

DGUV-Fachgespräch zur Expositionsermittlung und -bewertung bei aromatischen Aminen



Simon Weidhaas, Dirk Pallapies, Heiko U. Käfferlein, Daniela Pucknat, Gerald Wanka, Bernd Rose, Jens Seibel, Yvonne Giesen, Maria Hesse, Carsten Fritz, Katrin Pitzke, Thomas Brüning



Im Frühjahr 2023 fand das DGUV-Fachgespräch zur „Expositionsermittlung und -bewertung bei aromatischen Aminen“ mit ca. 200 Teilnehmenden statt. Hintergrund waren offene Fragen sowohl im Bereich der arbeitstechnischen Ermittlungen und Sachbearbeitung der Unfallversicherungsträger (UVT) als auch der arbeitsmedizinischen Begutachtung in Berufskrankheiten-Verfahren der Berufskrankheit (BK) Nr. 1301 „Schleimhautveränderungen, Krebs oder andere Neubildungen der Harnwege durch aromatische Amine“.



Ausgangslage und BK-Fachgespräche

Im Rahmen der Diskussionen zur Weiterentwicklung des Berufskrankheitenrechts wurden in der DGUV verschiedene Bereiche und Aufgaben identifiziert, mit denen BK-Verfahren der UVT auch unabhängig von gesetzgeberischen Maßnahmen im Hinblick auf die Qualität der Erkenntnisse zu Berufskrankheiten und/oder die Verwaltungsverfahren verbessert werden können.

Auf Wunsch der UVT hatte das IPA in der Vergangenheit für gefahrstoffbezogene Berufskrankheiten, bei denen keine sogenannte Dosis-BK vorliegt, für die Begutachtung kumulative Expositionsdosen als Orientierungsmaß wissenschaftlich neu abgeleitet. Diese können als Hilfestellung bei der Frage dienen, ob mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen einer Krebserkrankung und der beruflichen Exposition besteht. Beispiele sind die Orientierungsmaße für aromatische Amine, Chrom, Nickel und Benzol im Hinblick auf bestimmte Erkrankungen. Vor zwei Jahren wurde in den BK-Ausschüssen der DGUV ein notwendiger Handlungsbedarf nicht nur im Hinblick auf BK-Orientierungsmaße und tätigkeitspezifische Kriterien, sondern insbesondere auch in Bezug auf Handlungsempfehlungen zur Expositionsermittlung und -bewertung bei BK-Verfahren festgestellt.

Daher wurde beschlossen, dass die DGUV sogenannte Fachgespräche zu einzelnen gefahrstoffbezogenen Berufskrankheiten initiiert, um auf Ebene der Expositionsfeststellung und -bewertung und im Hinblick auf die Qualität von BK-Feststellungsverfahren zu einer einheitlicheren Bewertung und dadurch letztlich verbesserten Qualität der Verwaltungsverfahren zu gelangen.

Die Institute (IPA und IFA) haben daraufhin in Abstimmung mit den Hauptabteilungen Versicherung und Leistung sowie Sicherheit und Gesundheit der DGUV wissenschaftliche Fact-Sheets zu bestimmten krebserzeugenden Gefahrstoffen erarbeitet, um mit den UVT eine Priorisierung der Fachgespräche vorzunehmen. In den BK-Ausschüssen wurde auf dieser Basis das Fachgespräch zu aromatischen Aminen mit höchster Priorität bewertet. Weitere Fachgespräche sind zu Benzol, Chrom VI, Quarz/Cristobalit, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Nickel und Ethylenoxid geplant.

Ableitung von Dosismaßen als Herausforderung bei der BK 1301

Krebserkrankungen der ableitenden Harnwege und deren Vorstufen sind bei ausreichend hoher beruflicher Exposition gegenüber den für den Menschen krebserzeugenden aromatischen Aminen 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, Benzidin, 4-Chlor-o-Toluidin und o-Toluidin als BK-Nr. 1301 anerkennungsfähig. Eine Exposition kann auch aus reduktiver Abspaltung der genannten Amine aus Azofarbstoffen resultieren. Ein Dosismaß, ab welcher Expositionshöhe ein Kausalzusammenhang zwischen gefährdender Exposition und Krebserkrankungen der ableitenden Harnwege anzunehmen ist, wird im Merkblatt zur BK-Nr. 1301 nicht genannt. Aus der gegenwärtig vorliegenden epidemiologischen Datenlage lässt sich ebenfalls keine sichere Dosis-Risiko-Beziehung ableiten. Dennoch liegen vielfältige Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe und Dauer einer Exposition und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Krebserkrankung der Harnwege vor. Vor diesem Hintergrund hatte das IPA bereits 2010 auf Wunsch der UVT, basierend auf

einer Analogiebetrachtung zum Tabakrauchen, ein Modell entwickelt, mit dem sich für die krebserzeugenden aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin ein Orientierungsmaß ableiten lässt, ab welcher Expositionshöhe ein Zusammenhang zwischen Erkrankung und Einwirkung zu vermuten ist. Da dieser Ansatz teils kontrovers diskutiert wird und sich eine retrospektive Quantifizierung der Exposition bei der präventionsdienstlichen Ermittlungsarbeit häufig schwierig darstellt, entwickelte sich eine heterogene Beurteilungspraxis.

Workshop zur Expositionsabschätzung aromatischer Amine und BK 1301-Matrix

Vor diesem Hintergrund fand im Rahmen eines von der DGUV geförderten Forschungsvorhabens (FB 286) mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) im März 2021 ein Workshop zum Thema „Expositionsabschätzung für das Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“ statt. Ziel war es, eine konsensbasierte Beurteilungsempfehlung zu entwickeln, die eine Gleichbehandlung von versicherten Personen in BK-Verfahren gewährleistet. Schwerpunkt war insbesondere der Umgang mit Expositionen gegenüber o-Toluidin, deren Bewertung im Rahmen von BK-Verfahren besonders kontrovers diskutiert wurde. Aus den Ergebnissen des Workshops und des Forschungsvorhabens resultierte die Publikation „Das beruflich bedingte Harnblasenkarzinom – BK 1301-Matrix als Algorithmus und Entscheidungshilfe für eine Zusammenhangsbegutachtung“. Die durch das IPA abgeleiteten Orientierungswerte fließen hier in modifizierter Form neben Erkenntnissen aus epidemiologischen Studien ein. Gleichzeitig sieht die neue Matrix aber anhand definierter Kriterien auch einen Algorithmus für Fälle vor, in denen sich keine Expositionsdosis abschätzen lässt. Bei der praktischen Anwendung der BK 1301-Matrix blieben, auch in Ermangelung einer Begutachtungsempfehlung und

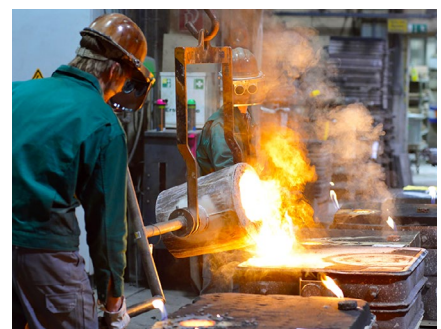
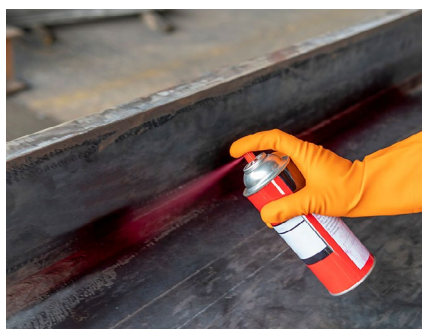
einer entsprechenden Handlungsempfehlung für die Einwirkungsermittlung durch die UVT, in der Folge eine Reihe von Fragen offen, die auch im Anschluss nur unzureichend gelöst werden konnten und im DGUV-Fachgespräch zu aromatischen Aminen thematisiert wurden.

Fachgespräch aromatische Amine

Begleitet durch das Moderatorenteam **Prof. Thomas Brüning, IPA**, und **Katrin Pitzke, IFA**, wurden im Fachgespräch am 20. April 2023 verschiedene Vorträge zu den weiterhin bestehenden Herausforderungen präsentiert. Diese hatten unter anderem die epidemiologische Erkenntnislage zu krebserzeugenden aromatischen Aminen sowie Herausforderungen an die Expositionsermittlungen der UVT, an die Begutachtungspraxis und an die Analyse von Luft- und Materialproben zum Thema. An verschiedenen branchenbezogenen Beispielen der Ermittlungspraxis wurde erörtert, wie eine weitere Optimierung der Expositionsermittlung und -bewertung in Feststellungsverfahren zur BK-Nr. 1301 zu erreichen ist. In der anschließenden Diskussion wurden weiter bestehende Problemfelder und mögliche Lösungsansätze identifiziert. Dazu gehören zum Beispiel eine Handlungsempfehlung für die Einwirkungsermittlung und eine Begutachtungsempfehlung sowie weitere nachstellende Versuche des IFA zu Expositionsszenarien mit dem Ziel einer verbesserten Erkenntnislage.

Neue BK-Matrix und Herausforderungen in der Praxis

Dr. Dirk Pallapies, IPA, stellte einleitend die BK 1301-Matrix vor, die zur Beurteilung des Ursachenzusammenhangs bei Harnblasenkarzinomen nach relevanter Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen als Konvention für die Begutachtung abgeleitet wurde. Die BK 1301-Matrix beinhaltet unter anderem



berufliche Indikatoren wie Expositionsdauer, Expositionshäufigkeit und Expositionsintensität, aber auch das Erkrankungsalter, die Latenzzeit sowie konkurrierende außerberufliche Risikofaktoren. Sie wertet diese Faktoren hinsichtlich der Beurteilung eines möglichen Ursachenzusammenhangs und bietet damit eine Hilfestellung durch relevante Pro- und Kontra-Argumente. Die BK 1301-Matrix ist sowohl für die Begutachtung von Fällen anwendbar, bei denen über die Präventionsdienste eine quantifizierbare berufliche Exposition ermittelt werden kann, als auch in Fällen, bei denen das nicht möglich ist.

Welchen Herausforderungen dabei die Präventionsdienste der UVT in der Ermittlungspraxis gegenüberstehen, erläuterte **Dr. Bernd Rose, BGHM**. Er beschrieb die Grenzen bei der Expositionsermittlung und Schwierigkeiten aus der Praxis, die nicht immer mit den Anforderungen und Kriterien der neuen BK-Matrix in Einklang gebracht werden können. Vorgeschlagen wird die Erarbeitung

und Sammlung von Praxisbeispielen zu Expositionsszenarien und Tätigkeitsprofilen sowie die Etablierung von Kriterien für Expositionsintensitäten, um über deren einheitliche Anwendung größtmögliche Akzeptanz bei Gutachterinnen und Rechtsanwendern zu erlangen. Die in der Unterarbeitsgruppe „Aromatische Amine“ der DGUV-Arbeitsgruppe „BK-Einwirkung“ begonnenen Arbeiten an einer dringend benötigten Handlungsempfehlung stellen hierfür einen wichtigen Baustein dar und sollen in Form prägnanter Hilfestellungen die zielgerichtete Ermittlung und Bewertung der Einwirkung ermöglichen. Weitere Ziele sind die Vereinheitlichung von Begriffen und eine engere Verzahnung der Bereiche Prävention, Rehabilitation und Begutachtung.

Wertigkeit der beruflichen Indikatoren

Indikatoren	Wertigkeit der Argumente hinsichtlich der Anerkennung als BK 1301			
	Kontra		Pro	
Exposition	Berufliche Exposition gesichert, tatsächliche Expositions-dosis nicht quantifizierbar			
Exposition (kumulativ) β-Naphthylamin oder 4-Aminobiphenyl	(0)			
Exposition (kumulativ) o-Toluidin	< 0,5 mg	0,5 – 6,0 mg	> 6 mg	
Expositionszeit (im als relevant definierten Zeitraum) <i>cave Teilzeitbeschäftigung</i>	< 1 Jahr	1 – < 5 Jahre	5 – 10 Jahre	> 10 Jahre
Expositionshäufigkeit im Jahresdurchschnitt	< 1 Std / Woche	1 – 15 Std / Woche	> 15 – 30 Std / Woche	> 30 Std / Woche
Expositionsintensität	sehr gering	gering	mittel	hoch
Reparaturarbeiten an offenen Systemen (Bystander, Anwender, Produktion)	(+) – (++)			
Erkrankungsalter in Jahren	< 40 Jahre	40 – < 50 Jahre	50 – 75 Jahre	> 75 Jahre
Latenzzeit	< 10 Jahre	10 – < 15 Jahre	15 – 44 Jahre	> 44 Jahre
Raucher bis Erkrankungsbeginn	> 30 PJ	10 – 30 PJ	< 10 PJ	
Ex-Raucher seit 1 – 9 Jahren	> 45 PJ	14 – 45 PJ	< 14 PJ	
Ex-Raucher seit 10 – 19 Jahren	> 45 PJ	24 – 45 PJ	< 24 PJ	
Ex-Raucher seit 20 – 24 Jahren	> 70 PJ	25 – 70 PJ	< 25 PJ	
Ex-Raucher seit ≥ 25 Jahren	(--)	(-)	(0)	
Nie-Raucher	(0)			
Cyclophosphamid-Behandlung (Gesamtdosis)	> 50 g	20 – 50 g	< 20 g	
Strahlentherapie bei Zervix-Ca	Vor > 30 Jahren	Vor 10 – 30 Jahren	Vor < 10 Jahren	
Strahlentherapie bei Prostata-Ca, Rektum-Ca	(0)			
Harnwegsinfektionen bei Plattenepithel-Ca (mit spezifischer Antibiotikatherapie)	> 20 Verordnungen	10 – 19 Verordnungen	5 – 9 Verordnungen	2 – 4 Verordnungen
Harnwegsinfektionen bei Urothel-Ca (mit spezifischer Antibiotikatherapie)	(--)	(--)	(-)	(-)
	(0)			

Legende: (++) starkes Pro-Argument; (+) schwaches Pro-Argument; (0) neutral; (-) schwaches Kontra-Argument; (--) starkes Kontra-Argument

Abb. 1 BK 1301-Matrix für krebserzeugende aromatische Amine zur Wertung beruflicher und außerberuflicher Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms im Rahmen der Zusammenhangsbegutachtung einer Berufskrankheit nach Nr. 1301. Modifiziert nach Weistenhöfer et al.: Das beruflich bedingte Harnblasenkarzinom – Die BK 1301-Matrix als Algorithmus und Entscheidungshilfe für eine Zusammenhangsbegutachtung. ASU 2022; 3: 177-189; mit freundlicher Genehmigung des Gentner Verlags.



Einwirkungen im Sinne der BK-Nr. 1301

Beispiele für die Ermittlung inhalativer Einwirkungen beschrieb **Gerald Wanka, BG RCI**, anhand einschlägiger Erkenntnisse aus Literatur und Praxis. Berufliche Gefährdungen sind im Wesentlichen in der chemischen Industrie, im Bereich der Teergewinnung und -verarbeitung, der Gummi- und Druckindustrie, bei Beschichtungsstoffen, in der Metallindustrie, der Lederindustrie, der Textil- und Bekleidungsindustrie und im Friseurhandwerk zu prüfen. Während bei den Herstellungsverfahren für Benzidin oder Azofarbstoffe die Chemikalien als Reinstoffe hergestellt wurden, sind andere aromatische Amine als Verunreinigung im Steinkohleteer oder in Zuschlagsstoffen bei der Herstellung von Gummiartikeln zu finden.

Dr. Daniela Pucknat, BGHM, stellte Beispiele für die Ermittlung dermalen Einwirkungen vor und betonte die Bedeutung einer exakten Tätigkeitsbeschreibung. Dennoch ist eine Quantifizierung der inneren Belastung oft nicht möglich, da nur für wenige Expositionsszenarien valide Daten vorliegen, die eine grobe Abschätzung der Größenordnung der Amin-Belastung erlauben. Bei manchen Expositionsszenarien, wie bei Azofarbstoffen in Ottokraftstoffen, resultieren auch aus langjähriger Tätigkeit nur äußerst geringe Einwirkungen.

Typische Beispiele aus der gutachterlichen Praxis beschrieb zum Abschluss des ersten Vortragsblocks **Dr. Heiko Käfferlein, IPA**: Abschmierarbeiten im Rahmen von Schlossertätigkeiten sowie den Umgang mit teerhaltigen Holzschutzmitteln und gefärbten Mineralölprodukten in der Bau- und Metallindustrie. Für die Arbeiten eines „typischen Schlossers“ in der DDR kann dabei mittels einer auf Basis wissenschaftlicher Daten

aus Forschungsprojekten der UVT entwickelten Konvention (BK-Report 1/2019 „Aromatische Amine“) noch relativ gut eine Dosis für das krebserzeugende 2-Naphthylamin abgeschätzt werden. Im Gegensatz dazu stellt sich die Situation in den beiden anderen Beschäftigungsbereichen aufgrund unzureichender Daten zur Abschätzung der Expositionintensität gegenüber den dort verwendeten aromatischen Aminen 2-Naphthylamin und o-Toluidin deutlich unsicherer dar.

Analytik

Yvonne Giesen, IFA, erläuterte am Beispiel von nachstellenden Versuchen und der Analyse historischer Materialproben Möglichkeiten zur Erweiterung der Datenlage. Da nachstellende Versuche sehr aufwändig und risikoreich in der Umsetzung sind, sollte das Ergebnis für eine große Anzahl von BK-Fällen relevant und auf andere Bereiche übertragbar sein, damit der damit verbundene Aufwand vertretbar ist. Bei historischen Materialproben bedarf es einer größeren Anzahl ähnlicher Proben für eine allgemeingültige Aussage.

Maria Hesse, IFA, ging zudem auf verschiedene Aspekte bei der Analyse von Luft- und Materialproben ein. Sie erläuterte, welche aromatischen Amine in Gießereien oder in Teerprodukten vorkommen, wie das Probenmaterial zu gewinnen und aufzuarbeiten ist und zeigte besondere Herausforderungen auf, die sich aufgrund unterschiedlicher Zusammensetzungen der zu analysierenden Proben oder Produkte ergeben.

Diskussion

In der abschließenden Diskussion standen Fragen zu den präsentierten Ermittlungs- und Begutachtungsbeispielen aus der Praxis im Vordergrund. Darüber hinaus wurden unscharfe Definitionen einzelner Bewertungskriterien aus der BK-Matrix thematisiert.

Benannt wurden unter anderem die Schwierigkeiten bei der retrospektiven Dosisermittlung aufgrund der oft unzureichenden Datenlage und lange zurückliegender Tätigkeitszeiträume. Hier wurde aus der Praxis der Wunsch nach einheitlichen Kriterien bei der Expositionsbeschreibung geäußert. So sollten im Rahmen einer Handlungsempfehlung die Sammlung und Auflistung von Erfahrungswerten aus Expositionsermittlungen Eingang finden beziehungsweise typische Expositionsszenarien beschrieben werden.

Manche in der BK 1301-Matrix verwendeten Begriffe bedürfen einer klareren Definition. Dazu zählt unter anderem die Expositionszeit beziehungsweise welcher Zeitraum bei intermittierender Exposition erfasst wird. Auch für das Kriterium der Expositionsintensität mangelt es an objektiven Bewertungsinstrumenten. Zum Expositionszeitraum wurde dargelegt, dass zunächst der Gesamtzeitraum, von der ersten bis zur letzten Exposition in Jahren, gemeint ist. Pausen zwischen den einzelnen Expositionen sind dabei gutachterlich individuell zu berücksichtigen. Das Kriterium der Expositionshäufigkeit in Stunden pro Woche im Jahresdurchschnitt trägt dagegen der Frage Rechnung, wie oft bzw. wie lange eine Einwirkung innerhalb des Gesamtzeitraums tatsächlich bestand. Zur Expositionsintensität wünschen sich die Präventionsdienste die Definition entsprechender Szenarien in Kooperation mit der Arbeitsmedizin, zum Beispiel im Rahmen einer geplanten Begutachtungsempfehlung, da die Expositionsintensität in der BK-Matrix derzeit mit semiquantitativen Begriffen (zum Beispiel „gering“, „mittel“, etc.) belegt ist. Dies lässt der jeweils subjektiven Einschätzung des Präventionsdienstes oder der Gutachterin bzw. des Gutachters einen noch zu weiten Interpretationsspielraum.

Weiterhin intensiv diskutiert wurde die Wertigkeit einer quantifizierbaren beziehungsweise nicht-quantifizierbaren Exposition. Dazu wurde ausgeführt, dass eine nicht quantifizierbare Exposition nicht zum Nachteil der versicherten Person führen sollte. Gleichwohl ist aber zu berücksichtigen, dass eine quantifizierbare Exposition gemäß der BK-Matrix nachrangige Kriterien wie Expositionszeit, -häufigkeit und -intensität bereits beinhaltet und das höchstrangige Kriterium in der Zusammenhangsbegutachtung darstellt.

Weitere Diskussionen im Rahmen des Fachgespräches bezogen sich auf Analysemöglichkeiten von Materialproben. Hierzu wurde erläutert, dass der qualitative Nachweis bestimmter aromatischer Amine oftmals möglich ist, eine Quantifizierung aber in vielen Fällen nicht erfolgen kann. Außerdem wird geprüft, inwiefern es machbar und sinnvoll ist, Expositionen gegenüber aromatischen Aminen zukünftig in die IFA-Software „BK-Anamnese“ zu implementieren.

Fazit und Ausblick

Es konnten viele offene Fragen im Fachgespräch geklärt werden. Gleichwohl wurde deutlich, dass noch Bedarf an Hilfestellungen und Konventionen auf den beteiligten Arbeitsebenen besteht, um Ermittlungsverfahren im Rahmen der BK-Nr. 1301 zu vereinfachen und zu standardisieren. Das betrifft die Konkretisierung von Begrifflichkeiten aus der BK 1301-Matrix ebenso wie die Erarbeitung von Arbeitshilfen mit Beispielszenarien und Erfahrungsberichten aus der gutachterlichen und präventionsdienstlichen Praxis. Nachstellende Versuche des IFA könnten zudem perspektivisch die wissenschaftliche Erkenntnislage zu Einwirkungen aromatischer Amine verbessern.

Ziel wird zukünftig sein, die gewonnenen Erkenntnisse in Handlungs- und Begutachtungsempfehlungen für Sachbearbeitung, Einwirkungsermittlung und medizinische Begutachtung umzusetzen. Mit der Erstellung einer Handlungsempfehlung für die Einwirkungsermittlung wurde in der Unterarbeitsgruppe „Aromatische Amine“ der DGUV-Arbeitsgruppe „BK-Einwirkung“ bereits begonnen. Konkret geplant ist auch die Erstellung einer Begutachtungsempfehlung unter Beteiligung von IPA, IFA, entsprechender medizinischer Fachgesellschaften, Gewerbeärzte, staatlicher Institutionen und der UVT.

Die Autorinnen und Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning

Dr. Heiko U. Kätterlein

Dr. Dirk Pallapies

Dr. Simon Weidhaas

IPA

Yvonne Giesen

Maria Hesse

Katrin Pitzke

IFA

Dr. Carsten Fritz

DGUV

Dr. Jens Seibel

BG ETEM

Dr. Daniela Pucknat

Dr. Bernd Rose

BGHM

Gerald Wanka

BG RCI