

IPA-Journal 01/2019



Stärkung der Individualprävention

Irritative Kontaktekzeme
Ansatzpunkte für die Prävention

Carbonfaser-verstärkte Kunststoffe
Möglichen Gesundheitsgefährdungen auf der Spur

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 Wiethage, Dr. Monika Zaghaw

Titelbild: mast3r / Stock.adobe.com

Bildnachweis: André Stephan / Morsey & Stephan GmbH (S. 3); Bernd Naurath (S. 5); Lichtblick Fotos: Volker Wiciok (S. 5, 18); Dirk Walter (S. 12); Volker Harth (S. 15); BGHW/Jan Haeselich Photographie (S. 21); Vicki Marschall (S. 28, 29, 30, 31); Sabine Plöttner (S. 34, 35, 36, 37); Stock.adobe.com: corinnah (S. 6), Rafael (S. 8), Boggy (S. 10), Robert Kneschke (S. 20), David Pereiras (20), zatevakhin (S. 20), aintschi (S. 22), Photographee.eu (S. 24), pixelliebe (S. 32), nd3000 (S. 38), Design Cells (S. 39)

Grafiken/Fotomontagen: Bernd Naurath

Satz: 3satz Verlag & Medienservice

Druck: Druckerei Uwe Nolte, Iserlohn

Auflage: 2.000 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.

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,

Prävention am Arbeitsplatz – egal ob Primär-, Sekundär- oder Tertiärprävention – ist die Vorausschau auf Ereignisse, die mit gesundheitlichen Risiken für den Menschen verbunden sind und verhindert werden sollten. Entscheidend sind dabei konkrete Maßnahmen, um Risiken zu vermeiden. Eine bloße Reaktion auf Veränderungen in der Arbeitswelt reicht heute nicht mehr aus. Prävention in der Arbeitswelt muss proaktiv auch zukünftige Gesundheitsrisiken im Blick haben. Arbeitsmedizinische Forschung ist dabei zentrales Element, weil sie Handlungsgrundlagen schafft und eine proaktive Ausrichtung unterstützt.

Bei der Primärprävention, die Gesundheit erhalten und Krankheiten vorbeugen soll, unterstützt das IPA die Unfallversicherungsträger mit ganz unterschiedlichen Forschungsansätzen. Drei Beispiele stellen wir Ihnen in der aktuellen Ausgabe des IPA-Journals vor:

- Die im IPA entwickelten passgenauen Nachweise für Allergene in ganz speziellen arbeitsbedingten Belastungssituationen, tragen zur Aufklärung von berufsbedingten Erkrankungen bei (► 6).
- Mit *In-vitro*-Ansätzen untersucht das IPA die entzündliche Wirkung von Partikeln und Fasern. Dabei werden auch neuartige Industriefasern wie Carbonfaser-verstärkte Kunststoffe – kurz CFK – untersucht (► 10).
- Für Benzo[*a*]pyren, einer wichtigen Leitkomponente für die Beurteilung der Exposition gegenüber krebserzeugenden Polzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffen, wurde im IPA ein neues Humanbiomonitoring-Verfahren für die Routineanalyse etabliert (► 15).

Die nachgehende Vorsorge als wichtiger Pfeiler der Sekundärprävention war das Thema des arbeitsmedizinischen Kolloquiums der DGUV im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung der DGAUM. Im Fokus standen rechtliche und medizinische Grundlagen, das neu geschaffene Portal DGUV-Vorsorge sowie Angebote zur Früherkennung von beruflich bedingten Krebserkrankungen mithilfe von Screeningmethoden und in diesem Zusammenhang die Bedeutung der Biomarkerforschung. (► 32).

In allen drei Präventionsfeldern kommt der Individualprävention eine besondere Rolle zu. Ermöglicht sie doch genau auf den einzelnen Versicherten zugeschnittene Präventionsmaßnahmen. Ihre Stärkung ist einer der Arbeitsschwerpunkte der gesetzlichen Unfallversicherung in den kommenden Jahren. Im Interview erläutert Professor Stephan Brandenburg, was Individualprävention ausmacht und wo sie sinnvoll ist (► 20).

„Stillstand ist Rückschritt“, dieses Motto des Industriemanagers Rudolf von Bennigsen-Foerder gilt umso mehr beim Thema Sicherheit und Gesundheit. Die Messlatte ist dabei immer eine menschengerechte Arbeit. Das wollen wir bei allen Präventionsfeldern und den daraus resultierenden Aufgaben nicht aus den Augen verlieren.

Ich wünsche Ihnen wie immer eine spannende Lektüre!

Ihr

Thomas Brüning



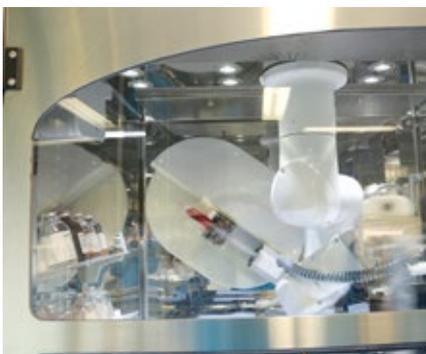
Inhalt



Berufliches Asthma durch Pflanzenfasern ▶ Seite 6



Biomonitoring von Polyzyklischen Aromatischen Aminem ▶ Seite 16



Einsatz von Robotern bei der Herstellung von Medikamenten ▶ Seite 30

2 Impressum

3 Editorial

5 Meldungen

6 Arbeitsmedizinischer Fall

Berufliches Asthma durch Pflanzenfasern in einer Bürstenfabrik: Maßgeschneiderter Allergietest hilft bei der Aufklärung

Forschung

10 Gefährdungsanalyse für Carbonfaser-verstärkte Kunststoffe: PICMA-Test weist auf sehr geringe Entzündungswirkungen hin

15 Biomonitoring von PAK: Neues Verfahren am IPA erlaubt die Bestimmung der inneren Belastung mit Benzo[a]pyren

24 Irritative Kontaktekzeme als Vorläufer von Allergien: Ansatzpunkte für die Prävention

20 Interview

Aufgaben und Herausforderungen für die Individualprävention: Interview mit Prof. Dr. Stephan Brandenburg

Kongress

23 Pneumologie – interdisziplinär und interaktiv: DGP tagt gemeinsam mit der pädiatrischen Pneumologie

32 59. Jahrestagung der DGAUM in Erfurt: Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV im Zeichen der nachgehenden Vorsorge

28 Aus der Praxis

Die drei großen „P“: Personenschutz, Patientenschutz, Produktschutz: Der Einsatz von Robotern beim Herstellen von Medikamenten unterstützt die Sicherheit von Beschäftigten und Patienten

38 Für Sie gelesen

41 Termine

42 Publikationen

Thomas Brüning erneut in AGS berufen

Professor Thomas Brüning wurde vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) für weitere vier Jahre in den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) für die Bank der Wissenschaftler/Sachverständigen berufen.

Der AGS berät das Bundesministerium für Arbeit und Soziales in allen Fragen des Arbeitsschutzes zu Gefahrstoffen. Er ermittelt, wie die in der Gefahrstoffverordnung gestellten Anforderungen erfüllt werden können.

Das BMAS beruft die Bänke der Arbeitgeber, Arbeitnehmer, Länder und der gesetzlichen Unfallversicherung auf deren Vorschlag. Die Benennung der Bank der Wissenschaftler/Sachverständigen nach fachlichen Kriterien obliegt dem BMAS.

Jürgen Büniger wieder Mitglied des AfAMed



Professor Jürgen Büniger wurde für weitere vier Jahre als Mitglied in den Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed) beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) auf

die Bank der gesetzlichen Unfallversicherung berufen.

Der AfAMed berät das BMAS in allen Fragen des medizinischen Arbeitsschutzes. Die Aufgaben des AfAMed sind in der arbeitsmedizinischen Vorsorgeverordnung festgelegt und umfassen unter anderem, den Stand der Arbeitsmedizin entsprechende Regeln und sonstige gesicherte Erkenntnisse zu ermitteln und Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Vorsorge aufzustellen.

Infotreffen Molekulare Marker

Auf dem 13. MoMar-Infotreffen berichtete Studienleiter Dr. Georg Johnen über die erfolgreiche Etablierung eines neuen Biomarkerpanels für die Früherkennung von Mesotheliomen im Rahmen des Projektes Molekulare Marker – MoMar. Die Ergebnisse der Studie, die die Geeignetheit des Markerpanels Mesothelin/Calretinin für die Früherkennung von Mesotheliomen belegen, wurden zwischenzeitlich in der Fachzeitschrift Scientific Reports publiziert. Gleichzeitig wurden die Ergebnisse in den verschiedenen Gremien der DGUV vorgestellt. Im Rahmen der praktischen Umsetzung wird ein flächendeckendes Angebot der Biomarker-Assays für geeignete Risikokollektive angestrebt. Für die weitere Forschung mit der MoMar-Kohorte ist geplant, geeignete Markerpanels auch für die Früherkennung von Lungentumoren zu entwickeln.



Teilnehmer und Teilnehmerinnen des Infotreffens Molekulare Marker im IPA

IPA erhält Kryolager

Biobanken archivieren menschliche Körpermaterialien wie Blut, Urin oder auch Gewebe mit Informationen zu den Spenderinnen und Spendern unter qualitätsgesicherten Grundsätzen. Die Biobank des IPA steht ganz im Dienst der Arbeitsmedizin. Proben von beruflich exponierten Personen sowie damit verbundene Daten zur Exposition und Berufsanamnese werden standardisiert und qualitätsgesichert archiviert.

Aktuell haben die Umbauarbeiten für ein hochmodernes, modulares Kryolager begonnen. In der Zeitschrift Biopreservation and Biobanking haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPA jetzt ein zweistufiges Datenschutzkonzept für Biobanken mit menschlichen Probensammlungen vorgestellt.

Thomas Behrens Mitglied der Ethik-Kommission

Professor Thomas Behrens, Leiter des Kompetenz-Zentrums Epidemiologie des IPA, ist vom Fakultätsrat der Medizin zum Mitglied der Ethik-Kommission der RUB gewählt worden. Die Ethik-Kommission hat die Aufgabe, auf Antrag medizinische Forschung am Menschen und epidemiologische Forschung mit personenbezogenen Daten kritisch und gegebenenfalls rechtlich zu begutachten und zu beurteilen, um voraussagbare Schäden für Patienten und Probanden zu vermeiden und Risiken auf ein Mindestmaß zu begrenzen.

Berufliches Asthma durch Pflanzenfasern in einer Bürstenfabrik

Maßgeschneiderter Allergietest hilft bei der Aufklärung



Monika Raulf, Ingrid Sander, Christina Czibor, Thomas Brüning, Silke König

Vorgestellt wird der Fall einer 45-jährigen Beschäftigten einer Bürstenfabrik mit Verdacht auf eine berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankung verursacht durch die sogenannten Tampicofasern, die man aus Agaven gewinnt. Durch einen am IPA entwickelten Test war ein eindeutiger Sensibilisierungsnachweis als Ursache für die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden möglich.

Zur gutachterlichen Untersuchung stellte sich eine 45-jährige Versicherte aufgrund des Verdachts auf eine berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankung in der BG Klinik für Berufskrankheiten Falkenstein vor. Sie arbeitete seit vier Jahren als Maschinenbedienerin in einer Bürstenfabrik, in der sie Bürsten aus dem Kunststoff Polypropylen herstellte. Teilweise führte sie auch Tätigkeiten in der Nachbarhalle und im Bereich Verpackung aus. Bei ihrer Tätigkeit an den Bohr- und Stanzautomaten hatte sie Kontakt zu Holzstäuben und zu dem dort verarbeiteten Bürstenmaterial Polypropylen. Im gleichen Bereich wurden von ihren Kollegen Tampicofasern und ein Material, das aus einer Mischung von Tampicofasern und Bassinen bestand, verarbeitet (► Infokasten).

Medizinische Begutachtung

Ungefähr sechs Monate nach Aufnahme ihrer Tätigkeit traten bei der Patientin erstmals Atemwegsbeschwerden auf. Berichtet wurden Niesanfälle, Reizhusten und Atemnot. Star-

ke Atemnot trat nach Angaben der Versicherten dann auf, wenn Kollegen im gleichen Arbeitsbereich Tampicofasern und ein Material, das aus einer Mischung von Tampicofasern und Bassinen bestand, verarbeiteten. Die Patientin gab an, dass sich die Beschwerden im Laufe der Zeit verschlimmerten, dass sie bereits Atemnot verspürte, sobald auch nur ein Mitarbeiter im Raum mit der Bearbeitung dieser Materialien begann. Selbst bei Arbeiten mit diesen Materialien in mehr als zehn Metern Entfernung bekam die Patientin Atemwegsprobleme.

Bei Tätigkeiten an den Bohr- und Stanzautomaten mit Kontakt zu Holzstäuben und zu dem dort verarbeiteten Bürstenmaterial Polypropylen traten keine Atemwegsprobleme auf.

Die Patientin hatte bereits seit ihrer Jugend eine saisonale allergische Rhinokonjunktivitis.

Kurz gefasst

- Eine Beschäftigte einer Bürstenfabrik entwickelte eine obstruktive Atemwegserkrankung.
- Am IPA wurde ein speziell auf die Arbeitsplatzsituation zugeschnittener Allergietest entwickelt.
- Mit Hilfe dieses Allergietests konnte der eindeutige Nachweis einer beruflich bedingten Verursachung erbracht werden.

Anfangs wurde aufgrund des Verdachts auf eine akute Bronchitis antibiotisch behandelt. Bei einer lungenfachärztlichen Vorstellung wurde schließlich eine Mischform des Asthmas bronchiale diagnostiziert.

Allergologische Diagnostik und medizinische Befundung

Die erste lungenfachärztliche Vorstellung ergab lungenfunktionsanalytisch keine obstruktive Ventilationsstörung. Im inhalativen Provokationstest mit Methacholin wurde eine ausgeprägte bronchiale Hyperreaktivität nachgewiesen. Es erfolgte eine inhalative Therapie mit einem Kortikoid, LABA (Beta-2-Sympathomimetika mit langer Wirkdauer) und SABA (Beta-2-Sympathomimetika mit kurzer Wirkdauer) sowie systemischen Antihistaminika bei Bedarf. Trotz dieser Therapie kam es immer häufiger während der Arbeit durch sogenannte Bystander-Expositionen (► Infokasten) gegenüber Tampicofasern zu akuter Atemnot, die lungenfachärztlich mit intravenösen Kortisongaben behandelt wurden.

Bei ihrer Untersuchung in der Klinik Falkenstein wies die Patientin einen guten Allgemeinzustand auf und die klinischen Befunde waren unauffällig. Die Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahmen ergaben einen unauffälligen Herz- und Lungenbefund. Die Lungenfunktionsanalysen zeigten eine mittel- bis hochgradige obstruktive Ventilationsstörung, die im Bronchodilatationstest mit zwei Hüben Salbutamol teil- bis vollreversibel war. Die Blutgasanalysen in Ruhe und unter Belastung ergaben keine respiratorische Partialinsuffizienz. Bei der Spiroergometrie zeigte sich eine gering eingeschränkte Leistungsfähigkeit, die in Folge eines Trainingsmangels sowie einer beginnenden latenten Gasaustauschstörung limitiert war. Der Wert des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids war mit 122 ppm deutlich erhöht.

Im Rahmen der Allergiediagnostik ergab der Pricktest positive Hautreaktionen auf früh- und spätblühende Gräser und Getreidepollen, Kräuterpollen sowie *Dermatophagoides farinae* und *Dermatophagoides pteronyssinus*. Im Reibtest mit dem Bürstenmaterial Tampicofasern zeigte sich keine Hautreaktion.

Die serologische Diagnostik ergab einen Gesamt-IgE-Wert im Normbereich (63,3 kU/L), sowie spezifisches IgE gegen früh- und spätblühende Gräser und gegen *D. farinae* und *D. pteronyssinus* (jeweils CAP-Klasse 3).

Ursachen des Asthmas bronchiale eindeutig identifizieren

Die Herausforderung im Rahmen der Begutachtung bestand darin, bei der angegebenen arbeitsplatzbezogenen Beschwerdesymptomatik und den gleichzeitig bestehen-

den Typ I-Sensibilisierungen gegenüber Gräserpollen und Hausstaubmilben die eigentliche Ursache für das Asthma bronchiale zu identifizieren.

Im Rahmen der Begutachtung wurden dem IPA Serum der Patientin und Tampico-Bürstenmaterial vom Arbeitsplatz zur Untersuchung zur Verfügung gestellt. Aufgrund der Schwere der Erkrankung konnte eine arbeitsplatzbezogene Provokationstestung nicht erfolgen und kommerzielle Extrakte standen für Hauttestungen und serologische IgE-Bestimmungen nicht zur Verfügung. Die Aufgabe lag nun darin, die Sensibilisierung auf Tampicofasern allergologisch zu testen. Zu diesem Zweck wurden die Proteine aus den Tampicofasern extrahiert, biotinyliert und für die spezifische IgE-Testung an Streptavidin-ImmunoCAP gekoppelt. Bei der anschließenden Testung des Patientenserums konnten Tampico-spezifische IgE-Antikörper mit einer Konzentration von 10,5 kU/L nachgewiesen werden. Auch im Immunoblot konnte spezifisches IgE gegen Tampicofasermaterial durch die Markierung von Proteinbanden bei 25 kDa detektiert werden.

Da bei der Patientin auch eine Milbensensibilisierung vorlag, wurde der Tampicoproteinextrakt im Domestic mite-ELISA auf Milbenantigene überprüft (Sander et al., 2012). Dabei konnte eine Konzentration von 15,8 ng Domestic mite-Antigene pro Gramm Tampico-Bürstenmaterial nachgewiesen werden. Um auszuschließen, dass die IgE-Bindung an das Tampicomaterial durch eine Reaktivität gegen *D. farinae* verursacht wurde, erfolgte eine Inhibitionstestung. Hier zeigte sich, dass die Kontamination mit Milbenallergenen nicht für die IgE-Reaktivität ursächlich war.

Allergische Erkrankungen gegen Tampicofasern

Eine ebenfalls im IPA durchgeführte umfangreiche Literaturrecherche ergab, dass eine irritative Kontaktdermatitis nach beruflicher Exposition beim Kontakt mit dem Saft der Sukkulente *Agave americana* beziehungsweise *tequilana* bereits von verschiedenen Autoren beschrieben wurde (Brenner et al. (1998), Crawford et al. (2003), Ricks et al. (1999), High (2003). Unter der Bezeichnung „Mal de agaveros“ ist diese Dermatitis in Mexiko insbesondere unter den Beschäftigten



Arbeiter in Mexiko bei der Ernte von Agavenblättern, die unter anderem Ausgangsmaterial für die Bürstenfertigung sind.

INFO

Tampicofasern (Synonyme: Tampico-Fibre, Agavenfaser, Mexicofibre, Ixtle bzw. Naturfibre) werden aus den Blättern der mexikanischen Agave lechuguilla gewonnen. Die Faser gilt als säure-, laugen- und hitzebeständig, ist elastisch und absorbiert Wasser. Sie wird häufig in einer Mischung mit Basinen eingesetzt. Basine sind sehr grobe Fasern, die aus der Palmyra-Palme überwiegend in Ostindien gewonnen werden. Beide Fasern werden zur Herstellung von Bürsten (z.B. Scheuerbürsten etc.) eingesetzt.

Bystander: Hierunter versteht man in der Arbeitsmedizin, dass die Beschwerden nicht direkt durch die Exposition gegenüber bestimmten Stoffen am eigenen Arbeitsplatz erfolgt, sondern indirekt durch die Verarbeitung von Materialien an benachbarten Arbeitsplätzen.

in Agavenplantagen und in der Tequilaproduktion bekannt (Salinas et al. 2001). Hierbei handelt es sich nicht um allergische Reaktionen. Vielmehr sind sogenannte Raphiden-Bündel, deren feine, monokline Kristallnadeln aus Calciumoxalat bestehen, Verursacher der brennenden Schmerzen und zum Teil langwierigen Entzündung der Haut.

Quirce et al. (2008) berichteten unter anderem, dass die Exposition gegenüber Tampicofasern Ursache für beruflich bedingte rhinitische und asthmatische Beschwerden bei zwei Bürstenmachern aus einer Firma waren und resümierten einen IgE-abhängigen Mechanismus.

Unser Fallbericht dokumentiert ebenfalls eine IgE-vermittelte Sensibilisierung der Beschäftigten mit starken Atemnotzuständen und Hustenreiz. Obwohl die Beschäftigte die Tampicofasern nicht selbst verarbeiteten und damit ein direkter Kontakt nicht vorlag, scheint die inhalative Bystander-Exposition von allergen hochwirksamem Tampicofaser-Staub am Arbeitsplatz ausreichend zu sein, um die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden und die Sensibilisierung gegen diese eindeutig berufliche Allergenquelle zu verursachen. Mittels inhalativem Provokationstest mit Methacholin konnte bei der Patientin eine ausgeprägte bronchiale Hyperreaktivität nachgewiesen werden. Der hohe FeNO-Wert in der Ausatemungsluft der Patientin von 122 ppm unterstützt die Diagnose eines allergischen Asthmas und gibt einen Hinweis auf eine Typ 2-Atemwegsentzündung (Buhl et al. 2017). Aufgrund der Schwere der Erkrankung konnte bei der Patientin kein arbeitsplatzbezogener Provokationstest durchgeführt werden. Entsprechend der „Reichenhaller Empfehlung“ besteht bei eindeutig expositionabhängiger Anamnese und eindeutigem Sensibilisierungsnachweis – beides lag in diesem Fall vor – keine zwingende Indikation zur spezifischen bronchialen Provokationstestung und/oder arbeitsplatzbezogenen Inhalationstestung (DGUV, 2012).

Im vorliegenden Fall wurde die Berufskrankheit Nummer 4301 „durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“ anerkannt. Die Versicherte hat die Arbeit in der Bürstenfabrik aufgegeben.

Fazit

Bei diesem sehr speziellen Fall einer beruflich verursachten obstruktiven Atemwegserkrankung konnte, dank eines speziell auf die Arbeitsplatzsituation der betroffenen

Beschäftigten zugeschnittenen Allergietests, der eindeutige Nachweis einer durch den Beruf verursachten Erkrankung erbracht werden. Das IPA verfügt in dieser Hinsicht über die Expertise und das entsprechende Methodenrepertoire, um solche speziellen Allergienachweise zu erbringen. Für die Beauftragung entsprechender Untersuchungen steht Online ein Anforderungsvordruck zur Verfügung. <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/l/201>

Diese Falldarstellung wurde publiziert unter: Raulf M, Sander I, Brüning T, König S. Occupational asthma due to tampico fiber bystander exposure in a brush production company – case report and literature review. *Allergo J Int* 2019; 28: 73-77 <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0085-8>

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Christina Czibor,

Prof. Dr. Monika Raulf, Dr. Ingrid Sander

IPA

Dr. Silke König

BG Klinik für Berufskrankheiten

Falkenstein

Literatur

Brenner S, Landau M, Goldberg I. Contact dermatitis with systemic symptoms from *Agave Americana*. *Dermatology* 1998; 196:408-411

Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel, Cirée CP, Gappa M et al. S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF-Registernummer 020-009; 2017

Crawford GH, Eickhorst KM, McGovern TW. Botanical briefs: the century plant – *Agave americana* L. *Cutis* 2003; 72:188-190

High WA. Agave contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 2003; 14: 213-214

Quirce S, Fernández-Nieto M, Pastor C, Sastre B, Sastre J. Occupational asthma due to tampico fiber from agave leaves. *Allergy* 2008; 63: 943-945

Reichenhaller Empfehlung - Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nummern 1315 (ohne Alveolitis), 4301 und 4302 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV). <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/reichenhallneu.pdf>, Stand 2012

Ricks MR, Vogel PS, Elston DM, Hivnor C. Purpuric agave dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 356-358

Sander I, Zahradnik E, Kraus G, Mayer S, Neumann H-D, Fleischer C, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: A new immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS ONE* 2012; 7: e52981

Salinas ML, Ogura T, Soffchi L. Irritant contact dermatitis caused by needle-like calcium oxalate crystals, raphides, in *Agave tequilana* among workers in tequila distilleries and agave plantations. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 94-96

Gefährdungsanalyse für Carbonfaser-verstärkte Kunststoffe

PICMA-Test weist auf sehr geringe Entzündungswirkungen hin



Götz Westphal, Christian Monsé, Dirk Walter, Thomas Brüning, Jürgen Bünger

Mögliche Gesundheitsgefährdungen durch Staubexpositionen aus der Herstellung und Verarbeitung von Carbonfasern und Carbonfaser-verstärkten Kunststoffen sind bislang nur unzureichend untersucht. Die Toxizität von Stäuben wird vor allem durch deren Entzündungswirkung und ihre Biobeständigkeit bestimmt. Für eine erste Bewertung entzündlicher Wirkungen wurden im IPA Stäube von Carbonfasern beziehungsweise Carbonfaser-verstärkten Kunststoffen in zwei Zellkulturmodellen im Vergleich zu Partikeln und Fasern bekannter Toxizität untersucht.

Carbonfaser-verstärkte Kunststoffe (CFK) sind besonders leicht und stabil und werden daher zunehmend zum Beispiel für Windkraftanlagen sowie im Flugzeug- und Autokarosseriebau eingesetzt. Carbonfasern (CF) werden zu diesem Zweck überwiegend auf der Basis von Polyacrylnitril (PAN, 95%) oder Kohlenteer (Pech, 5%) hergestellt und in eine Kunststoffmatrix eingebettet (Wang et al. 2017). Da es bei deren Herstellung und Verarbeitung – beispielsweise beim Schleifen oder Sägen – zu Gefährdungen durch Partikel- und möglicherweise sogar Faserstäube kommen kann, haben der Fachbereich Holz und Metall der DGUV und das IPA ein Projekt zur Bewertung und zur Auswahl geeigneter Schutzmaßnahmen initiiert. Gefördert wurde es mit Mitteln der Berufsgenossenschaft Holz und Metall, der Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Mediener-

zeugnisse sowie der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie.

Gesundheitsgefährdungen durch biobeständige Partikel einschließlich Fasern beruhen in der Regel auf deren entzündlichen Eigenschaften. Eine andauernde hohe Exposition kann so zu schweren Erkrankungen der Lungen, wie einer chronisch-obstruktiven Bronchitis (COPD), einer Fibrose (z.B. Silikose und Asbestose) oder auch zu Krebserkrankungen führen. Dies gilt grundsätzlich auch für granuläre biobeständige Partikel ohne spezifisch toxische Wirkungen (GBS), die deswegen auch als humankanzerogen mit einem Schwellenwert der Kategorie 4 eingestuft sind (DFG 2012, DFG 2000). Während aber GBS erst bei dauerhafter Überladung der Lunge eine chronische Entzündung verur-

Kurz gefasst

sachen, können biobeständige Partikel mit spezifischen toxischen Eigenschaften – wie beispielsweise Quarz und Asbest – auch unterhalb dieser Überladungsschwelle entzündlich wirken. Solche Partikel werden daher mit Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) unterhalb des GBS-Grenzwertes belegt (TRGS 900) oder es bestehen sogar Herstellungs- und Verwendungsverbote, beispielsweise für Asbest (GefStoffV, Anhang II, Nr. 1).

Wann ist eine Faser toxisch?

Die Geometrie und die Biobeständigkeit von Fasern sind ausschlaggebend für ihre gesundheitsgefährdende Wirkung. Lange und dünne – „kritische“ – Fasern mit einer hohen Biobeständigkeit bewirken in der Regel eine besonders starke Toxizität. Fasern mit sehr kurzen Verweilzeiten in der Lunge, die schnell aufgelöst oder abtransportiert werden, sind weniger risikobehaftet. Eine (kritische) Faser ist laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Partikel mit einer Länge größer 5 µm, einem Durchmesser von weniger als 3 µm sowie einem Länge-zu-Durchmesser-Verhältnis größer 3 zu 1. Um tief in die Lunge eindringen können, müssen Fasern zudem einen Durchmesser von weniger als 5 µm und eine Länge von weniger als 50 µm haben.

Um Stäube aus der Bearbeitung von CF und CFK wirklichkeitsnah beurteilen zu können, müssen Informationen zur Biobeständigkeit und spezifischen Toxizität sowie zum Vorkommen einatembare Fasern vorliegen. Verschiedene Studien stellten die Freisetzung von nicht einatembaren CF mit einer Länge bis zu mehreren 100 µm und einem Durchmesser um 5 µm aber auch von einatembaren Partikeln an Arbeitsplätzen fest (Boatman et al. 1988, Warheit & Hart 2008). Einzelne Autoren berichten, dass Bruchstücke mit WHO-Fasercharakteristik entstehen (Wagman et al. 1979; Schlagenhaut et al. 2015, Wang et al. 2017). Zudem kommen auch CF mit Durchmessern von weniger als 3 µm zum Einsatz (Blome 2006), so dass die Entstehung lungengängiger Fasern nicht ausgeschlossen werden kann.

Die biologische Wirkung von CF- und CFK-Stäuben wurde bereits in einzelnen älteren tierexperimentellen Studien untersucht. Diese Studien entsprechen aber nicht mehr heutigen Qualitätsanforderungen. Dennoch lassen diese Studien den Schluss zu, dass inhalede CF und CFK-Partikel in den Lungen von Ratten eine sehr lange Verweildauer haben (Hazelton, 1989). CFK-Partikel bewirkten aber eher eine schwache Toxizität, die in Teilen auch Matrixkomponenten (z.B. Epoxidharze, andere Duro- und Thermoplaste) zugeschrieben wurde (Boatman et al. 1988), in die die CF eingebettet werden. Für Versuchszwecke hergestellte CF geringeren

- Im Rahmen der Beratung von Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung wurden Stäube aus Carbonfasern (CF) und Carbonfaser-verstärkten Kunststoffen (CFK) auf ihre entzündliche Wirkung untersucht.
- Die am IPA durchgeführten Tests mit CF und CFK-Stäuben auf Polyacrylnitril-Basis zeigten eine schwache bis keine entzündliche Wirkung. Die Testergebnisse hingen davon ab, wie die Staubproben zusammengesetzt waren.
- Die schlechte Löslichkeit der untersuchten Stäube deutet auf eine lange Biopersistenz hin, die weiter abgeklärt werden muss. Auch das Bruchverhalten von Pech-basierten Carbonfasern und der Einsatz von Carbonfasern mit einem Durchmesser von weniger als 3 µm bedürfen weiterer Untersuchungen.

Durchmessers bewirkten deutlichere Entzündungen in den Lungen der Versuchstiere, die sich allerdings nach einigen Tagen zurückbildeten (Warheit et al. 1995).

Untersuchungen am IPA

CF-Matten und Schleifstaubproben aus der Bearbeitung von CFK wurden aus mehreren Betrieben bereitgestellt. Alle Proben waren auf Basis von PAN hergestellt. Die CF-Matten wurden zunächst grob zerkleinert und dann mit einer Kryomühle gemahlen. Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie (REM) und energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) wurden die Fasern bezüglich ihrer Länge, ihres Durchmessers und ihrer chemischen Zusammensetzung charakterisiert.

Wir bestimmten die Löslichkeit der CF und CFK in reinem Wasser, einer Phosphat-gepufferten Salzlösung und – um dem biologischen Milieu besonders nahe zu kommen – in lysosomaler Lösung. Dies erfolgte unter der Annahme, dass die Löslichkeit näherungsweise der Biobeständigkeit entspricht (BIA-Arbeitsmappe 32; Schäfer et al 2014). Es wurden acht verschiedene CF/CFK-Materialien untersucht, Glasfaser-Partikel dienten als Kontrolle für einen unlöslichen Stoff. Wir bewerteten die Löslichkeit gemäß des Europäischen Arzneibuches (2002).

Für die biologischen Untersuchungen wurden die gemahlene CF zusätzlich gesiebt, um die einatembaren Fraktionen unter 50 µm zu erhalten. Die Schleifstaubproben aus den Betrieben wurden nicht vermahlen verwendet. Die Entzündungswirkungen wurden in einem Zelltoxizitätstest (LDH-Test) und durch das im IPA entwickelte *In-vitro*-Modell für die Einwanderung von Entzündungszellen in die Lunge (PICMA) abgeschätzt (Westphal et al. 2015, 2019).

Wirkung abhängig von der Zusammensetzung der Stäube

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen von den CFK-Realstaubproben zeigen relativ dicke Fasern größer 5 µm von erheblicher Länge (überwiegend größer 50 µm), die scheinbar nicht weiter spleißen. Die EDX-Analyse zeigt, dass es sich bei allen detektierten Fasern um organische Fasern handelt. Folgende Faserabmessungen wurden bestimmt: Betrieb A: Durchmesser 3-9 µm, Länge 11-350 µm. Betrieb B: Durchmesser 5-8 µm, Länge kleiner 550 µm. Polyamidverarbeitung: Durchmesser ungefähr 7 µm, Länge kleiner 30 µm. Ein „Aufspleißen“ der Fasern wurde nicht beobach-

tet. Da die Proben aber nicht systematisch hinsichtlich ihres Durchmessers und ihrer Länge ausgewertet wurden, kann das Vorkommen von WHO-Fasern nicht sicher ausgeschlossen werden. Kürzlich publik wurde, dass sich Pech-basierte CF hinsichtlich der Entstehung von WHO-Fasern möglicherweise anders verhalten als die hier untersuchten PAN-basierten Proben (Bäger et al. 2019, Plitzko 2017).

Die durch Mahlen in der Cryo-Mühle gewonnenen Materialien zeigten ein ähnliches Bild wie die CFK-Realstaubproben (► Abbildung 1).

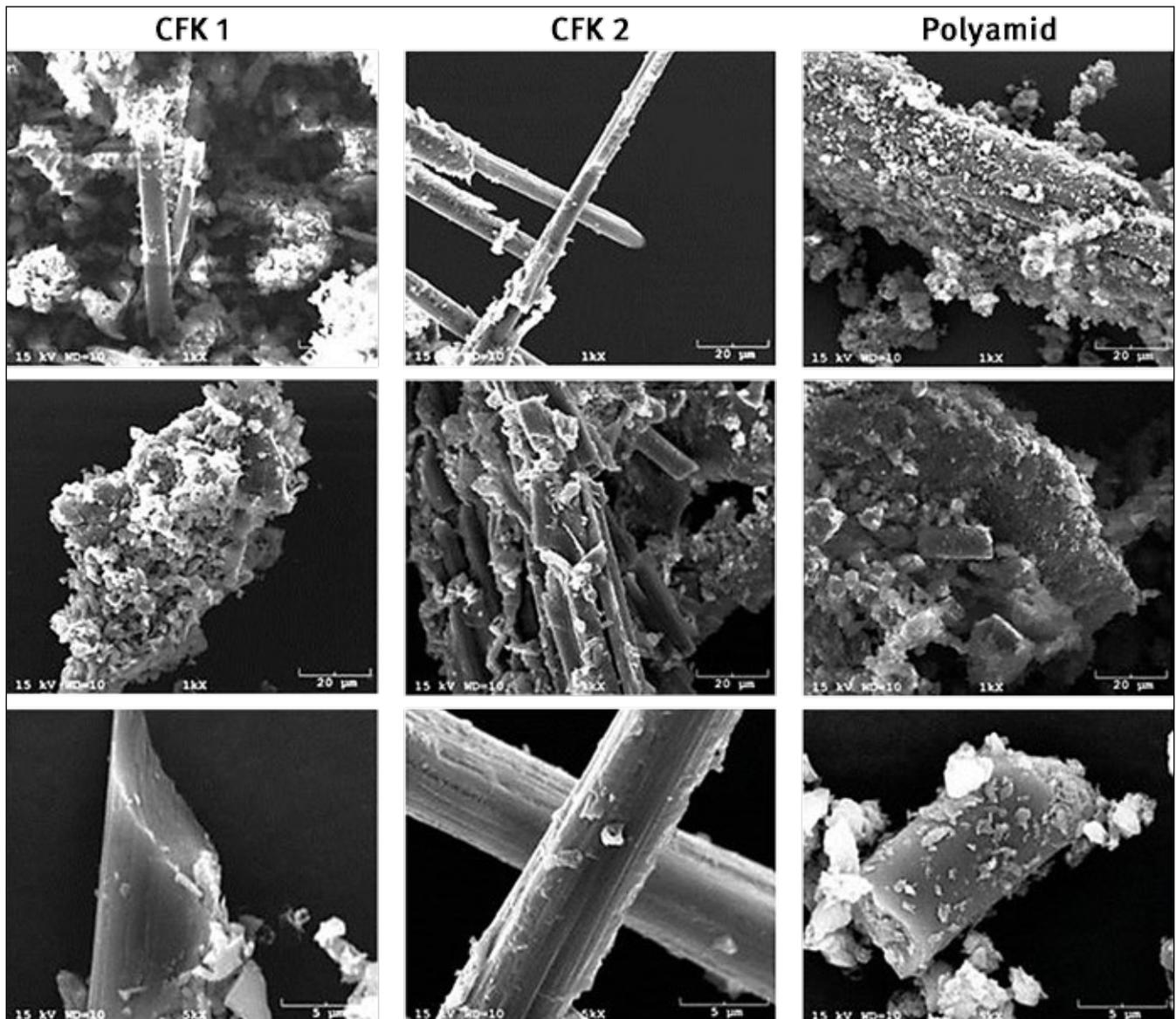


Abbildung. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von CFK-Partikeln in Staubproben aus zwei Verarbeitungsbetrieben der Automobilbranche und Proben aus einem Betrieb der Polyamidverarbeitung. Obere und mittlere Reihe: 1000-fache Vergrößerung; untere Reihe: 5000-fache Vergrößerung.

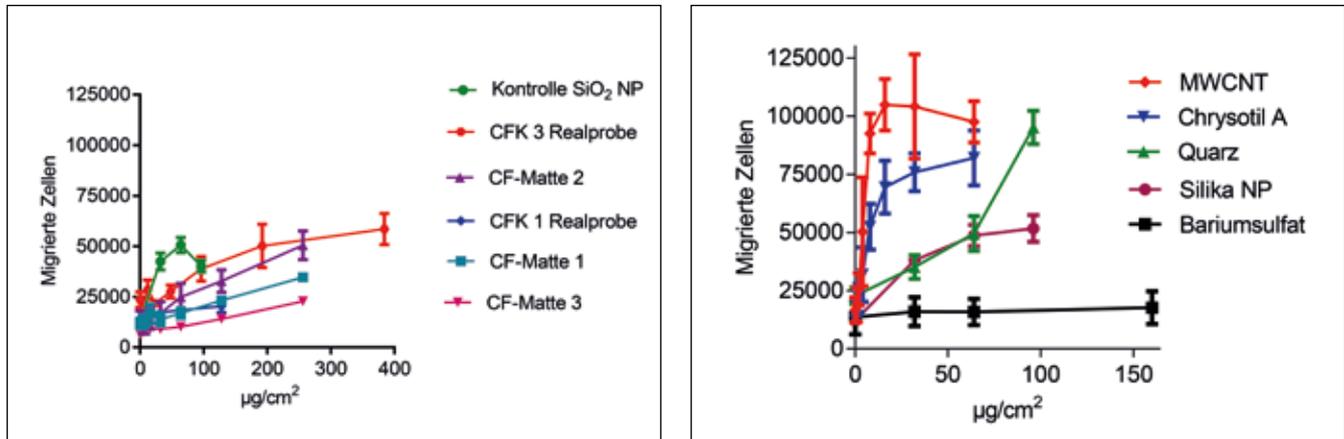


Abbildung 2: Zellmigration durch CF- und CFK-Partikel. Die Anzahl gewanderter Zellen ist aufgetragen gegen die Partikelkonzentration bezogen auf die Grundfläche des Kulturgefäßes ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Es wurden drei unabhängige Versuche durchgeführt. Im Vergleich zu den CF- und CFK-Proben sind in der rechten Abbildung Partikel bekannter entzündlicher Wirkung gezeigt, einschließlich Bariumsulfat als inerte Kontrolle. Silika Nanopartikel (NP) werden als Positivkontrolle mitgeführt. MWCNT sind „Multi-walled Carbon Nanotubes“.

In den biologischen Assays bewirkten CF- und CFK-Stäube eine schwache Zelltoxizität (LDH-Test) und eine geringe Zellmigration (PICMA) in Konzentrationen zwischen 100 und $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (IPA-Journal 03/2015). Die Wirkungen waren stärker als beim zur Inertkontrolle eingesetzten Bariumsulfat, aber deutlich geringer im Vergleich zu sehr stark entzündlichen Fasern wie „Multi-walled Carbon Nanotubes“ (MWCNT) oder Asbestfasern (Chrysotil A), die eine Zellmigration bereits zwischen $1 - 10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ auslösten. Partikuläre Stäube mit bekannter stark entzündlicher Wirkung wie Quarz und Silika-Nanopartikel (Silika NP, Positivkontrolle) zeigten bereits im Konzentrationsbereich von $30 - 100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ einen deutlichen Effekt (Abbildung 2).

Die realen Schleifstaubproben wirkten in einem ähnlichen Konzentrationsbereich, wie die gemahlene CFK-Stäube. Dabei zeigten die Staubproben aus verschiedenen Betrieben beziehungsweise Produktionsprozessen unterschiedliche Wirkungen (Abbildung 2). Dies ließe sich möglicherweise durch einen höheren Anteil an Faserbruchstücken mit WHO-Abmessungen erklären, ist wahrscheinlich aber eher durch unterschiedliche Toxizität der Kunststoff-Matrixkomponenten bedingt. Hierzu erfolgen zurzeit weitere Untersuchungen.

Die Ergebnisse der Löslichkeitsversuche zeigen, dass die untersuchten CF beziehungsweise CFK gemäß der Definition des Europäischen Arzneibuches „praktisch unlöslich“ (kleiner $1,0 \text{ g}/\text{L}$ bzw. $100 \text{ mg}/\text{L}$) in den verwendeten Medien sind. Dies gilt ebenso für die Glasfasern, die als Kontrolle für ein unlösliches Material mitgeführt wurden.

Schlussfolgerungen

CF- und CFK-Stäube bewirken eine Zellmigration erst bei sehr hohen Konzentrationen und sind im Vergleich zu Partikeln bekannter Entzündungswirkung schwach entzündlich wirksam. Die sehr geringe Löslichkeit weist aber auf eine hohe Biobeständigkeit hin. Weitere systematische Untersuchungen zur genauen physikalisch-chemischen Charakterisierung der Partikel und Fasern aus verschiedenen Herstellungs- und Bearbeitungsverfahren von CF und CFK sowie deren biologischen Wirkungen sind notwendig, um eine sichere Einstufung und die Optimierung von Schutzmaßnahmen vornehmen zu können.

Insgesamt zeigen die bisherigen Untersuchungen, dass der am IPA entwickelte und seit drei Jahren validierte PICMA sehr gut geeignet ist, um neue oder bislang nicht untersuchte partikuläre Materialien auf ihre entzündungsauslösende Wirkung zu untersuchen. Aufgrund der günstigen Kosten und der Robustheit des Verfahrens lässt sich auch eine Vielzahl unterschiedlicher Proben effektiv und effizient im Sinne der Primärprävention neuer (Nano-)Materialien und Produkte untersuchen. PICMA wie auch andere sogenannte *In-vitro*-Methoden des IPA stehen als Dienstleistungen allen Unfallversicherungsträgern zur Verfügung.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger,
Dr. Christian Monsé, PD Dr. Götz Westphal
IPA

Prof. Dr. Dr. Dirk Walter
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der
Universität Gießen und Marburg

Literatur

Bäger D, Simonow B, Kehren D, Dziurawitz N, Wenzlaff D, Thim C, Meyer-Plath A, Plitzko S. Pechbasierte Carbonfasern als Quelle alveolengängiger Fasern bei mechanischer Bearbeitung von carbonfaserverstärkten Kunststoffen (CFK). *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2019; 79: 13-16

Beckert D, Eibl S. Faserverstärkte Kunststoffe. Gefahrstoffsituation und Arbeitssicherheit beim Umgang mit faserverstärkten Kunststoffen in der Bundeswehr. *Soldat und Technik* 2014; 01: 33-36

BIA-Arbeitsmappe 32. „Die Bedeutung der Löslichkeit von Partikeln. Festlegungen und Konventionen“. Lfg. IV/04; Kennzahl: 0412-7; https://www.ifa-arbeitsmappeditonal.de/IFA-AM_0412-7-7; letzter Zugriff am 07.08.2018

Blome H. BG/BGIA Report: Arbeitsschutzlösungen für ausgewählte Stoffe und Verfahren. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) (Hrsg.), Sankt Augustin 2006; 128: 139

Boatman ES, Covert D, Kalman D, Luchtel D, Omenn GS (1988) Physical, morphological, and chemical studies of dusts derived from the machining of composite-epoxy materials. *Environ Res* 1988; 45: 242-55

Europäisches Arzneibuch. Amtliche deutsche Ausgabe. 2002; 3. Ausg. Stuttgart

DFG – Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), MAK- und BAT-Werte-Liste 2000

DFG - Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Fraktion), (Granuläre biobeständige Stäube (GBS)) MAK, 53. Lieferung, 2012

Hazelton UK. Carbon fibre: investigation of respiratory tract changes in the rat. Report No. 1989; 5847- 9/2, Hazelton U.K. Zitiert in: Wang et al. 2017

Jones HD, Jones TR, Lyle WH. Carbon Fibre: Result of a survey of process workers and their environment in a factory producing continuous filament. *Ann Occup Hyg* 1982; 26: 861–867

Plitzko S. Expositionen gegenüber mikro- und nanoskaligen Fa-

sern bei der Bearbeitung von CFK. Vortrag, BAuA, FG 4.5 Perspektivenkonferenz 2017, Workshop Lunge - Umwelt - Arbeitsmedizin

Schäfer S, Mattenklott M, Walter D. „Untersuchungen zur praxisrelevanten Bestimmung des löslichen Anteils der A-Fraktion von Stäuben anhand eines standardisierten Staubgemenges“. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2014; 4: 119-124

Schlagenhauf L, Kuo YY, Michel S, Terrasi G, Wang J. Exposure assessment of a high-energy tensile test with large carbon fiber reinforced polymer cables. *J Occup Environ Hyg* 2015; 12: D178-83

Schremmer I, Westphal GA, Rosenkranz N, Brüning T, Bünger J. Partikel-induzierter Zellmigrationstest (PICMA) – Zellkulturmodell für Entzündungsreaktionen in der Lunge durch Partikel und Fasern am IPA etabliert. *IPA-Journal* 2015; 01: 34-37

Wang J, Schlagenhaut L, Setyan A. Transformation of the released asbestos, carbon fibers and carbon nanotubes from composite materials and the changes of their potential health impacts. *Nanobiotechnol* 2017; 20: 15

Warheit DB, Hansen JF, Carakostas MC, Hartsky MA. Acute inhalation toxicity studies in rats with a respirable-sized experimental carbon fiber: pulmonary biochemical and cellular effects. *Ann Occup Hyg* 1995; 18: 769-76

Wagman J, Berger HR, Miller JL, Conner WD (1979). Dusts and residues from machining and incinerating graphite/epoxy composites: a preliminary study. Environmental sciences research laboratory office of research and development U. S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, N. C. 27711 Report No: EPA-600/2-79-196, 1-16

Westphal GA, Rosenkranz N, Brik A, Weber D, Föhring I, Monsé C, Kaiser N, Hellack B, Mattenklott M, Brüning T, Johnen G, Bünger J. Multi-walled carbon nanotubes induce stronger migration of inflammatory cells *in vitro* than asbestos or granular particles but a similar pattern of inflammatory mediators. *Toxicol in Vitro* 2019; 58: 215-223

Westphal GA, Schremmer I, Rostek A, Loza K, Rosenkranz N, Brüning T, Epple M, Bünger J. Particle-induced cell migration assay (PICMA): A new *in vitro* assay for inflammatory particle effects based on permanent cell lines. *Toxicol in Vitro* 2015; 29: 997-1005

Biomonitoring von PAK

Neues Verfahren am IPA erlaubt die Bestimmung der inneren Belastung mit Benzo[a]pyren



Tobias Weiß, Stephan Koslitz, Holger M. Koch, Thomas Brüning

Im Human-Biomonitoring (HBM) werden Expositionen gegenüber kanzerogenen Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) an Arbeitsplätzen seit mehreren Jahrzehnten routinemäßig anhand von 1-Hydroxypyren im Urin erfasst. Leitkomponente bei PAK-Expositionen ist das kanzerogen wirkende Benzo[a]pyren, für das bislang noch kein für die Routine geeignetes HBM-Verfahren zur Verfügung stand. Im IPA wurde daher jetzt eine neue, routinetaugliche Methode etabliert, mit der ein spezifisches Stoffwechselprodukt des Benzo[a]pyrens im Urin quantifiziert werden kann.

Bei der Verbrennung organischen Materials entstehen komplexe Gemische unterschiedlichster Verbindungen wie die Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK). Beschäftigte können unter anderem bei der Gewinnung von Steinkohlenteer, in Kokereien, im Straßenbau, in der Hütten- und der Feuerfestindustrie gegenüber PAK exponiert werden. Diese unterteilt man in „leichte“ PAK, Verbindungen mit drei bis vier aromatischen Ringen wie zum Beispiel Pyren und Chrysen, sowie in „schwere“ PAK, Verbindungen mit fünf bis sieben aromatischen Ringen wie Benzo[a]pyren (BaP), Benzo[b]fluoranthren, Dibenz[a,h]anthracen oder Indeno[1,2,3-cd]pyren. PAK kommen an Arbeitsplätzen und in der Umwelt immer im Gemisch vor. Da die einzelnen PAK ein unterschiedliches kanzerogenes Potenzial aufweisen, ist das kanzerogene Potenzial eines jeden Gemisches abhängig von seinem Substanzprofil. Dieses hängt wiederum wesentlich von den komplexen Umständen und Bedingungen

ab, unter denen die Verbrennung stattfindet. Hierzu zählen die Zusammensetzung des Verbrennungsguts aber auch die Verbrennungstemperatur. Das Verhältnis von Pyren zu Benzo[a]pyren kann in Abhängigkeit vom Arbeitsplatz um den Faktor 1 bis mehr als 100 variieren (ACGIH 2006). Die entsprechenden Einflussfaktoren sind bislang jedoch nicht vollständig geklärt.

Bewertung von PAK-Gemischen

Die zu den PAK zählenden Einzelverbindungen sind in Deutschland nicht als humankanzerogen eingestuft. Dazu gehört auch Benzo[a]pyren. Einzelne Vertreter haben sich jedoch im Tierversuch als krebserzeugend gezeigt und sind entsprechend in Kategorie 1B (CLP-Verordnung) beziehungsweise Kategorie 2 (MAK-Kommission) der krebserzeugenden Stoffe eingruppiert. Die internationale Krebsagentur der WHO führt Benzo[a]pyren hingegen als humankanzerogenen Stoff.

Kurz gefasst

- PAK-Expositionen treten an verschiedenen Arbeitsplätzen im Rahmen von Verbrennungsprozessen auf. Leitkomponente bei PAK-Expositionen ist das kanzerogen wirkende Benzo[a]pyren
- Bislang gab es noch kein für die Routine geeignetes Humanbiomonitoring-Verfahren.
- Mit der am IPA etablierten HBM-Methode kann nun ein Metabolit der PAK-Leitkomponente Benzo[a]pyren zuverlässig erfasst werden. Sie steht ab sofort für wissenschaftliche Fragestellungen, für die arbeitsmedizinische Praxis im Rahmen der Vorsorge oder für die Überwachung von Präventionsmaßnahmen zur Verfügung.

Gemäß TRGS 905 sind PAK-haltige Gefahrstoffe als krebserzeugend im Sinne der Gefahrstoffverordnung anzusehen, sofern der Massengehalt an Benzo[a]pyren gleich oder größer als 0,005 Prozent (50 mg/kg) ist. Die MAK-Kommission hat Verbrennungsprodukte aus organischem Material, die unter anderem PAK enthalten, als humankanzerogen eingestuft (Kategorie 1). Dies betrifft insbesondere Braun- und Steinkohlenteere, Steinkohlenteerpeche und -öle sowie Kokereirohgas, da sie einen besonders hohen Anteil an PAK enthalten und die krebserzeugende Wirkung dieser Gemische beim gewerblichen Umgang mit epidemiologischen Methoden nachgewiesen wurde.

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) hat eine Exposition-Risiko-Beziehung (ERB) für Benzo[a]pyren in bestimmten PAK-Gemischen abgeleitet. Dabei wird Benzo[a]pyren als Leit-

komponente gesehen, die die Exposition gegenüber einem Gemisch von PAK (Gesamt-PAK) in den Bereichen Kokereien, Kohlevergasung und -verflüssigung, Aluminiumproduktion, Eisen- und Stahlgießereien und vielen mehr, repräsentiert. Aus der ERB wurden eine Toleranzkonzentration in Höhe von 700 ng/m³ und eine Akzeptanzkonzentration von aktuell 70 ng/m³ abgeleitet (TRGS 910).

Liegen in der Luft am Arbeitsplatz Benzo[a]pyren -Konzentrationen als Schichtmittelwert im Bereich oberhalb der Akzeptanzkonzentration von 70 ng/m³ vor, hat der Arbeitgeber den Beschäftigten geeignete persönliche Schutzausrüstung insbesondere geeignete Atemschutzgeräte zur Verfügung zu stellen. Die Anforderungen an den Atemschutz steigen gestuft in Abhängigkeit von der vorherrschenden Benzo[a]pyren-Arbeitsplatzkonzentration.

Außerberufliche Expositionsquellen

Da Benzo[a]pyren und andere PAK bei der Verbrennung von organischem Material freigesetzt werden, finden sie sich überall in der Umwelt. Der Mensch ist gegenüber Benzo[a]pyren aus einer Vielzahl von Quellen exponiert. Hierzu zählen vornehmlich die Umgebungsluft, Tabakrauchen aber auch der Verzehr gegrillter oder geräucherter Lebensmittel. Für nichtrauchende Personen aus der Allgemeinbevölkerung ohne zusätzliche berufliche PAK-Belastung wurde eine tägliche Aufnahme von 1,1 ng Benzo[a]pyren pro kg Körpergewicht abgeschätzt. Dies entspricht bei einer Normalperson von 70 kg einer täglichen Exposition von etwa 80 ng Benzo[a]pyren. Quellen einer Luftbelastung sind vornehmlich Abgase

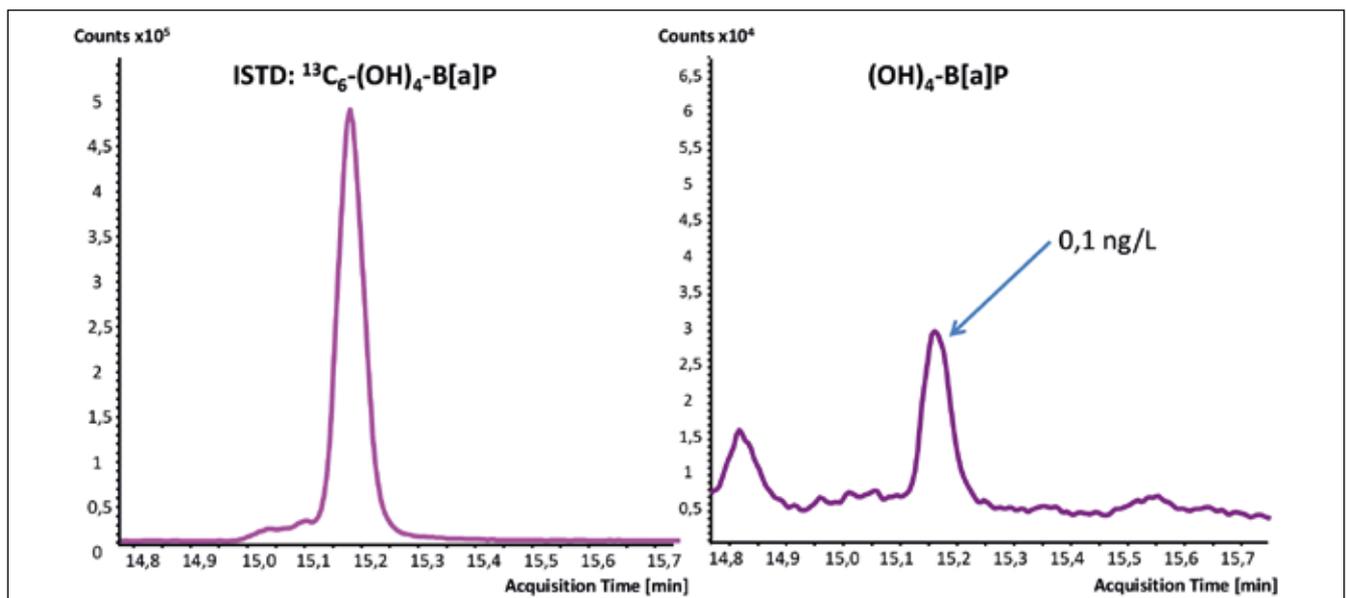


Abbildung 1: Beispielchromatogramm einer mit (OH)₄-Benzo[a]pyren dotierten Urinprobe (0,1 ng/L, entspricht 2x LOQ), die zuvor kein (OH)₄-BaP enthielt.

aus Straßenverkehr und Hausfeuerung sowie Industrieemissionen. Laut der EU-Richtlinie gibt es einen Benzo[a]pyren-Zielwert von 1 ng/m³ als Jahresmittelwert. Dieser Zielwert wird heutzutage in ländlichen wie auch städtischen Gebieten in Deutschland in der Regel eingehalten. Auch Tabakrauch enthält PAK. Im Hauptstromrauch einer Zigarette findet sich Benzo[a]pyren im Bereich bis etwa 10 ng. Ein durchschnittlicher Raucher mit einem täglichen Konsum von 20 Zigaretten ist inhalativ gegenüber etwa 100 ng Benzo[a]pyren pro Tag exponiert. PAK entstehen auch bei Herstellungs- und Behandlungsverfahren, bei denen Lebensmittel stark erhitzt werden oder mit Verbrennungsgasen beziehungsweise Rauch in Kontakt kommen. Geräucherte Lebensmittel weisen zu meist Benzo[a]pyren-Rückstände unterhalb von 1 µg/kg auf, in Einzelfällen auch oberhalb von 100 µg/kg. Vergleichsweise hohe Gehalte an BaP können in gegrillten Fleisch- und Wurstwaren vorkommen, insbesondere wenn bei offenem Holzkohlenfeuer Fett in die Glut tropft und dort „verbrennt“. So wurden in gegrilltem Fleisch Benzo[a]pyren-Konzentrationen bis 5 µg/kg gefunden (Kazerouni et al. 2001).

Biomonitoring von PAK

1-Hydroxypyren im Urin stellt den klassischen seit mehr als zwei Jahrzehnten verwendeten Biomonitoring-Parameter dar, um umweltbedingte wie auch beruflich bedingte PAK-Expositionen zu erfassen. Für umweltbedingte Hintergrundbelastungen hat die MAK-Kommission einen Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwert, kurz BAR, in Höhe von 0,3 µg 1-Hydroxypyren pro Gramm Kreatinin abgeleitet. Der BAR

orientiert sich als rein statistischer Wert am 95. Perzentil der Verteilung entsprechender Messwerte in der beruflich nicht exponierten Allgemeinbevölkerung. Er wurde im Wesentlichen auf Basis des Umweltsurveys 1998 abgeleitet und gilt nur für Nichtraucher (Becker et al. 2002).

3-Hydroxybenzo[a]pyren nicht als Parameter geeignet

In der internationalen Literatur sind zwei ähnliche Verfahren publiziert, die die Bestimmung von 3-Hydroxybenzo[a]pyren im Urin als Benzo[a]pyren-Expositionsmarker im HBM als prinzipiell geeignet erscheinen lassen (Simon et al. 2000, Barbeau et al. 2011). Trotz erheblichen Aufwandes ist es jedoch weder gelungen, die Methoden nachzustellen noch ein hinreichend zuverlässiges Biomonitoringverfahren für das Phase-II-Glucuronsäurekonjugat des 3-Hydroxybenzo[a]pyrens im Urin selbst zu entwickeln. Die Schwierigkeiten lagen in einer Kombination von Effekten, die im unteren Konzentrationsbereich zu nicht reproduzierbaren Verlusten an Analyten führte. So wurde im Rahmen der Methodenentwicklung unter anderem festgestellt, dass sich der kommerziell erhältliche 3-Hydroxybenzo[a]pyren-Standard mit der Zeit abbaute beziehungsweise zersetzte. Zwischenzeitlich hat der Hersteller des Standards wegen dieser Stabilitätsprobleme sein Produkt vom Markt genommen. Entsprechende Instabilitäten wurden von uns in organischen Lösungsmitteln wie auch in Wasser und Urin beobachtet, so dass zu befürchten ist, dass auch in gelagerten nativen Urinproben eine Zersetzung von 3-Hydroxybenzo[a]pyren stattfindet. Daher wurde zusätzlich das Glucuronsäurekonjugat des

INFO

AGS: Ausschuss für Gefahrstoffe berät das Bundesministerium für Arbeit und Soziales zu Fragen der Gefahrstoffverordnung.

Akzeptanzkonzentration: Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die über seine Exposition-Risiko-Beziehung dem Akzeptanzrisiko entspricht und bei Unterschreitung mit einem niedrigen, hinnehmbaren Krebsrisiko verbunden ist.

CLP-Verordnung oder Verordnung (EG) Nr.

1272/2008: „Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures (Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen).

ERB: Exposition-Risiko-Beziehung eines Stoffes beschreibt den Zusammenhang zwischen der Massenkonzentration und der statistischen Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Erkrankung.

GefStoffV: Die Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung) regelt umfas-

send die Schutzmaßnahmen für Beschäftigte bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen.

MAK-Kommission: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Ihre Aufgabe besteht in der wissenschaftlichen Beratung des Senates der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie der Bundes-/Landesregierungen, Parlamente und Behörden zu Fragen des Gesundheitsschutzes bei Exposition gegen Gefahrstoffe, insbesondere im Arbeitsschutz.

TRGS 905: Technische Regeln für Gefahrstoffe – Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe.

TRGS 910: Technische Regeln für Gefahrstoffe – Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen.

Toleranzkonzentration: Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, die über seine Exposition-Risiko-Beziehung dem Toleranzrisiko entspricht und bei Überschreitung mit einem hohen, nicht hinnehmbaren Krebsrisiko verbunden ist.

INFO

PAK-bedingte Berufskrankheiten

Erkrankungen durch PAK können unter bestimmten Bedingungen als Berufskrankheit anerkannt werden. Hierzu zählen die Berufskrankheiten nach Nr. 1321 „Harnblasenkrebs durch PAK nach Einwirkung von mindestens 80 BaP-Jahren $[(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{Jahre}]$ “, Nr. 4110 „Lungenkrebs durch Kokereiohrgase“, Nr. 4113 „Lungenkrebs durch PAK nach Einwirkung von mind. 100 BaP-Jahren“, Nr. 4114 „Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstaub und PAK“.

3-Hydroxybenzo[*a*]pyrens O-3-Hydroxybenzo[*a*]pyrenylglucuronid synthetisiert, um zu prüfen, inwieweit dieser Parameter für ein Humanbiomonitoring geeignet ist. Im Glucuronsäurekonjugat liegt die Phenolfunktion des 3-Hydroxybenzo[*a*]pyrens geschützt als Ether vor, so dass im Gegensatz zum ungeschützten Benzo[*a*]pyren-Metaboliten keine Instabilitäten beobachtet werden sollten. Allerdings zeigte sich, dass auch beim Glucuronsäurekonjugat insbesondere im relevanten, niedrigen Konzentrationsbereich unterhalb von etwa 5 ng/l teils reproduzierbar aber auch teils nicht reproduzierbare Effekte, wie die Adsorption an Glasgefäßen und/oder Quencheffekte im Massenspektrometer, auftraten, die einer zuverlässigen Quantifizierung in diesem Konzentrationsbereich entgegenstehen.

Als Ergebnis aus den umfangreichen Untersuchungen im Rahmen der Methodenentwicklung und -validierung muss

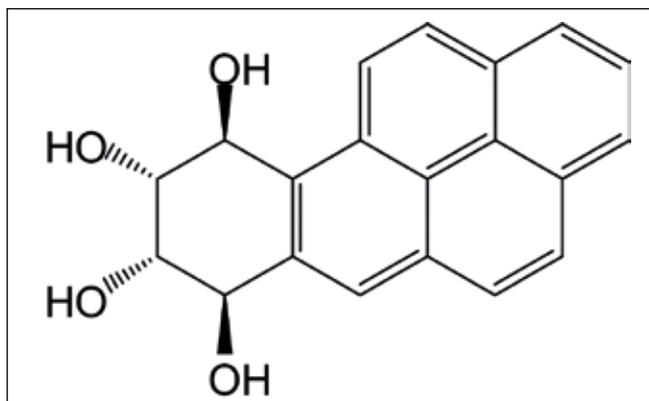


Abbildung 2: trans-anti-7,8,9,10-Tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyren – kurz $(\text{OH})_4$ -Benzo[*a*]pyren bzw. $(\text{OH})_4$ BaP

festgehalten werden, dass insbesondere aufgrund der chemischen Instabilität erhebliche Zweifel bestehen, ob 3-Hydroxybenzo[*a*]pyren generell einen geeigneten, routinefähigen Parameter für ein Humanbiomonitoring darstellt.

Neu etablierte Methode

$(\text{OH})_4$ -Benzo[*a*]pyren (trans-anti-7,8,9,10-Tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyren) wird erst seit kurzem als alternativer, vielversprechender Biomarker für eine Benzo[*a*]pyren Exposition diskutiert (Zhong et al. 2011). Dieser Biomarker repräsentiert zum einen den kanzerogenen Wirkmechanismus des Benzo[*a*]pyren und wird zum anderen in deutlich höheren Konzentrationen ausgeschieden als 3-Hydroxybenzo[*a*]pyren. Ferner wurden für $(\text{OH})_4$ -Benzo[*a*]pyren auch keine Instabilitäten beobachtet. Die am IPA ein-



gesetzte Methode zur Bestimmung des (OH)₄-BaP basiert auf einem von Barbeau et al. 2018 publizierten Verfahren, das leicht modifiziert wurde. Dabei erfolgt die Quantifizierung nach kapillargaschromatographischer Trennung an einem Tandem-Massenspektrometer mit Large-volume Injektion unter Verwendung von isopenmarkierten (OH)₄-Benzo[a]pyren als internem Standard. Das Verfahren weist eine Bestimmungsgrenze von 0,05 ng (OH)₄-BaP pro Liter Urin auf. Die Wiederfindungen lagen bei 91 Prozent (1 ng/L) beziehungsweise 97 Prozent (20 ng/L). Die Präzisionen in der Serie wie auch von Tag zu Tag waren jeweils besser als 8 Prozent.

Erste Untersuchungen von Urinproben von Personen aus der Allgemeinbevölkerung zeigen innere Benzo[a]pyren-Expositionen mit (OH)₄-Benzo[a]pyren im Bereich bis etwa 0,1 ng/L. Bei etwa 90 Prozent der untersuchten Proben konnten Werte oberhalb der Bestimmungsgrenze gefunden werden. Berufliche Expositionen lagen in der Regel oberhalb von 0,1 bis etwa 4 ng/L Urin.

Fazit

Mit dem am IPA etablierten neuen routinefähigen Biomonitoring-Verfahren ist es möglich, PAK-Expositionen auch anhand eines Metaboliten der PAK-Leitkomponente Benzo[a]pyren zuverlässig zu erfassen. Das mit dem Verfahren im Urin gemessene Benzo[a]pyren-Tetrol hat als Biomonitoringparameter den Vorteil, dass es im Stoffwechsel aus dem ultimativ kanzerogen wirkenden Benzo[a]pyren-Metaboliten, dem anti-Benzo[a]pyren-dihydrodiolepoxid entsteht und somit quantitativ auch den kanzerogenen Stoffwechselfad des Benzo[a]pyren abbildet. Das Verfahren steht ab sofort für wissenschaftliche Fragestellungen oder für die arbeitsmedizinische Praxis im Rahmen der Vorsorge zur Verfügung. Ebenso können damit Präventionsmaßnahmen etabliert und überwacht werden.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Holger M. Koch,
Stephan Koslitz, Dr. Tobias Weiß**

IPA

Literatur

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition – Supplement 2006; ACGIH, Cincinnati, Ohio, USA

Barbeau D, Lutier S, Choïnard L, Marques M, Persoons R, Maître A. Urinary trans-anti-7,8,9,10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene as the most relevant biomarker for assessing carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Environ Int* 2018; 112: 147-155

Barbeau D, Maître A, Marques M. Highly sensitive routine method for urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene quantitation using liquid chromatography-fluorescence detection and automated off-line solid phase extraction. *Analyst* 2011; 136: 1183-91

Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B. Umwelt-Survey 1998, Band III: Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland. *WaBoLu-Heft* 2002; 01/02

Kazerouni N, Sinha R, Hsu CH, Greenberg A, Rothman N. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 423-36

Simon P, Lafontaine M, Delsaut P, Morele Y, Nicot T. Trace determination of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene by automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatography B: Biomed Sci Appl* 2000; 748: 337-348

Zhong Y, Steven Carmella SG, Hochalter JB, Balbo S, Hecht S. Analysis of r-7,t-8,9,c-10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene in human urine: A biomarker for directly assessing carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon exposure plus metabolic activation. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 73-80

Aufgaben und Herausforderungen für die Individualprävention

Interview mit Prof. Dr. Stephan Brandenburg



Die Stärkung der Individualprävention ist ein Arbeitsschwerpunkt der gesetzlichen Unfallversicherung in den kommenden Jahren. Eine Arbeitsgruppe unter Leitung von Prof. Dr. Stephan Brandenburg erarbeitet hierzu strategische Handlungsfelder und Meilensteine. Prof. Stephan Brandenburg ist Hauptgeschäftsführer der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW). Im Interview mit dem IPA-Journal spricht er über Aufgaben und Herausforderungen der Individualprävention.

Herr Prof. Brandenburg, was verbirgt sich genau hinter dem Begriff Individualprävention?

Der Begriff der Individualprävention bezeichnet passgenaue Präventionsangebote für einzelne Beschäftigte, die durch individuelle Umstände ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei ihrer Tätigkeit haben. Er lässt sich dem Begriff der Generalprävention gegenüberstellen, die als Primärprävention auf die Gesamtheit der Beschäftigten und die generellen Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz ausgerichtet ist. Gezielte Programme zur Individualprävention gibt es bisher vor allem für

Personen, die bereits erste Symptome einer beruflich bedingten Erkrankung zeigen. Dabei kann es beispielsweise um eine Hauterkrankung oder eine bandscheibenbedingte Erkrankung der Lendenwirbelsäule gehen.

Wo kann Individualprävention noch sinnvoll sein?

Da gibt es viele Ansatzpunkte. Individualprävention kann zum Beispiel nach einem schweren Arbeitsunfall sinnvoll sein, wenn jemand mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung ins Berufsleben zurückkehrt. Bei arbeitsunfallbedingten Schäden am

Muskel-Skelett-System können hier spezielle Hilfsmittel oder individuelle verhaltenspräventive Maßnahmen einer arbeitsbedingten Verschlimmerung des Gesundheitsschadens entgegenwirken.

Darüber hinaus ist Individualprävention im Rahmen der Verhütung arbeitsbedingter Gesundheitsgefahren denkbar. Auch diese gehört zum Auftrag der gesetzlichen Unfallversicherung. Das betrifft zum Beispiel Menschen mit außerberuflich verursachten Gesundheitsschäden, die sich am Arbeitsplatz verschlimmern können. In diesem Bereich bietet das Präventionsgesetz viel-

versprechende Möglichkeiten, um mit den Krankenkassen und Rentenversicherungsträgern zusammenzuarbeiten, die hier als Maßnahmenträger infrage kommen. Die gesetzlichen Unfallversicherungsträger können hier aufgrund ihrer Kenntnis der tätigkeitsspezifischen Belastungen beratend unterstützen.

Warum hat die gesetzliche Unfallversicherung die Individualprävention gerade jetzt zu einem ihrer Arbeitsschwerpunkte gemacht?

Die Individualprävention spielt eine große Rolle bei den Vorschlägen der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung zur Weiterentwicklung des Berufskrankheitenrechts. Denn bislang können einige Berufskrankheiten nur anerkannt werden, wenn die betroffene Person alle Tätigkeiten unterlässt, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können.

Dazu gehören Erkrankungen, bei denen sich der Gesundheitszustand der Betroffenen häufig deutlich verbessert, wenn sie die Auslöser meiden. Solche Erkrankungen machen rund 50 Prozent aller Anzeigen des Verdachts auf eine Berufskrankheit aus.

Die DGUV plädiert dafür, den Unterlassungszwang bei den Berufskrankheiten zu streichen und gleichzeitig die bereits heute in der Berufskrankheitenverordnung verankerte Individualprävention zu stärken. Denn diese hat sich bewährt. Hilft sie doch vielen berufsbedingt Erkrankten, ihre Tätigkeit mit gezielten Schutzmaßnahmen fortsetzen zu können. Wenn der Unterlassungszwang wegfällt, könnte die Individualprävention auch verstärkt bei anerkannten Berufskrankheiten angewendet werden. Denn so kann einer weiteren berufsbedingten Verschlimmerung der Erkrankung entgegenge wirkt werden. Zurzeit befasst sich das

Bundesministerium für Arbeit und Soziales mit den Vorschlägen der DGUV zur Weiterentwicklung des Berufskrankheitenrechts.

Bei welchen Berufskrankheiten soll Individualprävention ansetzen und warum wird dort ein besonderer Nutzen erwartet?

Eine Erfolgsgeschichte ist die Individualprävention beispielsweise bei den arbeitsbedingten Hauterkrankungen im Sinne der Berufskrankheit Nummer 5101. Sie werden den gesetzlichen Unfallversicherungsträgern branchenübergreifend am häufigsten gemeldet. Dort hat sich die mittlerweile trägerübergreifend standardisierte Individualprävention sehr gut bewährt.

Aus den Erfahrungen der BGW kann ich als weiteres Beispiel den Bereich der Muskel-Skelett-Erkrankungen anführen. Wir machen dort sehr gute Erfahrungen mit unserem Individualpräventionsprogramm „BGW Rückenkolleg“. Dieses richtet sich schwerpunktmäßig an Beschäftigte im Pflegebereich mit einer drohenden bandscheibenbedingten Erkrankung der Lendenwirbelsäule im Sinne der Berufskrankheit Nummer 2108. Es wird aber auch bereits für Beschäftigte in anderen Tätigkeitsfeldern eingesetzt, etwa in der Kinderbetreuung. Auch andere Unfallversicherungsträger bieten zur Vorbeugung von Berufskrankheiten verschiedene Programme zur Individualprävention an.

Derzeit überlegen die Unfallversicherungsträger im Rahmen der Arbeitsgruppe Individualprävention, wie sich die Angebote zur Individualprävention insbesondere zu den Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und der Atemwege weiter ausbauen lassen. Für einige Erkrankungsbilder gibt es dort bereits erfolgsversprechende Ansätze. Darüber hinaus gibt es, wie eingangs erwähnt, auch erste Überlegungen zur Individualprävention nach



Prof. Dr. Stephan Brandenburg

Arbeitsunfällen sowie jenseits von Berufskrankheiten und Arbeitsunfällen im Kontext der Verhütung arbeitsbedingter Gesundheitsgefahren und des Präventionsgesetzes.

Wo steht die Individualprävention im Vergleich zu anderen Präventionsmaßnahmen? Kann oder soll die Individualprävention zukünftig andere Präventionsmaßnahmen ersetzen oder sehen Sie die Individualprävention als gleichwertig an?

Natürlich wäre es am besten, wenn sich das Auftreten von Berufskrankheiten durch die generelle Primärprävention vollständig verhindern ließe. Das ist aber nicht realistisch. Von daher hat neben der Generalprävention auch die Individualprävention als Sekundär- und Tertiärprävention ihren Sinn. Aber es geht keinesfalls darum, die generelle Primärprävention zu ersetzen oder auch nur zu schwächen. Die verschiedenen Präventionsebenen ergänzen sich gegenseitig.



Sehen Sie ein Spannungsfeld zwischen Verhaltens- und Verhältnisprävention?

Nein, gar nicht. Beide Felder der Prävention ergänzen sich und sind in der Praxis sogar oft miteinander verzahnt. Denken Sie zum Beispiel an Hilfsmittel für das Bewegen pflegebedürftiger Menschen: Im Rahmen der Verhältnisprävention sind geeignete Hilfsmittel bereitzustellen und arbeitsorganisatorisch zu berücksichtigen. Verhaltensbezogen ist dafür zu sorgen, dass die Beschäftigten mit ihnen umgehen können und dies im Alltag auch tun. Hier würde das eine ohne das andere gar nichts bringen. Ein Lifter, der ungenutzt in der Ecke steht, ist unwirksam.

Wie kann Individualprävention in der Praxis aussehen? Gibt es hierzu bereits Beispiele?

Lassen Sie mich zwei Beispiele anführen. Die trägerübergreifend standardisierte Individualprävention bei den arbeitsbedingten Hauterkrankungen im Sinne der Berufskrankheit Nummer 5101 erfolgt als gestuftes Verfahren. Zunächst wird versucht, die Probleme mit möglichst einfachen Maßnahmen zu lösen. Dazu gehört meist eine ambulante Heilbehandlung. Ergänzend werden häufig persönliche Schutzmaßnahmen getroffen. So nahm 2016/2017 fast ein Drittel der Betroffenen an Seminaren zum Hautschutz teil. Ganz wichtig ist hierbei der Zeitpunkt. Denn je früher man arbeitsbedingten Hauterkrankungen entgegenwirkt, desto leichter bekommt man sie in den Griff. Deshalb hat die gesetzliche Unfallversicherung mit der Ärzteschaft in Deutschland vereinbart, dass Hauterkrankungen bereits dann gemeldet

werden, wenn eine arbeitsbedingte Verursachung infrage kommt.

Das zweite Beispiel ist unser BGW-Rückenkolleg. Dort lernen die Teilnehmerinnen und Teilnehmer drei Wochen lang in Trainings- und Schulungseinheiten, wie sie mit den berufsbedingten Belastungen ihres Muskel-Skelettsystems besser umgehen. Ein zentraler Baustein ist das berufsspezifische Üben ergonomischen Arbeitens. Ergänzend finden verschiedene weitere gesundheitsfördernde Maßnahmen statt, darunter sportmedizinische Therapie, psychologische Betreuung und Beratungsangebote, etwa zur Ernährung oder zum Einsatz von Hilfsmitteln. Um das Umsetzen des Erlernten im beruflichen Alltag zu unterstützen, finden im Rahmen der Nachsorge eine individuelle Arbeitsplatzbegleitung und später noch ein einwöchiger Auffrischkurs statt. Schwerpunktmäßig bieten wir das BGW-Rückenkolleg für Pflegekräfte an, es gibt aber auch Kurse für Beschäftigte in anderen Tätigkeitsfeldern, etwa in der Kinderbetreuung.

Wie ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis bei der Individualprävention – auch im Vergleich zu anderen Präventionsmaßnahmen – zu beurteilen?

Die Individualprävention steht, wie bereits erläutert, nicht im Wettbewerb mit den anderen Ansätzen der Prävention. Vielmehr ergänzt sie diese. Ganz im Sinne des im Sozialgesetzbuch VII verankerten Grundsatzes, dass die gesetzliche Unfallversicherung ihre Präventions- wie ihre Rehabilitationsaufgaben mit allen geeigneten Mitteln zu erbringen hat.

Individualprävention trägt mit dazu

bei, dass Menschen arbeitsbedingte Gesundheitsprobleme in den Griff bekommen und in ihrem Beruf tätig bleiben können. Das ist schon aus ethischer Sicht zu begrüßen, aber auch wirtschaftlich betrachtet positiv: Die gesetzlichen Unfallversicherungsträger – und damit letztendlich deren Mitgliedsunternehmen – sparen Rehabilitationskosten. Nicht vergessen darf man dabei, dass die Individualprävention dem Verlust von Fachkräften in den Unternehmen entgegenwirkt.

Welche Bedeutung hat die Stärkung der Individualprävention im Rahmen der Kampagne *kommmitmensch*?

Die Kampagne *kommmitmensch* zielt auf die Weiterentwicklung der Präventionskultur in den Unternehmen. Dazu leistet auch die Individualprävention einen Beitrag. Und zwar über die jeweils betreffenden Personen hinaus. Die Individualprävention sensibilisiert für erforderliche Präventionsmaßnahmen. Dies strahlt auch auf die Generalprävention in den Unternehmen aus.

Die positive Wirkung von Individualprävention muss sich nicht auf den einzelnen Beschäftigten beschränken. Manchmal gibt Individualprävention auch Hinweise, wie sich die Prävention für das gesamte Team verbessern lässt. Oder die Unternehmensleitung und Führungskräfte werden allgemein für die Bedeutung gezielter Präventionsarbeit sensibilisiert. Auch kann gesundheitsgerechtes Verhalten, das einzelne Beschäftigte im Rahmen von Individualprävention erlernt haben und anschließend an ihrem Arbeitsplatz umsetzen, Vorbildwirkung für Kolleginnen und Kollegen haben. All das kommt der Präventionskultur im Unternehmen zugute.

Pneumologie – interdisziplinär und interaktiv

DGP tagt gemeinsam mit der pädiatrischen Pneumologie

Frank Hoffmeyer, Christian Eisenhawer

Der 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) fand gemeinsam mit der 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) in München vom 13. bis 16. März 2019 statt. Kongressmotto war: „Pneumologie – interdisziplinär und interaktiv“.

Wissenschaftlich hat sich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, dass die „Wurzeln“ für pneumologische Krankheitsbilder des Erwachsenen bereits in der frühen Entwicklung der Lunge, sprich in der Kindheit liegen. Neben der genetischen Prädisposition sind es insbesondere Umwelteinflüsse, die sich auf die Lungenentwicklung auswirken und die unterschiedlichen Krankheitsverläufe und Schwere im Erwachsenenalter beeinflussen können. Die Pneumologie hat auch zu anderen Fachgebieten der Inneren Medizin mannigfaltige Berührungspunkte; neben den „klassischen Bereichen“ wie Kardiologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektiologie sind hier auch die Arbeits- und Umweltmedizin anzuführen.

Themenfelder der Arbeits- und Umweltmedizin werden zusammen mit Epidemiologie und Sozialmedizin durch die Sektion 3 der DGP vertreten. Im Rahmen des Sektionstreffens auf dem Kongress wurde Dr. Butsch-von der Heydt aus Dortmund zum Sektionssprecher und Dr. Christian Eisenhawer aus dem IPA als stellvertretender Sektionssprecher neu gewählt.

Neben Themen zur Fort- und Weiterbildung sowie zur Berufspolitik widmete sich der Kongress traditionell neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

In dem Postgraduiertenkurs „Pulmonale Radiologie – strukturierte Befundung“ wurden unter Mitwirkung der Arbeitsgemeinschaft Diagnostische Radiologie arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen in der Deutschen Röntgengesellschaft die Systematik der radiologischen Muster zur Beurteilung der Pneumokoniosen an Thorax- und Low Dose-Volumen-HRCT des Thorax-Aufnahmen nach internationalen Klassifikationskriterien dargestellt.

Themen des Postgraduiertenkurses „Einstieg in die Begutachtung von Berufskrankheiten“ waren die Grundlagen für die Erstellung eines Gutachtens, die wichtigsten berufsbedingten Lungen- und Atemwegserkrankungen sowie deren Begutachtung unter Einbeziehung der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen.

In einem weiteren Postgraduiertenkurs „Allergiediagnostik und -therapie“ wurden unter Mitwirkung von Prof. Monika Raulf aus dem IPA Kenntnisse zur spezifischen allergologischen Anamnese, Hauttestungen, *In-vitro*-Diagnostik sowie Therapie einschließlich allergenspezifischer Immuntherapie (AIT) vermittelt. Das Frühseminar unter dem Motto „Alles nur Fibrose?“ unter Mitwirkung der Deutschen Röntgengesellschaft widmete sich dem Erkennen von Grundmustern fibrosierender Lungenerkrankungen und ihrer Differentialdiagnosen sowie der Korrelation von Zeichen im Röntgenübersichtsbild zur Computertomographie.



DGP

Im Mittelpunkt des schon traditionellen „Berufskrankheitenforums“ stand „Aktuelles zu berufsbedingten Atemwegs- und Lungenerkrankungen und zum Berufskrankheitenrecht“. Behandelt wurden unter anderem die AWMF-Leitlinie arbeitsplatzbezogener Inhalationstests und Besonderheiten im Feststellungsverfahren bei Atemwegsberufskrankheiten. Ein weiteres Symposium fand zu „Berufsbedingten Malignomen“ statt. Zusammen mit der Deutschen Röntgengesellschaft wurde unter anderem die „State of the art-Diagnostik“ von Pleuramesotheliomen einschließlich der Relevanz von MRT und PET-CT vorgestellt. Im Symposium „Update Diagnostik arbeitsbedingter Atemwegs- und Lungenerkrankungen“ stellte Prof. Mergert Forschungsergebnisse aus dem IPA unter dem Titel „Nichtinvasive Verfahren bei der Diagnostik arbeitsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen“ vor.

Der 61. Kongress der DGP wird in Leipzig vom 25. bis 28. März 2020 stattfinden. Tagungsleiter wird Professor Gernot Rohde vom Universitätsklinikum Frankfurt/Main sein.

Die Autoren:
Dr. Christian Eisenhawer, Dr. Frank Hoffmeyer
 IPA

Irritative Kontaktekzeme als Vorläufer von Allergien

Ansatzpunkte für die Prävention



Manigé Fartasch, Thomas Brüning

Erkrankungen der Haut und insbesondere der Hände gehören zu den am häufigsten gemeldeten Berufskrankheiten. Hinter dieser nüchternen Feststellung stehen Schicksale von Versicherten, bei der die Diagnose „Hauterkrankung“ häufig zu einer Aufgabe des ausgeübten Berufs führen kann. Bei mehr als zwei Drittel der Erkrankungen handelt es sich um sogenannte irritative Kontaktekzeme, die auch als Vorläufer der prognostisch ungünstigen allergischen Kontaktekzeme zu sehen sind. Das Wissen um die unterschiedlichen hautreizenden Eigenschaften von Arbeitsstoffen ist daher von besonderer präventiver Bedeutung. Der Bereich Berufsdermatologie am IPA leistet auf diesem Gebiet mit seinen Forschungsansätzen und -projekten wichtige Arbeit.

Vorbestehende Reizungen (Irritationen) der Haut können die Entstehung von berufsbedingten allergischen Kontaktekzemen begünstigen und/oder verstärken. Die allergiefördernde Wirkung eines potenziell hautreizenden Arbeitsstoffes beruht nach jetzigen Erkenntnissen nicht nur auf einer erhöhten Eindringrate durch die vorgeschädigte Hautbarriere, auch Penetrationsrate genannt, sondern ebenso auf den immunologischen Effekten der substanzspezifisch induzierten Entzündungen. Diese aktivieren und alarmieren das Immunsystem (Martin et al 2011, Fartasch 2012, Esser und Martin 2017, Rustemeyer und Fartasch 2019, Gilmour et al 2019). Daraus ergeben sich verschiedene Ansätze für die Prävention.

Zusammenhang Allergie und irritatives Kontaktekzem

Die Exposition der Haut gegenüber unterschiedlichen schädigenden Einflüssen kann sowohl zu irritativen als auch zu allergischen Kontaktekzemen führen. Voraussetzung dafür: Die Substanzen müssen über die Haut eindringen können. Entscheidend für die durch die Irritation ausgelösten Entzündungsreaktionen, ist das angeborene Immunsystem.

Je nach auslösender Substanz und Expositionsbedingungen kann ein akutes oder chronisches irritatives Kontaktekzem entstehen. Begünstigend wirken dabei Feuchtarbeit oft kombiniert mit physikalischen (z.B. Luftfeuchtigkeit) und mechanischen Reizungen, die dann die Hautbarriere

Kurz gefasst

(Hornschicht) oder die darunterliegenden Epidermiszellen (Oberhautzellen) schädigen.

Stark reizende Substanzen führen direkt zu akuten Reaktionen wie Rötungen, Schwellungen und Juckreiz sowie zu späteren Bläschen. Im Gegensatz dazu rufen schwächere Irritantien erst nach mehrfachem Kontakt über einen längeren Zeitraum Kontaktekzeme hervor. Hier ist das Beschwerdebild gekennzeichnet durch leichtere Rötungen, Hautverdickungen sowie Schuppungen, Rissen und Rhagaden der Haut an den Händen. Sind die Epidermiszellen gereizt oder verletzt, werden stress-assoziierte reaktive Sauerstoffspezies, ATP und bestimmte sogenannte Gefahr-assoziierte molekulare Muster freigesetzt. All dies steigert ein (pro)inflammatorisches Milieu und damit die Sensibilisierungsmöglichkeiten durch Arbeitsstoffe. Zudem konnte beobachtet werden, dass durch eine Barriestörung die Langerhans-Zellen in der Epidermis, die für die Antigen-Präsentation wichtig sind, zunehmen und sich verändern (Ainscough et al 2013; Esser & Martin 2017). Dies sind Belege dafür, dass durch die mechanische und/oder chemische Irritation sowohl das Auftreten (Induktion) der allergischen Typ-IV-Kontaktallergie und der Typ-I-Sofortallergie provoziert und zum anderen auch deren entzündliche Reaktion verstärkt werden können.

Vermeiden von Kontaktekzemen

Gerade im beruflichen Bereich kommt es häufiger zu einer kombinierten Belastungssituation der Haut. Die Entstehung des prognostisch ungünstigen allergischen Kontaktekzems ist meist an eine vorbestehende oder gleichzeitig auftretende Barriestörung der Haut gekoppelt (sog. 2 Phasenekzem).

Nur wenige sensibilisierende Arbeitsstoffe wie Acrylate, Epoxide und das früher bei der sauren Dauerwelle eingesetzte Glycerylmonothioglycolat können aufgrund ihrer sensibilisierenden oder chemischen Eigenschaften auch ohne Veränderung der Hautbarriere eindringen.

Häufiger Hautkontakt mit Arbeitsstoffen, wie Händedesinfektionsmittel, Kühlschmierstoffe, Reinigungsmittel, Konservierungsmittel, Emulgatoren, Duftstoffe und Feuchtarbeit führen vermehrt zu tätigkeitsabhängigen irritativen Kontaktekzemen (Uter et al 2018, Fartasch et al 2017). Dadurch können leichter allergische Kontaktekzeme entstehen oder anlagebedingte Hauterkrankungen wie das atopische Handekzem sich verschlimmern.

Auch eine korrekte Anwendung von Hautschutz und -pflege scheint dies in bestimmten Arbeitsfeldern und Tätigkeiten nicht gänzlich verhindern zu können (Bauer et al 2018). Eine

- Die Exposition der Haut gegenüber unterschiedlichen schädigenden Einflüssen kann sowohl zu irritativen als auch zu allergischen Kontaktekzemen führen.
- Mit den am IPA entwickelten Bioengineering-Verfahren in Kombination mit der Simulation spezifischer Expositionsszenarien können Veränderungen der Haut nicht-invasiv nachgewiesen werden.
- Die so erzielten Erkenntnisse sind für die Beratung und Empfehlung bereits erkrankter oder hautempfindlicher Beschäftigten in der betriebsärztlichen Beratungspraxis von großer Bedeutung.

Ursache ist in der unzureichenden Testung der eingesetzten Arbeitsstoffe im Hinblick auf die Hautverträglichkeit zu sehen. Dieser Aspekt wird von den Herstellern weitestgehend ausgeblendet, so dass meist keine Informationen für den Anwender dazu vorliegen.

Anhand von Bioengineering-Verfahren in Kombination mit experimentellen standardisierten Simulationen spezifischer Expositionsszenarien, wie wiederholten Belastungen, lassen sich jedoch die bereits aus feingeweblichen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen bekannten Veränderungen der Haut nicht-invasiv nachweisen (Fartasch et al 1998, Fartasch et al 1995, Soltanipoor et al 2018, Schnetz et al 2000). Mit diesen Verfahren können auch zeitliche Verläufe der Einwirkungen nachvollzogen und Veränderungen der Haut frühzeitig detektiert werden.

Im Folgenden werden einige Beispiele aufgeführt. Diese Untersuchungen sollten auf weitere wichtige Arbeitsstoffe ausgeweitet werden. Dies kann dazu beitragen, dass in der täglichen Beratungspraxis berufsdermatologisch fundierte Empfehlungen zu den jeweiligen Produktgruppen ausgesprochen werden können.

Beispiel Händedesinfektionsmittel:

Zahlreiche Untersuchungen haben zwischenzeitlich gezeigt, dass die Desinfektion der Hände mit einem alkoholischen Präparat zwar hautverträglicher als das Waschen mit Wasser und Seife ist (Chamorey et al. 2011, Slotosch et al 2007). Allerdings treten bei der Anwendung von ethanolischen, viruzid wirkenden Händedesinfektionsmitteln mit unterschiedlichen rückfettenden Zusätzen (sog. Viruzide) vermehrt irritative Kontaktekzeme auf. Erste Untersuchungen der Viruzide, die sich grob in zwei Systeme mit hochkonzentrierten Alkoholen oder niedrig konzentrierten Alkoholen mit Phosphorsäure gliedern lassen, zeigten, dass, unabhängig von den rück-

fettenden Zusätzen, Unterschiede in den reizenden Eigenschaften vorliegen (Fartasch et al 2017). Diese Erkenntnisse können zu einer besseren Individualprävention – insbesondere bei der Betreuung von Hautempfindlichen – führen. Ähnliche Untersuchungen sollten auch für bakterizid-wirkende Desinfektionsmittel durchgeführt werden.

Beispiel Kühlschmierstoffe:

Bei den heutigen wassermischbaren Kühlschmierstoffen handelt es sich in der Regel um Mehrstoffgemische, die je nach Verwendungszweck unterschiedlich zusammengesetzt sind. Sie bestehen überwiegend aus Grundölen (Basisöle). Dies sind entweder Mineralöle, natürliche Öle (z.B. Rapsöle) und/oder chemisch synthetisierte Öle. Zusatzstoffe schützen vor Verschleiß-, Korrosion und Alterung. Grenzflächenaktive Substanzen sogenannte Tenside dienen als Schaumverhinderer sowie Antinebelzusatz (Kapitel X-MAK). Nicht selten entstehen in metallverarbeitenden Betrieben Handekzeme durch den Einsatz von wassermischbaren Kühlschmierstoffen (KSS). Insbesondere das plötzliche Auftreten von mehreren Handekzemen, zeitgleich mit der Einführung eines neuen KSS, weist auf dessen erhöhte hautreizende Wirkung hin. Auch eine Optimierung des Hautschutz beziehungsweise der Hautpflege verbessert in der Regel nicht die Situation. Hier muss dann das KSS ausgetauscht werden. Ein seit vielen Jahren bekanntes Phänomen, betrifft die unterschiedliche Reizwirkung von KSS, die trotz der Nachjustierung einzelner Komponenten im Rahmen der Kontrolle, Wartung und Pflege auftreten können. Die dabei entstehenden irritativen Kontaktekzeme führen zu Sensibilisierungen meist gegen oben angeführte Zusatzstoffe.

Erste Untersuchungen mittels Bioengineering-Verfahren dokumentierten bereits in den 90er Jahren gravierende Unterschiede in der irritativen Potenz der KSS trotz vergleichbarer pH-Werte zwischen pH 9 bis 9,3 (Hüner et al 1994, Fartasch et al 1993). Hier sollten weitere Untersuchungen erfolgen, um Stoffkonstellationen die zu Reizungen führen, besser identifizieren zu können.

Beispiel Hand- und Hautreiniger:

Bei der Auswahl von Handreinigern müssen bestimmte Konstellationen berücksichtigt werden, die sich nicht nur auf den Aspekt der „mildesten“ Handreiniger beschränken sollten. Eine angemessene Hautreinigung sollte effektiv Anhaftungen auf der Haut entfernen und gleichzeitig möglichst hautschonend sein. Bei stärkerer Verschmutzung wird in Präventionsempfehlungen die Anwendung möglichst milder Handreiniger (HRM) statt reibekörperhaltiger empfohlen (TRGS 401, GefStoffV).

Im von der DGUV finanzierten Multicenterprojekt FP 276 zur Evaluierung von Hautreinigungsprodukten konnte die unterschiedliche hautreizende Wirkung der Detergenzien standardisiert belegt werden. Allerdings ist in der Praxis bei starken Verschmutzungen eine effektive Hautreinigung mit derartigen „milden“ HRM nur durch einen häufigeren und länger andauernden Reinigungsprozess, der oft mit stärkeren manuellen Druck oder Einsatz von Bürsten kombiniert wird, möglich. Der Einsatz von „milden“ HRM könnte daher in bestimmten Situationen kontraproduktiv sein, da in der praktischen Anwendung durch die längere Reindauer oder der zusätzliche Einsatz von Reibung, um das Reinigungsziel zu erreichen, eventuell stärkere Schädigungen der Hautbarriere auftreten könnten. Damit würde die Entstehung des irritativen Kontaktekzems ebenfalls gefördert. Im IPA-Projekt „Vergleichende Untersuchungen zum Ausmaß und zur Relation der schädigenden Wirkung der reibekörperhaltigen Hand- beziehungsweise Hautreinigungsmittel im Vergleich zu milden HRM“ soll diese ungeklärte Fragestellung untersucht werden.

Zukunftsperspektive

Mehrere Faktoren sind bekannt, die eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung eines Kontaktsensibilisators beeinflussen können. Ein Beispiel ist der Umgang mit hautreizenden Arbeitsstoffen, die in der beruflichen Situation eine besondere Rolle spielen und bei denen ein Schutz der Hände durch Handschuhe nicht immer möglich ist. Hier müssen weitere gezielte Untersuchungen beim Menschen erfolgen. Durch die Kombination von epidemiologischen, dermato-physiologischen und immuntoxikologischen Methoden können die eine allergische Reaktion begünstigenden Irritanzen eingeordnet und identifiziert werden.

Anschließend sollten dann Arbeitsprozesse bezüglich hautschonender Abläufe sowohl mittels experimenteller Untersuchungen als auch im praktischen Einsatz überprüft und – wenn notwendig – optimiert werden. Die so erzielten Erkenntnisse sind vor allem für eine Beratung und fundierte Empfehlungen bereits leicht erkrankter oder hautempfindlicher Beschäftigter (z.B. Atopiker) in der täglichen betriebsärztlichen Beratungspraxis von großer Bedeutung.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Manigé Fartasch
IPA

Literatur

- Ainscough JS, Frank Gerberick G, Dearman RJ, Kimber I. Danger, intracellular signaling, and the orchestration of dendritic cell function in skin sensitization. *J Immunotoxicol* 2013; 10:223–234
- Bauer A, Rönsch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar M-LA, Lukács J, John SM, Williams HC. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane database Syst Rev* 2018; 4:CD004414.
- Chamorey E, Marcy P-Y, Dandine M, Veyres P, Negrin N, Vandebos F, Duval M-J, Lambert S, Mazzoni L, Chapuis V, Bodokh I, Sacleux P. A prospective multicenter study evaluating skin tolerance to standard hand hygiene techniques. *Am J Infection Control* 2011; 39: 6-13
- Esser PR, Martin SF. Pathomechanisms of Contact Sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 83
- Fartasch M, Hüner A, Tepe A. Hautphysiologische Untersuchungsmethoden in der Berufsdermatologie. *Allergologie* 1993; 16: 25-43
- Fartasch M. Human barrier formation and reaction to irritation. *Curr Probl Dermatol* 1995; 23: 95-103
- Fartasch M, Schnetz E, Diepgen TL. Characterization of detergent-induced barrier alterations—effect of barrier cream on irritation. *J Invest Dermatol. Symposium proceedings* 1998; 3: 121-127
- Fartasch M. Entstehung und Verstärkung der allergischen Kontaktreaktionen durch Irritanzen. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2012; 60: 73-77
- Fartasch M, Brüning T. Gefährdung durch flüssigkeitsdichte Handschuhe? Welche Erkenntnisse liegen vor? – Eine Übersicht. *IPA-Journal* 2017; 03: 24-30
- Fartasch M, Ofenloch R, Schwebke I, Hübner NO, Pohrt U, Broding HC, Diepgen TL, Brüning T. Händedesinfektionsmittel gegen Viren und Hautirritation: Was ist bekannt? 14. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD), 7. - 9. September 2017, Erlangen. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2017; 65: 108
- Gilmour N, Kimber I, Williams J, Maxwell G. Skin sensitization: Uncertainties, challenges, and opportunities for improved risk assessment. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 195–200
- Hüner A, Fartasch M, Hornstein OP, Diepgen TL. The irritant effect of different metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 220–225
- MAK- und BAT-Werte-Liste 2018: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte;. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- Martin SF, Esser PR, Weber FC, Jakob T, Freudenberg MA, Schmidt M, Goebeler M. Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2011; 66: 1152–1163
- Rustemeyer T, Fartasch M. Immunology and Barrier Function of the Skin. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI (Hrsg) *Kanerva's Occupational Dermatology*. 2019; in press.
- Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J, Kuss O, Merk H, Schwanitz HJ, Wigger-Alberti W, Fartasch M. Multicentre study for the development of an *in vivo* model to evaluate the influence of topical formulations on irritation. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 336–343
- Slotosch CM, Kampf G, Löffler H. Effects of disinfectants and detergents on skin irritation. *Contact dermatitis* 2007; 57:235-241
- Soltanipoor M, Stilla T, Riethmüller C, Thyssen JP, Sluiter JK, Rustemeyer T, Fischer TW, Kezic S, Angelova-Fischer I. Specific barrier response profiles after experimentally induced skin irritation *in vivo*. *Contact Dermatitis* 2018; Epub ahead of Print
- TRGS 401 Gefährdung durch Hautkontakt - Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen. Juni 2008
- Uter W, Bauer A, Bensefa-Colas L, Brans R, Crépy M-N, Giménez-Arnau A, Larese Filon F, Ljubojevic Hadžavdic S, Pesonen M, Schuttelaar ML, Wilkinson M, Lidén C. Extended documentation for hand dermatitis patients: Pilot study on irritant exposures. *Contact dermatitis* 2018; 79: 168–174



Die drei großen „P“: Personenschutz, Patientenschutz, Produktschutz

Der Einsatz von Robotern beim Herstellen von Medikamenten unterstützt die Sicherheit von Beschäftigten und Patienten

Vicki Marschall

Seit zwei Jahren arbeitet Roberto im Team der Apotheke des Uniklinikums Münster mit. Im Reinraumbereich der „Zentralen Zytostatika Zubereitung“ erledigt er seine Aufgaben zuverlässig, immer mit pharmazeutisch-technischen Assistenten (PTA) an seiner Seite. Zu Beginn war er der dritte seiner Art in Deutschland, inzwischen sind einige weitere Kollegen seiner Art im Einsatz. Roberto ist ein Roboter, der im Uniklinikum benötigte Krebsmedikamente – die patientenindividuell dosiert werden – genau mischt. Er entlastet das „menschliche“ Team von bestimmten Aufgaben. Ein Gewinn für die Sicherheit von Beschäftigten und Patienten.

Die Automatisierung hat in der Apotheke des Uniklinikums Münster (UKM) längst Einzug gehalten. Täglich werden unzählige Kartons und Kisten angeliefert, gefüllt mit Medikamenten und entsprechendem Zubehör. Wo früher noch alles händisch einsortiert wurde, landen heute die meisten Medikamentenschachteln unsortiert auf einem Fließband und verschwinden dann in einem anderen Raum. Ab da übernimmt der Computer. Er scannt jede einzelne Schachtel und sortiert sie selbstständig in ein entsprechendes Fach: Entweder füllt er das Medikament auf oder er sucht ein leeres Regalfach. Den Ort bestimmt er selbst. Bestellt eine Station aus dem Klinikum Medikamente, holt das System sie automatisiert wieder heraus. „Es ist faszinierend, was die Technik heutzutage leisten kann“, sagt Dr. Christoph Klaas, Leiter der Apotheke des UKM.

Nicht jede Erkrankung kann mit den gängigen Mitteln aus dem Medikamentenmarkt behandelt werden. So brauchen Kinder eine geringere Dosierung als Erwachsene, die aber nicht immer von Pharmaunternehmen angeboten wird. Dann stellen die Mitarbeiter der UKM-Apotheke die Mischungen

– wenn möglich – selbst her. Sehr komplex wird es bei der Behandlung von Krebs: In der Chemotherapie kommen Zytostatika zum Einsatz, die die Zellteilung blockieren und die Krebszellen am Wachstum hindern sollen. Unterschiedliche Krebsarten und Krankheitsverläufe verlangen unterschiedliche Kombinationen und Dosierungen der Zytostatika. Da diese Medikamente zytotoxisches Potenzial aufweisen, ist ein besonderer Schutz für die Beschäftigten notwendig, um diese nicht zu gefährden

Herstellung von Zytostatika hoch toxisch

Um diesen Bereich kümmert sich innerhalb der UKM-Apotheke eine eigene Abteilung: die Zentrale Zytostatika Zubereitung – kurz ZZZ. Dr. Nardos Hölscher leitet sie seit elf Jahren: „Ich bin sowohl für die Qualität der Zytostatika als auch die Sicherheit meiner Mitarbeiter verantwortlich“, erklärt die ausgebildete Apothekerin, „das nehme ich sehr ernst und es gab noch nie einen Zwischenfall.“ Das kleine zweigeschossige Haus erscheint inmitten der vielen großen Gebäude auf dem Gelände des Klinikums wie aus dem Rahmen gefallen. Für die besonderen Anforderungen der ZZZ ist es eigens konzipiert worden. So befindet sich im Obergeschoss ein komplexes Lüftungssystem, um die Bedingungen bei der Herstellung im Erdgeschoss gewährleisten zu können. Für die Luft- und Druckverhältnisse in den verschiedenen Bereichen der ZZZ gelten strenge Vorschriften, die neben den Qualitätsstandards der Medikamente vor allem für den Gesundheitsschutz der Mitarbeiter sorgen.

Rund 50.000 Zytostatika-Mischungen werden hier pro Jahr zusammengestellt. Das entspricht etwa 150 bis 200 Stück am Tag. „Freitags ist meist besonders viel zu tun, denn wir produzieren dann die letzten Bestellungen für das Wochenende“, erklärt Nardos Hölscher. Die ZZZ beschäftigt zehn PTAs, die die Zytostatika herstellen. Die Bestellungen werden aber nicht einfach produziert, sondern auch auf Plausibilität überprüft. Zum Team gehören vier Apotheker, die die fertigen Mischungen kontrollieren. Ganz am Anfang stehen allerdings Fragen wie: Passen die bestellten Zytostatika zum Patienten, bezogen auf Alter, Größe, Gewicht und Therapieschema?

Wirkstoffkombinationen auf Patienten zugeschnitten

Bei der Krebsbehandlung wählen die behandelnden Ärzte aus rund 1.500 Therapieprotokollen, das für ihren Patienten passende aus. Zu diesem Behandlungsplan stellt die ZZZ die dazugehörigen Zytostatika her. Basis dafür sind rund 180 Wirkstoffe, die aktuell am Markt verfügbar sind. Sie sind zum Teil nicht nur sehr teuer, sondern werden aus Sicht der Arbeitssicherheit als Gefahrstoff eingestuft, stellen also eine Gefährdung der Mitarbeiter dar. „Wir sind im doppelten Sinn verantwortlich: Zum einen, dass die Behandlung der Krebspatienten stimmt und zum anderen für die Gesundheit unserer Mitarbeiter.“

Seit inzwischen zwei Jahren entlastet der neue Kollege Roberto das Team. Die Apotheke des UKM war die dritte Einrichtung ihrer Art bundesweit, die sich einen solchen Roboter



Sobald Roberto bestückt ist, arbeitet er autark. Allerdings ist er nie ohne Aufsicht. Eine PTA kontrolliert alle Vorgänge von außen und kann sofort eingreifen, wenn beispielsweise etwas fehlt.



Sobald der Roboter eine fertige Zytostatikamischung in das Ausgabefach legt, übernimmt seine menschliche Kollegin den weiteren Bearbeitungsprozess der Bestellung.

als Unterstützung ins Haus holte. Bestückt mit den nötigen Utensilien und Wirkstoffen, mischt er Zytostatika automatisch zusammen. Gänzlich allein kann er allerdings nicht arbeiten. Eine PTA steht ihm die ganze Zeit zur Seite, füllt die Ladestation und überwacht von außen den gesamten Vorgang. Roberto verfügt über einen Greifarm und arbeitet vom ersten Greifen beim Sortieren der Wirkstoff-Flaschen, über das Füllen der Spritzen bis zum Befüllen des Infusionsbeutels mit den einsatzfähigen Zytostatika allein. Immer wieder saust der Arm durch das Gehäuse, steckt Flaschen, Spritzen und Beutel in spezielle Vorrichtungen, räumt sie später wieder auf oder wirft sie weg. Geht ein Wirkstoff aus, meldet sich der Roboter sofort. Über jeden einzelnen Vorgang führt er Protokoll. Selbst kleinste – nicht zu vermeidende – Abweichungen an Menge oder Gewicht der verwendeten Substanzen werden automatisch vermerkt. Setzt er den fertigen Infusionsbeutel in die Ausgabestelle, liest die PTA den Strichcode ein und schließt damit den Herstellungsvorgang ab. Roberto ist dann bereit für den nächsten Durchgang.

Roberto füllt die größeren Volumina ab

„Roberto vernichtet keinen Arbeitsplatz, sondern ist eine große Erleichterung für das Team“, erklärt Dr. Christoph Klaas. Der Roboter wird vor allem dafür eingesetzt, die großvolumigen Infusionsbeutel abzufüllen. Um diese Mengen an Flüssigkeiten zu mischen, werden meist große Spritzen benötigt. „Das erfordert stetige Muskelkraft, vor allem wenn man bedenkt, dass die PTA an der Werkbank ihre Hände

nicht aus den keimfreien Bereich nehmen dürfen, bevor das Medikament komplett abgefüllt ist.“ Roberto kümmert sich daher um die größeren Abfüllmengen, die PTA an den beiden Werkbänken um die Zytostatika, mit geringeren Flüssigkeitsmengen. „Gerade die kleinen Mengen erfordern höchste Konzentration und unsere PTA sind da noch genauer als der Roboter. Von der Bestellung bis zur Auslieferung schauen auf jede einzelne Zytostatikamischung fünf Personen aus dem Team.“

Die Sicherheitsvorschriften im ZZZ sind extrem hoch. Zum einen ist der Zutritt ins Haus streng geregelt. Schutzkleidung ist im gesamten Haus vorgeschrieben, auch wenn im ersten Reinraumbereich, der Vorbereitung, noch nichts hergestellt wird. Hier arbeiten die Apotheker und die PTA, die im Austausch mit den Kollegen im Herstellungsraum stehen. Um dort hineinzugelangen, wo die Zytostatika hergestellt werden, muss eine weitere Schleuse durchlaufen werden, inklusive erneutem Umkleiden sowie Mundschutz und einem weiteren Paar Schutzhandschuhe. „Es ist extrem wichtig, dass alles nach Vorschrift läuft“, sagt Nardos Hölscher, „es werden regelmäßig mikrobiologische Proben genommen, um die Einhaltung der Grenzwerte für die Reinraumklassifizierung nachzuweisen.“ Die Petrischalen, die die PTA dafür unter der Werkbank auslegen, werden täglich an anderen Stellen positioniert. „Damit haben wir die größtmögliche Sicherheit, dass unter der Werkbank wirklich sterile Verhältnisse herrschen.“

Personen-, Patienten- und Produktschutz

Der Sicherheitsaspekt umfasst gleich mehrere Ziele: Zum einen stellt er die Qualität der Zytostatika sicher. Nur einwandfreie, auf Qualität und Plausibilität geprüfte Medikamente werden den Patienten verabreicht. Zum anderen gilt es die Mitarbeiter vor den Gefahrstoffen zu schützen. „Die drei großen P sind gleichermaßen wichtig: Personenschutz, Patientenschutz, Produktschutz“, erklärt Dr. Christoph Klaas.

Für jeden Arbeitsplatz gibt es eine Gefährdungsbeurteilung sowie spezielle Arbeitsanweisungen. „Die haben wir basierend auf den gesetzlichen Anforderungen wie TRGS und Gefahrstoffverordnung festgelegt und durch externe Arbeitssicherheitsexperten prüfen lassen.“ Alle zwei Jahre werden sie erneut überprüft und bei Bedarf angepasst. Durch die Weiterentwicklung der Medikamente, müssen auch die Vorgaben und Sicherheitsbestimmungen stetig überprüft und angepasst werden. „Am Klinikum laufen rund 100 Studien, die wir als Apotheke mitbetreuen, darin werden natürlich auch neue Krebsmedikamente getestet“, so Dr. Klaas, „die Substanzen der Krebsbehandlung sind in den vergangenen fünf Jahren deutlich weiterentwickelt worden.“

Fachkräftemangel macht sich bemerkbar

Neue Substanzen in der Krebstherapie bedeuten auch neue Gefahren für die Mitarbeiter der ZZZ. Die Apotheker und PTA müssen flexibel sein, sich immer neuen Vorgaben anpassen und hochkonzentriert arbeiten. Aktuell sind in der gesamten

UKM-Apotheke 20 Apothekerinnen und Apotheker sowie 25 PTA angestellt. Allerdings ist im Team der ZZZ der Fachkräftemangel bereits zu spüren: „Es ist nicht leicht, qualifizierte PTA zu finden, die täglich mit Gefahrstoffen umgehen wollen.“ Auch deshalb ist Roberto ein geschätztes Teammitglied. Der Einsatz von künstlicher Intelligenz zeigt, wie sinnvoll und nutzbringend dies für die Beschäftigten und Patienten sein kann. Die Zytostatikaherstellung ist unverzichtbar für die Gesundheit der Patienten, die Gesundheit der Beschäftigten ist ein ebenso hohes Gut. Der Leiter der UKM-Apotheke plant, langfristig einen zweiten Roboter in der Zytostatika-Herstellung einzusetzen. Damit könnten sowohl die mengenmäßige Produktion sichergestellt als auch Personalausfälle aufgefangen werden. Wie jeder menschliche Mitarbeiter brauchte auch Roberto Zeit zum Einarbeiten. Nicht alles funktionierte sofort reibungslos: Hin und wieder tropfte etwas daneben oder Roberto schaffte es nicht, die Spritze korrekt aufzuziehen. Nach einem halben Jahr hatte sich alles eingespielt. Alle Vorgaben hält Roberto ein und eine Gesundheitsgefährdung gibt es für ihn nicht. Je stärker Roberto oder weitere seiner Roboterkollegen in den Prozess der Zytostatikaherstellung eingebunden werden, umso mehr sinkt die potenzielle Gefährdung der dort arbeitenden menschlichen Kollegen.

Die Autorin:
Vicki Marschall
3satz Verlag



Zytostatikaherstellung in Handarbeit und bei höchster Konzentration – während Roberto die größeren Volumina abfüllt, kümmern sich die PTA an den beiden Werkbänken um die Bestellungen mit geringerer Füllmenge. Die Hände müssen hinter der Glasscheibe bleiben, bis der komplette Abfüllvorgang pro Bestellung abgeschlossen ist. Daher ist es für die Mitarbeiter vor allem eine körperliche Erleichterung, dass der Roboter die großen Füllmengen übernimmt.



59. Jahrestagung der DGAUM in Erfurt

Arbeitsmedizinisches Kolloquium der DGUV im Zeichen der nachgehenden Vorsorge

Monika Zaghaw, Heiko Käfferlein, Thomas Brüning

Knapp 1000 Teilnehmende besuchten die diesjährige Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). Die Tagung fand vom 20. bis zum 22. März im Messezentrum Erfurt statt. Das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV stand ganz im Zeichen der nachgehenden Vorsorge, einem Angebot der Deutschen Unfallversicherung.

Mit Erfurt als Tagungsort würdigte die DGAUM in diesem Jahr das Land Thüringen, das Modellregion für das gemeinsame Projekt mit der Barmer Krankenkasse „Gesund arbeiten in Thüringen“ ist. Die Vorstellung des Modellvorhabens gehörte ebenso wie die Prävention und Gesundheitsförderung sowie die Digitalisierung in der Arbeitsmedizin zu den diesjährigen Schwerpunkten. Auf der Eröffnungsfeier forderte Professorin **Simone Schmitz-Spahnke** das Auditorium auf, vermehrt Forschungsanträge aus der Arbeitsmedizin bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) einzureichen. „Nur so könne man der Arbeitsmedizin das nötige Gehör in der Forschungslandschaft verschaffen“, so Schmitz-Spahnke weiter. Dr. **Katja Hartig** von der DFG unterstützte in ihren Grußworten diese Aufforderung ausdrücklich. Auf der Tagung selbst wurden über 100 Vorträge und 90 Poster präsentiert. Dabei reichten die Themen von der psychischen Belastung in verschiedenen Berufen, über den Arbeitsplatz Schule und Gefahrstoffe bis hin zu Haut und Infektionen. Sie verdeutlichten einmal mehr die große Bandbreite in der arbeitsmedizinischen Forschung.

Die Beiträge des IPA reichten thematisch von Krebserkrankungen in der Glasindustrie über Lungenkrebs bei Schweißern bis hin zur Quantifizierung von Allergenen und Gefahrstoffen an unterschiedlichen Arbeitsplätzen. Dr. **Kirsten Sucker** aus dem IPA erhielt bei der abschließenden Prämie-

rung für wissenschaftliche Poster für ihren Beitrag „Naphthalin – Reizwirkung auf die Atemwege, bewertet durch chemosensorische Ratings und nicht-invasive Methoden“ den 1. Preis. **Nina Kaiser**, Masterstudentin aus dem IPA wurde für die beste Präsentation im Nachwuchssymposium zum Thema „Biomarker-Profile von Entzündungszellen nach Exposition gegen „multi-walled carbon nanotubes“ (MWCNT) in einem Zellkulturmodell“ ausgezeichnet.

Arbeitsmedizinisches Kolloquium

Thema des vom IPA organisierten Arbeitsmedizinischen Kolloquiums der DGUV unter Vorsitz von Professor **Thomas Brüning** war die nachgehende Vorsorge, ein Angebot der gesetzlichen Unfallversicherung.

Dr. **Edlyn Höller**, seit November 2018 neue stellvertretende Hauptgeschäftsführerin der DGUV, leitete ihre Begrüßungsrede mit den Worten von Albert Schweizer „Vergiss am Anfang nicht, den Dank!“ ein. Dieser galt ihrem Vorgänger Professor Walter Eichendorf, der unter anderem entscheidend zur Vernetzung der gesetzlichen Unfallversicherung mit unterschiedlichen medizinischen und naturwissenschaftlichen Fachgesellschaften auf nationaler und internationaler Ebene mit beigetragen habe. Gerade auf nationaler Ebene sei die DGAUM ein wichtiger Partner, der die Unfallversicherungsträger bei der Erfüllung ihrer Aufgabe, „den Menschen sicher

und gesund bei der Arbeit zu erhalten“, unterstütze. Im weiteren Verlauf ging sie auf den Wandel in der Arbeitswelt ein, der den einzelnen Beschäftigten zunehmend in den Fokus rückt und somit auch die UV-Träger vor neue Herausforderungen stellt. Im Hinblick auf die nachgehende Vorsorge merkte sie an, dass mit dem neuen gemeinsamen Portal „DGUV Vorsorge“ es den Unfallversicherungsträgern gelungen sei, die verschiedenen Vorsorgeangebote zu bündeln.

Rechtliche Grundlagen und Rahmenbedingungen

Marcus Hussing, stellvertretender Leiter der Abteilung Sicherheit und Gesundheit bei der DGUV, beschrieb in seinem Vortrag die rechtlichen Grundlagen und Rahmenbedingungen für die nachgehende Vorsorge. „Gerade im rechtlichen Bereich gibt es eine Vielzahl von internationalen, europäischen und nationalen Regelungen mit Rechten und Pflichten sowohl für Unternehmen als auch deren Beschäftigten“, so Marcus Hussing. Anzuführen sind hier das Recht der Beschäftigten auf gesunde und sichere Arbeitsbedingungen sowie auf körperliche Unversehrtheit; nicht zu vergessen ist dabei das Recht auf geeignete präventive Gesundheitsüberwachung vor Expositionen gegenüber Kanzerogenen und Mutagenen, die auch nach dem Ausscheiden aus dem Beruf erfolgen müssen. „Nach SGB VII ist der Auftrag für die Unfallversicherungsträger klar definiert, sie sollen mit allen geeigneten Mitteln für die Verhütung unter anderem von Berufskrankheiten und Gesundheitsgefahren sorgen“, so Hussing weiter. Sowohl im Arbeitsschutzgesetz als auch in der Gefahrstoffverordnung werden dazu die UV-Träger verpflichtet, für eine angemessene Vorsorge zu sorgen.

Im weiteren Verlauf seines Vortrags ging er auf die unterschiedlichen Rechtsgrundlagen für die nachgehende Vorsorge ein. Maßgeblich ist dabei die Arbeitsmedizinische Vorsorgeverordnung (ArbMedVV), die unter anderem festlegt, dass bei bestimmten Tätigkeiten, bei denen nach längerer Latenzzeit mit gesundheitlichen Störungen zu rechnen ist, eine nachgehende Vorsorge angeboten werden muss. Dazu gehören laut ArbMedVV unter anderen Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, sofern diese krebserzeugend oder keimzellmutagen sind. Nicht festgelegt sind in der ArbMedVV allerdings die Länge und der zeitliche Abstand, in der die nachgehende Vorsorge stattfinden soll. „Mit der Formulierung dass dies solange erfolgen soll, wie mit einer durch die frühere Exposition verursachtem Erkrankung nach heutigem Stand der Medizin zu rechnen ist, bleibt die ArbMedVV hier bewusst unkonkret“, merkte Marcus Hussing an. Geregelt sind jedoch die Pflichten des Unternehmers im Hinblick auf die Kostenübernahme. Für die Beschäftigten ist das Vorsorgeangebot

nicht verpflichtend und stellt auch keine Tätigkeitsvoraussetzung dar. Endet das Beschäftigungsverhältnis, kann der Arbeitgeber die Angebotsverpflichtung auf die gesetzliche Unfallversicherung übertragen. Voraussetzung hierfür ist die Zustimmung der Versicherten. Im Anschluss greifen dann die Organisationsdienste der verschiedenen Unfallversicherungsträger, die sich nun unter dem einheitlichen Dach der DGUV Vorsorge befinden. Marcus Hussing wies abschließend noch einmal darauf hin, dass die nachgehende Vorsorge eine Sonderstellung im Vergleich zu anderen Arbeitsschutzmaßnahmen einnehme, da sie in die Grundrechte der Beschäftigten eingreife. Die Offenlegung des Gesundheitszustands und der Gesundheitsrisiken eines Menschen ist eine höchstpersönliche Angelegenheit, die einen geschützten Raum benötigt. Datenschutzaspekte sind ebenso zu berücksichtigen wie eine sorgfältige Interessenabwägung zwischen dem Recht auf Schutz der Menschenwürde und der körperlichen Unversehrtheit der Betroffenen einerseits und den Zielen der arbeitsmedizinischen Vorsorge andererseits, resümierte Hussing abschließend.

Nachgehende Vorsorge, warum und wann sinnvoll?

Professor **Thomas Kraus**, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin an der RWTH Aachen beschäftigte sich in seinem Vortrag mit der Frage „Warum und wann nachgehende Vorsorge sinnvoll ist“. Die Übereinkunft der internationalen Arbeitsvereinigung zum Berufskrebs besagt, dass Beschäftigte während und nach ihrer Beschäftigung sich Untersuchungen unterziehen können, die erforderlich sind, um den Grad ihrer Exposition festzustellen und ihren Gesundheitszustand zu überwachen. Um diese Aufgabe zu erfüllen, kann ein Screening oder auch eine Vorsorgeuntersuchung sinnvoll sein. Unter Einbeziehung der WHO-Kriterien benannte Thomas Kraus hierfür: Die Bedeutung der Erkrankung, Aussicht auf erfolgreiche Behandlung, eine sichere Diagnosestellung im Frühstadium sowie taugliche Screeningverfahren. Der Nutzen für die Teilnehmenden an der nachgehenden Vorsorge bestehe darin, dass Erkrankungen bei asymptomatischen Personen mit hohem Risiko früher erkannt werden, daraus resultieren verbesserte Therapiemöglichkeiten und eine höhere Lebensqualität, so Kraus weiter. Zusätzlich können Informationen über die Exposition aber auch über personenbezogene Risikofaktoren gesammelt werden. Die daraus resultierenden Erkenntnisse haben Auswirkungen sowohl auf Verhältnis- als auch Verhaltensprävention. Ganz allgemein gelte aber auch für alle Screenings, dass man den Nutzen und die Risiken gerade im Hinblick auf psychologische Folgen einer möglichen Überdiagnose sowie einer Diagnose ohne Einfluss auf die Mortalität abwägen müsse.



Prof. Thomas Brüning und Prof. Hans Drexler, Präsident der DGAUM



Dr. Edlyn Höller, stellvertretende Hauptgeschäftsführerin der DGUV



Marcus Hussing, stellvertretender Leiter der Abteilung Sicherheit und Gesundheit der DGUV

Im Weiteren beantwortete er die Frage, woran die Effektivität von sekundärpräventiven Maßnahmen gemessen werden sollte. Hier nannte er den prädiktiven Wert eines Tests, also der Anteil der Personen, die als korrekt krank erkannt werden, die Detektionsrate, wie viele Personen mit dem Test überhaupt erkannt werden und die benötigte Anzahl von Tests, um eine neue Erkrankungen richtig zu diagnostizieren.

Wie die einzelnen Kriterien zu bewerten seien, zeigte Thomas Kraus am Beispiel Asbest auf. Im Falle von Asbest könne für bestimmte Risikogruppen ein Früherkennungsprogramm angeboten werden. Versicherte können in diese Risikogruppe eingeschlossen werden, wenn sie zum Zeitpunkt der Untersuchung älter als 55 Jahre sind, ihre Asbestexposition vor 1985 begonnen und mindestens zehn Jahre angedauert hat. Außerdem sollte der Rauchstatus bei mindestens 30 Packungsjahre liegen. Bei der nachgehenden Vorsorge müsse eine qualifizierte Arbeitsanamnese mit möglichst guter Expositionserfassung und eine Beratung erfolgen, um Sorgen und Ängste richtig einordnen zu können. Auch sollten Frühsymptome und Maßnahmen im Falle einer Diagnose bereits bei den Untersuchungen besprochen werden. Gerade im Hinblick auf die Kritik an Früherkennungsprogrammen verwies er auf die Forderung aus der hippokratischen Tradition des ärztlichen Handelns: *Primum nil nocere!* – Erstens nicht schaden!

Organisation der nachgehenden Vorsorge

Den Tenor des Vortrags von Prof. Kraus griff Dr. **Harald Wellhäußer**, stellvertretender Präventionsleiter der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie auf. Zu Beginn seines Vortrags stellte er die aktuellen Zahlen zum Krebsgeschehen in Deutschland vor. So verstirbt mittlerweile jeder 4. Deutsche an einer Krebserkrankung. Es gibt Schätzungen wonach bis zu acht Prozent dieser Erkrankungen beruflich bedingt sein sollen. Zwischen 1978 und 2010 wurden in Deutschland rund 40.000 Krebserkrankungen als Berufskrankheiten anerkannt. Mehr als 400 Gefahrstoffe am Arbeitsplatz sind als eindeutig krebserregend eingestuft. Mischexpositionen sind hierbei nicht zu vernachlässigen.

Bei der nachgehenden Vorsorge übernimmt die Unfallversicherung Unternehmerpflicht. Auch sprach Harald Wellhäußer von Messkriterien, die an eine Früherkennung gelegt werden müssen. Sie müssen auf jeden Fall einen erkennbaren Vorteil für die Versicherten bringen. Der Nutzen muss den Schaden überwiegen. „Was die Früherkennung und hier das Screening angeht, ist die Bevölkerung kritischer geworden“, gab Harald Wellhäußer zu bedenken. An Stelle des paternalistischen Drängens zur Teilnahme müssen alle Optionen

aufgezeigt werden, mit der der Betroffene in die Lage versetzt wird eine Entscheidung zu treffen.

Damit dies alles passieren kann, sei es notwendig eine effiziente und effektive Organisation zu haben. Diese muss unter anderem zunächst vorsehen, dass alle möglichen Betroffenen mit ihren Daten erfasst werden, damit man dann auch gezielt die entsprechenden Untersuchungen anbringen kann. Im weiteren Verlauf seines Vortrags zeigte Harald Wellhäußer auf, wie wichtig die Übernahme der Unternehmerhaftpflicht durch die Unfallversicherungsträger ist. Ein kleines Unternehmen, bei denen ein Beschäftigter gegenüber verschiedenen Stoffen exponiert war, muss dann zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Meldungen an verschiedene Organisationsdienste machen. Dies ist aber den Unternehmen nicht zuzumuten. Hier haben jetzt die UV-Träger ein gemeinsames Portal in Form der DGUV Vorsorge geschaffen, bei der sich verschiedene Organisationsdienste zusammengeschlossen haben. Letztendlich soll die versicherte Person nur einmal eine Meldung abgeben und dann im Hintergrund die für sie infrage kommenden Vorsorge aktiviert werden. Das gemeinsame Vorsorgeportal sei ein wichtiger Schritt auch im Bereich der Krebsfrüherkennung, und einmal mehr allen beteiligten Unfallversicherungsträger ein Ansporn, Bekanntes immer wieder zu überprüfen und auch weiter zu entwickeln. Damit können, immer zum Wohle der Versicherten, auch neue Erkenntnisse und innovative Ansätze in der Früherkennung von Krebserkrankungen berücksichtigt werden.

Lungenkrebsfrüherkennung – das LD-HRCT-Angebot

Professor **Volker Harth**, Direktor des Zentralinstituts für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf stellte in seinem Vortrag das LD-HRCT-Angebot der DGUV in der nachgehenden Vorsorge zur Früherkennung asbestverursachter Lungentumoren vor. Nach wie vor ist die 5-Jahres-Überlebensrate ab der Diagnose „Lungenkrebs“ mit 18,3 Prozent relativ niedrig. Eine positive Entwicklung der 5-Jahres-Überlebensrate ist in den letzten Jahren kaum zu beobachten.

Risikofaktor Nummer eins für Lungenkrebs ist und bleibt das Rauchen. Weitere bekannte Risikofaktoren sind berufliche Expositionen wie gegenüber Asbest, silikogenen Stäuben oder polyzyklischen Kohlenwasserstoffen. Entsprechend wurde anhand der Ergebnisse der sogenannten NLST-Studie des National Lung Screening Trusts aus den USA von den Unfallversicherungsträgern ein erweitertes Vorsorgeangebot zur Früherkennung für Lungenkrebs entwickelt. Das Angebot richtet sich an versicherte Personen die mindestens 55 Jahre



Dr. Harald Wellhäußer, stellvertretender Präventionsleiter der BGRCI



Interessiertes Auditorium. v.l.n.r. Marcus Hussing, DGUV, Stefanie Palfner, DGUV, Dr. Edlyn Höller, DGUV, Dr. Stefan Hussy, BGHW, Dr. Harald Wellhäußer, BGRCI, Prof. Thomas Kraus, RWTH Aachen



Die Referenten des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums: v.l.n.r. Prof. Thomas Brüning, Prof. Thomas Kraus, Dr. Heiko Käfferlein, Prof. Volker Harth, Dr. Harald Wellhäußer



Prof. Dr. Thomas Brüning, Direktor des IPA



Prof. Dr. Thomas Kraus, Direktor des Instituts für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin der RWTH Aachen

alt sind, einen Tabakabusus von mindestens 30 Packungsjahren haben sowie die vor 1985 mindestens 10 Jahre erhöht gegenüber Asbestfeinstäuben exponiert waren oder eine anerkannte Berufskrankheit nach Nr. 4103 haben. Nachdem geprüft wurde, ob die Angebotskriterien erfüllt sind, erfolgt die Einladung zu einem Beratungsgespräch. Wird das Angebot angenommen, erfolgt der Auftrag an einen Arzt oder eine Ärztin. Bei der ärztlichen Beratung soll die entsprechende Person in die Lage versetzt werden, eine sogenannte „informierte“ Entscheidung anhand der vom Arzt gegebenen Informationen zu treffen. Bei der dann erfolgenden LD-HRCT-Untersuchung erfolgt eine Qualitätssicherung. Diese beschränkt sich nicht nur auf den radiologischen Teil sondern auf das ganze Projekt. Bei letzterem stehen dann unter anderem Analyse der Teilnahmebereitschaft, Nutzenbewertung und Angebotsoptimierung sowie Kontrolle von Diagnostik- und Therapieverlauf im Fokus. Im Weiteren ging Volker Harth auf das Case-Management ein, das hinter jeder durchgeführten Untersuchung mit einem positiven Befund steht. Das LD-HRCT-Angebot wird derzeit sukzessive bundesweit ausgedehnt.

Biomarker und nachgehende Vorsorge

„Die Bedeutung der Biomarkerforschung für die nachgehende Vorsorge“ war Thema des Vortrags von Professor **Thomas Brüning**, Direktor des IPA. Im Hinblick auf die gerade durch die Presse gegangene Meldung der Heidelberger Forschungsgruppe zu dem vermeintlich ersten marktfähigen Bluttest für Brustkrebs, mahnte er eindrücklich, nicht zu früh an die Öffentlichkeit mit falschen Versprechungen hinsichtlich der Früherkennungsmöglichkeiten von Biomarkern zu gehen. Dadurch würden in der Bevölkerung falsche Hoffnungen geschürt, wobei noch unklar bleibt, inwiefern diese tatsächlich erfüllt werden könnten.

Um effiziente Biomarker zur Früherkennung von Erkrankungen zu entwickeln, müssen mindestens drei Phasen durchlaufen werden. In der Identifizierungsphase gilt es zunächst aus einer Vielzahl von potenziellen Biomarkern die entscheidenden herauszufiltern. Der Fokus der sich anschließenden Verifizierungsphase liegt in der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen und weiteren Einflussfaktoren, um die Spezifität der Biomarker

zu verbessern. Am Ende dieser Phase steht in der Regel ein feldtauglicher Assay, mit dem anschließend die eigentliche Validierungsphase beginnt. Dabei werden prospektive Kohortenstudien durchgeführt, um abschließend die Wertigkeit der Marker im Hinblick auf ihre Spezifität und Sensitivität zu untersuchen. „Hierfür stehen uns in einzigartiger Weise mit der nachgehenden Vorsorge und den darin gebündelten Vorsorgeportalen beruflich exponierte Risikokollektive zur Verfügung“, so Brüning weiter. Der Vorteil solcher Risikokollektive besteht darin, dass aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erkrankungen die Biomarker in diesen Kollektiven deutlich schneller validiert werden können. Zusätzlich spart die Nutzung der bereits etablierten Strukturen der DGUV Vorsorge Zeit und Geld. Der große Vorteil des Einsatzes von Biomarkern liegt damit in der Möglichkeit, den Versicherten nicht belastende und gering invasive Untersuchungen anzubieten. Damit können letztendlich die Untersuchungen engmaschiger durchgeführt werden, was in der Regel auch mit einer Diagnose der Erkrankung in einem früheren Stadium und damit besseren Therapieoptionen einhergeht.

„Bislang wird das Potenzial Biomarker-basierter Ansätze nur unzureichend genutzt und leider nur wenig Wert auf die Verifizierung und Validierung der Marker gelegt“, betonte Brüning. Deshalb werden im IPA Studien zu allen drei Phasen der Biomarkerentwicklung durchgeführt. Der Schwerpunkt liegt dabei auf beruflich assoziierten Krebserkrankungen wie Mesotheliomen sowie Lungen- und Harnblasenkrebs.

Als herausragendes Beispiel für die Markerentwicklung am IPA nannte Thomas Brüning die MoMar-Studie, eine prospektive Validierungsstudie bei Versicherten mit anerkannter BK 4103, bei der es mit einem Markerpanel bestehend aus Mesothelin und Calretinin im Blut gelungen ist, nahezu 50 Prozent der Mesotheliom-Fälle bei nur zwei Prozent Falsch-Positiven bis zu einem Jahr vor der sonst üblichen klinischen Diagnose nachzuweisen. Brüning hob hervor, dass Mesotheliome bislang eher Zufallsbefunde sind und oftmals in einem Spätstadium entdeckt werden. Bei dem klar umrissenen Kollektiv der Versicherten mit einer anerkannten BK 4103, die ein rund 15-fach erhöhtes Risiko im



Prof. Dr. Volker Harth, Direktor des Zentralinstituts für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin

Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben und für das wissenschaftliche Evidenz vorliegt, wird daher der Einsatz des Marker-Panels aus fachlicher Sicht durch die DGUV-Gremien befürwortet. Gleichzeitig sollen weitere Risikokollektive identifiziert werden.

Brüning gab aber auch zu bedenken, dass eine Mortalitätsreduktion aufgrund der Neuheit der Marker noch nicht gezeigt werden konnte. Da es sich bei Mesotheliomen um seltene Tumoren handelt, ist in absehbarer Zeit nicht mit einer entsprechend notwendigen randomisierten Studie zu rechnen, so dass das Angebot eines Einsatzes der Marker zunächst nur in definierten Hochrisikokollektiven und unter wissenschaftlicher Begleitung durchgeführt werden sollte.

Round-Table Diskussion

In der abschließenden von Dr. **Heiko Käfferlein** moderierten Round-Table Diskussion hatte das Publikum Gelegenheit mit den Referenten über die verschiedenen Aspekte der nachgehenden Vorsorge zu diskutieren.

Auf die Frage, wer in die Vorsorgeangebote der Unfallversicherungsträger aufgenommen werde, antwortete Harald Wellhäußer. Einzig und allein sei ausschlaggebend, ob ein Beschäftigter mit einem Gefahrstoff – und wenn ja mit welchem – während seiner Tätigkeit in Kontakt gekommen sei. Die Höhe der Exposition spiele dabei keine Rolle. Wichtig sei es in diesem Zusammenhang vor allem die Arbeitgeber zu motivieren, dass sie die entsprechenden Expositionen auch an die Unfallversicherungsträger melden, so Wellhäußer weiter.

Hinsichtlich der Einschlusskriterien für die Aufnahme in das erweiterte Vorsorgeangebot asbestbedingter Lungentumoren mittels LD-HRCT wurde die Frage aufgeworfen, ob diese unter anderem auf Basis der NLST-Studie festgeschrieben seien. Hier führte Volker Harth aus, dass die Angebotskriterien nicht in Stein gemeißelt seien. Vielmehr werden von der Umsetzungsgruppe die Kriterien fortlaufend auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse überprüft. Auch die Frage, ob andere Fachdisziplinen eine nachgehende Vor-



Round-Table Diskussion

sorge durchführen könnten, wurde nochmals im Publikum aufgeworfen. Hier stellte Marcus Hussing bereits in seinem Vortrag dar, dass die arbeitsmedizinische Vorsorge-Verordnung klare Vorgaben macht und die nachgehende Vorsorge grundsätzlich nur durch Fachärzte der Arbeitsmedizin oder Ärzten mit Weiterbildung in Betriebsmedizin durchgeführt werden darf. Dies schließt aber selbstverständlich nicht aus, dass bei Bedarf, zum Beispiel bei fehlenden Fachkenntnissen in Spezialgebieten, andere Fachdisziplinen hinzugezogen werden können. Viele Teilnehmende bewegte auch die ethische Frage, was denn eine ausgeklügelte Vorsorge nutzt, wenn man nicht die notwendigen kurativen Optionen habe. Hier antwortete Thomas Brüning, dass sich selbstverständlich parallel zur Entwicklung moderner Methoden der Früherkennung auch die entsprechenden Therapieoptionen, unter anderem für Lungenkrebs und Mesotheliome weiter entwickeln und verbessern werden. Für viele Krebsarten gelte dabei das Grundprinzip, dass eine Therapie, die bereits in frühen Tumorstadien einsetzt, die Prognose verbessert und zu einer verlängerten Überlebenszeit führt. Die große Chance im Kampf gegen den Krebs bestehe demzufolge darin, mit effektiver Früherkennung und darauf abgestimmten neu entwickelten Therapieformen die Heilungschancen zu erhöhen.

Mit dem diesjährigen Arbeitsmedizinischen Kolloquium der DGUV zum Thema „nachgehende Vorsorge“ setzte sich die langjährige Tradition fort, gemeinsam mit den Unfallversicherungsträgern und der DGAUM unterschiedliche Facetten zu einem ausgewählten arbeitsmedizinischen Themenkomplex genauer zu beleuchten.

2020 findet das Arbeitsmedizinische Kolloquium der DGUV im Rahmen der 60. Wissenschaftlichen Jahrestagung vom 11. bis 13. März in München statt. Das Schwerpunktthema des Arbeitsmedizinischen Kolloquiums wird dann die Berufsdermatologie sein.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Heiko Käfferlein, Dr. Monika Zaghow
 IPA

Für Sie gelesen

Inhalationsstudie zur Exposition gegenüber zink- und kupferhaltigen Schweißrauch

The effects of repeated exposure to zinc- and copper-containing welding fumes on healthy volunteers. Krabbe J, Beilmann V, Gerhards B, Markert A, Thomas K, Kraus T, Brand P. *J Occup Environ Med.* 2019; 61: 8-15

Zink- und kupferhaltiger Schweißrauch können Entzündungen begünstigen. Die Autoren untersuchten in einer experimentellen Inhalationsstudie, inwieweit Entzündungsparameter bei wiederholter Exposition anhalten. Dazu wurden 15 freiwillige, gesunde männliche Probanden unter experimentellen Bedingungen gegenüber zink- und kupferhaltigem Schweißrauch an vier aufeinanderfolgenden Tagen für eine Dauer von jeweils sechs Stunden exponiert. Das Schweißen wurde mit einem Metall-Inertgas (MIG) -Lötprozess durchgeführt. Dabei wurde ein niedrig legierter Kupferdraht und feuerverzinkter Stahl verwendet. Die mittlere Konzentration des Schweißrauchs betrug $2,5 \text{ mg/m}^3$ mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 113 nm. Der Zink- und Kupferanteil des gesammelten Schweißrauchs wurde untersucht und enthielt 60 Prozent Zink und 19,6 Prozent Kupfer.

Körperliche Arbeit wurde durch ein Ergometer simuliert. Dabei wurden die Probanden für eine Stunde mit einer Leistung von 80 W belastet. Täglich wurden Blutproben unmittelbar vor und nach einer Exposition, sowie 24 Stunden nach Beginn der letzten Exposition genommen. Zusätzlich wurde nasales Sekret zu unterschiedlichen Zeitpunkten gesammelt.

Zur Überwachung des Gesundheitszustandes der Probanden wurde die Lungenfunktion vor und nach jeder Exposition bestimmt.

Die Probanden zeigten keine erhöhten Temperaturen oder andere Symptome, die auf die Entwicklung eines Metallrauchfiebers hindeuteten. Letzteres kann nach einer hohen inhalativen Metallrauchbelastung auftreten. Alle gemessenen Lungenfunktionswerte blieben während aller Zeitpunkte unverändert.

Die vorliegende Studie zeigte aber einen signifikanten Anstieg von systemischen Entzündungsmarkern im Blutserum. Dazu gehörten C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid-A (SAA) und Metalloprotein (MT). Die untersuchten Marker blieben bei allen folgenden Expositionen erhöht. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Personen, die chronisch gegenüber Schweißrauch, der Zink und Kupfer enthält, ausgesetzt sind. Eine Entzündung der oberen Atemwege konnte nicht nachgewiesen werden.

Die untersuchten Serummarker könnten für Personen mit Exposition und nachfolgender Entzündung verwendet werden, bei denen keine Symptome von Metallrauchfieber auftreten. Darüber hinaus können Personen mit chronischer Exposition gegenüber zink- und kupferhaltigen Schweißrauch durch zum Beispiel CRP-Spiegel im Rahmen der Sekundärprävention überwacht sowie der Erfolg von Sicherheitsmaßnahmen überprüft werden.

Dr. Christian Monsé
IPA



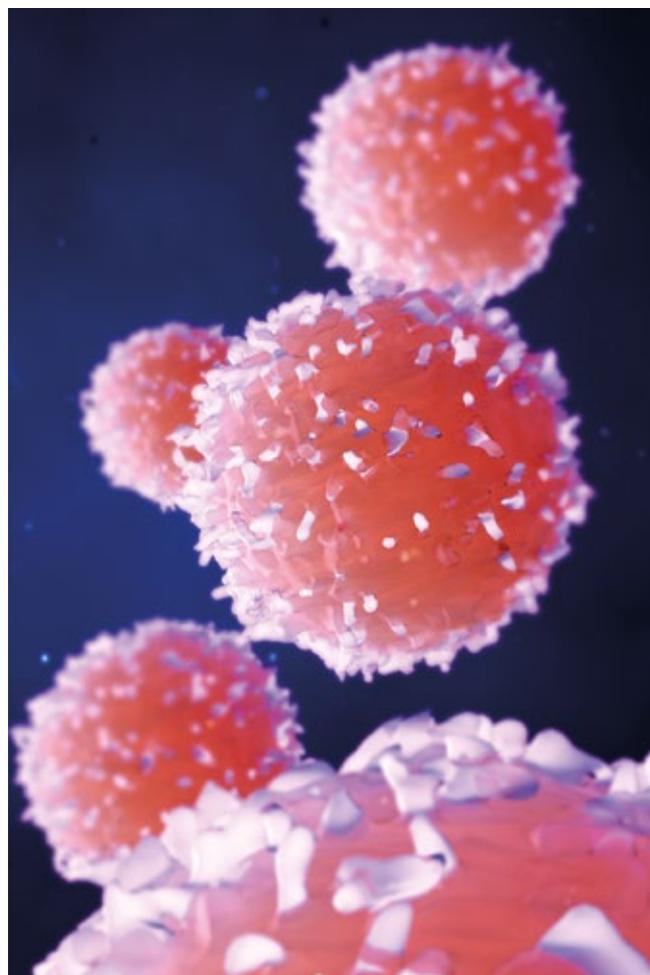
Fallbericht: Immuntherapie beim malignen Mesotheliom

RG Jones, F Karthik, A Dugar, K Kanagarajan, K Desai, M Bhandari. Nivolumab immunotherapy in malignant mesothelioma: A case report highlighting a new opportunity for exceptional outcomes. *Am J Case Reports* 2018; 19: 783 – 789

Das Mesotheliom ist ein Asbest-assoziiertes Tumor der sich in der Regel im Rippen- oder Bauchfell manifestiert. Es wird meist erst nach einer langen Latenzzeit und in späten Stadien diagnostiziert. Auch heute sind, trotz des Asbestverbots in Deutschland 1993, noch immer Beschäftigte betroffen. In der letzten Ausgabe des IPA-Journals berichteten wir über die verbesserte Früherkennung des Mesothelioms durch eine Kombination von Biomarkern aus der MoMar-Studie (► IPA-Journal 03/2018). In Abhängigkeit von der Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit für diesen aggressiven Krebs derzeit zwischen neun und 13 Monaten. Der hier vorgestellte Fallbericht beschreibt eine neue Immuntherapie beim Mesotheliom und deren mögliche Erfolgsaussichten.

Seit einigen Jahren gilt die Immuntherapie mittels der sogenannten Checkpoint-Inhibitoren CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) und PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand 1) als ein vielversprechender Ansatz in der Bekämpfung von Krebs. Ziel einer solchen Therapie ist die Reaktivierung der vom Krebs gebremsten T-Zellen des körpereigenen Immunsystems, damit diese die Krebszellen wieder bekämpfen können. Für die Entwicklung dieses Wirkungsprinzips haben James P. Allison und Tasuku Honjo im Jahr 2018 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erhalten. Aktuell ist die Immuntherapie allerdings nur für wenige Krebsarten zugelassen, beispielsweise zur Behandlung von Melanomen.

In dem Fallbericht wurde eine erfolgreiche Anwendung der Immuntherapie bei einem Menschen mit einem malignen Mesotheliom beschrieben. Jones et al. stellen einen 68-jährigen Mann vor, dessen Gesundheitsstatus sich nach der Entfernung eines Lungenflügels und der aktuellen Standardtherapie gegen Mesotheliome bestehend aus Cisplatin und Pemetrexed weiterhin verschlechterte. Die Ärzte entschieden sich daher für eine Behandlung mit dem PD-L1 Checkpoint-Inhibitor Nivolumab. Fünf Wochen nach Behandlungsbeginn führte die Therapie bereits zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Neun Monate nach der Behandlung konnte der Tumor weder mittels CT (Computertomographie) noch PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-



Scans nachgewiesen werden und auch 36 Monate nach der Diagnose zeigte sich bei dem Mann weiterhin eine Verbesserung des Allgemeinzustands.

Neben diesem vielversprechenden Fallbericht laufen zurzeit mehrere Versuche zur Immuntherapie beim malignen Mesotheliom, die mit Sicherheit wertvolle Erkenntnisse liefern werden. Generell gibt es aber auch bei der Immuntherapie noch offene Fragen. Beispielsweise ist bisher noch ungeklärt, warum bei manchen Patienten – wie in dem vorgestellten Fall – eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Immuntherapie eintritt, während die Behandlung bei anderen Patienten überhaupt keine Wirkung zeigt. Auch können bei der Immuntherapie zum Teil drastische Nebenwirkungen wie beispielsweise schwere Autoimmunreaktionen auftreten. Trotzdem zeigen die bisherigen Ergebnisse aber, dass die Immuntherapie ein wichtiges Werkzeug für die Bekämpfung von Krebs und damit gegebenenfalls auch für das maligne Mesotheliom sein kann.

Dr. Daniel Weber
IPA

Für Sie gelesen

Biomarker für Harnblasenkrebs aus Sicht erkrankter Personen

Tan WS, Teo CH, Chan D, Heinrich M, Feber A, Sarpong R, Allan J, Williams N, Brew-Graves C, Ng CJ, Kelly JD; and on behalf of DETECT II trial collaborators. Mixed-methods approach to exploring patients' perspectives on the acceptability of a urinary biomarker test in replacing cystoscopy for bladder cancer surveillance; BJU Int. 2019. DOI: 10.1111/bju.14690 [Epub ahead of print]

Welche Anforderungen sollte ein Biomarker zur Diagnose von Harnblasenkrebs aus Sicht erkrankter Personen erfüllen? Dieser durchaus wichtigen Frage gingen die Autoren um Tan et al. in einer multizentrischen Studie nach. Ausgewertet wurden die Antworten von 370 Patientinnen und Patienten in 52 britischen Kliniken, die an einem histologisch bestätigten nicht-muskelinvasiven Blasenkrebs erkrankt waren. Die erkrankten Personen wurden dabei im Rahmen der Rezidivnachsorge in mindestens sechsmonatigen Zyklen mittels Zystoskopie nachuntersucht und parallel interviewt. Befragt wurden sie zu ihren subjektiv empfundenen Beschwerden bei der Durchführung der Zystoskopie, zu ihrer Einschätzung zu generellen Vor- und Nachteilen von Biomarkern sowie ihren individuellen Wünschen und Anforderungen an potenzielle Marker.

Die Ergebnisse zeigten zunächst, dass bei ca. 50 bis 70 Prozent der Erkrankten Zystoskopie-assoziierte adverse Effekte auftraten, unter anderem Hämaturie (Blut im Urin) und Dysurie (erschwerter und zum Teil schmerzhafter Blasenentleerung). Bei einem geringeren, aber immer noch relativ hohen Prozentsatz an Probanden von ungefähr 25 Prozent mussten aufgrund eines in Folge der Zystoskopie aufgetretenen Verdachts auf Harnwegsinfektion Antibiotika verabreicht werden. Erkrankte, bei denen Komplikationen aufgrund der Zystoskopie auftraten, favorisierten dennoch nicht den Einsatz eines Biomarkers per se sondern nur, wenn dieser mit einer ausreichend hohen Sensitivität von mehr als 90 Prozent verbunden war und damit ähnlich der Sensitivität einer Zystoskopie. Rund 20 Prozent der Patientinnen und Patienten empfanden es als zusätzlich positiv, dass mit der Zystoskopie eine visuelle Darstellung und Dokumentation des Inneren der Harnblase möglich ist, über die man sich bereits unmittelbar während beziehungsweise kurz nach der Untersuchung direkt mit dem Arzt austauschen kann.

Die Studie weist bei näherer Betrachtung Schwächen auf. Der wohl wichtigste Aspekt betrifft die Wahl des untersuchten

Kollektivs: Erkrankte, die bereits in ihrer Vergangenheit an einem nicht muskulinvasiven Blasenkrebs erkrankt waren und zugleich einem engen Überwachungszyklus (≤ 6 Monatszystoskopen) unterliegen. Aus berechtigter Besorgnis aufgrund der hohen Rezidivrate wieder an Krebs zu erkranken, hat dieser Personenkreis selbstverständlich ein vitales Interesse, im Rahmen der Nachsorge „keinen Tumor zu verpassen, selbst wenn die eine oder andere Zystoskopie zu viel durchgeführt wird“ (=hohe Sensitivität). Insofern war das Ergebnis der Studie nicht weiter überraschend.

Weitere Schwächen betreffen die Darstellung der Ergebnisse. Hier bleibt unklar, inwiefern weitere relevante Aspekte zur Geeignetheit von Biomarkern berücksichtigt wurden, unter anderem zu den Anforderungen an deren Spezifität im Vergleich zur Zystoskopie. Insbesondere fehlt ein Abgleich zwischen dem insgesamt entnommenen „verdächtigen“ Probenmaterial mit der abschließenden pathologischen Befundung. Damit können auch keine Aussagen zur Spezifität der Zystoskopie getroffen. Auch bleibt unklar, ob – und wenn ja wie – der Aspekt der Spezifität überhaupt im Fragebogen berücksichtigt wurde. So wechseln die Autoren im Manuskript zum Teil die Begrifflichkeiten wie „Sensitivität“ und „Genauigkeit“ beziehungsweise wählen Umschreibungen wie „die Patienten legten Wert auf einen akkuraten Nachweis“. Letzteres würde wissenschaftlich-fachlich eher dem Wunsch der Patienten nach einem ausreichend spezifischen anstelle eines ausreichend sensitiven Tests entsprechen. Schließlich wurde der Fragebogen auch geprägt durch Freifelder beziehungsweise Freiangaben, die eine abschließende quantitative Auswertung der Ergebnisse deutlich erschwerten.

Zusammengefasst zeigt die Studie das Dilemma einer fehlenden Standardisierung von fragebogen-basierten Interviews zum Einsatz von Biomarkern in der Krebsdiagnostik hinsichtlich der Wünsche der Bevölkerung oder ausgewählter Probandengruppen. Im Vorfeld solcher Untersuchungen ist immer eine entsprechende Vorabinformation an die Teilnehmer hinsichtlich der wichtigsten Beurteilungskriterien von Biomarkern notwendig. Dazu zählen in probandengerechter Sprache vor allem die Definitionen von „Sensitivität“ und „Spezifität“ und darauf aufgebaute Fragen, zu denen alternative, aber fest vorgegebene Antwortmöglichkeiten existieren sollten. Freitextfelder sollten vermieden werden. Die Studie von Tan und Mitarbeitern stellt daher zwar ein „interessantes Einzelergebnis“ dar, welches sich aufgrund studienspezifischer Mängel jedoch keinesfalls verallgemeinern lässt.

Dr. Heiko Kählerlein
IPA

Arbeitsmedizinische Kolloquien im IPA

Mittwoch, 08. Mai 2019

Gesundheitsmanagement in der Arbeit 4.0

Dr. Philip Lechleiter, Heidelberg

Mittwoch, 05. Juni 2019

Digitale Medienresilienz und digitaler Arbeitsschutz

Sabria David, Bonn

Mittwoch, 25. September 2019

Muskulo-skelettale Erkrankungen am (Bildschirm-)Arbeitsplatz

Lukas Glinsky, Dortmund

Mittwoch, 25. Oktober 2019

Kommunikation in der betriebsärztlichen Praxis

Dr. Sabine Gregersen, Hamburg

Mittwoch, 27. November

Titel wird noch bekannt gegeben.

Ingolf Rascher, Bochum

Mittwoch 18. Dezember

Titel wird noch bekannt gegeben.

Oliver Reim, Markus Taddicken, Sabine Schoening, Bochum

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

Arbeitsmedizin

Kurse der Akademie für Ärztliche Fortbildung/Ärzttekammer Westfalen-Lippe

Die komplette Kursreihe „Arbeitsmedizin“ (A1-C2) kann innerhalb von zwölf Monaten in Bochum absolviert werden. Die Kurse sind Bestandteil zur Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ und der Zusatz-Weiterbildung „Betriebsmedizin“ gemäß Weiterbildungsordnung der ÄKWL vom 11.06. 2008. Die Kurse sind zudem gemäß Kursbuch „Arbeitsmedizin“ der Bundesärztekammer ausgerichtet und mit 68 Punkten pro Abschnitt (Kategorie K) zertifiziert. Die Kurse stehen unter der Gesamtleitung des Institutsdirektors Prof. Dr. Thomas Brüning. Ort: Bochum, IPA, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1.

Kursteil A	Kursteil B	Kursteil C
Abschnitt A1: Mo. 01.07. - Mi. 10.07.19	Abschnitt B1: Mo. 04.11. - Mi. 13.11.19	Abschnitt C1: Mo. 13.01. - Mi. 22.01.20
Abschnitt A2: Mo. 16.09. - Mi. 25.09.20	Abschnitt B2: Mo. 18.11. - Mi. 27.11.19	Abschnitt C2: Mo. 27.01. - Mi. 05.02.20
Zeiten: jeweils von 9.00 - 16.30 Uhr		
Teilnehmergebühren pro Kursteil:		
Mitglieder der Akademie: Euro 615,00	Nichtmitglieder: Euro 675,00	Arbeitslose Ärzte/innen: Euro 555,00

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@aeowl.de. Nutzen Sie den Online-Fortbildungskatalog, um sich für die Veranstaltungen anzumelden: www.aekwl.de

A+A 2019 Der Mensch zählt

Düsseldorf, 05. bis 08. November 2019

Das größte internationale Fachforum für Persönlichen Schutz, betriebliche Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit findet 2019 wieder in der Messe Düsseldorf statt. Parallel zur Fachmesse wird der 36. Internationale Kongress für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ausgerichtet. Themen sind hier u.a. Zukunft der Arbeit, Arbeitsgestaltung, neue Arbeitsmittel und Arbeitsverfahren. Weitere Informationen unter: www.aplusa.de

14. Deutscher Allergiekongress

Hannover, 26. bis 28. September 2019

„Miteinander. Unsere Zukunft. Gestalten. Gemeinsam für die Zukunft der Allergologie“ lautet das diesjährige Motto des Kongresses. Die Allergologie, bietet gerade aufgrund ihrer Interdisziplinarität viele Chancen, durch ein gemeinsames Vorgehen sowohl die Prävention von Allergien als auch die Versorgung von allergiekranken Menschen zu verbessern. Weitere Informationen: www.allergiekongress.de

Neue Publikationen aus dem IPA

1. Behrens T. Replik auf den Leserbrief von R. Rühl: Syner-gistische Effekte nach Mehrfachexpositionen. *Arbeits-mezizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 2019; 54: 189
2. Belov VN, Käfferlein HU. Total synthesis of 13 C2,15 N-imidacloprid with three stable isotopes in the pyridine ring. *J Label Compd Radiopharm* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.1002/jlcr.3703
3. Breuer D, Flemming B, Sye T, Auras S, Heise O, Thullner I, Heyden T von der, Möhlmann C, Welge P. Gefahrstoff-belastung auf dem Flughafenvorfeld – Teil 1: Grundla-gen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft*; 78: 399-404
4. Bury D, Brüning T, Koch HM. Determination of me-tabolites of the UV filter 2-ethylhexyl salicylate in human urine by online-SPE-LC-MS/MS. *J Chroma-togr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2019; 1110-1111: 59-66 doi: 10.1016/j.jchromb.2019.02.014
5. Bury D, Modick-Biermann H, Leibold E, Brüning T, Koch HM. Urinary metabolites of the UV filter octocrylene in humans as biomarkers of exposure. *Arch Toxicol* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1007/s00204-019-02408-7
6. Bury D, Greim P, Widemann T, Brüning T, Koch HM. Urinary Metabolites of the UV filter 2-Ethyl-hexyl Salicylate as Biomarkers of Exposu-re in Humans. *Toxicol Lett* 2019; 309: 35-41
7. Bury D, Saillenfait AM, Marquet F, Käfferlein HU, Brüning T, Koch HM. Toxicokinetics of N-ethyl-2-pyrrolidone and its metabolites in blood, uri-ne and amniotic fluid of rats after oral admi-nistration. *Arch Toxicol* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1007/s00204-019-02404-x
8. Cadenas C, Vosbeck S, ..., Käfferlein HU, Watzl C, Frank S, Rahnenführer J, Marchan R, Hengstler JG. LIPG-promoted lipid storage mediates adaptati-on to oxidative stress in breast cancer. *Int. J. Cancer* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1002/ijc.32138
9. Decuyper II, van Gasse AL, Faber MA, Elst J, Mertens C, Rihs H-P, ..., Ebo DG. Exploring the Diagnosis and Pro-file of Cannabis Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 983-989.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.09.017
10. Decuyper II, van Gasse A, ..., Bridts CH, Clerck Ld, Ebo DG. Occupational cannabis exposu-re and allergy risks. *Occup Environ Med* 2019; 76: 78–82 doi: 10.1136/oemed-2018-105302
11. Engels M, Weyers S, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Pesch B, Behrens T, Dragano N, Wahrendorf M. Gen-dered work-family trajectories and depression at ol-der age. *Aging Ment Health* 2019; Epub ahead of Print: 1–9 doi: 10.1080/13607863.2018.1501665
12. Gathen Y von der, Sander I, Flagge A, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Quantification of protein and latex aller-gen content of various natural rubber latex products. *Allergol Select* 2017; 1: 109–119 doi: 10.5414/ALX01461E
13. Goodman RE, Davies JM, Pomes A, Gadermaier G, Platts-Mills TAE, Arora N, ..., Raulf M, Spillner E, Tho-mas WR. The WHO/IUIS allergen nomenclature system. Purpose, status and evolution of the system governing the official naming of allergens. *Allergy* 2018; 73: 190
14. Hagemeyer O. Samstags gehört Vati mir. *DGUV Forum* 2018: 10-12
15. Hovanec J, Weiß T, Koch H, Pesch B, Behrens T, Kend-zia B, Arendt M, Dragano N, Moebus S, Schmidt B, Brüning T, Jöckel KH. Smoking and urinary cotini-ne by socioeconomic status in the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Epidemiol Community Health* 2019; jech-2018-211952 doi: 10.1136/jech-2018-211952
16. Kendzia B, Koppisch D, van Gelder R, Zschiesche W, Behrens T, Brüning T, Pesch B. Modelling of exposu-re to respirable and inhalable welding fumes at Ger-man workplaces. *J Occup Environ Hygiene* 2019; Epub ahead of Printdoi: 10.1080/15459624.2019.1566734
17. Kespohl S, Raulf M. Mold sensitization in asthmatic and non-asthmatic subjects diagnosed with extract-based versus component-based allergens. *Adv Exp Med Biol* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1007/5584_2019_342
18. Köhler CU, Bonberg N, Ahrens M, Behrens T, Hovan-ec J, Eisenacher M, ..., Marcus K, Jöckel KH, Erbel R, Cantor CR, Käfferlein HU, Brüning T. Non-invasive dia-gnosis of urothelial cancer in urine using DNA hyper-me-hylation signatures - Gender matters. *Int J Cancer* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1002/ijc.32356
19. Mavaddat N, Michailidou K, ..., Brauch H, ..., Brüning T, ..., Simard J, Easton DF. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 104: 21-34 doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.002
20. Monsé C, Monz C, Stahlmecke B, Jettkant B, Bünger J, Brüning T, Neumann V, Dahmann D. Development

Neue Publikationen aus dem IPA

- and validation of a novel particle source for nano-sized test aerosols. *Aerosol Air Qual Res* 2018; Epub ahead of Print doi: 10.4209/aaqr.2018.06.0219
21. Müller A, Hovanec J, Josephs B, Wiethage T, Brüning T, Behrens T. A Two-Level Biobank Data Protection Concept for Project-Driven Human Sample Collections. *Biopreserv Biobank* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1089/bio.2018.0112
 22. Pesch B, Casjens S, Woitalla D, ..., Schmidt-Wilcke T, Gold R, van Thriel C, Brüning T, Tönges L, Dydak U. Impairment of Motor Function Correlates with Neurometabolite and Brain Iron Alterations in Parkinson's Disease. *Cells* 2019; 8: pii: E96 doi: 10.3390/cells8020096
 23. Rabstein S, Burek K, Lehnert M, Beine A, Vetter C, Harth V, Putzke S, Kantermann T, Walther J, Wang-Sattler R, Pallapies D, Brüning T, Behrens T. Differences in twenty-four-hour profiles of blue-light exposure between day and night shifts in female medical staff. *Sci. Total Environ.* 2019; 653: 1025–1033 doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.293
 24. Rabstein S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T. Licht ins Dunkel. Studie zu Schichtarbeit. *DGUV Forum* 2018: 20-21
 25. Rabstein S, Pallapies D, Brüning T, Behrens T. Warum Schichtarbeit nicht gleich Schichtarbeit ist. Einschätzung potenzieller Gesundheitsrisiken. *DGUV Forum* 2018: 22-24
 26. Raulf M. Occupation and Allergies - Skin and Lungs. *Allergologie* 2018; 41: 491-492 doi: 10.5414/ALX02064
 27. Raulf M, Kespohl S. Molekulare Allergiediagnostik – wo stehen wir bei beruflichen Allergien? *Allergologie* 2018; 41: 498-510 doi: 10.5414/ALX02043
 28. Raulf M, Sander I, Brüning T, König S. Occupational asthma due to tampico fiber bystander exposure in a brush production company – case report and literature review. *Allergo J Int* 2018; 72: 248 doi: 10.1007/s40629-018-0085-8
 29. Sander I, Raulf M. Industriell hergestellte Enzyme als Verursacher von beruflichen Atemwegsallergien – eine Übersicht. *Allergologie* 2018; 41: 511-528 doi: 10.5414/ALX02051
 30. van den Berg M, Käfferlein HU, ..., Mattock H, Straif K. IARC Monographs Vol 123: Carcinogenicity of some nitrobenzenes and other industrial chemicals. *Lancet Oncol.* 2018; 19: e681-e682 doi: 10.1016/S1470-2045(18)30823-4
 31. van Thriel C, Brüning T. Stoffe mit belastenden und irritativen Wirkungen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 2019; 79: 41
 32. Weber DG, Brik A, Casjens S, Burek K, Lehnert M, Pesch B, Taeger D, Brüning T, Johnen G. Are circulating microRNAs suitable for the early detection of malignant mesothelioma? Results from a nested case-control study. *BMC Res Notes* 2019; 12: 491 doi: 10.1186/s13104-019-4113-7
 33. Westphal GA, Rosenkranz N, Birk A, Weber DG, Föhring I, Monsé C, Kaiser N, Hellack B, Mattenklott M, Brüning T, Johnen G, Bünger J. Multi-walled carbon nanotubes induce stronger migration of inflammatory cells in vitro than asbestos or granular particles but a similar pattern of inflammatory mediators. *Toxicol in Vitro* 2019; 58: 215-223
 34. Witzke KE, Großerüschkamp F, ..., Käfferlein HU, Brüning T, ..., Gerwert K. Integrated Fourier transform infrared imaging and proteomics for identification of a candidate histochemical biomarker in bladder cancer. *American journal of pathology* 2019; Epub ahead of Print doi: 10.1016/j.ajpath.2018.11.018
 35. Zahradnik E, Janssen-Weets B, Sander I, Kendzia B, Mitlehner W, May C, Raulf M. Lower allergen levels in hypoallergenic Curly Horses? A comparison among breeds by measurements of horse allergens in hair and air samples. *PLoS ONE* 2018; 13: e0207871 doi: 10.1371/journal.pone.0207871
 36. Zamfir M, Gerstner DG, Walser S, Bünger J, Eikmann T, Heinze S, Kolk A, Nowak D, Raulf M, Sagunski H, Sedlmaier N, Suchenwirth R, Wiesmüller GA, Wollin KM, Tesseraux I, Herr CEW. A systematic review of experimental animal studies on microbial bioaerosols: Dose-response data for the derivation of exposure limits. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222: 249–259 doi: 10.1016/j.ijheh.2018.11.004

Bei Bedarf können Kopien einzelner Sonderdrucke unter folgender Adresse angefordert werden:
 IPA
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 ipa@ipa-dguv.de

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

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

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

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