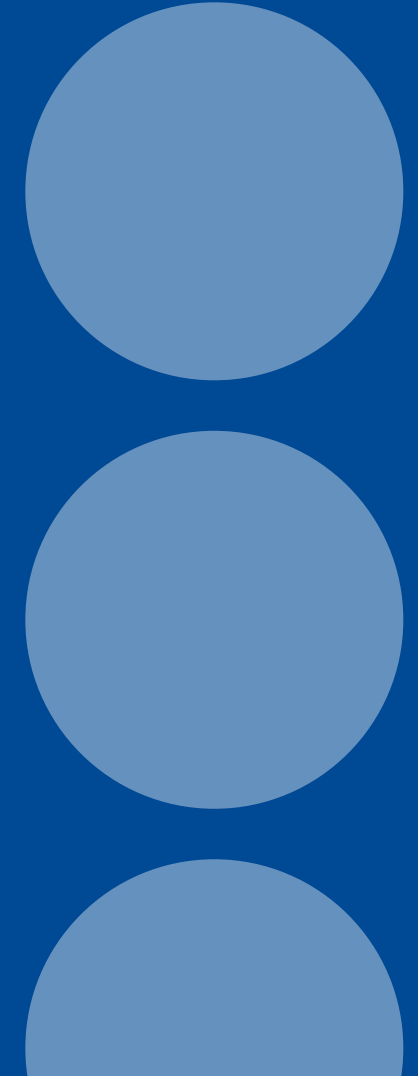


Dosis-Modell kanzerogener aromatischer Amine bei Verdacht auf eine BK 1301

Erfahrungen aus der gutachterlichen Praxis

Workshop „Expositionsabschätzung für das
Harnblasenkrebsrisiko durch aromatische Amine“

Tobias Weiß, Thomas Brüning, 05. März 2021



Problemstellung

- Volkskrankheit Harnblasenkrebs (ca. 30.000 Neuerkrankungen p.a.)
- Tabakrauchen als wichtiger außerberuflicher Risikofaktor
- Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit aromatischen Aminen
- BK 1301 an dritter Stelle beruflich bedingter Krebserkrankungen
 - K1A: 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, Benzidin, 4-Chlor-o-Toluidin, o-Toluidin (K1B)
 - Oftmals Mischexpositionen
 - Oftmals in ihrer Höhe gestaffelte Expositionen, Rückgang über die letzten Jahrzehnte

Beurteilung beruflich bedingter Expositionen

Berufskrankheitenrecht

Bei welcher Intensität kann die berufliche Einwirkung als wesentliche Ursache der Erkrankung gelten?



Theorie der wesentlichen Bedingung

z.B. dann, wenn Verursachungswahrscheinlichkeit bei mehr als 50%.



Risikoverdopplung im Vergleich zur nicht exponierten Allgemeinbevölkerung

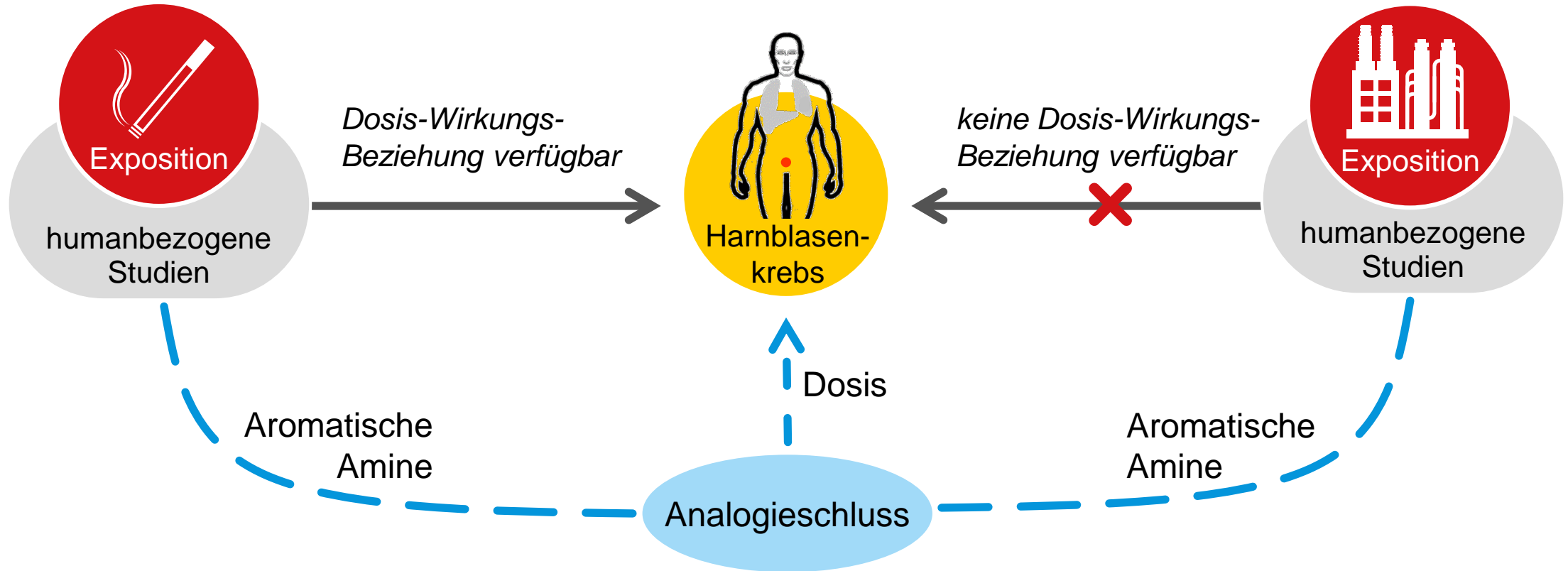
BK 1321 (80 B[a]P-Jahre), BK 4104 (25 Faserjahre), BK 4111 (100 Feinstaubjahre), BK 4113 (100 B[a]P-Jahre), BK 4114 (Asbestfaser- und B[a]P-Jahre)



Idealfall

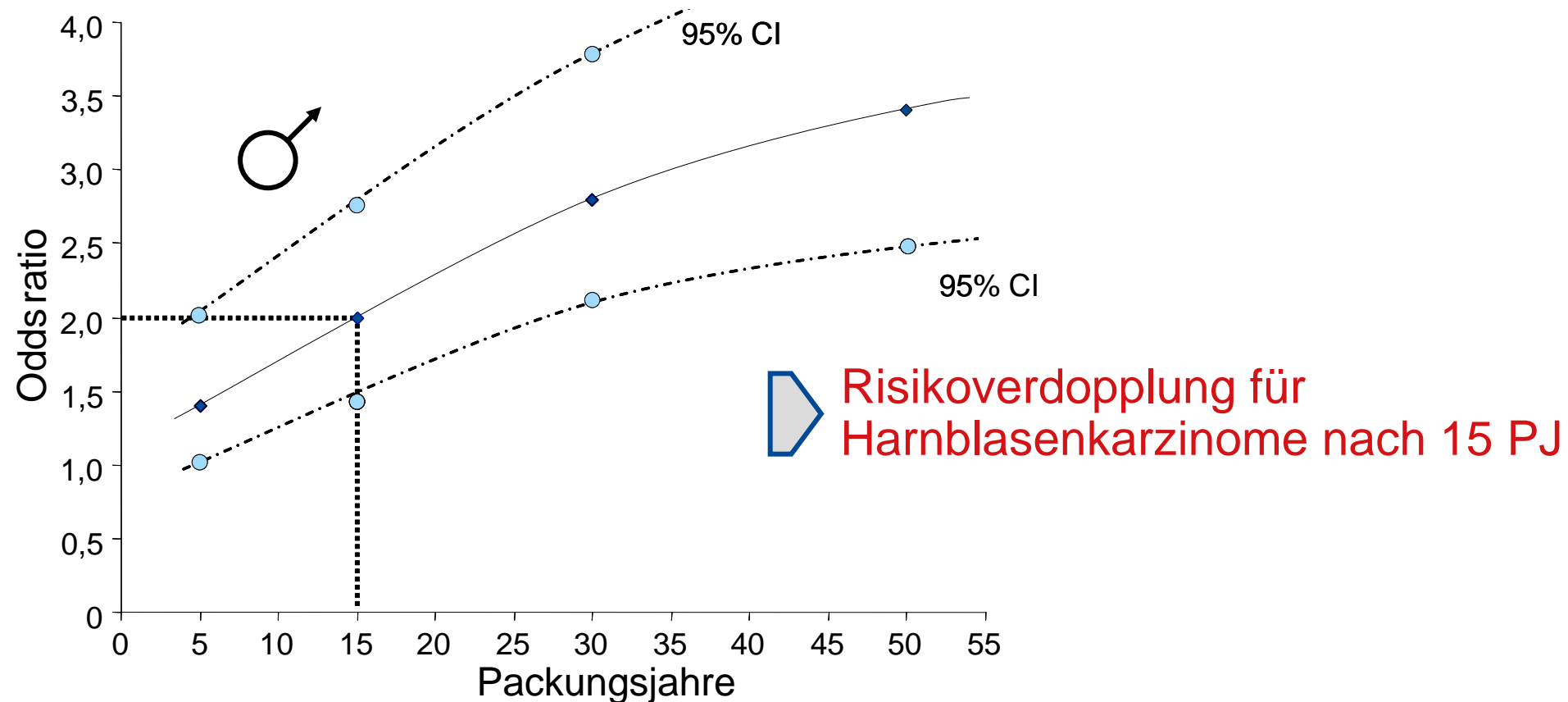
Dosis-Risiko-Beziehung aus epidemiologischer Beobachtung

Ausgangslage Aromatische Amine



Dosis-Risiko-Beziehung beim Tabakrauchen

Ausgangspunkt: „Multicenter-Studie“ (Pesch et al. 2000)



Annahmen für das Modell

- Das **gesamte** Harnblasenkrebs-erzeugende Potential des Zigarettenrauchs wird auf die drei im Tabakrauch enthaltenen humankanzerogenen aromatischen Amine 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin zurückgeführt .
- Die **kumulative Dosis** der drei aromatischen Amine aus Haupt- und Nebenstromrauch ist berechenbar (*IARC 2004, Vol. 83*).
- Alle drei aromatischen Amine weisen den gleichen kanzerogenen Wirkmechanismus auf. Sie wirken **additiv-synkanzerogen**.
- Die drei aromatischen Amine weisen eine **unterschiedliche harnblasenkrebs-erzeugende Potenz** auf.
- Die bei Hunden beobachtete unterschiedliche Potenz ist in ihrem Verhältnis auf den Menschen übertragbar.

Unterschiedliche kanzerogene Potenz Harnblasenkarzinome beim Hund

4ADP:

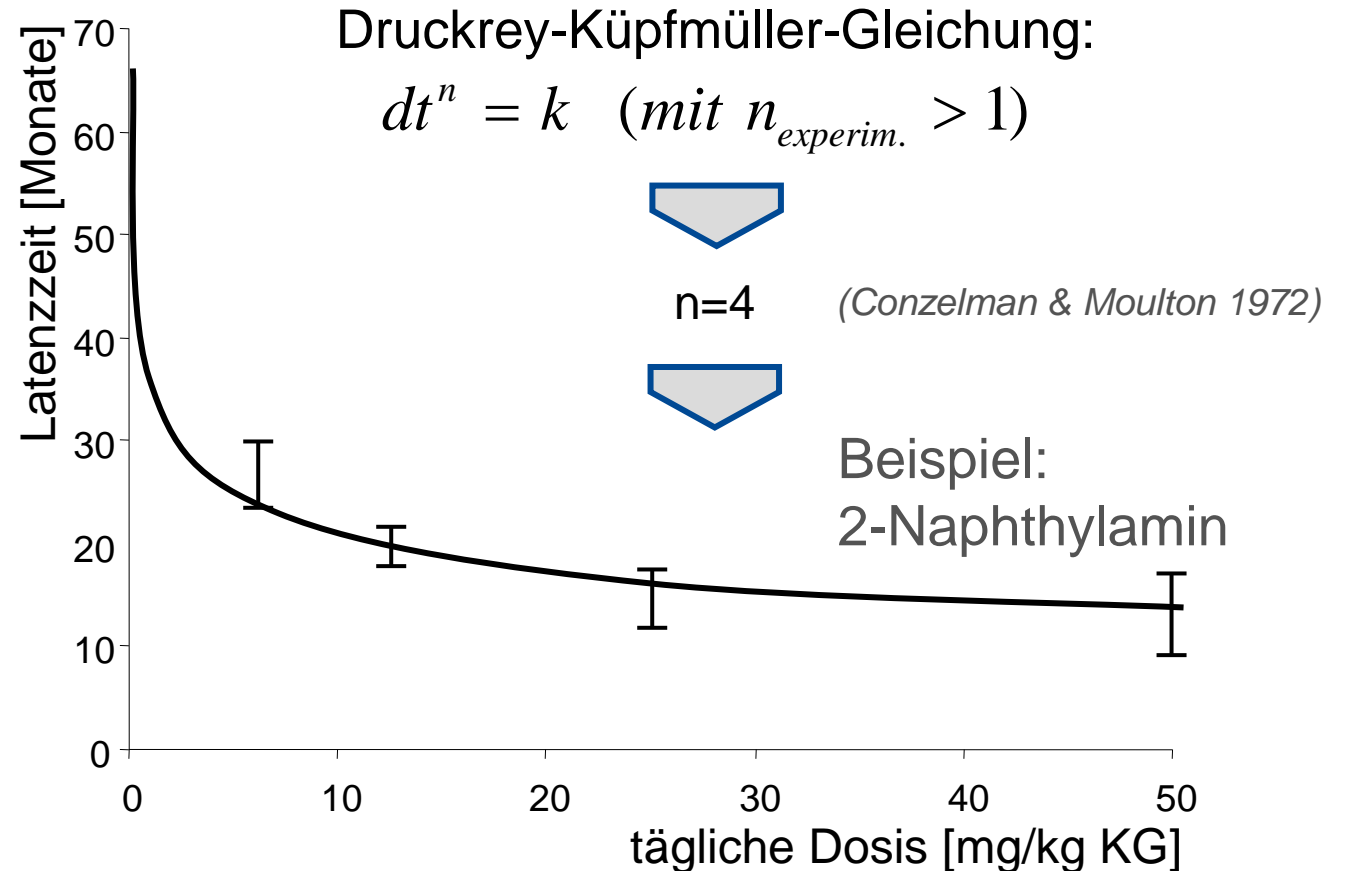
1,0 mg/kg KG; 5 x pro Woche;
Latenzzeit **2,8 – < 3,1 Jahre**
(Deichmann et al. 1965)

2NA:

6,25 mg/kg KG; 6 x pro Woche;
Latenzzeit **2,0 – 2,5 Jahre**
(Conzelman & Moulton 1972)

o-Toluidin:

125 mg/kg KG; 5x pro Woche;
Latenzzeit **8 – 9 Jahre**
(Pliss 2004)



Unterschiedliche Potenzen

4ADP:

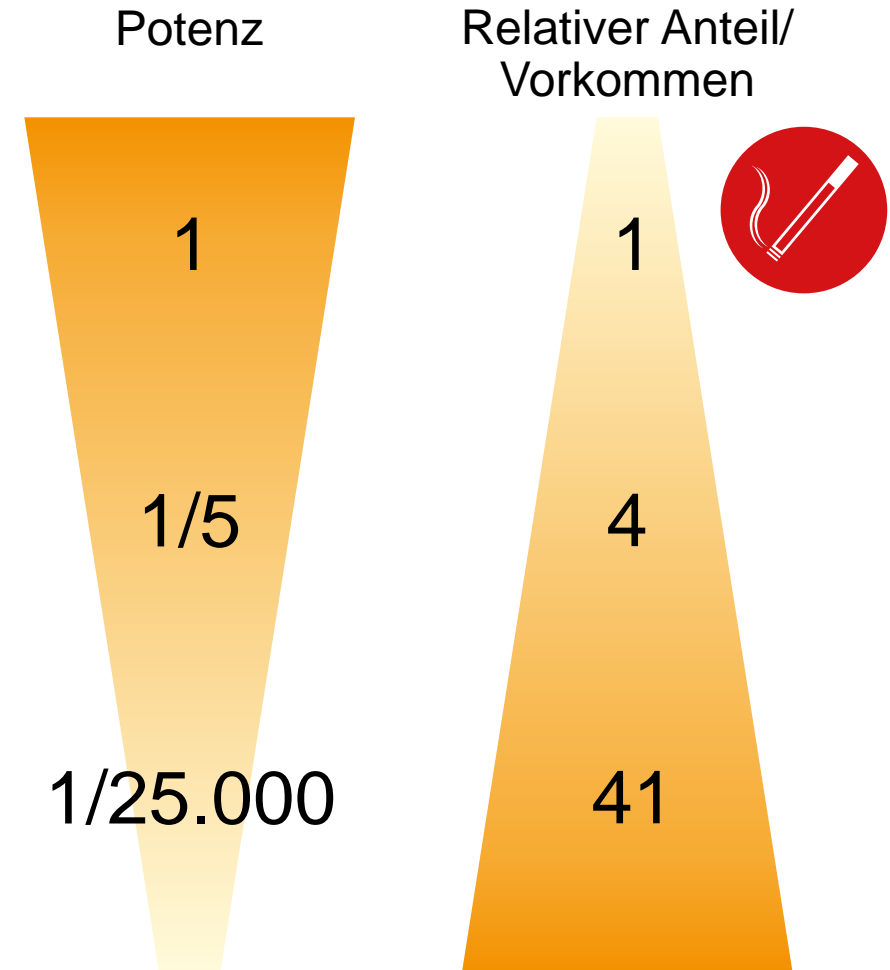
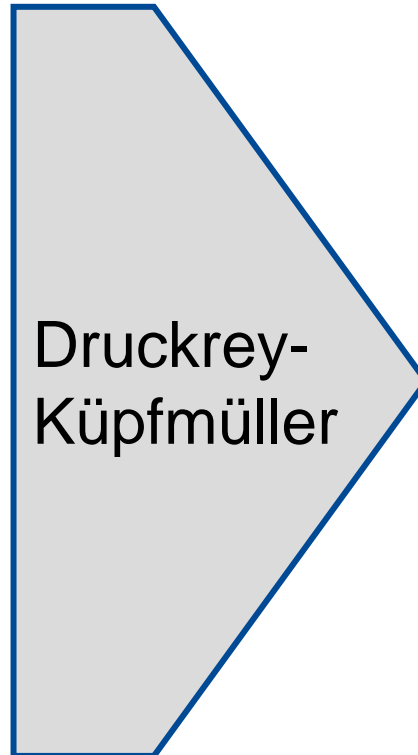
1,0 mg/kg KG; 5 x pro Woche;
Latenzzeit **2,8 – < 3,1 Jahre**
(Deichmann et al. 1965)

2NA:

6,25 mg/kg KG; 6 x pro Woche;
Latenzzeit **2,0 – 2,5 Jahre**
(Conzelman & Moulton 1972)

o-Toluidin:

125 mg/kg KG; 5x pro Woche;
Latenzzeit **8 – 9 Jahre**
(Pliss 2004)



Normierung auf eine Schachtel

Substanz	rel. Potenz	Dosis/20 Zig. (HS und 5% NS*) [ng/d]	Dosis * rel. Potenz	proz. Anteil der kanzerogenen Wirkung [%]
4ADP	1	122	122	55,9
2NA	1/5	481	96	44,0
o-Toluidin	1/25.000	5.000	0,2	0,1

* In Rücksprache mit IARC



ca. 56 % der kanzerogenen Potenz des Zigarettenrauchs ist auf das 4ADP zurückzuführen (2NA 44%; oT 0,1%)

Normierung auf 15 Packungsjahre

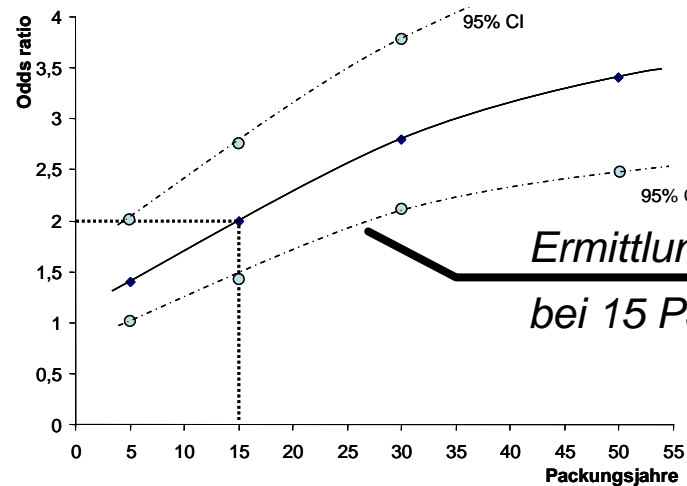
Substanz	rel. Potenz	Dosis/15 a (HS und 5% NS*) [µg]	Dosis * rel. Potenz	proz. Anteil der kanzerogenen Wirkung [%]
4ADP	1	670	670	55,9
2NA	1/5	2600	530	44,0
o-Toluidin	1/25.000	27.200	1,1	0,1

* In Rücksprache mit IARC

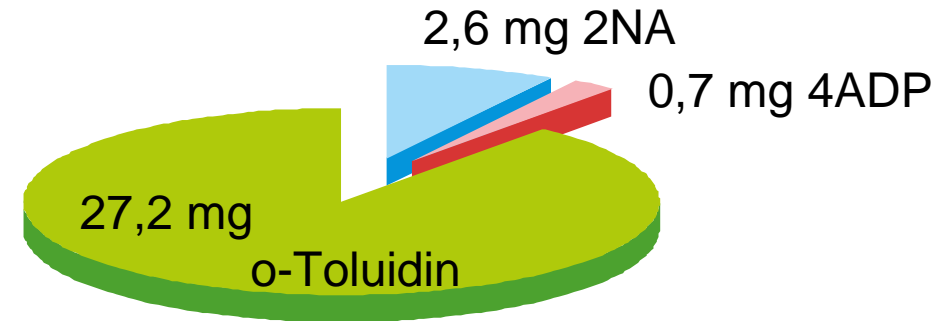


ca. 56 % der kanzerogenen Potenz des Zigarettenrauchs ist auf das 4ADP zurückzuführen (2NA 44%; oT 0,1%)

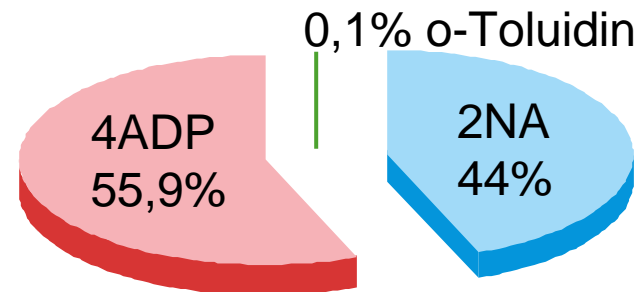
Zusammenfassung der Ableitung



Ermittlung der Dosis
bei 15 PJ (Odds ratio 2)



Gewichtung der Dosen
über rel. Wirkstärke (Hunde)



Hochrechnung der
Einzeldosen auf 100%

Äquivalente der
Verdopplungsdosis:
4ADP: 1,2 mg
2NA: 6,0 mg
o-Toluidin: 30.000 mg

Einfluss von Randbedingungen



- Dosis-Risiko-Beziehung Tabak mit steilerem Verlauf (z. B. Puente et al. 2006, van Osch et al. 2016 (bis 25 PJ))
- Erhöhung Anteil Nebenstromrauch führt zu höherer Dosis (höhere Konzentrationen an Aminen im NS)
- Berücksichtigung weiterer Noxen (z.B. PAH, As, ...) im Sinne der Synkanzerogenese



Führt jeweils zu höheren Orientierungsdosen

Plausibilität: 2-Naphthylamin

N-Phenyl-2-Naphthylamin (P2NA) als Alterungsschutzmittel

- Gummiindustrie (inhalativ und dermal ggü. P2NA-haltigen Stäuben)
 - Mischerei (1960er Jahre): **ca. 500 Arbeitstage**
 - Vulkanisation (1960er Jahre): **ca. „12,5“ Jahre**
 - Mischerei (1970er Jahre): **ca. 5 Jahre**
 - Vulkanisation (1970er Jahre): **ca. „23“ Jahre**
- Staufferfette (dermal):
 - z.B. dermaler Kontakt auf einer Handinnenseite: **z.B. 20 Jahre bei ca. 10 h / Woche**
- Aluminiumproduktion nach Söderberg: **6-10 Jahre**

Plausibilität: o-Toluidin (30.000 mg)

- AGW, ehemaliger TRK: $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (PEL: $22.000 \mu\text{g}/\text{m}^3$; TLV $8.800 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
 - o-T-Orientierungsmaß wird (inhalativ) nach etwa 25 Jahren erreicht
- ERB-Vorschlag des UAIll (2011)* (Basis NCI 1979, Papillome bei weiblichen Ratten)
 - o-T-Orientierungsmaß liegt Faktor 2,3 darunter
- Exposition gegenüber Azofarbstoffen (Rissprüfungen, Einfärbung Diesel)
 - o-T-Orientierungsmaß wird zumeist nicht erreicht
- Exposition in Gummiindustrie (DOTG als Zweitbeschleuniger, Exposition aktuell bis ca. $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
 - o-T-Orientierungsmaß wird zumeist nicht erreicht

* AGS hat vorgeschlagener ERB aufgrund der unsicheren epidemiologischen Datenlage nicht zugestimmt

Plausibilität: Mischexpositionen

Teeröle (Carbolineum, Anthracenöl)

- Dermale Exposition über kleine Spritzer (ca. 50 mg): **ca. 850 Arbeitstage**
- Dermale Exposition mit Überkopfarbeiten (ca. 1.000 mg): **ca. 50 Arbeitstage**

Dachdecker, Heißverlegung von Teerdachbahnen

- Inhalative Exposition beim Verlegen: **ca. 290 Arbeitstage**
- Inhalative Exposition am Teerkocher: **ca. 60 Arbeitstage**

Kokerei (inhalative Exposition): **ca. 26 Jahre auf der Ofendecke**

Erfahrungen

Modell mit Orientierungsdosis kann i.d.R. zusätzlich in den folgenden Fällen angewendet werden:

- Gießereien, Cold-Box-Verfahren (o-Toluidin)
- Nachgewiesener Umgang mit spezifischen Azofarbstoffen
- Drucker bei Verwendung von Gummituchregenerierern
- Straßenbau: Binder, Schwarzdeckeneinbau, Asphaltmischanlagen

Zusammenfassung

- Ableitung über Dosis-Wirkungs-Beziehung zum Tabakrauchen (Odds ratio 2)
 - Wichtung der unterschiedlichen Wirkstärken über Experimente an Hunden
 - worst-case Szenario hinsichtlich der Randbedingungen
 - Risikoverdopplung nach 15 PJ (Pesch et al. 2000)
 - Aufnahme Nebenstromrauch (5%)
 - Vernachlässigung weiterer Tabakrauchkanzerogene wie z.B. PAK
- Modell überschätzt das Risiko eher
- Äquivalente der Verdopplungsdosis können als Orientierungshilfe zur Beurteilung des Vorliegens einer gefährdungsrelevanten Exposition dienen

Was bliebe sonst?

- **Dauer der Exposition?**
- **Latenzzeit?**
- **Interimszeit?**
- **Alter bei Erkrankung?**
- **Nicht vorhandene außerberufliche Faktoren (Tabakrauch)?**
- **...?**

*Essentially,
all models are wrong,
but some are useful.*

(George E. P. Box)

