompostierung und Straßenreinigung erfolgte im Anschluss eine Diskussion zum Thema ‚Gesundheitsschutz und effektive Schutzmaßnahmen‘. PD Dr. Frank Hoffmeyer und Prof. Dr. Jürgen Büniger zeigten anhand von Langzeitstudien aus dem IPA für die Abfallsammlung und Kompostierung, dass Belastungen durch Bioaerosole Irritationen, Infektionen, Allergien und chronische Bronchitiden beziehungsweise COPD bei den Beschäftigten verursachen können. Dr. Vera van Kampen berichtete in ihrem Impulsvortrag über eine systematische Literaturrecherche zu den Beschwerden und Risiken für den Bereich der Straßenreinigung. Hier gibt es eine Reihe von Studien, die jedoch überwiegend aus Afrika und Asien stammen und somit nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragen werden können.

In der von Prof. Dr. Monika Raulf geleiteten Diskussion wurde resümiert, dass zahlreiche Erkenntnisse aus Wissenschaft und Praxis bereits in die neuen Branchenregeln, in Form von Hinweisen zur Gesundheitsgefährdung, Schutzmaßnahmen sowie zur arbeitsmedizinischen Vorsorge eingeflossen sind. So helfen die Branchenregeln durch Hinweise auf effektive Schutzmaßnahmen wie z. B. der Reinigung der Arbeitskleidung im Betrieb, der Trennung zwischen Schwarz/Weiß-Bereich und

der regelmäßigen Fahrzeugreinigung den Betrieben bei der Umsetzung eines modernen Gesundheitsschutzes.

Als weitere effektive Strategie sollte der Fokus auf die individuelle Beratung der Beschäftigten zu möglichen Gesundheitsrisiken gelegt werden. Dabei ist es wichtig bei den Beschäftigten ein Bewusstsein für die Gefahren durch Biostoffe zu schaffen. Ein besonderes Augenmerk sollte bei der Beratung auf „niederschwellige Angebote“ gelegt werden, damit alle Beschäftigten erreicht werden. Belastungen während der Abfallsammlung innerhalb eines Arbeitsteams können durch intensive Kommunikation und eine gemeinsame Festlegung von Tätigkeitsabläufen und Arbeitsorganisation reduziert werden. Dabei sollte insbesondere die Teamleitung in ihrer Vorbildfunktion gestärkt und unterstützt werden. Zum Beispiel sollte den Beschäftigten vermittelt werden, dass nicht der frühe Feierabend und das Arbeiten unter Zeitdruck („Zeitersparnis“) die Arbeitsabläufe beeinflussen dürfen, weil dies zu erhöhten Unfallrisiken und Muskel- und Skeletterkrankungen führt.

Ebenso muss die arbeitsmedizinische Vorsorge regelmäßig erfolgen. Auch „leichtere“ Irritationen und gesundheitliche Beschwerden wie Augenrötungen, Husten und Fließschnupfen sollten ernst genommen und konsequent vermieden werden, da dies Frühzeichen von Entzündungen an den Augen beziehungsweise einer Atemwegserkrankung sein können.

Zusammenfassend wurde von allen Teilnehmenden betont, dass Tätigkeiten innerhalb der Abfall-, Reinigungs- und Entsorgungswirtschaft für unser gesellschaftliches Leben von großer Bedeutung sind, jedoch die Beschäftigten oft nicht die entsprechende Anerkennung erfahren. Von der Einführung der diskutierten technischen, organisatorischen und persönlichen Schutzmaßnahmen verspricht man sich für die Beschäftigten in der Abfallwirtschaft mehr Sicherheit und aktiven Gesundheitsschutz.

Die Autoren:
Prof. Dr. Monika Raulf
Prof. Dr. Jürgen Büniger
PD Dr. Frank Hoffmeyer
Dr. Vera van Kampen
 IPA

„Der Mensch zählt“ A + A 2019 – Messe und Kongress in Düsseldorf

Halime Gündüz-Talip

Vom 05. bis zum 08. November 2019 fand zum 32. Mal die weltweit größte und wichtigste internationale Messe im Bereich Arbeitsschutz unter dem Motto „Der Mensch zählt“ sowie der internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin in Düsseldorf statt. Im Rahmen des Gemeinschaftsstandes der gesetzlichen Unfallversicherung stellte das IPA insbesondere seinen Kompetenzschwerpunkt „UV-Schutz im Beruf“ vor.

Gesunde Beschäftigte sind ein globales Ziel – das unterstrich der gleichbleibend hohe Anteil internationaler Besucherinnen und Besucher, die in diesem Jahr aus 137 Ländern zur A+A anreisten. Mit mehr als 73.000 Fachbesucherinnen und -besuchern konnte ein neuer Rekord verzeichnet werden. Rund 2.100 Ausstellende aus 63 Nationen waren in Düsseldorf vertreten.

Die gesetzliche Unfallversicherung präsentierten sich mit einem Gemeinschaftsstand unter dem Motto „Treffpunkt Sicherheit und Gesundheit“. Im Rahmen der aktuellen Präventionskampagne „kommitmensch“ richteten die Berufsgenossenschaften und Unfallkassen gemeinsam mit der Messe A+A 2019 ein Film & Mediafestival aus. Die eingereichten Beiträge wurden im Rahmen der Veranstaltung präsentiert und die besten Filme mit einem Preis ausgezeichnet <https://www.kommitmensch.de/film-media-festival-2019/preistraeger-2019>.

Ebenfalls im Rahmen der A + A wurde der Deutsche Arbeitsschutzpreis verliehen (s. Info-Box). Im Rahmen des Gemeinschaftsstandes war auch das IPA vertreten. Im Mittelpunkt des IPA-Messeauftritts stand das Thema „UV-Schutz im Beruf“. Fragen, wie man sich im Freien vor Sonnenstrahlen am besten schützt und welche Sonnenschutzmaßnahmen und

-regeln man beachten sollte, wurden hier beantwortet. Interessierte konnten ausprobieren, wie man UV-Schutzmittel richtig aufträgt, um ausreichend geschützt zu sein. Dabei zeigte sich, dass auch viele Fachleute die benötigte Menge an Sonnencreme unterschätzten und im Ernstfall nicht ausreichend geschützt gewesen wären. Diese Aktion gab den Teilnehmenden auch die Möglichkeit sich mit den Expertinnen und Experten aus dem IPA rund um das Thema UV-Schutz sowie weiteren Themen aus dem breiten Kompetenzspektrum des IPA auszutauschen.

Parallel zur Fachmesse fand der 36. Internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin im Congress Center Düsseldorf statt. Mit rund 5.200 Besucherinnen und Besuchern verzeichnete auch der Kongress einen erneuten Besucherzuwachs. In mehr als 50 Veranstaltungsformaten stand der interaktive Austausch mit Expertinnen und Experten aus Politik, Forschung und Praxis des Arbeits- und Gesundheitsschutzes auf dem Programm. Themen waren unter anderem Auswirkungen von gesellschaftlichen Entwicklungen auf den Arbeitsschutz, Reformvorhaben, technische und organisatorische Innovationen sowie neueste wissenschaftliche Erkenntnisse. Aus dem IPA hielt Prof. Jürgen Büniger einen Vortrag zu „Gesundheitsrisiken durch Bioaerosole in der Kompostierung“. Zum Thema „Beleuchtung bei Schicht-



Die Anlaufstelle des IPA im Rahmen des Gemeinschaftsstandes der gesetzlichen Unfallversicherung anlässlich der internationalen Messe A+A.

arbeit“ referierte Dr. Sylvia Rabstein im Rahmen des Kongressblockes “Nichtvisuelle Wirkungen des Lichts” gemeinsam mit der Kommission für Arbeitsschutz und Normung, der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin und dem Sachgebiet Beleuchtung der BGRCI. Im Rahmen der A+A Fachtagung Einsatzstellenhygiene berichtete Dr. Dirk Taeger zusammen mit Tim Pelzl von der DGUV über die Studie „Krebsrisiko im Feuerwehrdienst – Humanbiomonitoring von Feuerwehreinsetzungskräften bei Realbränden“.

Die nächste A+A findet vom 26. bis 29. Oktober 2021 wieder in Düsseldorf statt.

Weitere Informationen: www.aplusa-online.de

Autorin:
Halime Gündüz-Talip
IPA

INFO

Der Deutsche Arbeitsschutzpreis ist die große, branchenübergreifende Auszeichnung für vorbildliche technische, strategische, organisatorische und kulturelle Lösungen rund um Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit. Ausgerichtet wird er vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS), dem Länderausschuss für Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik (LASI) und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV). Die Verleihung findet im Rahmen der Messe A+A statt. 2019 zeichnete eine unabhängige Jury fünf Preisträger aus, darunter eine Einzelperson, zwei Kleinunternehmen, einen Mittelstandsbetrieb und ein Großunternehmen aus. Insgesamt wurden Preise in Höhe von 50.000 Euro vergeben. Weitere Informationen unter: <https://deutscher-arbeitsschutzpreis.de/home.html>

Deutscher Allergiekongress

Der Deutsche Allergiekongress (DAK) fand vom 26. bis 28. September 2019 in Hannover statt. Auch dieses Mal wurde er gemeinsam von den drei großen deutschen allergologischen Fachgesellschaften, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), dem Ärztenverband Deutscher Allergologen e.V. (AeDA) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA) ausgerichtet. Unter dem diesjährigen Kongress-Motto ‚*Miteinander. Unsere Zukunft. Gestalten. Gemeinsam für die Zukunft der Allergologie*‘ trafen sich mehr als 1.200 Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu einem wissenschaftlichen Austausch. Dabei wurden neue diagnostische und therapeutische Verfahren für allergische Erkrankungen der Haut, sowie der oberen und unteren Atemwege vorgestellt. Im Fokus der wissenschaftlichen Veranstaltungen standen insbesondere Ursachen und Krankheitsverläufe, Komorbiditäten, Allergenexposition sowie der Einfluss von Umweltfaktoren. Einen breiten Raum nahmen dabei wieder beruflich bedingte Allergenexpositionen sowie die Interaktion von Beruf und Allergie ein. Ein intensiv diskutiertes Thema war der Übergang von chronisch erkrankten Kindern oder jungen Erwachsenen von einer pädiatrischen zur Gesundheitsversorgung für Erwachsene, hier besonders die Situation der Berufsanfänger. Das IPA war mit drei Beiträgen vertreten. Dr. Ingrid Sander stellte Daten zur erhöhten

Allergenexposition in der Alttextiliensortierung vor. Dr. Sabine Kespohl präsentierte Ergebnisse zu einem antigenspezifischen IgG-Testpanel bei Verdacht auf eine exogene allergische Alveolitis durch wassergemischte Kühlschmierstoffe. Dieser Beitrag wurde mit einem Posterpreis der DGAKI ausgezeichnet. Als eingeladener Vortrag berichtete Dr. Sabine Kespohl gemeinsam mit Dr. Lob-Corzilius vom Christlichen Kinderhospital Osnabrück über ‚Was atmen wir im Innenraum alles? – Innenraumschadstoffe und Gesundheit‘.

In der gemeinsamen Sitzung der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe Umweltmedizin der GPA und der Sektion Umwelt- und Arbeitsmedizin der DGAKI, in der auch das IPA vertreten ist, wurden gemeinsame Anliegen und Ziele für die Prävention, Diagnostik und Therapie von allergischen Erkrankungen aus Sicht der Umwelt- und Arbeitsmedizin diskutiert. Prof. Monika Raulf wurde erneut in den erweiterten Vorstand der DGAKI gewählt.

Autorin:
Dr. Sabine Kespohl
IPA

Für Sie gelesen

Ethylenoxid und das Risiko an Krebs zu erkranken

GM Marsh, KA Keeton, AS Riordan, EA Best, SM Benson. Ethylene oxide and risk of lympho-hematopoietic cancer and breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 919–939

Vorgestellt wird der qualitative Literaturreview von Marsh et al. Die Autoren schlossen 30 Studien mit beruflich Ethylenoxid-exponierten Personen ein und führten eine Metaanalyse von 13 Studien durch. Der Schwerpunkt lag dabei auf den Endpunkten Krebserkrankungen des blutbildenden Systems und Brustkrebs. Für andere Krebserkrankungen fanden sich entweder nur wenige Daten oder keine konsistenten Hinweise auf einen Zusammenhang mit einer Ethylenoxid-Exposition.



Als interessantes Ergebnis des qualitativen Literaturreviews ergab sich über die Zeit von 1980 bis 2010 ein klares Muster zunehmender epidemiologischer Studienqualität mit gleichzeitig abnehmenden Risiken für Krebserkrankungen des blutbildenden Systems. Dieser zeitliche Trend könnte nach Aussage der Autorinnen und Autoren entweder mit der verbesserten diagnostischen Präzision beziehungsweise der Studienqualität und damit einer besseren Adjustierung für Confounder zusammenhängen. So ergaben sich für die in den 1980er Jahren publizierten Studien deutlich und signifikant erhöhte relative Risiken, während dies für spätere Studien nicht der Fall war.

Insgesamt waren die Risiken für Krebserkrankungen des blutbildenden Systems bei Beschäftigten in der Ethylenoxid-Produktion und-Sterilisation kaum bis allenfalls moderat erhöht. Keine erhöhten Risiken zeigten sich auch für die separat analysierten Tumortypen des blutbildenden Systems in Abhängigkeit von der Ethylenoxid-Exposition. Für Brustkrebs wiesen nur zwei Studien auf mögliche Risikohöhen hin; das Gesamtrisiko war nicht erhöht.

Marsh et al. kommen zu dem Schluss, dass die ausgewerteten epidemiologischen Studien die Folgerung, dass Ethylenoxid mit einem erhöhten Risiko für die genannten Krebsarten assoziiert ist, nicht unterstützen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt das Team um Vincent et al. in einer anderen aktuellen Publikation mit dem Titel „Ethylene oxide: Cancer evidence integration and dose-response implication“ (1). Sie halten die tierexperimentellen Studien zum Ethylenoxid für inadäquat, um eine wirkliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zu definieren oder eine Tumorfrequenz für sehr niedrige Dosen vorherzusagen. Schließlich folgern sie, dass die Einstufung der International Agency for Research on Cancer und der US-Umweltbehörde EPA von Ethylenoxid als bekanntes Humankarzinogen die zugrundeliegende Evidenz überbetone.

Referenz:

1) MJ Vincent, JS Kozal, WJ Thompson, A Maier, GS Dotson, EA Best, and KA Mundt. Ethylene Oxide: Cancer Evidence Integration and Dose-Response Implications. *Dose Response*; 2019;1-17 DOI: 10.1177/1559325819888317

Autor:
Dr. Dirk Pallapies

Für Sie gelesen

Die Feinkartierung von 150 DNA-Regionen von Brustkrebs-Patienten identifiziert 191 mögliche Risiko-Gene

L. Fachal et al.: Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. *Nat Genet.* 2020;52: 56-73.DOI: 10.1038/s41588-019-0537-1

Bereits seit längerer Zeit ist bekannt, dass das Brustkrebsrisiko durch seltene Varianten in bestimmten Genen ungünstig beeinflusst wird. Diese können entweder innerhalb eines Gens liegen und so die Struktur des Genproduktes verändern oder außerhalb eines Gens und dort eine regulatorische Veränderung vornehmen, in dem zum Beispiel von einem Genprodukt größere oder kleinere Mengen hergestellt werden. Die meisten Krankheiten sind sehr komplex und stellen eine Kombination vieler einzelner genetischer Veränderungen dar, die zu einer Erhöhung des Krankheitsrisikos, und schließlich zur Entwicklung einer bestimmten Krankheit führen können, so auch beim Brustkrebs.

In der Fachzeitschrift *Nature Genetics* berichtet ein weltweit agierender Verbund von mehr als 450 Institutionen, dem auch das IPA angehört, dass es mittels Feinkartierung auf der DNA-Ebene gelungen ist, in 150 Risikoregionen 352 Stellen auf der DNA innerhalb und außerhalb von Genen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs-Defekten in 191 Genen beteiligt sind. Diese Ergebnisse basieren auf vergleichenden Untersuchungen des DNA-Materials von rund 110.000 Brustkrebs-Fällen und 90.0000 gesunden Kontrollen, die unter der Federführung einer Forschungsgruppe aus Cambridge zusammengeführt wurden. Sie geben nun einen tieferen Einblick in die Entwicklung von Brustkrebs. Denn bislang waren nur ca. 20 Prozent der neu beschriebenen 191 Gene als Brustkrebs-relevant bekannt. Rund ein Drittel der neu entdeckten Varianten prädisponieren Frauen für die Entwicklung der häufigsten Brustkrebsform, dem Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs, während 15 Prozent für Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebs prädisponieren. Die restlichen Varianten spielen eine Rolle in beiden Brustkrebsarten. Insgesamt wurde in der Mehrzahl der Fälle die Genexpression beeinflusst. Die Veränderung der eigentlichen Proteinstruktur spielte eine untergeordnete Rolle. So konnte beispielsweise festgestellt werden, dass neun verschiedene Varianten das Östrogenrezeptor-Gen *ESR1* regulieren. Weitere Varianten fanden sich an den Bindungsstellen des Östrogenrezeptor-

Proteins, also dem Genprodukt von *ESR1*, was die generelle Bedeutung dieses Rezeptors für die Brustkrebsentwicklung noch einmal unterstreicht.

Obwohl jede genetische Variante nur einen beschränkten Anteil an der Risikoerhöhung für eine Brustkrebsentwicklung darstellt, wird es mit dem neuen Wissen möglich sein, betroffenen Frauen zukünftig ein klareres Bild ihrer genetischen Risiken aufzuzeigen, und so helfen eine bestmögliche Strategie hinsichtlich Vorsorge bzw. Risiko-Reduktion zu entwickeln. Die Publikation zeigt auch, welche Studien-Dimensionen erforderlich sind, um aussagekräftige Ergebnisse für die Krebsprävention zu erhalten.

Die Autoren:
Dr. Georg Johnen
Dr. Hans-Peter Rihs

Sind hoch- und niedermolekulare sensibilisierende Stoffe mit unterschiedlichen Erscheinungsbildern von Berufsasthma assoziiert?

Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, Munoz X, Sastre J, Klusackova P, Moore V, Merget R, Talini D, Svanes C, Mason P, dell’Omo M, Cullinan P, Moscato G, Quirce S, Hoyle J, Sherson DL, Kauppi P, Preisser A, Meyer N, de Blay F; European network for the PHenotyping of OCCupational ASThma (E-PHOCAS) investigators. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy* 2019 74(2):261-272

Bereits seit längerem ist bekannt, dass verschiedene Asthma-Phänotypen, also verschiedene Erscheinungsbilder von Asthma existieren. Beispiele sind allergische versus nicht-allergische, eosinophile versus nicht-eosinophile oder Th2-high versus Th2-low Formen. Eine exakte Typisierung ist für die zielgerichtete Therapie des Asthmas von Bedeutung, dies gilt auch für beruflich verursachtes Asthma. Im Rahmen der Multicenterstudie wurde untersucht, inwieweit sich das Profil von Berufsasthma unterscheidet, je nachdem ob es durch hoch- (HMW) oder niedermolekulare Allergene (LMW) ausgelöst wurde.

Hierzu lieferten die beteiligten Studienzentren retrospektiv Daten von Gutachtenpatienten mit Verdacht auf allergisches Berufsasthma und einem positiven bronchialen Provokationstest mit dem jeweiligen Allergen. Letzterer gilt als Goldstandard bei der Diagnostik von allergischem Berufsasthma. Neben den Befunden des Provokationstests wurden verschiedene Basisdaten der Begutachtung wie Personen- und Berufsdaten, Beschwerden und Medikation erfasst. Ebenfalls analysiert wurden die Daten von nicht-invasiven Methoden wie Messung des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) und Anteil an Eosinophilen im induzierten Sputum vor und nach dem Provokationstest.

Insgesamt lagen Daten von 1.167 Personen vor, von denen 54 Prozent einen positiven Provokationstest mit HMW-Allergenen (davon 31 Prozent mit Mehlen) und 46 Prozent mit LMW-Allergenen (davon 17 Prozent mit Isocyanaten, 7 Prozent mit Persulfaten) hatten. Mittels multivariater logistischer Regression zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen Berufsasthma durch HMW-Allergene und arbeitsbedingter Rhinitis, Konjunktivitis, Atopie und asthmatischer Sofortreaktion im Provokationstest. Das durch LMW-Allergene ausgelöste Berufsasthma war signifikant mit Brustenge bei der Arbeit, täglichem Auswurf und asthmatischer Spätreaktion im Provokationstest assoziiert. Die Basis-FeNO-Werte waren für HMW-Allergiker signifikant höher als für LMW-Allergiker. Noch stärker war der Unterschied 24 Stunden nach dem Provokationstest; der mittlere FeNO-Anstieg nach dem Provokationstest betrug 14 ppb (HMW) beziehungsweise 4 ppb (LMW). Eine signifikante Differenz im prozentualen Anstieg der Sputum-Eosinophilen nach dem Provokationstest konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Studie konnte zeigen, dass sich das phänotypische Profil von Berufsasthma durch HMW-Allergene und LMW-Allergene unterscheidet. Zusammen mit den Ergebnissen weiterer Studien könnte dies helfen, konkrete Risiken, die mit bestimmten Berufsasthma-Merkmalen assoziiert sind, zu identifizieren und dadurch die Verbesserung der Diagnostik sowie die Ableitung personalisierter Therapie- und Präventionsansätze zu ermöglichen.

Autorin:
Dr. Vera van Kampen

„Umweltbesorgnis“ – ein neues Krankheitsbild

Dömötör Z, Nordin S, Witthöft M, Köteles F Modern health worries: A systematic review. *J Psychosom Res* 2019, 124: 109781. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109781>

Unter dem Begriff „Modern Health Worries“ versteht man die Sorge, dass Umweltbelastungen negative Auswirkungen auf die Gesundheit haben könnten. Typisch sind beispielsweise Gesundheits Sorgen im Zusammenhang mit Schadstoffen oder Schimmel in Innenräumen, Elektromagnetischen Feldern oder Emissionen aus Laserdruckern und Kopiergeräten. Erfasst wird das Ausmaß der „Umweltbesorgnis“ in der Regel mithilfe eines Fragebogens.



Im systematischen Übersichtsartikel von Dömötör et al. werden die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse vorgestellt und zu einer Hypothese zusammengefasst, die als Ausgangspunkt für zukünftige Forschung dienen soll. Ausgewertet wurden dazu 48 empirische Studien, die zwischen 2000 und 2018 veröffentlicht wurden.

Die Studien zeigen, dass die Erwartungen an die eigene Gesundheit zunehmend unrealistisch werden. Gelegentliche und an sich harmlose körperliche Symptome werden nicht mehr als normal akzeptiert. Findet sich keine medizinische Erklärung für die Beschwerden, entsteht ein Gefühl von Unsicherheit und Angst. Berichte in den Medien über mögliche Gesundheitsgefährdungen durch Umweltbelastungen tragen dazu bei, dass die eigenen Beschwerden diesen Umweltbelastungen vielfach unreflektiert als Ursache zugeschrieben werden. Die subjektiv empfundenen und die tatsächlichen Risiken gehen dabei immer weiter auseinander. So beginnt

Für Sie gelesen

häufig eine Spirale der Umweltbesorgnis, die irgendwann selbst zu körperlichen Beschwerden führen kann, so die Autorinnen und Autoren.

Mehr Information und Aufklärung über Zusammenhänge zwischen Umweltbelastungen und gesundheitlichen Wirkungen durch Fachleute wird oft als Lösungsweg gesehen, um das Entstehen von unnötigen Gesundheitsorgen zu verhindern. Das setzt allerdings eine intensive und rationale Auseinandersetzung mit den angebotenen Informationen voraus. Die Studien zeigen jedoch, dass die Entstehung der Gesundheitsorgen eher mit einer intuitiven und emotionalen Verarbeitung von Informationen einhergeht, unabhängig vom Bildungsniveau oder der Persönlichkeitsstruktur. Dabei neigen Frauen eher zu Gesundheitsorgen, was vermutlich mit ihrer sozialen Rolle in der Gesellschaft zusammenhängt. Auch ältere Personen sind eher um ihre Gesundheit besorgt, was sich durch den zunehmend schlechter werdenden allgemeinen Gesundheitszustand erklärt.

Die wissenschaftliche Erforschung der „Modern Health Worries“ steht noch am Anfang. Ein hohes Ausmaß an Umweltbesorgnis wird als Risikofaktor für die Entwicklung chronischer körperlicher Beschwerden angesehen zum Beispiel im Zusammenhang mit der „Multiplen Chemikalien Sensibilisierung“. Zukünftige Studien sollen die Mechanismen der Entstehung aufklären und Ansatzpunkte für wirksame Präventionsmaßnahmen aufzeigen.

Autorin:
Dr. Kirsten Sucker

Erfassung von Feuchtarbeit durch eine Job-Expositions-Matrix

Lund T, Meulengrath Flachs E, Sorensen JA, Ebbehoy NE, Bonde JP, Agner T. A job-exposure matrix addressing hand exposure to wet work. *Int Arch Occup Environ Health* 2019; 92: 959-966

Ziel der in der Publikation Lund et al. 2019 beschriebenen Studie war es, eine Job-Expositions-Matrix (JEM) für Feuchtarbeit zu entwickeln. Die JEM ist ein wichtiges Instrument, um die Exposition gegenüber möglichen Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz zu untersuchen. Sie kann auch zur Beratung bei möglichen Arbeitsplatzumgestaltungen oder Berufswechsel beziehungsweise der Berufswahl herangezogen werden.



Im Rahmen einer nationalen Umfrage in Dänemark hinsichtlich der beruflichen Umgebung wurde die Belastung durch Feuchtarbeit anhand einer Fragebogen-basierten Untersuchung einer nationalen Kohorte erhoben. Die Kohorte umfasste 62.363 Personen und wurde vom National Research Center for the Working Environment initiiert. In den Jahren 2000, 2005 und 2010 beantworteten rund 57 Prozent der Teilnehmenden im Alter zwischen 18 und 59 die Fragen zur Berufstätigkeit und Feuchtarbeit. Dabei wurden sowohl die Dauer der Tätigkeit mit „feuchten Händen“ als auch die Dauer des Tragens von Kunststoff- oder Gummihandschuhen, auch „Okklusion“ genannt, an den jeweiligen Arbeitsplätzen erfasst. Ab einer Gesamtdauer von zwei Stunden wurden solche Tätigkeiten als Feuchtarbeit eingestuft. Insgesamt konnten 24 Berufsgruppen identifiziert werden, die von der Feuchtarbeit im Bereich von zwei bis vier Stunden pro acht Stunden Arbeitsschicht betroffen sind: Dazu gehörten die Nahrungsmittelbranche, der Fischhandel, die Kosmetikbranche, der Gesundheitsdienst und Reinigungsberufe wie Haushaltshilfen und Reinigungskräfte. Erstaunlicherweise zeigten sich nur bei den sogenannten Reinigungsberufen eine Belastung von mehr als vier Stunden, die nach deutscher TRGS 401 eine Pflichtvorsorge für diese Arbeitsfelder bedeuten würden. Lund et al. betonen die Notwendigkeit und Wichtigkeit einer JEM, die dabei helfen kann, Tätigkeiten und Berufe zu identifizieren, die nicht klassischerweise als von Feuchtarbeit betroffen wahrgenommen würden und sich so einer gezielten Prävention entziehen könnten.

Autorin:
Prof. Dr. Manigé Fartasch

Arbeitsmedizinische Kolloquien im IPA

Mittwoch, 10. Juni

AU-Bescheinigung per App aus arbeitsrechtlicher Sicht

Christian Vollrath, Bochum

Schon einmal vormerken: 12.08.2020; 23.09.2020; 07.10.2020; 11.11.2020 und 09.12.2020 Themen und Referierende werden rechtzeitig bekannt gegeben.

Die Veranstaltungen sind im Rahmen der Zertifizierung der ärztlichen Fortbildung der ÄKWL mit jeweils 3 Punkten (Kategorie A) anrechenbar. Die Vorträge finden jeweils mittwochs in der Zeit von 15.00 bis 17.15 Uhr im IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum statt. Infos unter: www.ipa-dguv.de Webcode 525824

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV nun am 2. September 2020

Infolge der Verschiebung der 60. wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin auf den 2. bis 5. September in München, findet das Kolloquium am 2. September statt. Schwerpunktthema ist die „Berufsdermatologie“ mit den Themen „Irritative Kontaktekzeme“ und „Hautkrebs“. Eine Anmeldung ist nicht erforderlich. Die Teilnahme am Kolloquium ist kostenlos. Weiterführende Informationen: www.dgaum.de

Allgemeiner Hinweis:

Aufgrund der derzeitigen Corona-Pandemie kann es möglicherweise zu Verschiebungen von Veranstaltungen kommen. Bitte informieren Sie sich deshalb im Internet unter den angegebenen Links.

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe und der Kassenärztlichen Vereinigung 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 Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert.

Gesamtleitung: Prof. Dr. Thomas Brüning

Kursleitung: Savo Neumann. 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@aeakwl.de. Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: www.aekwl.de

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Teilblock A1: Mo. 17.08.–Mi. 26.08.20	Teilblock B1: Mo. 02.11.–Mi. 11.11.20	Teilblock C1: Mo. 11.01.–Mi. 20.01.21
Teilblock A2: Mo. 14.09.–Mi. 23.09.20	Teilblock B2: Mo. 16.11.–Mi. 25.11.20	Teilblock C2: Mo. 01.02.–Mi. 10.02.21

10. Airmon Symposium

Bristol, 06. bis 10. September 2020

Dieses Symposium ist das führende internationale Forum zu den modernen Methoden des Ambient- und Biomonitorings. Hier werden bisher erreichte Fortschritte bei der Expositionsbestimmung, der Sammlung von Luftstaubproben und Biomonitoringmethoden vorgestellt und diskutiert. Themen des Symposiums sind unter anderem: Luftproben, Aerosole, Bioaerosole. Weiterführende Informationen: <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/217>

Save the date:

DGUV Fachgespräch Berufsdermatologie

Bochum, 12. bis 13. November 2020

Arbeitsbedingte Hauterkrankungen stehen an erster Stelle bei den Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit. Deshalb ist für die Unfallversicherungsträger deren Prävention von großer Bedeutung. Das DGUV Fachgespräch Berufsdermatologie soll eine Übersicht zur aktuellen Forschung und den Austausch zwischen Forschenden Unfallversicherungsträgern hinsichtlich der Prävention von arbeitsbedingten Hauterkrankungen dienen.

Neue Publikationen aus dem IPA

1. Apel P, Kortenkamp A, Koch HM, Vogel N, Rüther M, Kasper-Sonnenberg M, Conrad A, Brüning T, Kolossa-Gehring M. Time course of phthalate cumulative risks to male developmental health over a 27-year period: Biomonitoring samples of the German Environmental Specimen Bank. *Environ Int* 2020; 137: 105467 doi: 10.1016/j.envint.2020.105467
2. Aweimer A, Jettkant B, Monsé C, Hagemeyer O, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Marek EM, Bünger J, Merget R, Brüning T. Heart rate variability and cardiac repolarization after exposure to zinc oxide nanoparticles in healthy adults. *J Occup Med Toxicol* 2020 Epub ahead of Print doi: 10.1186/s12995-020-00255-2
3. Marek EM, Eisenhawer C, Friedrich K, Löllgen KF, Steiner C, Schmeißer G, Wellhäußer H. Aktualisierter Leitfaden für die Ergometrie im Rahmen der arbeitsmedizinischen Untersuchungen. Replik zu den eingegangenen Stellungnahmen zur Veröffentlichung von M. Chatterjee und G. Schmeißer et al. *ASU* 2020; 55: 50-52
4. Bauer A, Geier J, Schreiber S, Schubert S. Contact sensitization to plants of the Compositae family: Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) from 2007 to 2016. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 222-227 doi: 10.1111/cod.13169
5. Brüning T. Das Expositionslabor – wissenschaftliche Erkenntnisse für qualitätsgesicherte Grenzwerte. *DGUV Forum* 2019: 38-39
6. Buters J, Behrendt H, Raulf M. Allergies and environmental influences. *Allergo J* 2019; 28: 54-60
7. Chan SK, Pomés A, Hilger C, Davies JM, Mueller G, Kuehn A, Lopata AL, Gadermaier G, van Hage M, Raulf M, Goodman RE. Keeping allergen names clear and defined. *Front. Immunol.* 2019; 10: 767 doi: 10.3389/fimmu.2019.02600
8. Ebo DG, Bridts CH, Rihs HP. Hevea latex-associated allergies: piecing together the puzzle of the latex IgE reactivity profile. *Exp Rev Mol Diagnostics* 2020; 20: 367-373. doi: 10.1080/14737159.2020.1730817
9. Fachal L, Aschard H, Beesley J, ..., Brauch H, Brenner H, Briceno I, Brock IW, Brooks-Wilson A, Brüning T, Chenevix-Trench G, Simard J, Easton DF, Kraft P, Duning A. M. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. *Nat. Genet.* 2020; 49: 1767 doi: 10.1038/s41588-019-0537-1
10. Feng H, Gusev A, Pasaniuc B, Wu L, ..., Brauch H, Brenner H, Briceno I, Broeks A, Brüning T, ..., Milne RL, Easton DF, Chenevix-Trench G, Zheng W, Kraft P, Jiang X. Transcriptome-wide association study of breast cancer risk by estrogen-receptor status. *Genetic Epidemiol* 2020 Epub ahead of Print. doi: 10.1002/gepi.22288
11. Frederiksen H, Nielsen O, Koch HM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson A-M. Changes in urinary excretion of phthalates, phthalate substitutes, bisphenols and other polychlorinated and phenolic substances in young Danish men; 2009-2017. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 223: 93-105 doi: 10.1016/j.ijheh.2019.10.002
12. Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, Monsé C, Jettkant B, Beine A, Raulf M, Brüning T, Bünger J. Methodological Implications and Repeatability of Nasal Nitric Oxide: Relevance for Challenge Studies. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1113: 1-10 doi: 10.1007/5584_2018_166
13. Jankowska A, Polanska K, Koch HM, Paelmke C, Waszkowska M, Stanczak A, Wesolowska E, Hanke W, Bose-O'Reilly S, Calamandrei G, Gari M. Phthalate exposure and neurodevelopmental outcomes in early school age children from Poland. *Environ Res* 2019; 179: 108829 doi: 10.1016/j.envres.2019.108829
14. Kespohl S, Warfolomeow I, Schneider G, Maryska S, Meurer U, Raulf M. Mikrobielle Kontamination in wassergemischten Kühlschmierstoffen als Auslöser einer beruflich erworbenen exogen allergischen Alveolitis – Ein Verdachtsfall führte zur Entwicklung von diagnostischen Tools für den Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern. *Allergologie* 2020; 43: 26-34 doi: 10.5414/ALX02124
15. Kortenkamp A, Koch HM. Refined reference doses and new procedures for phthalate mixture risk assessment focused on male developmental toxicity. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 224: 113428 doi: 10.1016/j.ijheh.2019.113428

16. Kraft M, Schubert S, Geier J, Worm M, IVDK. Contact dermatitis and sensitization in professional musicians. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 273-278 doi: 10.1111/cod.13191
17. Lehnert M, Behrens T, Tulowitzki J, Guldner K, Brüning T, Taeger D. Cancer in glass workers: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2020; 93: 1-10 doi: 10.1007/s00420-019-01460-1
18. Liebers V, Kendzia B, Monsé C, Jettkant B, Stubel H, Borowitzki G, Hagemeyer, O Brüning, T., Merget R, Raulf M. Whole blood assay as a tool to describe the effects of Zinc Oxide exposure on innate immunity. *Adv Exp Bio Med* 2020; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2019_471
19. Monsé C, Raulf M, Hagemeyer O, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, Marek EM, Jettkant B, Bünger J, Merget R, Brüning T. Airway inflammation after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 266 doi: 10.1186/s12890-019-1026-0
20. Nehring A, Bury D, Ringbeck B, Kling HW, Otter R, Weiß T, Brüning T, Koch HM. Metabolism and urinary excretion kinetics of di(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) in four human volunteers after a single oral dose. *Toxicol Lett* 2020; 321: 95-102 doi: 10.1016/j.toxlet.2019.12.006
21. Poppe M, Heindl D, Voßberg A, Monsé C, Gabriel S. Gefahrstoffexposition Feuerverzinken - Ermittlung und Beurteilung von Gefahrstoffexpositionen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2020; 80: 47-52
22. Raulf M. Berufliche Allergien – Kasuistik seltener Auslöser von Haut- und Atemwegserkrankungen. *Allergologie* 2020; 43: 1-2 doi: 10.5414/ALX02130
23. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 112-116 doi: 10.1097/ACI.0000000000000611
24. Ringbeck B, Bury D, Hayen H, Weiß T, Brüning T, Koch HM. Determination of di-n-butyl adipate (DnBA) metabolites as possible biomarkers of exposure in human urine by online-SPE-LC-MS/MS. *J Chromatogr. B* 2020 Epub ahead of Print. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122029
25. Rosenkranz D, Bünger J, Hoffmeyer F, Monsé C, van Kampen V, Raulf M, Brüning T, Sucker K. How Healthy is healthy? Comparison between self-reported symptoms and clinical outcomes in connection with the enrollment of volunteers for human exposure studies on sensory irritation effects. *Adv Exp Med Biol* 2020; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2019_472
26. Sander I, Keller C, Czibor C, Meurer U, Merget R, Raulf M. Ungewöhnliches Allergen bei einem Metzger mit Atemwegsbeschwerden. *Allergologie* 2020; 43: 15-19 doi: 10.5414/ALX02126
27. Schwedler G, Conrad A, Rucic E, Koch HM, Leng G, Schulz C, Schmied-Tobies MI, Kolossa-Gehring M. Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014-2017. *Int J Hyg Environ Health* 2019; Epub ahead of Print: 113397 doi: 10.1016/j.ijheh.2019.09.004
28. Schwedler G, Ruic E, Lange R, Conrad Am Koch HM, Pälmecke C, Brüning T, ... Phthalate metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014-2017. *Int J Hyg Environ Health* 2020; 225: 11344
29. Steiner C, Sander I, Raulf M, Merget R, Eisenhawer C. Beruflicher Umgang mit einem roten Azofarbstoff beim Färben von Wolle als Verursacher einer Soforttyp-Allergie. *Allergologie* 2020; 43: 10-14 doi: 10.5414/ALX02122

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

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

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

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

Telefon: +49 (0)30/13001-4001
Fax: +49 (0)30/13001-4003

E-Mail: ipa@ipa-dguv.de
Internet: www.ipa-dguv.de