

Factsheet

Aromatische Amine und Blasenkrebs

Michael Koller, Claudia Pletscher

1. Einleitung

Harnblasenkrebs ist die wichtigste urologische Erkrankung in der Arbeitsmedizin. Die Ursache des Blasenkrebses bleibt in den meisten Fällen unklar, weil die Latenzzeit zwischen der Einwirkung eines Agens und der Manifestation der Erkrankung mehrere Jahrzehnte dauern kann. Arbeitsmedizinisch relevant ist vor allem die Exposition gegenüber aromatischen Aminen (synonym Arylamine), welche Blasenkrebs auslösen können. Deshalb sind schon früh Schutzmassnahmen ergriffen und exponierte Arbeitnehmende im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge untersucht worden.

2. Epidemiologie des Blasenkrebses

Blasenkrebs ist die fünfthäufigste Krebsart in Europa, wobei Männer etwa dreimal so häufig von dieser Erkrankung betroffen sind wie Frauen (1). Weltweit haben Tabakarbeiter, Kaminfeger und Arbeiter mit Umgang mit Farben das höchste Blasenkrebsrisiko ($RR > 1.5$) (2). In der Schweiz erkranken in etwa 900 Männer und 300 Frauen pro Jahr an Blasenkrebs (entspricht ca. 16 bzw. 4/100'000) und etwa 90 Männer bzw. 60 Frauen pro Jahr erleiden Krebsarten der anderen harnableitenden Organen exklusive Niere (ca. 1,8 bzw. 0,9/100'000)(3). Ungefähr jede zweite an Blasenkrebs erkrankte Person stirbt daran. Die Erkrankungsinzidenz steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt deutlich an und erreicht zwischen 70 und 75 Jahren ein Maximum. Die Erkrankungsraten haben ab den Neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts deutlich abgenommen.

Bei den beruflich bedingten Krebserkrankungen liegt der Blasenkrebs nach den durch Asbest verursachten Krebserkrankungen an zweiter Stelle (5). Pro Jahr werden von der Suva im Durchschnitt gegen drei Fälle als Berufskrankheit anerkannt.

3. Ätiologie des Blasenkrebses

In 80% der Fälle bleibt die Ätiologie eines Blasentumors unbekannt. Die häufigste bekannte Ursache ist das Rauchen, denn der im Tabak vorhandene Teer enthält aromatische Amine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), welche Blasenkrebs auslösen können. Bei den europäischen Männern dürfte die Hälfte aller Blasenkrebsfälle auf das Rauchen von Zigaretten zurückzuführen sein (6). Im Durchschnitt ist das relative Risiko für Blasenkrebs bei aktuellen Rauchern über drei Mal grösser als bei Nichtrauchern (2, 6-8) - je nach Intensität, Dauer, Packyears und Teergehalt der Zigaretten kann das Risiko bis vier- (8) und fünffach (9) erhöht sein. Nach Sistieren des Rauchens sinkt das Risiko in den ersten drei Jahren deutlich, danach langsam ab, bleibt aber gegenüber einem Nichtraucher zeitlebens erhöht (10).

Weitere seltenere Ursachen des Blasenkarzinoms sind chronische Harnwegsinfekte, wie sie zum Beispiel bei Blasensteinen oder Harnblasenentleerungsstörungen als Folge einer Prostatahyperplasie auftreten, sowie die Bilharziose oder familiär gehäufte Blasenkrebskrankungen. Auch die Supplementation mit Antioxidantien soll mit einem 1.5 fachen relativen Risiko für Blasenkrebs einhergehen (2). Eine andere Ursache für Blasenkrebs könnte die übermässige Exposition gegenüber dem mittlerweile verbotenen Tetrachlorethen in chemischen Reinigungsanstalten sein [Vlaanderen J 2014].

Arbeitsmedizinisch bedeutsam ist vor allem die Exposition gegenüber aromatischen Aminen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, seltener gegenüber Derivaten fossiler Öle oder Arsen.

4. Aromatische Amine (Arylamine)

Chemische Struktur

Amine sind organische Stickstoffverbindungen, bei denen das N-Atom mit einem bis drei organischen Resten R_1 bis R_3 verbunden ist. Man spricht von primären, sekundären oder tertiären Aminen, je nach Anzahl der Reste am N-Atom (Abb. 1).

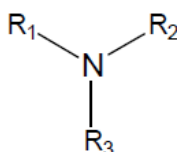


Abb. 1: Strukturformel eines tertiären Amins mit den drei Resten R_1 , R_2 und R_3

Handelt es sich bei einem der Reste um einen aromatischen Ring, so spricht man von einem aromatischen Amin. Der einfachste Vertreter eines aromatischenamins ist das monozyklische Anilin, weitere Vertreter finden sich in Abbildung 2:

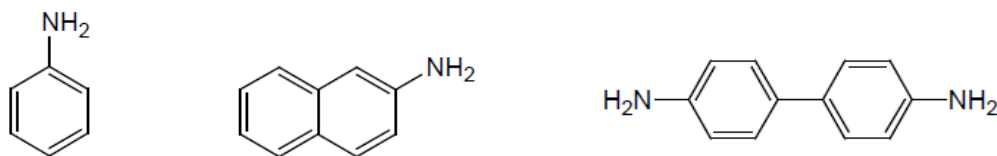


Abb. 2: Strukturformeln einiger einfacher aromatischer Amine: Anilin (links), 2-Naphthylamin (Mitte) und Benzidin (rechts)

Azofarbstoffe

Aromatische Amine bilden die Ausgangssubstanzen zur Erzeugung von Azofarbstoffen. Ein bekannter Vertreter eines Azofarbstoffes ist zum Beispiel das seit 1883 bekannte Kongorot, welches auch heute noch zur Anfärbung von Amyloid in der Histologie angewendet wird. Azofarbstoffe besitzen eine N=N-Doppelbindung, die sog. Azogruppe, über welche zwei aromatische Ringe miteinander verbunden sind (Abb. 3):

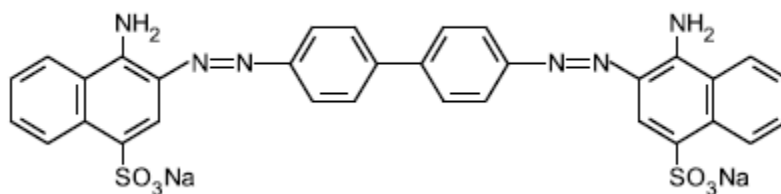
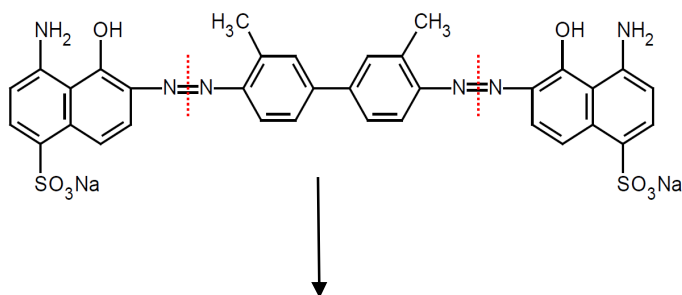


Abb. 3: Strukturformel des Azofarbstoffs Direct Red 28

Gewisse Azofarbstoffe können durch chemische, enzymatische oder bakterielle Spaltung der Azogruppe wieder zu aromatischen Aminen abgebaut werden (Abb. 4), weshalb diese Azofarbstoffe als krebserregend gelten. Deren Gebrauch ist heute je nach Anwendungsgebiet in vielen Ländern eingeschränkt oder verboten.



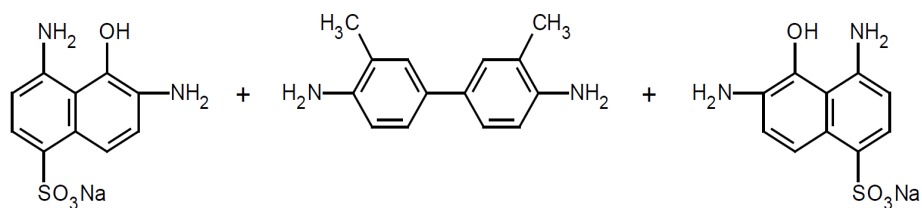


Abb. 4: Abbau des Azofarbstoffs Direct Blue 231 durch reduktive Spaltung der Azobindung (modifiziert nach (11))

Gesundheitsgefährdende Wirkungen Zu den akuten toxischen Wirkungen einiger monozyklischer Arylamine gehört die indirekte Bildung von Methämoglobin (12, 13) (übrigens sind nicht nur aromatische Aminoverbindungen, sondern auch Nitroverbindungen des Benzols indirekte Methämoglobin-Bildner). Anilin und Toluidin können akute Blasenreizungen hervorrufen. Bei einer Intoxikation mit Anilin kommt es zur Koagulation von Hämoglobin in den Erythrozyten, was im Mikroskop als Heinz-Innenkörper sichtbar ist (dasselbe gilt für Nitroverbindungen).

Zu den chronisch-toxischen Wirkungen gehören Anämie, vegetative Störungen, Leber- und Nierenschäden. Das Haarfärbemittel p-Phenylendiamin kann ausserdem bei Hautkontakt Ekzeme und Asthma auslösen.

Die Suva anerkannte zwischen 1986 und 2015 folgende Krankheiten, welche auf Arylamine zurückzuführen sind (ausser Krebs): Atmungssystem (13), allergische Kontaktdermatitis (185), toxische Kontaktdermatitis (32), andere (34).

Krebserregende Wirkung

1895 beschrieb der Chirurg Ludwig Rehn erstmals den Zusammenhang zwischen Harnblasenkrebs und dem Azofarbstoff Anilin ("Anilinkrebs"). Heute weiss man von zahlreichen aromatischen Aminen, dass sie Krebs in der Harnblase, seltener auch im Nierenbecken, im Harnleiter und in der Harnröhre verursachen können (14). Die Latenzzeit zwischen Exposition und Auftreten der Erkrankung kann dabei Jahrzehnte betragen; bei den von der Suva zwischen 1924 und 1988 anerkannten Fällen betrug sie etwa 20 Jahre (15). Eine sorgfältige arbeitsmedizinische Anamnese ist also besonders wichtig. Aromatische Amine werden vorwiegend durch die Haut und durch Inhalation von Dämpfen und Stäuben aufgenommen, die Ingestion ist für die Arbeitsmedizin unbedeutend (14).

Als gesicherte humane Karzinogene gelten 2-Naphthylamin, Benzidin, 4-Amino-Diphenyl (synonym 4-Aminobiphenyl) und als einziges monozyklisches aromatisches Amin das 4-Chlor-ortho-Toluidin (4-COT) (synonym 2-Amino-5-Chlortoluol bzw. 5-CAT). Sie sind in der Schweizer Grenzwertliste in die krebserzeugende Kategorie C1_A eingestuft. Daneben sind in der Schweizer Grenzwertliste verschiedene aromatische Amine in die Kategorie C1_B (Stoffe, die krebserregend beim Tier sind) (16) oder C2 (Stoffe, die möglicherweise krebserregend sind)

eingeteilt. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die in der Schweizer Grenzwertliste (17) aufgeführten kanzerogenen aromatischen Amine (Stand 2017):

Kategorie C1 _A	Kategorie C1 _B	Kategorie C2
4- Amino-Diphenyl	Auramin	Anilin
Benzidin	p-Chloranilin	3,3'-Diaminobenzidin
4-Chlor-ortho-Toluidin (4-COT oder 5-CAT)	4,4'-Diaminodiphenylmethan	N,N-Diemethylanilin
2-Naphthylamin	3,3'-Dichlorbenzidin	p-Toluidin
	3,3'-Dimethoxybenzidin	
	3,3'-Dimethylbenzidin	
	3,3'-Dimethyl-4,4'- diaminodiphenylmethan	
	p-Kresidin	
	2-Methoxyanilin	
	4,4'-Methylen-bis(2- chloranilin)	
	4,4'-Methylen-bis(N,N'- diemethylanilin)	
	o-Toluidin	
	2,4-Toluylendiamin	

Bei der Beurteilung einer Gefährdung ist nicht nur die Ausgangssubstanz zu berücksichtigen, sondern auch deren Metabolite. Als Beispiel sei das Insektizid Chlordimeform erwähnt, welches nach Aufnahme in den Organismus in das aromatische Amin und C1_A-Karzinogen 4-COT metabolisiert wird.

Aromatische Amine werden von Mensch zu Mensch verschieden schnell metabolisiert. Dies liegt unter anderem an einem genetischen Polymorphismus für die N-Acetyltransferase 2 (NAT2), einem Enzym im Abbauweg der aromatischen Amine. Je nach Polymorphismus des NAT2 ist die Acetylierungsgeschwindigkeit verschieden schnell. Bis anhin nahm man an, dass Personen, welche aromatische Amine langsam acetylieren, ein grösseres Blasenkrebsrisiko haben als Menschen mit einer NAT2 vom schnellen Acetylierungstyp. Nicht alle Studien konnten dies allerdings verifizieren (18).

Die Suva anerkannte zwischen 1986 und 2015 total 82 Blasenkrebs, acht Malignome der Harnorgane und neun übrige Neoplasien, welche auf berufliche Exposition gegenüber Arylamine zurückzuführen sind.

Verwendung

Aromatische Amine wurden (oder werden) als Vorläufersubstanzen zur Produktion von Azofarbstoffen, Isocyanaten bzw. Polyurethanen, und als Härter für Epoxidharze verwendet.

Sie finden sich ausserdem in Teer und Pech oder in Giessereien. Gegenüber aromatischen Aminen waren also Beschäftigte der Farb- und Gummiindustrie, Maler, Lackierer, Coiffeure, Arbeitnehmende in der Leder- und Textilfärbung oder Angestellte in der Teer-, Pech- und Bitumenproduktion exponiert. Die krebserzeugenden aromatischen Amine sind bei vielen Anwendungen schon lange ersetzt worden. Gemäss Anhang 1.10 der ChemRRV dürfen krebserzeugende Stoffe nicht an die breite Öffentlichkeit abgegeben werden (dies beinhaltet allerdings berufliche oder gewerbliche Zwecke nicht). 2-Naphthylamin, 4-Aminobiphenyl, Benzidin und 4-Nitrobiphenyl werden in Anhang 1.13 der ChemRRV namentlich als verbotene aromatische Amine aufgeführt.

Coiffeure zeigen gemäss einer 2010 erschienen Metaanalyse (19) ein um den Faktor 1.3 leicht erhöhtes Blasenkrebsrisiko. Wurde mit Azofarbstoffen enthaltenden Haarfärbemitteln mehr als 10 Jahre gearbeitet, beträgt das relative Risiko 1.7. Ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko ist bei Coiffeuren anzunehmen, welche früher, d.h. bis in die 60er und zum Teil 70er Jahre, Haarfärbemittel mit aromatischen Aminen ohne Schutzhandschuhe aufgetragen haben. Bei der Verwendung der heutigen Haarfärbemittel ist nicht mehr von einem erhöhten Blasenkrebsrisiko für Coiffeure auszugehen.

Maler waren bis in die 1950er Jahre bei der Verarbeitung von Holzbeizen, Lasuren und Transparentlacken möglicherweise kanzerogenen aromatischen Aminen ausgesetzt; bei Kontakt mit Malerprodukten für Decken oder Wände sowie deckenden Lacken ist normalerweise von keiner Gefährdung auszugehen. Nach 1960 war ein Kontakt zu Azofarbstoffen nur noch beim (sehr seltenen) Holzbeizen möglich (11). Neuere Reviews und Meta-Analysen kommen zu relativen Erkrankungsrisiken zwischen 1.1 und 1.8, abhängig von der Art der untersuchten Studien, dem untersuchten Zeitraum oder der Dauer der Exposition (21-23). Bei Malern ist eine berufliche Verursachung eines Blasenkrebses dann abzuklären, wenn eine Exposition gegenüber Azofarbstoffen bestanden haben kann, das heisst in der Regel für Tätigkeiten vor den 60er Jahren (Ausnahme: Tätigkeiten mit Farbbeizen bis in die 60er Jahre). Auch beim Umgang mit alten Azofarbstoffen enthaltenden Produkten wie dem Abschleifen alter gebeizter Holzflächen ist an eine mögliche Exposition zu denken.

5. Diagnostik und Klinik des Blasenkrebses

Man unterscheidet beim primären Blasenkarzinom folgende histologische Typen (1):

Krebsart	Anteil an allen Blasenkrebsen
Urothelkarzinom (papillär, solid)	90%
Plattenepithelkarzinom	4%
Adenokarzinom	0,5 - 2%
Weitere Formen	<6%

Neben den aufgeführten Karzinomarten können gutartige Blasentumore (Papillome, Myome etc.) und sekundäre Blasentumore, beispielsweise ausgehend von der Prostata oder vom Dickdarm, auftreten.

Das Urothelkarzinom tritt meistens multifokal auf. Zur Zeit der Diagnosestellung zeigt sich häufig noch keine Metastasierung und kein Wachstum in die umgebende Muskulatur. Blasentumore werden gemäss den international geltenden Regeln in verschiedene Differenzierungsgrade eingeteilt (G1 für hoch differenziert oder low grade, G2 für intermediate grade, G3 für schwach differenziert oder high grade)

Symptome

Das häufigste Erstsymptom beim Blasenkarzinom ist das schmerzlose Auftreten von Blut im Urin (Makrohämaturie). Weitere Beschwerden sind Blasenreizungen, Störungen beim Wasserlösen (Dysurie, Erhöhung der Miktionsfrequenz etc.) und Begleitinfekte. Spätsymptome sind Harnstauung, Flankenschmerzen und Blutarmut (Anämie) infolge Hämaturie.

Diagnostische Massnahmen

Zu den diagnostischen Massnahmen zählen die manuelle Untersuchung, der Urinstreifentest zum Nachweis einer Hämaturie, die Urinzytologie, die Zystoskopie und Fluoreszenz-Zystoskopie, die Sonographie, das i.v.-Urogramm, CT, MRI und C-Cholin-PET.

Therapie und Prognose

Je nach Art und Ausdehnung des Tumors besteht die Therapie in einer transurethralen Resektion des Tumors oder der Entfernung der ganzen Harnblase (Zystektomie). Abhängig von der Ausdehnung des Tumors müssen unter Umständen zusätzlich weitere Organe oder Lymphknoten entfernt werden. Weitere therapeutische Optionen bestehen in der postoperativen Instillation eines Chemotherapeutikums wie beispielsweise Mitomycin, einer lokalen Immuntherapie mit dem Tuberkuloseimpfstoff BCG oder einer platinbasierten Polychemotherapie (24). Je nach Wahl des chirurgischen Eingriffes müssen eine neue Harnableitung oder ein Blasenersatz geschaffen werden.

Wenn ein Blasenkrebs in einem frühen Stadium erkannt wird und sich noch nicht über die Blase hinaus ausgedehnt hat, ist die Prognose gut und die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 80% (25). In der Regel kann bei diesen frühen Stadien der Tumor vollständig entfernt werden. Bei Diagnosestellung von bereits fortgeschrittenen Tumoren ist trotz grösseren Eingriffen eine vollständige Entfernung meist nicht mehr möglich. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt im sogenannten T4-Stadium 20%.

6. Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen bei Exposition zu aromatischen Aminen

In den 60er Jahren wurde aufgrund der Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und Exposition gegenüber aromatischen Aminen damit begonnen, die betroffenen Arbeitnehmenden im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge regelmässig zu untersuchen. Bei den untersuchten Arbeitnehmenden handelt es sich fast ausschliesslich um Personen, welche vor Jahrzehnten gegenüber einem der bekannten karzinogenen aromatischen Aminen der Kategorie C1A (2-Naphthylamin, Benzidin, 4-Aminobiphenyl, 4-Chlor-ortho-Toluidin) ausgesetzt waren. Diese Stoffe werden schon lange nicht mehr eingesetzt.

Zu Beginn erfolgte die arbeitsmedizinische Überwachung mit halbjährlichen Zystoskopien, ab 1981 wurde vollständig auf eine jährliche Urinzytologie umgestellt. Diese Untersuchungen werden auch nach Austritt aus dem Betrieb lebenslang weitergeführt gemäss Art. 74 VUV (Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten). Dieser Artikel besagt, dass die Suva nach Aufgabe der gesundheitsgefährdenden Arbeit Untersuchungen anordnen kann, wenn es aus medizinischen Gründen notwendig ist. Die Suva führt jährlich bei 1500 bis 2000 Arbeitnehmenden zytologische Untersuchungen durch (Tendenz abnehmend). Dabei werden pro Jahr im Durchschnitt gegen 3 Schadenfälle registriert. Die meisten Erkrankungen können dank der Früherkennung behandelt und geheilt werden.

Zytologie

In der arbeitsmedizinischen Vorsorge - wie auch in der Tumornachsorge - ist vor allem die Zytologie von Bedeutung. Hierbei wird Urinsediment oder die Lavage einer Zystoskopie (Urin-spülzytologie) verwendet. Wenn möglich sollte für das Urinsediment nicht der Morgenurin benutzt werden, da dort ein hoher Teil der Zellen zerfallen ist. Ein Arztbesuch ist nicht nötig, der Arbeitnehmende kann den Urin selbständig per Post dem untersuchenden Labor einsenden. Es ist wichtig, dass dies schnell geschieht, da ansonsten die Qualität des Urins leidet. Je höher der Malignitätsgrad, das heisst je weniger differenziert der Tumor ist, desto leichter können im Sediment die Tumorzellen entdeckt und klassifiziert werden. Bei niedrig-differenzierten high-grade Tumoren liegt die Spezifität¹ bei 98-100% und die Sensitivität bei 80-90% (27). Eine Zytologie erfasst also nicht alle Erkrankten, die Zahl der falsch Negativen ist relativ hoch; hingegen wird selten ein Gesunder fälschlicherweise eines Blasentumors bezichtigt, die Zahl der falsch Positiven ist klein. Bei hoch-differenzierten low-grade Tumoren ist die Diagnose unsicher, es werden Spezifitäten zwischen 6-100% und Sensitivitäten von 0-100% berichtet (27). Diese Prozentzahlen sind stark von der Erfahrung des Zytopathologen abhängig. Die Zahl falsch positiver Resultate erhöht sich beim Vorliegen einer Infektion.

¹ Spezifität = Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich Gesunde (richtig Negative) als gesund erkannt werden
Sensitivität = Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich Erkrankte (richtig Positive) als krank erkannt werden

Biomarker

Neben der Zytologie werden eine Vielzahl anderer Marker und Tests zur Diagnose von Blasenkrebs entwickelt (27), auf die in diesem Factsheet nicht näher eingegangen wird. Die meisten dieser Tests werden in der Klinik nicht routinemässig angeboten und befinden sich noch im experimentellen Stadium. Generell kann gesagt werden, dass der Einsatz eines einzelnen Biomarkers zur Zeit noch keine befriedigenden Resultate ergibt, teilweise sind die falsch-positiven Resultate recht hoch, die Tests sind zu teuer, es ist ein Arztbesuch zur Erhebung des Urinstatus nötig etc. (28, 29). Wahrscheinlich liegt die Zukunft in der Kombination von Zytologie und/oder einem oder mehreren Biomarkern. So wurde zum Beispiel in Deutschland in der von 2003 bis 2010 durchgeführten UroScreen-Studie der kombinierte Einsatz von UroVysion und NMP22 getestet; die Sensitivität konnte wesentlich erhöht werden, allerdings zu Lasten einer grossen Zahl falsch-positiver Befunde (29). In der arbeitsmedizinischen Vorsorge der Suva bei ansonsten symptomfreien Versicherten stellt eine solche oder andersartige Kombination - zumindest zur Zeit - keine Alternative zur Zytologie dar.

Zystoskopie

Ergibt sich in der Zytologie ein suspekter Befund oder hat ein Patient eine Hämaturie, wird als nächster Schritt eine Zystoskopie durchgeführt. Die Zystoskopie ist der Goldstandard in der Diagnostik des Blasenkrebses und wird - auch wenn sie als unangenehm empfunden wird - neben der Zytologie auch routinemässig in der Tumornachsorge eingesetzt.

Biomonitoring

Weitere Methoden, die im Rahmen des biologischen Monitorings angewendet werden können, sind

- Messung der aromatischen Amine und/oder bestimmter Abbauprodukte, der sogenannten Phase-II-Konjugate, im Urin
- Messung der Hämoglobinaddukte aromatischer Amine im Blut

Die aromatischen Amine und/oder ihre Phase-II-Konjugate im Urin sind Kurzzeitmarker zur Bestimmung der Exposition der vorangegangenen Arbeitsschicht, die Hämoglobinaddukte sind Langzeitmarker zur Bestimmung der mittleren Exposition der letzten 4 Monate (11).

Diese Methoden werden im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge in der Schweiz beispielsweise dann angewandt, wenn zur Beurteilung von Schutzmassnahmen bei Sanierungsarbeiten von mit aromatischen Aminen kontaminierten Deponien eine innere Belastung der Arbeitnehmenden beurteilt werden soll.

7. Versicherungsmedizinische Aspekte

Die aromatischen Amine (Arylamine) gehören zu den sogenannten Listenstoffen, welche entsprechend Art. 9.1 UVG vom Bundesrat im Anhang 1 des UVV aufgelistet worden sind. Bei den Listenstoffen muss eine Krankheit mit mindestens vorwiegender Wahrscheinlichkeit durch die Arbeit verursacht worden sein, das heisst die Arbeit muss am gesamten Ursachenspektrum mehr als 50% ausmachen (BGE 293/99), damit die Krankheit als beruflich bedingt anerkannt werden kann. Bei der Beurteilung einer bösartigen Erkrankung der ableitenden Harnwege wird im Einzelfall geprüft, ob aufgrund der Exposition gegenüber krebserzeugenden aromatischen Aminen, der Latenzzeit und der epidemiologischen Studienlage der Blasenkrebs als Berufskrankheit anerkannt werden kann. Die Leistungen bei der Anerkennung einer Berufskrankheit entsprechen denen bei Unfällen, sind doch die Berufskrankheiten nach dem Gesetze diesen gleichgestellt (UVG Art. 9 Abs. 3).

8. Literatur

1. DOMNITZ F., UIBEL S., GRONEBERG D. A. Blasenkrebs - Aktuelles zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie, Zbl Arbeitsmed 2012: 62.
2. AL-ZALABANI A. H., STEWART K. F., WESSELIUS A., SCHOLS A. M., ZEEGERS M. P. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses, European journal of epidemiology 2016: 31: 811-851.
3. NICER. www.nicer.org.
4. SWITZERLAND N. I. F. C. E. A. R. F. S. O. Statistics of Cancer Mortality 1984 - 2008 Zurich & Neuchâtel; 2011.
5. JOST M., PLETSCHER C. Maligne Neoplasien als Berufskrankheiten, Suva Medical 2011: 48-55.
6. ZEEGERS M. P., TAN F. E., DORANT E., VAN DEN BRANDT P. A. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies, Cancer 2000: 89: 630-639.
7. CUMBERBATCH M. G., ROTA M., CATTO J. W., LA VECCHIA C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks, European urology 2016: 70: 458-466.
8. VAN OSCH F. H., JOCHEMS S. H., VAN SCHOOTEN F. J., BRYAN R. T., ZEEGERS M. P. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies, International journal of epidemiology 2016: 45: 857-870.
9. BARIS D., KARAGAS M. R., VERRILL C., JOHNSON A., ANDREW A. S., MARSIT C. J. et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time, Journal of the National Cancer Institute 2009: 101: 1553-1561.
10. BRENNAN P., BOGILLOT O., CORDIER S., GREISER E., SCHILL W., VINEIS P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies, International journal of cancer 2000: 86: 289-294.
11. DGUV. BK-Report Aromatische Amine; 2011.
12. REICHL F.-X. Taschenatlas der Toxikologie: Thieme; 1997.
13. DFG. Methämoglobin-Bildner; 2008.
14. MENZ M. Affections déclenchées par les amines aromatiques: Suva; 2000.
15. ZIEGLER G. Blasenkrebs in der chemischen Industrie der Region Basel ("Anilinkrebs"), Suva Med Mitteilungen 1988: 61: 25-29.
16. SUVA. Erläuterungen zu den Grenzwerten Luzern: Suva; 2017.
17. SUVA. www.suva.ch/grenzwerte.
18. PESCH B., WEISS T., RABSTEIN S., GAWRYCH K., RIHS H.-P., ANGERER J. Aromatische Amine und Blasenkrebsrisiko - welche Rolle spielt der Acetyliererstatus? Ergebnisse aus der prospektiven EPIC-Kohorte, IPA-Journal 2013: 1: 18-26.
19. HARLING M., SCHABLON A., SCHEDLBAUER G., DULON M., NIENHAUS A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis, Occupational and environmental medicine 2010: 67: 351-358.
20. GUBERAN E., USEL M., RAYMOND L., TISSOT R., SWEETNAM P. M. Disability, mortality, and incidence of cancer among Geneva painters and electricians: a historical prospective study, British journal of industrial medicine 1989: 46: 16-23.
21. BACHAND A., MUNDT K. A., MUNDT D. J., CARLTON L. E. Meta-analyses of occupational exposure as a painter and lung and bladder cancer morbidity and mortality 1950-2008, Critical reviews in toxicology 2010: 40: 101-125.
22. STRAIF K., BAAN R., GROSSE Y., SECRETAN B., EL GHISSASSI F., BOUVARD V. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting, The Lancet Oncology 2007: 8: 1065-1066.
23. GUHA N., STEENLAND N. K., MERLETTI F., ALTIERI A., COGLIANO V., STRAIF K. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis, Occupational and environmental medicine 2010: 67: 568-573.
24. CUMBERBATCH K., HE T., THOROGOOD Z., GARTRELL B. A. Emerging Drugs for Urothelial (Bladder) Cancer, Expert opinion on emerging drugs 2017.
25. KREBSGESELLSCHAFT D. www.krebsgesellschaft.de.

26. INRS. Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes chimiques: application aux cancérogènes pour la vessie, *Références en santé au travail* 2012: 131.
27. DARWICHE F., PAREKH D. J., GONZALGO M. L. Biomarkers for non-muscle invasive bladder cancer: Current tests and future promise, *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 2015: 31: 273-282.
28. MORGAN T. M., KEEGAN K. A., CLARK P. E. Bladder cancer, *Current opinion in oncology* 2011: 23: 275-282.
29. PESCH B., TAEGER D., JOHNEN G., GAWRYCH K., BONBERG N., SCHWENTNER C. et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines, *Int Arch Occup Environ Health* 2014: 87: 715-724.