

Ergebnisse der Literaturrecherche zur Dosisabschätzung Vorschlag einer Dosisableitung für o-Toluidin

Dr. med. T. Schilling, PD Dr. med. W. Weistenhöfer, Prof. Dr. med. W. Uter, Prof. Dr. med. H. Drexler

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg



Hintergrund



- ❑ BK 1301 ist keine Dosis-BK.
 - ❑ Allgemeinbevölkerung ist gegenüber aromatischen Aminen ubiquitär exponiert.
→ alleiniger Nachweis einer Exposition ist kein Beleg für die wesentliche (Mit)Verursachung des Harnblasenkarzinoms durch berufliche Einflüsse
 - ❑ Aktuell besteht kein Konsens bzgl. einer Dosis, die als ausreichend für die Anerkennung der BK 1301 angesehen wird.
 - ❑ Es wird häufig davon ausgegangen, dass der innere Zusammenhang prinzipiell dann erfüllt ist, wenn die kumulative Exposition gegenüber aromatischen Aminen den Milligramm-Bereich erreicht.
- **Problem:** Schwierigkeiten der Dosis-Beurteilung bei Begutachtungen
- **Ziel:** Ableitung einer orientierenden Dosis für kanzerogene aromatische Amine, die als relevant für die Entstehung beruflich bedingter Harnblasentumoren im Rahmen der Begutachtung eingeschätzt werden kann
→ kein „Abschneidekriterium“!



Systematische Literaturrecherche

- **PRISMA-Checkliste**
- **PROSPERO-Registriernummer:** CRD42020187862
- **PICO:** “To estimate the exposure dose to carcinogenic aromatic amines (occupation/smoking) compared to no such exposure, which is associated with a doubled risk of bladder cancer in humans”
- Durchsuchte **Datenbanken:** PubMed, Web of Science, Scopus
- **Zusätzlich:**
 - Querverweise
 - deutschsprachige Zeitschriften („Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin“, „Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie“, „Der Urologe“) und
 - manuelle Suche

Ergebnisse - Tierstudien

Lässt sich **direkt** aus den vorliegenden **Tier-experimentellen Studien** eine orientierende Dosis kanzerogener aromatischer Amine ableiten, bei der es zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos für Harnblasentumoren kommt?

- Nur sehr wenige Tierstudien verfügbar
 - teils sehr **geringe Versuchstierzahl** und
 - **schwer vergleichbare Expositionsbedingungen**
- Somit **keine Ableitung** einer Verdopplungsdosis aus Tier-experimentellen Studien **sinnvoll** möglich

Ergebnisse – Rauchen

Lässt sich über den **Vergleich mit dem durch Tabakkonsum verursachten Erkrankungsrisiko** aus den vorliegenden Studien zum Rauchen **direkt** eine orientierende Dosis kanzerogener aromatischer Amine ableiten, bei der es zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos für Harnblasentumoren kommt?

- Berechnung einer „Verdopplungsdosis“ nur über Gehalt humankanzerogener aromatischer Amine im Haupt- und Nebenstrom von Zigaretten möglich
 - in den publizierten Studien **nur** Angabe von **pack years**, **keine** Angabe von **(kumulativen) mg-Dosen** aromatischer Amine
- **Vergleichbarkeit des Rauchens mit beruflicher Exposition?**

Ergebnisse – epidemiologische Studien

Lässt sich **direkt** aus den vorliegenden **epidemiologischen Studien** eine orientierende Dosis kanzerogener aromatischer Amine ableiten, bei der es zu einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos für Harnblasentumoren kommt?

- Bei **586** gefundenen Artikeln aus drei Datenbanken sowie Zeitschriften und Querverweisen **0** Publikationen, aus denen sich **direkt** eine Verdopplungsdosis beim Menschen ableiten lässt
- **Vorschlag:** Ableitung eines Berechnungsansatzes für eine als relevant für die Entstehung beruflich bedingter Harnblasentumoren angesehene Dosis („Verdopplungsdosis“) für o-Toluidin aus der Kombination der Daten von Ward et al. 1991 und 1996

Ward et al. 1991

Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W (1991) **Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline.** J Natl Cancer Inst 83(7): 501-506

- Retrospektive Untersuchung von 1749 Mitarbeitern einer Chemiefabrik, in der u.a. o-Toluidin und Anilin verwendet wurden
- Vergleich: definitiv/wahrscheinlich/wahrscheinlich nicht Exponierte.
- Berechnung des standardisierten Inzidenzverhältnisses (SIR) für Harnblasen CA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung
- für definitiv Exponierte außerdem Berechnung des SIR bzgl. Expositionsdauer und Latenzzeit
- Ergebnisse:

Table 2. Observed and expected numbers of bladder cancers among chemical workers by exposure group

Probability of exposure to o-toluidine and aniline	No. of persons	Bladder cancers		SIR	90% CI
		Observed	Expected		
Definitely exposed	708	7	1.08	6.48	3.04-12.2
Possibly exposed	288	4	1.09	3.66	1.25-8.37
Probably unexposed	753	2	1.43	1.39	0.25-4.39
Total	1749	13	3.61	3.60	2.13-5.73

Ward et al. 1996

Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, Teass AW, Brown KK, Talaska GG, Roberts DR, Ruder AM, Streicher RP (1996) **Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess.** J Natl Cancer Inst 88(15): 1046-1052

- Bezug auf das selbe Kollektiv wie Ward et al. 1991
- Zusätzliche Daten zur Quantifikation der Expositionshöhe der Mitarbeiter: personenbezogene Luftmessungen, Urin- und Blutuntersuchungen
- **Personengetragene Luftmessungen:**
28 Exponierte: MW* o-Toluidin $412 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 366 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Anilin: $187 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 181 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
weitere 7 Exponierte: MW* o-Toluidin $516 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 513 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Anilin: $153 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 95,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
- Auf dieses Kollektiv beziehen sich noch weitere Publikationen (u.a. Markowitz et al. 2004, Markowitz et al. 2005, Carreon et al. 2010, Hanley et al. 2012, Carreon et al. 2014), die jedoch auf Grund mangelnder Vergleichbarkeit (wechselnde Eingruppierungen bzgl. Expositionshöhe, Erweiterung des Kollektivs) bei der Berechnung nicht mit einbezogen wurden.

*MW: Mittelwert

Berechnungsansatz „Verdopplungsdosis“

Vorschlag zur Ableitung einer „Verdopplungsdosis“ für o-Toluidin aus den Studien von Ward et al. (1991, 1996)

→ für ein SIR = 6,48 [bei definitiv gegenüber o-Toluidin exponierten Beschäftigten](#)

(Mittelwert Luftkonzentration o-Toluidin) × (Expositionsdauer der Erkrankten in Jahren) × (Arbeitstage pro Jahr) × (8-h Atemvolumen am Arbeitsplatz)

- Mittelwert Luftkonzentration o-Toluidin: 0,433 mg/m³ (Ward et al. 1996)
- Mittelwert Expositionsdauer der Erkrankten in Jahren: 15 Jahre (Ward et al. 1991)
- angenommene Arbeitstage pro Jahr: 240 Tage
- 8-Stunden Atemvolumen am Arbeitsplatz: 10 m³ (Hartwig und MAK Commission 2017)

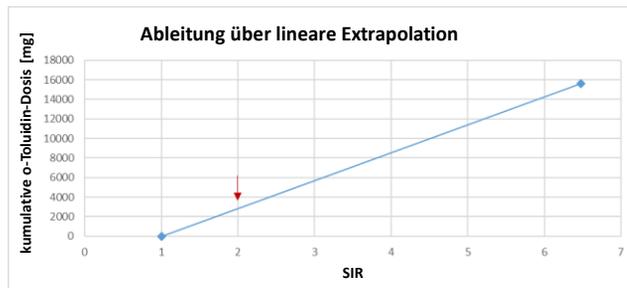
Hartwig A, MAK Commission (2017). Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung. MAK Value Documentation in German language. In The MAK-Collection for Occupational Health and Safety 2 (1)

Berechnungsansatz „Verdopplungsdosis“

(Mittelwert Luftkonzentration o-Toluidin) × (Expositionsdauer der exponierten Erkrankten in Jahren) × (Arbeitstage pro Jahr) × (8-h Atemvolumen am Arbeitsplatz)

→ 0,433 mg o-Toluidin/m³ (Ward et al. 1996) × 15 Jahre (Ward et al. 1991) × 240 Tage × 10 m³ = 15.588 mg

→ führen zu einem SIR von 6,48 (Ward et al. 1991)



→ „Verdopplungsdosis“: ca. 2800 mg

Limitationen der Ableitung

- **Luftkonzentrationen** wahrscheinlich nicht normal verteilt (-2 SD → weit im Negativen)
 - meiste Exponierte waren (deutlich) unterhalb des Mittelwerts exponiert
 - Median wäre **als Lagemaß geeigneter** und niedriger (ergäbe konservativeren Wert), wurde aber nicht publiziert
- **Luftmessungen erst ab 1975**, Erkrankte bereits vorher exponiert
 - aber nach Angaben der Autoren wenig Änderungen im Produktionsablauf seit 1957
 - höchste Expositionen werden von 1970 bis 1979 angenommen (Hanley et al. 2012)
 - deutliche Verringerung der Expositionen ab 1995 durch umfangreiche technische Kontrollen

TABLE III. Summary of Company-Collected TWA Breathing Zone Exposure Data by Analyte, Department, and Time Period

Analyte	Department	Time Period	No. Samples	% < LOD	Range (ppm)	GM (ppm) ^A	GSD ^A
o-toluidine	Rubber chemicals	1976-1979	30	27	ND (<0.023)-1.8	0.10	5.9
		1980-1994	200	26	0.0025-1.5	0.015	3.2
		1995-2004	127	6	0.00021-0.22	0.0028	3.8
	Maintenance	1980-1994	43	40	0.00051-0.12	0.0049	4.4
		1995-2004	63	6	ND (<0.0001)-0.24	0.0014	5.6
	Laboratory	1980-1994	4	25	0.0018-0.002		
		1995-2004	1	100	ND (<0.0020)		
	Warehouse	1980-1994	2	100	ND (<0.008)		
		1995-2004	11	55	0.00020-0.0020		
	Vinyl chemicals	1980-1994	39	97	ND (<0.00044)-0.056		

aus Hanley et al. 2012

- Gefahr, dass **Luftmessungen in besonders belasteten Bereichen** durchgeführt werden

Limitationen der Ableitung

- Annahme eines **linearen Zusammenhangs** zwischen Dosis und Erkrankungsfällen, wobei unklar ist, ob dies der Realität entspricht
- Neben inhalativer auch **dermale Aufnahme** anzunehmen
 - o-Toluidin gut hautgängig (Diffusionszell-Versuche), aber keine entsprechenden Daten aus exponierten Kollektiven publiziert → dermale Abschätzung spekulativ
- mögliche **Koexpositionen** gegenüber Anilin und 4-Aminobiphenyl:
 - **Anilin** führt zu Milztumoren bei der Ratte als Folge toxischer Wirkung auf Erythrozyten, nicht-genotoxischer Wirkmechanismus
 - **4-Aminobiphenyl** als Kontamination in verwendeten Chemikalien möglich, aber lediglich in einzelnen Proben in Spuren nachgewiesen
 - **o-Toluidin** wurde in Größenordnungen von **7,2 Millionen Pfund/Jahr** verwendet
- Wert ist als **obere Grenze einer möglichen orientierenden relevanten Dosis** zu verstehen, da in späteren Publikationen über weitere Fälle in der Gruppe der definitiv Exponierten berichtet wird, ohne Angabe von SIR o.ä. (Markowitz und Levin 2004)
 - spätere Auswertungen zeigen aber ein SIR für definitiv Exponierte von 3,9 und für >10 Jahre Exponierte von 6,24 (Carreon et al. 2014)

- **Alternativer Berechnungsansatz** mit dem Kollektiv der ≥ 10 Jahre exponierten Arbeiter

Berechnungsansatz II „Verdopplungsdosis“

Weiterer möglicher Berechnungsansatz zur Ableitung einer „Verdopplungsdosis“ für o-Toluidin aus den Studien von Ward et al. 1991 und 1996

→ für ein SIR = 27,2 [bei 10-jähriger und längerer beruflicher o-Toluidin-Exposition](#)

Table 3. Trends in bladder cancer risk by duration of employment in exposed department

Duration of exposure, y	No. of persons*	Bladder cancers			
		Observed	Expected	SIR†	90% CI
<5	584	0	0.75	—	—
5-9.99	51	1	0.11	8.8	0.45-41.7
10+	73	6	0.22	27.2	11.8-53.7

*No. of persons whose duration of employment (as of the study end date, the date of diagnosis, or date of death) was in the category stated.

†Directly standardized rate ratios were 1.00, 3.31, and 16.0 (with low exposure group as referent). Test for linear trend was highly significant ($P < .001$).

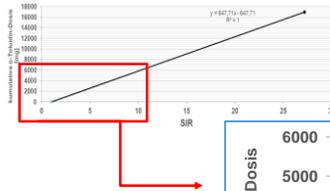
Aus: Ward E, Carpenter A, Markowitz S, Roberts D, Halperin W. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(7): 501-506.

Berechnungsansatz II „Verdopplungsdosis“

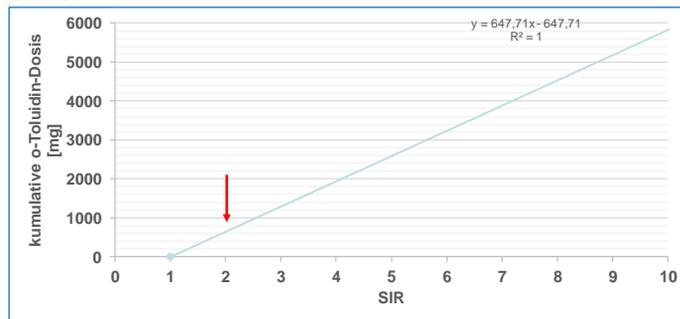
(MW Luftkonzentration o-Toluidin) × (Expositionsdauer für ≥ 10 Jahre exponierte Erkrankte) × (Arbeitstage pro Jahr) × (8-h Atemvolumen am Arbeitsplatz)

→ 0,433 mg/m³ (Ward et al. 1996) × 16,33 Jahre (Ward et al. 1991) × 240 Tage × 10 m³ = 16.970 mg

→ führen zu einem SIR von 27,2 (Ward et al. 1991)



Ableitung SIR= 2 über lineare Extrapolation



→ „Verdopplungsdosis“: ca. 600 mg

o-Toluidin als Humankanzerogen – neue Studie



Nakano M, Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, Koda S. **An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine.** J Occup Health 2018; 25; 60(4): 307-311

Nakano M, Shinagawa T, Eitaki Y, Omae K, Takeuchi A, Iwasawa S, Fukai K, Yoshioka N, Tanaka S, Koda S, Sobue T, Takebayashi T. **Risk of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine and other aromatic amines.** Int Arch Occ Environ Health 2021; online ahead of print

- Retrospektive Studie in einer japanischen Fabrik, in der Farben hergestellt werden. Dabei Mischexposition von o-Toluidin, Anilin, p-Toluidin, o-Anisidin, 2,4-Xylidine, o-Chloroanilin
- 9 Harnblasen-CAs in einem Kollektiv von 98 Exponierten
- Berechnung des SIR für Harnblasenkarzinom bei o-Toluidin exponierten Arbeitern im Vergleich zur japanischen Allgemeinbevölkerung: 56,8 (95 % CI 27,7-104,3)
- Keine Angaben zu Luftmessungen oder kumulativen mg-Dosen aromatischer Amine



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

