

ÜBERSICHTSARBEIT

Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms

Teil 1 der Serie zum Harnblasenkarzinom

Klaus Golka, Peter Jürgen Goebell, Albert Wolfgang Rettenmeier

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Für das Harnblasenkarzinom sind exogene und damit vermeidbare Einflüsse als ursächlich belegt. **Methoden:** Diskussion ausgewählter Literatur. **Ergebnisse:** Zigarettenrauchen ist der mit Abstand wichtigste Risikofaktor, wobei das Erkrankungsrisiko mit dem Ausmaß des Zigarettenkonsums ansteigt und sich bereits wenige Jahre nach Beendigung des Rauchens wieder verringert. Zweiter wichtiger Risikofaktor sind berufliche Expositionen, vor allem gegenüber Krebs erzeugenden aromatischen Aminen sowie bestimmten Azofarbstoffen. Gefährdet sind vor allem Beschäftigte bei der Herstellung dieser Stoffe und – wenn auch deutlich geringer – Personengruppen, die diese Stoffe verarbeiten. Risiken durch umweltbedingte Expositionen scheinen eine geringere Rolle zu spielen. Therapiebedingte Harnblasenkarzinome sind zu beachten. Die Prävention besteht gegenwärtig vor allem in der Expositionsvermeidung und in der Früherkennung von Harnblasenkarzinomen bei Hochrisikokollektiven.

Dtsch Arztebl 2007; 104(11): A 719–23.

Schlüsselwörter: Blasenkarzinom, Krebsprophylaxe, Prävention, Rauchen, berufsbedingte Erkrankung

SUMMARY

BLADDER CANCER: ETIOLOGY AND PREVENTION

Introduction: Bladder cancer is a malignant disease with exogenous and thus avoidable factors which have been identified as causative. **Methods:** Selective literature review. **Results:** Cigarette smoking is by far the strongest risk factor with a clear dose-response relationship. Within a few years after smoking cessation bladder cancer risk begins to fall. Occupational exposure, particularly to aromatic amines and to certain azo dyes, is another important risk factor. Workers involved in the production of these chemicals and, to a lesser extent, those processing these substances are at high risk. Environmental factors seem to play a minor role. Treatment-induced secondary bladder cancer must also be considered. The prevention of bladder cancer is currently based on avoiding exposure and by early detection of the disease in high risk populations.

Dtsch Arztebl 2007; 104(11): A 719–23.

Key words: bladder cancer, cancer prophylaxis, prevention, smoking, occupational disease

Als eindeutig gesicherte ursächliche Faktoren des Harnblasenkarzinoms gelten vor allem Rauchen und berufliche Belastungen mit bestimmten aromatischen Aminen. Es wird davon ausgegangen, dass 50 % der durch ein Harnblasenkarzinom verursachten Todesfälle bei Männern und 25 % bei Frauen, in Deutschland insgesamt circa 2 700 Fälle pro Jahr, vermeidbar sind (e1). Schätzungen für das Jahr 2002 beziffern die altersstandardisierte Harnblasenkarzinom-Inzidenz in Deutschland auf 38,5/100 000 für Männer und auf 10,5/100 000 für Frauen (e2). Einem Anstieg der Inzidenz bis Anfang der 1990er-Jahre folgte ab deren Mitte eine bis heute anhaltende Trendumkehr. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Zahlen auch von geänderten histopathologischen Malignitätskriterien beeinflusst wurden (e2). Ziel der Arbeit ist es, dem Leser den aktuellen Stand zu Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms nahezubringen. Besondere Berücksichtigung finden hierbei die versicherungsrechtlich relevanten beruflichen Ursachen.

Rauchen ist der bedeutendste Risikofaktor

Das Rauchen von Zigaretten ist der für die Allgemeinbevölkerung mit Abstand wichtigste Risikofaktor für das Harnblasenkarzinom (e3, 1). Dies gilt, obgleich weniger ausgeprägt, wahrscheinlich auch für das Rauchen von Zigarren und Pfeifen (e4) (*Kasten 1*). Dabei sind schwarze luftgetrocknete Tabake offensichtlich mit einem höheren Harnblasenkarzinomrisiko behaftet als helle rauchgetrocknete Tabake (e5).

Auch wenn die in zahlreichen Studien ermittelten Harnblasenkarzinomrisiken schwanken, bleibt unbestritten, dass starke Raucher ein höheres Risiko tragen als weniger starke Raucher (2, 3). So zeigte die Analyse von 11 Fall-Kontroll-Studien bei Männern, dass deren Risiko von 1,2-fach (1 bis 4 Raucherjahre) bis auf 6,1-fach (mehr als 60 Raucherjahre) ansteigt. Die Aufgabe des Rauchens führt unmittelbar zu einer Reduktion des Karzinomrisikos. In den meisten Studien nähert sich das Erkrankungsrisiko von Ex-Rauchern nach circa 20 Jahren dem von Nichtraucherern an (e4, 2, 3, e6, e7). Bei Frauen wies eine Analyse von 11 Fall-Kontroll-Studien in die gleiche Richtung. Einer neueren Ar-

Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund: Prof. Dr. med. Golka

Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Essen: Dr. med. Goebell

Institut für Hygiene und Arbeitsmedizin, Universitätsklinikum Essen: Prof. Dr. med. Rettenmeier

KASTEN 1

Außerberufliche Risikofaktoren für das Harnblasenkarzinom

- Deutlich erhöhtes Risiko: Zigarettenrauchen
- Gering erhöhtes Risiko: Zigarrenrauchen, Pfeiferauchen
- Mögliches Risiko: Kaffeekonsum
- Leicht vermindertes Risiko: häufiger Obstverzehr
- Kein oder unklarer Zusammenhang: Alkohol- und Teekonsum, Gemüseverzehr, Aufnahme der Vitamine A oder C

beit zufolge haben Frauen bei vergleichbarem Tabakkonsum ein höheres Erkrankungsrisiko (e6). Zigarettenrauch enthält viele Stoffe (1), für einige von ihnen – darunter Verbrennungsprodukte und aromatische Amine wie β -Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl und o-Toluidin – ist eine Krebs erzeugende Wirkung belegt. Aromatische Amine werden bei Rauchern, die Träger eines bestimmten Isoenzym sind, vermehrt zu Krebs erzeugenden Stoffwechselprodukten umgesetzt (4).

Berufsbedingte Ursachen

In 2 grundlegenden Arbeiten zu den Ursachen von Krebserkrankungen wird der Anteil beruflich bedingter Harnblasenkarzinome bei Männern auf 10 % und bei Frauen auf 5 % geschätzt (5, 6). Die von 1978 bis 2003 als Berufskrankheiten anerkannten über 1 200 Fälle von Harnblasenkarzinomen (7) repräsentieren demnach nur einen Bruchteil der durch berufliche Einwirkungen hervorgerufenen Erkrankungen. Neben unerkannten Belastungen am Arbeitsplatz sind sicher auch unzurei-

chende Erhebungen der Arbeitsanamnese dafür verantwortlich. Diese sollte im Hinblick auf die meist sehr langen Latenzzeiten beruflich bedingter Harnblasenkarzinome (bis über 40 Jahre) besonders gründlich erhoben werden. Jeder Arzt in Deutschland ist verpflichtet, einen begründeten Verdacht auf eine Berufskrankheit den zuständigen Stellen zu melden. Da jedoch nur zu Lebzeiten angezeigte Berufskrankheiten entschädigt werden können, kann eine unterbliebene Meldung durchaus zu Regressforderungen gegen den behandelnden Arzt führen.

Der wichtigste berufliche Risikofaktor für die Entstehung von Harnblasenkarzinomen ist die Exposition gegenüber Krebs erzeugenden aromatischen Aminen. Das kanzerogene Potenzial der einzelnen Vertreter dieser Stoffgruppe ist sehr unterschiedlich. Von den 5 erwiesenermaßen beim Menschen ein Harnblasenkarzinom auslösenden aromatischen Aminen β -Naphthylamin (2-Naphthylamin), Benzidin, 4-Aminobiphenyl, 4-Chloro-toluidin und o-Toluidin haben die beiden erstgenannten Stoffe die größte Bedeutung.

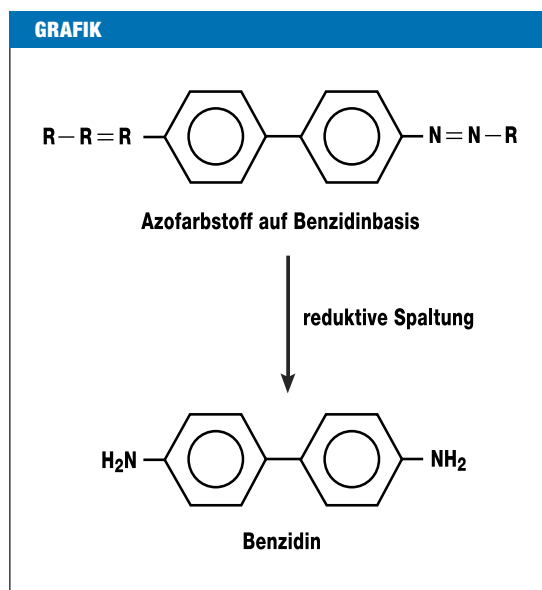
β -Naphthylamin wurde in früheren Jahrzehnten vor allem in der Gummiindustrie als Antioxidans eingesetzt. Das Verbot dieses Stoffes führte jedoch nicht zur völligen Beseitigung des höheren Risikos für die Beschäftigten in diesem Industriezweig (8). In einer Studie an über 11 000 Arbeitern der deutschen Gummiindustrie (9) war bei Beschäftigten aus den Bereichen „Lager und Versand“ und „allgemeine Tätigkeiten“ die Harnblasenkarzinomsterblichkeit höher als in der Allgemeinbevölkerung. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der relativ günstigen Prognose Mortalitätsstudien das Erkrankungsrisiko deutlich unterschätzen.

Benzidin wurde vor allem zur Herstellung zahlreicher Azofarbstoffe benötigt und ist aufgrund der früheren Produktionsmengen am bedeutsamsten. Beim Menschen ist dieses aromatische Amin stark krebserzeugend. So waren Anfang der 1990er-Jahre 92 von 331 Arbeitern eines deutschen Unternehmens, die an einer bereits in den 1960er-Jahren vom Werk selbst geschlossenen Anlage zur Benzidinproduktion tätig waren, an einem Harnblasenkarzinom erkrankt (10, e8). Dieses Beispiel zeigt, dass präventive Maßnahmen nicht früh und umfassend genug ergriffen werden können.

Von erheblicher praktischer Bedeutung ist, dass Krebs erzeugende aromatische Amine, die als Kupplungskomponente bei der Farbstoffherstellung verwendet wurden, aus löslichen, das heißt bioverfügbaren Farbstoffen im menschlichen Organismus wieder freigesetzt werden können (*Grafik*). Nicht lösliche Azofarbstoffe (Pigmente) stellen hingegen kein Erkrankungsrisiko dar (11).

Berufe mit erheblicher dermalen und/oder inhalativer Exposition gegenüber Krebs erzeugenden Azofarbstoffen, wie zum Beispiel Färber in der Textil- und Lederindustrie, haben ebenfalls

Biologische Spaltung eines Azofarbstoffs



ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko (e9, e10). In allen 4 bislang in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studien wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auch für Maler und Lackierer beobachtet (e11, e12, e13, 12). Eine Gefährdung bestand meist jedoch nur bei Expositionen vor 1960.

Aufsehen erregten 2 von einer amerikanischen Arbeitsgruppe (13, 14) publizierte Arbeiten, die für ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko durch permanente Haarfarbstoffe bei Frisuren sprechen. Auch 2 in Deutschland durchgeführte Untersuchungen zeigten ein erhöhtes Risiko für diesen Beruf (e11, e13). Die gegenwärtig erhältlichen Produkte dürfen jedoch nicht mit den Produkten früherer Jahrzehnte verglichen werden. p-Phenylendiamin, das gegenwärtig in permanenten dunklen Haarfarbstoffen häufig enthalten ist, scheint aufgrund der nachgewiesenen Metaboliten nicht über ein Krebs erzeugendes Potenzial zu verfügen (e14, e15).

Expositionen gegenüber Krebs erzeugenden aromatischen Aminen und/oder Azofarbstoffen können aber auch in Berufen vorkommen, für die ein Umgang mit diesen Stoffen untypisch ist. Deshalb muss bei der Erhebung der Arbeitsanamnese gezielt nach diesen Stoffen gefragt werden. Hohe Expositionen gegenüber Verbrennungsprodukten, wie sie zum Beispiel in Kokereien (e16, 15) oder bei der Aluminiumelektrolyse nach Söderberg (16) vorkommen, sind ebenfalls für das Entstehen von Harnblasenkarzinomen mitverantwortlich. Deutlich geringere Konzentrationen von Verbrennungsprodukten treten bei Expositionen gegenüber Teer und/oder Teerprodukten auf. Dennoch wurde bei amerikanischen Dachdeckern in 2 Studien ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko beobachtet (17, e17). Die Risiken durch eine Teerexposition beim Straßenbau werden kontrovers diskutiert (e18). Bei einer Untersuchung von 568 Arbeitern in Europas größter Teer verarbeitender Fabrik wurden 13 Fälle von Harnblasenkarzinomen beobachtet (18). Das Krebs erzeugende Potenzial von Teer beziehungsweise Teerprodukten kann daher grundsätzlich als gesichert angesehen werden.

Unter den in der Literatur beschriebenen weiteren beruflichen Expositionen, die mit einem erhöhten Harnblasenkarzinomrisiko einhergehen, sind vor allem die langjährige Tätigkeit untertage im Steinkohlenbergbau (e19, 19, 20, e20), die Tätigkeit als Schornsteinfeger (e21, e22), hohe Expositionen gegenüber dem Sprengstoff Dinitrotoluol, der insbesondere in der früheren DDR verwendet wurde (e23, e24), sowie hohe Expositionen gegenüber Tetrachlorethen in chemischen Reinigungen zu erwähnen (e25, e26, e27, e28) (Tabelle). Außerdem gibt es Hinweise, dass der Zigarettenkonsum das berufliche Harnblasenkarzinomrisiko erhöht (e11, 19).

Umweltbedingte Risiken

Den genannten Stoffen ist auch die Allgemeinbevölkerung ausgesetzt – wenngleich meist in wesentlich geringerem Ausmaß. Hiervon scheint die Bevölkerung in Ballungsgebieten stärker betroffen zu sein, weil diese im Vergleich zur ländlichen Bevölkerung ein höheres Harnblasenkarzinomrisiko aufweist (e12, e29, e30, e31). Weitere umweltassoziierte Faktoren tragen möglicherweise ebenfalls zur Entwicklung des Harnblasenkarzinoms bei. Vorrangig sind hier Stoffe zu nennen, die über das Trinkwasser aufgenommen werden (21). Als ursächlich werden Nebenprodukte der Trinkwasserchlorierung (e32, e33, e34, e35, e36, e37) und der Ozonbehandlung des Trinkwassers (e38, e39) angeschuldigt. Nach einer 2003 veröffentlichten Metaanalyse ist das Harnblasenkarzinomrisiko beim Konsum chlorierten Trinkwassers bei beiden Geschlechtern um das 1,2-fache höher als das mittlere Risiko der Allgemeinbevölkerung (e40).

TABELLE

Berufe und Expositionen mit erhöhtem Harnblasenkarzinomrisiko

Sehr stark erhöhtes Risiko	Deutlich erhöhtes Risiko	Erhöhtes Risiko
Benzidin	Benzidinfarbstoffe	Teerexposition
β-Naphthylamin	Gummiindustrie	Frisureure
4-Aminobiphenyl	Kokereiarbeiter	Steinkohlenbergleute untertage
4-Chlor-o-toluidin	Maler (vor 1960)	chemische Reinigung
	Aluminiumelektrolyse nach Söderberg	Dinitrotoluol-haltige Sprengstoffe
	massive Exposition gegenüber Verbrennungsprodukten	
	o-Toluidin	

Auch geologisch bedingte hohe Arsenbelastungen des Trinkwassers können das Harnblasenkarzinomrisiko vergrößern. So wurde bei Studien in Taiwan abhängig von der Höhe der Arsenpiegel und der Dauer des Trinkwasserkonsums ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko ermittelt (22, e41). Auf der Basis dieser und weiterer Studien hat die International Agency for Research on Cancer 2004 Arsen im Trinkwasser als Kanzerogen der Gruppe 1 eingestuft. Das bedeutet, dass Arsen im Trinkwasser beim Menschen Krebserkrankungen der Harnblase, der Lunge und der Haut verursachen kann (e42). In vielen Regionen mit hohen Arsenkonzentrationen im Wasser haben die Wasserversorger inzwischen Schritte zur Reduktion der Arsenbelastung unternommen.

Für das im Trinkwasser enthaltene Nitrat wird ein kanzerogenes Potenzial deshalb angenommen, weil es endogen zu Nitrit reduziert und, in Gegenwart von Aminen, in kanzerogene N-Nitroso-Verbindungen übergehen kann (e43, e44). Ein Zusammenhang

KASTEN 2

Therapien mit erhöhtem Harnblasenkarzinomrisiko

- Cyclophosphamid
- Strahlentherapie im kleinen Becken besonders bei Zervixkarzinom
- Chlornaphazin (historisch)
- Phenacetin (historisch)
- Harnableitung mit Dauerkatheter bei Querschnittslähmung

zwischen Nitratexposition und Harnblasenkarzinomen lässt sich jedoch aus den bisherigen Studien nicht ableiten (e45, e46, e47).

Einfluss der Ernährung

Es müssen vor allem eine in der Diskussion stehende zu große oder zu geringe Flüssigkeitsaufnahme (e48, e49, e50, e51, e52, e53) und der hohe Kaffeeconsum als Risikofaktoren genannt werden (e54). Die Verwendung künstlicher Süßstoffe, Alkohol- und Teeconsum tragen aufgrund neuerer Untersuchungen nicht zu einer merklichen Erhöhung des Harnblasenkarzinomrisikos bei (e53, e55). Carotinoide, die Vitamine A und C sowie der Verzehr von Gemüse haben keinen erkennbaren Einfluss auf das Harnblasenkarzinomrisiko (e56). Als protektiver Faktor kommt am ehesten ein häufiger Obstverzehr in Betracht (e53, e57) (*Kasten 1*).

Therapiebedingte Risiken

Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid führen zu vermehrtem Auftreten von Harnblasenkarzinomen. So fand man bei 148 Cyclophosphamid-induzierten Zweitumoren 21 % Harnblasenkarzinome, die bereits nach einer mittleren Latenzzeit von 52 Monaten auftraten (e58). Es gibt Hinweise, dass diese Harnblasenkarzinome eine ungünstigere Prognose haben (e59). In einer 1989 abgeschlossenen Studie mit 6 171 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten, die zwischen 1965 und 1980 mit Cyclophosphamid behandelt wurden, stieg das Risiko von 2,4-fach (Gesamtdosis < 20 g) bis auf 14,5-fach (> 50 g) an (23). Historische Beispiele für medikamentös ausgelöste Harnblasenkarzinome stellen die durch Chlornaphazin (bis 1963 eingesetzt) oder Phenacetin (bis 1986 erhältlich) induzierten Tumoren dar (*Kasten 2*).

Bei Patienten, bei denen Tumoren im kleinen Becken strahlentherapeutisch behandelt werden, können sich Tumoren der Harnblase als Zweitmalignome entwickeln. Am häufigsten ist diese Therapiefolge bei kurativ behandelten Zervixkarzinompatientinnen beschrieben. So wurden bei 182 040 wegen eines Zervixkarzinoms behandelten Frauen in der Gruppe der strahlentherapeutisch behandelten Frauen 196 Harnblasenkarzinome beobachtet, wo-

hingegen in der Allgemeinbevölkerung lediglich 74 zu erwarten wären. Die Risikoerhöhung war mehr als 10 Jahre nach der Radiotherapie besonders deutlich (24). In anderen großen Studien fand man vergleichbare (e60, e61) oder sogar noch höhere Risiken (e62).

Bei mehrjähriger Ableitung des Harns mittels Katheter ist zumindest bei Querschnittgelähmten ein erhöhtes Harnblasenkarzinomrisiko bekannt (25, e63). Dies steht in Einklang mit der Beobachtung, dass Infektionen und/oder Steine der ableitenden Harnwege das Harnblasenkarzinomrisiko erhöhen (e64).

Möglichkeiten der Vermeidung

Aus den Daten zum Harnblasenkarzinomrisiko lassen sich derzeit nur wenige, jedoch Erfolg versprechende Maßnahmen zur Prävention dieser Erkrankung ableiten. Der Abstinenz vom Rauchen ist hierbei sicher die herausragende Bedeutung beizumessen. Zur Reduzierung des bei Gabe von verschiedenen Alkylanzien erhöhten Harnblasenkarzinomrisikos wird die Gabe von MESNA (Mercapto-ethansulfonat-Natrium) empfohlen, welches das Risiko einer akuten hämorrhagischen Zystitis beim Menschen reduziert und – zumindest im Tierexperiment – eine antitumoröse Wirkung zeigt (e65). Die Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, deren Risikopotenzial bereits bekannt ist, muss weiter minimiert werden. Risiken, die von bisher nicht hinreichend erforschten oder neuen Stoffen ausgehen, müssen möglichst rasch aufgeklärt werden. Im Sinne der sekundären Prävention muss neben der Erfassung der Rauchgewohnheiten und der gründlichen Erhebung der Arbeitsanamnese die Möglichkeit therapieinduzierter Harnblasenkarzinome in Betracht gezogen werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 1. 2006, revidierte Fassung angenommen: 28. 8. 2006

LITERATUR

1. International Agency for Research on Cancer (IARC), ed.: Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon: World Health Organization (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2004; 83.
2. Brennan P, Bogillot O, Cordier S et al.: Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000; 86: 289–94.
3. Brennan P, Bogillot O, Greiser E et al.: The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 411–7.
4. Vineis P, Marinelli D, Autrup H et al.: Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: A pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1249–52.
5. Doll R, Peto R: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191–308.

6. Colditz G, DeJong W, Hunter D, Trichopoulos D, Willet HW, eds.: Harvard report on cancer prevention Vol 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7(Suppl.): S3–59.
7. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Hrsg.: Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten. 8. überarbeitete und ergänzte Auflage Sankt Augustin: Hrsg. 2005. www.hvbg.de/d/pages/service/publik/pdf_bild/krebs.pdf
8. Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR: A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and o-toluidine. *Occup Environ Med* 2000; 57: 106–15.
9. Straif K, Weiland SK, Werner B, Chambless L, Mundt KA, Keil U: Workplace risk factors for cancer in the German rubber industry: Part 2: Mortality from non-respiratory cancers. *Occup Environ Med* 1998; 55: 325–32.
10. Golka K, Prior V, Blaszkewicz M et al.: Occupational history aspects and genetic N-acetyltransferase (NAT2) polymorphism in urothelial cancer patients in Leverkusen, Germany. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 332–8.
11. Golka K, Koppes S, Myslak ZW: Carcinogenicity of azo colorants: influence of solubility and bioavailability. *Toxicol Lett* 2004; 151: 203–10.
12. Myslak ZW, Bolt HM, Brockmann W: Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control study. *Am J Ind Med* 1991; 19: 705–13.
13. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK: Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91: 575–9.
14. Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA et al.: Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P450 1A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* 2003; 24: 483–9.
15. Manz A: Harnwegskarzinome bei Beschäftigten der Gasindustrie. *Münch Med Wschr* 1976; 118: 65–8.
16. Rönneberg A, Langmark F: Epidemiologic evidence of cancer in aluminium reduction plant workers. *Am J Ind Med* 1992; 22: 573–90.
17. Hammond EC, Selikoff IJ, Lawther PL, Seidman H: Inhalation of benzopyrene and cancer in man. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271: 116–24.
18. Letzel S, Letzel H, Blümner E, Hendrichs A, Sommerburg C: Haut-, Bronchial-, Kehlkopf- und Harnwegskarzinomorbidity bei Patienten mit berufsbedingter Teerhaut. Sankt Augustin: HVBG 1992.
19. Golka K, Bandel T, Reckwitz T et al.: Berufliche Risiken des Harnblasenkarzinoms. Eine Fallkontrollstudie. *Urologe [A]* 1999; 38: 358–63.
20. Schifflers E, Jamart J, Renard V: Tobacco and occupation as risk factors in bladder cancer: a case-control study in southern Belgium. *Int J Cancer* 1987; 39: 287–92.
21. Goebell PJ, Villanueva CM, Rettenmeier AW, Rübber H, Kogevinas M: Environmental exposure, chlorinated drinking water, and bladder cancer. *World J Urol* 2004; 21: 424–32.
22. Chen YC, Su HJ, Guo YL et al.: Arsenic methylation and bladder cancer risk in Taiwan. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 303–10.
23. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B et al.: Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524–30.
24. Boice Jr JD, Day NE, Andersen A et al.: Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 955–75.
25. Dolin PJ, Darby SC, Beral V: Paraplegia and squamous cell carcinoma of the bladder in young women: findings from a case-control study. *Br J Cancer* 1994; 70: 167–8.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Klaus Golka
 Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
 Ardeystraße 67, 44139 Dortmund
 E-Mail: golka@fado.de



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt.de/english

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1107

REFERIERT

Kardiovaskuläres Risiko durch Cyclooxygenasehemmer

Nachdem im Oktober 2004 der COX2-Hemmer Rofecoxib wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde (ebenso Valdecoxib), konzentriert sich die Diskussion auf die Frage, ob nicht alle nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) mit diesem Risiko belastet sind. Einer in JAMA veröffentlichten Metaanalyse von 7 086 Publikationen zufolge, von denen allerdings nur 23 die strengen Einschlusskriterien er-

füllten, ist das kardiovaskuläre Risiko bei Rofecoxib und Diclofenac am höchsten mit einem selektiven Risiko RR von 1,42 beziehungsweise 1,63. In einem begleitenden Editorial wird den Ärzten geraten, Naproxen zu verwenden, um das kardiovaskuläre Risiko möglichst niedrig zu halten. Bei erhöhtem gastrointestinales Risiko ist Naproxen in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer kostengünstiger als Celecoxib, ein COX2-Hemmer, bei dem in Dosen über 200 mg täglich ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bekannt ist.

W

McGettiner P, Henry D: Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA* 2006; 296. E-Mail: david.henry@newcastle.edu.au
 Graham D: COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk. *JAMA* 2006; 296.

Blutung oder Ulkus nach Spironolacton-Gabe

Selbst so häufig eingesetzte langjährig bewährte Medikamente wie Spironolacton weisen ein Risikoprofil bezüglich gastrointestinaler Blutung und Ulkusbildung auf, berichtet eine holländische Arbeitsgruppe. An der Fall-Kontroll-Studie nahmen 306 645 Patienten teil. Personen mit

Alkoholmissbrauch und Karzinom des Verdauungstrakts wurden ausgeschlossen. Die Autoren diagnostizierten 623 gastroenterologische Komplikationen. Zu jedem Indexfall identifizierte man zehn Kontrollpersonen. Das Risiko, ein Ulkus oder eine Blutung zu entwickeln, war nach der Einnahme von Spironolacton um den Faktor 2,7 höher als in der Vergleichsgruppe.

W

Verhamme K, Mosis G, Dieleman J et al.: Spironolactone and the risk of upper gastrointestinal event: a population-based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 501.
 Dr. Katja Verhamme, Department of Medical Informatics, Erasmus MC, PO Box 1738, NL-3000 Rotterdam, E-Mail: k.verhamme@erasmusmc.nl

ÜBERSICHTSARBEIT

Ätiologie und Prävention des Harnblasenkarzinoms

Teil 1 der Serie zum Harnblasenkarzinom

Klaus Golka, Peter Jürgen Goebell, Albert Wolfgang Rettenmeier

LITERATUR INTERNET

- e1. Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland/Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany 1981–1990. Berlin: Springer-Verlag 1997.
- e2. GEKID Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.v. und Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. 5., überarbeitete, aktualisierte Ausgabe Saarbrücken 2006 www.rki.de/krebs
- e3. International Agency for Research on Cancer (IARC), ed.: Tobacco smoking. Lyon: World Health Organization 1986 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 1986; 38).
- e4. Pitard A, Brennan P, Clavel J et al.: Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 551–6.
- e5. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibbod L, Hemon D: Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989; 44: 605–10.
- e6. Castela J, Yuan JM, Skipper PL et al.: Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 538–45.
- e7. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA: A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 83–90.
- e8. Lewalter J, Miksche LW: Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Belastungen. *Verh Dt Ges Arbeitsmed* 1992; 31: 135–9.
- e9. Anthony HM: Industrial exposure in patients with carcinoma of the bladder. *J Soc Occup Med* 1974; 24:110–6.
- e10. Frumin E, Velez H, Bingham E, Gillen M, Brathwaite M, LaBarck R: Occupational bladder cancer in textile dyeing and printing workers: six cases and their significance for screening programs. *J Occup Med* 1990; 32: 887–90.
- e11. Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Kilguss B, Pohlbeln H, Siepenkothen T: Bösartige Tumoren der ableitenden Harnwege und Risiken am Arbeitsplatz. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW 1993; 697 (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund, Forschung; Fb).
- e12. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R: Occupation and risk of cancer of the lower urinary tract among men. A case-control study. *Int J Cancer* 1988; 41: 371–9.
- e13. Golka K: Untersuchungen zur beruflichen Exposition bei Patienten mit Harnblasenkarzinom. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi für das Fach „Arbeitsmedizin“. Bochum: Medizinische Fakultät der Universität 1999.
- e14. Hueber-Becker F, Nohynek GJ, Meuling WJ, Benesch-Kieffer F, Toutain H: Human systemic exposure to a [14C]-para-phenylenediamine-containing oxidative hair dye and correlation with in vitro percutaneous absorption in human or pig skin. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1227–36.
- e15. Nohynek GJ, Skare JA, Meuling WJ, Hein DW, De Bie AT, Toutain H: Urinary acetylated metabolites and N-acetyltransferase-2 genotype in human subjects treated with a para-phenylenediamine-containing oxidative hair dye. *Food Chem Toxicol* 2004; 42: 1885–91.
- e16. Doll R, Vessey MP, Beasley RWR et al.: Mortality of gasworkers – final report of a prospective study. *Br J Ind Med* 1972; 29: 394–406.
- e17. Stern FB, Ruder AM, Chen G: Proportionate mortality among unionized roofers and waterproofers. *Am J Ind Med* 2000; 37: 478–92.
- e18. Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt HM: Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol* 2004; 21: 382–91.
- e19. Cordier S, Clavel J, Limasset JC et al.: Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 403–11.
- e20. Wynder EL, Onderdonk J, Mantel N: An epidemiological investigation of cancer of the bladder. *Cancer* 1963; 16: 1388–407.
- e21. Evanoff BA, Gustavsson P, Hogstedt C: Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. *Br J Ind Med* 1993; 50: 450–9.
- e22. Gustavsson P, Gustavsson A, Hogstedt C: Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Br J Ind Med* 1988; 45: 777–81.
- e23. Brüning T, Chronz C, Thier R, Havelka J, Ko Y, Bolt HM: Occurrence of urinary tract tumors in miners highly exposed to dinitrotoluene. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 144–9.
- e24. Roemer HC, Golka K, Schulze H, Loehlein D: Two extrapulmonary neoplasms in a uranium miner. *J Roy Soc Med* 2002; 95: 302.
- e25. Brown DP, Kaplan SD: Retrospective cohort mortality study of dry cleaner workers using perchloroethylene. *J Occup Med* 1987; 29: 535–41.
- e26. Katz RM, Jowett D: Female laundry and dry cleaning workers in Wisconsin: a mortality analysis. *Am J Public Health* 1981; 71: 305–7.
- e27. Mundt KA, Birk T, Burch MT: Critical review of the epidemiological literature on occupational exposure to perchloroethylene and cancer. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 473–91.
- e28. Silverman DT, Hoover RH, Albert S, Graff KM: Occupation and cancer of the lower urinary tract in Detroit. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 237–45.
- e29. Olsen JH, Jensen O: Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970–1979. *Scand J Work Environ Health* 1987; 13 (Suppl. 1): 43–51.
- e30. Pesch B, Halekoh U, Ranft U, Richter M, Pott F: Atlas zur Krebssterblichkeit in Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen 1994.
- e31. Zingg EJ, Wallace DMA: Bladder cancer. *Clinical practice in urology*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1985.
- e32. Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ: Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990; 63: 341–59.
- e33. Dunnick JK, Melnick RL: Assessment of the carcinogenic potential of chlorinated water: experimental studies of chlorine, chloramine, and trihalomethanes. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 817–22.
- e34. International Agency for Research on Cancer (IARC), ed.: Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other haloge-

- nated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon: World Health Organization 1991 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 52).
- e35. Komulainen H, Kosma VM, Vaittinen SL et al.: Carcinogenicity of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone in the rat. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 848–56.
- e36. Matsumura H, Watanabe M, Matsumoto K, Ohta T: 3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) induces gene mutations and inhibits metabolic cooperation in cultured Chinese hamster cells. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 65–72.
- e37. Thomas EL, Jefferson MM, Bennett JJ, Learn DB: Mutagenic activity of chloramines. *Mutat Res* 1987; 188: 35–43.
- e38. Kurokawa Y, Hayashi Y, Maekawa A, Takahashi M, Kokubo T, Odashima S: Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 965–72.
- e39. Stauber AJ, Bull RJ: Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors induced by dichloroacetate (DCA) and trichloroacetate (TCA). *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144: 235–46.
- e40. Villanueva CM, Fernandez F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M: Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 166–173.
- e41. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH et al.: Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 411–8.
- e42. International Agency for Research on Cancer (IARC), ed.: Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. Lyon: World Health Organization 2004 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 84).
- e43. National Academy of Science – National Research Council Academy of Life Science: The health effects of nitrate, nitrite, and N-nitroso compounds. Washington DC: National Academy of Science Press 1981.
- e44. Tricker AR, Preussmann R: Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential. *Mutat Res* 1991; 259: 277–89.
- e45. McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ: Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 492–501.
- e46. Ward MH, Cantor KP, Riley D, Merkle S, Lynch CF: Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer. *Epidemiology* 2003; 14: 183–90.
- e47. Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC et al.: Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study. *Epidemiology* 2001; 12: 327–38.
- e48. Altieri A, La Vecchia C, Negri E: Fluid intake and risk of bladder and other cancers. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 Suppl 2: S59–68.
- e49. Geoffroy-Perez B, Cordier S: Fluid consumption and the risk of bladder cancer: results of a multicenter case-control study. *Int J Cancer* 2001; 93: 880–7.
- e50. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC, Giovannucci EL: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340: 1390–7.
- e51. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Djokic M: Fluid intake and bladder cancer. A case control study. *Neoplasma* 2003; 50: 234–8.
- e52. Villanueva CM, Cantor KP, King WD et al.: Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2006; 118: 2040–7.
- e53. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA: The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol* 2004; 21: 392–401.
- e54. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider J, Schubert H: Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 578–89.
- e55. Sommer F, Klotz T, Schmitz-Dräger BJ: Lifestyle issues and genitourinary tumours. *World J Urol* 2004; 21: 402–13.
- e56. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA: Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 2001; 85: 977–83.
- e57. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective, WCRF 1997; 4.18: 338–61.
- e58. Schmähl D: Maligne Tumoren. Aulendorf: Editio Cantor Verlag 1981.
- e59. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ: Cyclophosphamide associated bladder cancer – a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol* 1996; 156: 1931–3.
- e60. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H: Untersuchungen zum Auftreten von Zweitumoren nach Zervixneoplasien im Saarland 1968–1987. *Geburtsh Frauenheilk* 1990; 50: 614–8.
- e61. Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH et al.: Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995; 76: 442–52.
- e62. Duncan RE, Bennett DW, Evans AT, Aron BS, Schellhas HF: Radiation-induced bladder tumors. *J Urol* 1977; 118: 43–5.
- e63. Melzak J: The incidence of bladder cancer in paraplegia. *Paraplegia* 1966; 4: 85–96.
- e64. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 510–5.
- e65. Nishikawa A, Morse MA, Chung FL: Inhibitory effects of 2-mercaptoethane sulfonate and 6-phenylhexyl isothiocyanate on urinary bladder tumorigenesis in rats induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Lett* 2003; 193: 11–6.