

BK-Nr. 1318: Bewertung von chronischen lymphatischen Leukämien bei niedriger Benzolexposition

Beispiele aus der Begutachtungspraxis des IPA

Jürgen Büniger, Christian Eisenhawer, Götz Westphal, Thomas Brüning

In der Praxis der Begutachtung zur BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol“ treten ab und zu Fallkonstellationen auf, bei denen die in der wissenschaftlichen Begründung geforderte Schwellendosis von 8 bis 10 ppm Benzoljahren nicht ganz erreicht wird. Am Beispiel von Benzol soll gezeigt werden, dass bei Berufskrankheiten, für die Schwellendosen existieren, diese nicht als ausschließliches Entscheidungskriterium herangezogen werden sollten, sondern zusätzliche individuelle Randbedingungen zu berücksichtigen sind.

Die chronisch lymphatische Leukämie

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Der Erkrankung geht eine monoklonale B-Lymphozytose (MBL) voraus. Die CLL gehört nach der WHO-Klassifikation zu den sogenannten schmerzfreien Lymphomen und ist durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert. In Deutschland erkranken jährlich etwa 5.600 Personen, davon ca. 60 Prozent Männer. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt für Männer bei 72 und für Frauen bei 75 Jahren. Die Prognose der CLL ist relativ gut. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 73 Prozent und für Männer bei 71 Prozent (DGHO 2019).

Im Merkblatt zur BK-Nr. 1318 ist die CLL in die Gruppe A eingestuft, das heißt es handelt sich um ein Krankheitsbild mit epidemiologischer Information zur Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es besteht der epidemiologische Nachweis einer Verdoppelung des Erkrankungsrisikos gegenüber der Allgemeinbevölkerung bei einer entsprechend hohen kumulativen beruflichen Benzolexposition.

BK-Nr. 1318

Durch die Veröffentlichung des Merkblatts und der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch

Kurz gefasst

Benzol“ vor etwa 10 Jahren wurde die Begutachtung entsprechender Krankheitsbilder erleichtert und vereinheitlicht. Ergänzend zu dem Merkblatt und der wissenschaftlichen Begründung geben weitere Publikationen wertvolle Hinweise zur Ermittlung der Benzolexposition (IFA-Ringbuch, Nr. 9105) und zur Anerkennungspraxis (Henry und Brüning 2009, Henry und Brüning 2012).

Neben vielen anderen Erkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems können auch chronische lymphatische Leukämien (CLL) als BK-Nr. 1318 anerkannt werden. Als eine Voraussetzung wird in der wissenschaftlichen Begründung von 2009 eine Benzolexposition „ab einem Bereich von ca. 10 ppm-Benzoljahren für die CLL genannt. Es ist „aus der Gesamtschau der gegenwärtigen epidemiologischen und toxikologischen Evidenz von einer Verursachungswahrscheinlichkeit über 50 Prozent ab einem Bereich von zehn ppm-Benzoljahren auszugehen“. In den speziellen Hinweisen zur Intensität der Benzolbelastung bei CLL wird ausgeführt, dass auch in Fällen, in denen die Merkmale der geringen Belastung zutreffen, Expositionen „oberhalb ca. acht ppm-Jahren“ erreicht werden. Insgesamt wird daher in der Begutachtungspraxis der BK-Nr. 1318 von einer „Schwellendosis“ von 8 bis 10 ppm-Jahren Benzol ausgegangen (Henry und Brüning 2012).

Allerdings handelt es sich bei dieser Dosis nicht um ein Abschneidekriterium, da bei der Zusammenhangsbeurteilung weitere Gesichtspunkte zu berücksichtigen sind. In Tabelle 1 sind die für die Zusammenhangsfrage entscheidungsrelevanten Daten aus drei im IPA in den letzten zehn Jahren begutachteten Erkrankungen an CLL zusammengefasst.

- Benzol ist ein Kanzerogen und kann eine chronisch lymphatische Leukämie (CLL) auslösen. Eine CLL infolge arbeitsbedingter Benzolexpositionen wird durch die BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol“ erfasst.
- Bei BK-Fragestellungen, für die Schwellendosen existieren, sollten diese nicht als ausschließliches Entscheidungskriterium für die Beurteilung herangezogen werden. Hier sollten zusätzliche individuelle Randbedingungen berücksichtigt werden.

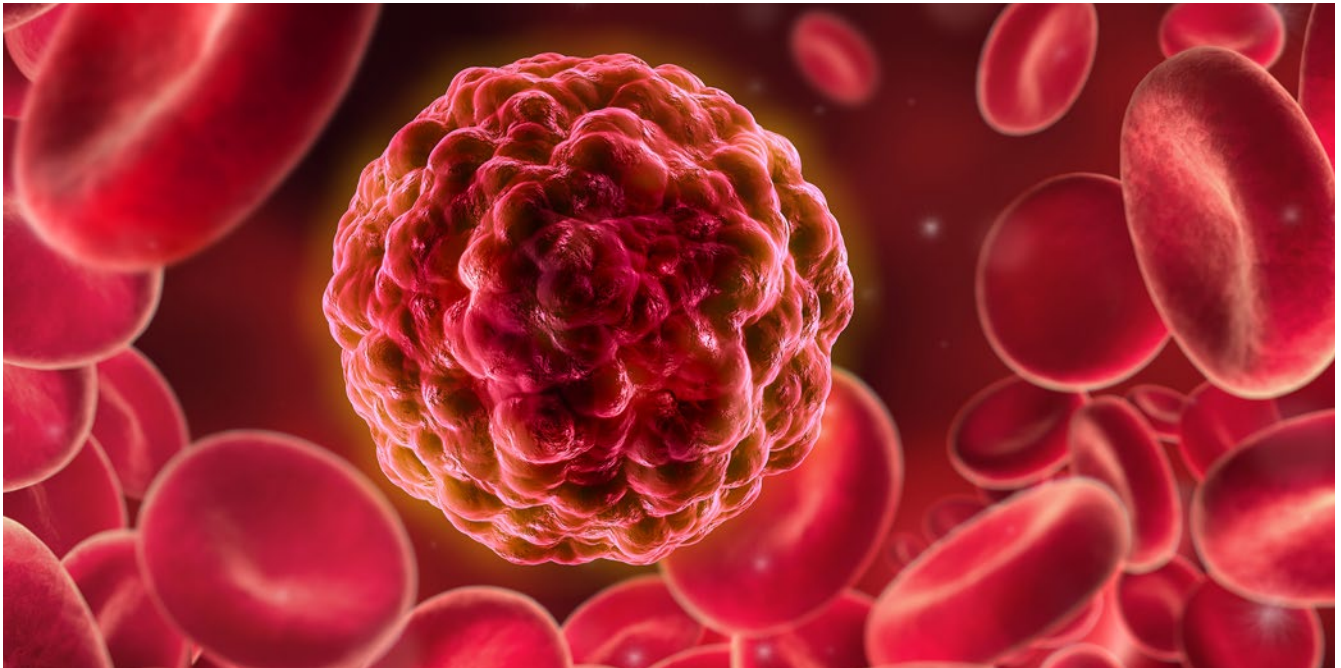
Beruflich bedingte CLL und Expositionshöhe

Bei den drei im IPA begutachteten Patienten lag eine Expositionshöhe gegenüber Benzol von 5,2 bis 6,3 ppm vor. Zum Zusammenhang zwischen einer CLL und der Höhe einer Benzolexposition am Arbeitsplatz wird in der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318 ausführlich Stellung genommen. Für die CLL zeigen die Ergebnisse der Health Watch-Studie (Glass et al. 2003) einen Zusammenhang zwischen CLL und Benzolexposition bereits ab 4 bis 8 ppm-Jahren (Wissenschaftliche Begründung, 2009). Auf der Basis von elf Fällen zeigte sich bei einer Exposition von vier bis acht Benzoljahren gegenüber der Referenzkategorie mit weniger als vier Benzoljahren ein auf das 2,76fach erhöhtes Risiko an einer CLL zu erkranken. Bei einer Benzolexposition von mehr als acht ppm-Jahren stieg das Risiko weiter an (Odds Ratio 4,52). Dabei wird darauf hingewiesen, dass die als Referenz verwendeten kumulativen Benzolexpositionen von weniger als 4 ppm-Jahren aus toxikologischer Sicht bereits

Parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Expositionshöhe in ppm-Jahren	6,3	6,1	5,2
Erkrankungsalter	54	43	49
Alter bei Expositionsbeginn	16	16	15
Konkurrierende Faktoren	keine	keine	keine
Außerberufliche Expositionen	keine	keine	keine
Rauchverhalten	Nieraucher	Nieraucher	5 Packungsjahre
Enzymdefizienz für NQO1*	nicht bestimmt	heterozygot	homozygot

*NQO1: NAD(P)H: Chinonoxidoreduktase-1

Tab. 1: Für die Zusammenhangsbeurteilung zwischen Benzolexposition und Erkrankung an CLL entscheidende Parameter aus drei BK-Gutachten des IPA.



Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Europa. Sie kann unter anderem auch durch eine berufliche Benzolexposition hervorgerufen werden.

eine relevante Belastung darstellen und ein nicht zu vernachlässigendes kanzerogenes Risiko einschließen. Dies bedeutet, dass das hier dargestellte Risiko wahrscheinlich unterschätzt wird.

Alter bei Expositionsbeginn und Eintritt der Erkrankung

Die drei im IPA begutachteten Versicherten waren zu Expositionsbeginn zwischen 15 und 16 Jahren alt. Aufgrund wissenschaftlicher Belege muss eine besondere Benzolempfindlichkeit im Kindes- und Jugendalter bei der Bewertung der individuellen Expositionsbedingungen berücksichtigt werden (Merkblatt der BK-Nr. 1318). Auch in der wissenschaftlichen Begründung zur BK-Nr. 1318 wird auf die besondere Empfindlichkeit des unausgereiften Knochenmarks hingewiesen.

Die drei Versicherten erkrankten bereits im Alter von 43 bis 54 Jahren, und damit 18 bis 29 Jahre früher als im Vergleich zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von 72 Jahren der männlichen Allgemeinbevölkerung. Auch dies deutet laut wissenschaftlicher Begründung auf eine expositionsbedingte Verursachung der Erkrankung hin. Generell ist der frühe Eintritt einer malignen Erkrankung ein Hinweis auf eine stattgehabte Exposition durch ein verursachendes externes Agens (Druckrey et al. 1963).

Konkurrierende Faktoren der Erkrankung

Bei der Beurteilung des Kausalzusammenhangs muss auch auf mögliche konkurrierende Faktoren für eine Erkrankung geachtet werden. Bei der CLL sind dies insbesondere Erkrankungen des Immunsystems oder immunsupprimierende Therapien, die einen dominanten Risikofaktor darstellen können. Auch Chemo- oder Strahlentherapien in der Vergangenheit erhöhen das Risiko. Für verschiedene (Virus)-Infektionen ist ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Systems beschrieben. Ebenso kann eine familiäre Disposition bei der CLL vorliegen (Henry und Brüning 2012). Laut Benavente et al. (2018) ist das Erkrankungsrisiko bei CLL-Fällen in der direkten Verwandtschaft (Grad 1) um den Faktor drei erhöht. Solche konkurrierenden Faktoren vor Ausbruch der CLL sind in den vom IPA begutachteten drei Fällen nicht aktenkundig.

Konkurrierende Expositionen

Als häufigste außerberufliche Exposition ist der Ottokraftstoff zu nennen, der in Deutschland noch maximal 1 Prozent Benzol enthalten darf. Gelegentliche Tankvorgänge an Selbstbedienungstanksäulen sind aber nicht als relevante zusätzliche Benzolexposition zu werten und fallen unter die ubiquitäre Belastung der Allgemeinbevölkerung. In früheren Jahren war Benzol auch in Verbraucherprodukten wie Klebern, Farben, Lösemitteln enthalten. Diese Quellen spielen

jetzt keine Rolle mehr, da in Deutschland Benzol und benzolhaltige Zubereitungen laut REACH-Verordnung mit über 0,1 Prozent nicht in Verkehr gebracht werden dürfen.

Als weitere häufige Quelle einer Benzolexposition ist das Zigarettenrauchen zu nennen, da Benzol im Zigarettenrauch in Konzentrationen von 10 bis 100 µg pro Zigarette nachgewiesen wurde. Je nach Intensität und Dauer können durch das Rauchen somit relevante Benzolexpositionen resultieren. Allerdings wurden in epidemiologischen Studien bislang keine signifikanten Assoziationen von CLL und Zigarettenrauchexposition berichtet (Benavente et al. 2018). Außerberufliche Benzolexpositionen, die das ubiquitäre Ausmaß überschritten hätten, wurden in allen drei Fällen nicht ermittelt. In einem Fall bestand eine Zigarettenrauchexposition in Höhe von fünf Packungsjahren.

Fehlen eines Stoffwechsellenzym

Einen weiteren Hinweis zur Sicherung der BK-Nr. 1318 im Sinne des ursächlichen Zusammenhangs zwischen CLL und einer niedrigen Benzolexposition kann eine Bestimmung des Enzyms Chinonoxido-reduktase-1 (NQO1) geben (Moran et al. 1999, Bauer et al. 2003). Die wissenschaftliche Begründung zur BK-Nr. 1318 führt dazu aus: „Darüber hinaus können individuelle medizinische Dispositionsfaktoren das Erkrankungsrisiko im Einzelfall erhöhen, z. B. Enzym polymorphismen (insbesondere NQO1) oder Vorerkrankungen des hämatologischen Systems.“ Das Enzym NQO1 ist beim Menschen im *NQO1*-Gen codiert und an der Entgiftung von Benzol beteiligt. Genetische Defekte in beiden Allelen des *NQO1*-Gens und damit verbunden das Fehlen des aktiven Enzyms liegt in Europa bei etwa 5 Prozent der Bevölkerung vor. In einer amerikanischen Studie hatten Personen, denen das aktive Enzym fehlte, ein 6,7fach signifikant erhöhtes Risiko eine hämatologische Krebserkrankung zu entwickeln (Rothman et al. 1997). In einer Studie von Lan et al. (2004) zeigte sich auch bei niedrig exponierten Personen, denen dieses Enzym fehlte, eine deutlich erhöhte Benzoltoxizität. Auch weitere Studien haben bestätigt, dass das Fehlen von NQO1 bei den betroffenen Personen zu einer erhöhten Benzoltoxizität führt (Ross et al. 2011, De Palma und Manno 2014, Fang et al. 2017). Falls Versicherten das Enzym NQO1 fehlt, ist dies also ein weiterer Parameter, der für einen kausalen Zusammenhang zwischen CLL und einer niedrigen Benzolexposition spricht.

Bei zwei der im IPA begutachteten Versicherten wurde bestimmt, ob das Enzym genetisch vorliegt. In einem Fall fand sich ein heterozygoter Genotyp, der für eine Verminderung der Enzymaktivität spricht. Im zweiten Fall fand sich ein homozygot defizienter Genotyp mit völligem Fehlen des Enzyms. Beim dritten Patienten konnte keine Bestimmung durchgeführt werden, da es sich um eine Begutachtung nach Aktenlage handelte.

Fazit

In der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 wird als Schwellendosis eine Benzolexposition von 8 bis 10 ppm-Jahren angegeben, die in bestimmten Fallkonstellationen aber nicht als strikte untere Auslöseschwelle zu verstehen ist. In diesen Fällen ist die Anerkennungsfähigkeit als BK 1318 nach differenzierter Einzelfallbetrachtung gutachterlich zu prüfen. An drei Begutachtungsfällen wurde beispielhaft dargestellt, welche beurteilungsrelevanten Aspekte im Fall der CLL hierbei berücksichtigt werden sollten. Diese sind insbesondere eine frühe Exposition, eine frühe Erkrankung und das Fehlen außerberuflicher Benzolexpositionen und weiterer konkurrierender Faktoren.

Mit diesem Beitrag soll auch generell zum Ausdruck gebracht werden, dass bei BK-Fragestellungen, für die Schwellendosen existieren, diese nicht als zwangsläufiges Entscheidungskriterium herangezogen werden sollten, sondern zusätzliche individuelle Randbedingungen zu berücksichtigen sind. Dies kann nicht auf Verwaltungsebene sondern nur durch differenzierte Einzelfallbetrachtung im Rahmen einer qualifizierten Begutachtung erfolgen.

Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning
Prof. Dr. Jürgen Büniger
Dr. Christian Eisenhauer
PD Dr. Götz Westphal
 IPA

Literatur

Bauer AK, Faiola B, Abernethy DJ, et al. Genetic susceptibility to benzene-induced toxicity: role of NADPH: quinone oxidoreductase-1. *Cancer Res* 2003; 63: 929-35

Benavente Y, Casabonne D, Costas L, et al. Established and suggested exposures on CLL/SLL etiology: Results from the CLL-MCC-Spain study. *Cancer Epidemiol* 2018; 52: 106-111

De Palma G, Manno M. Metabolic polymorphisms and biomarkers of effect in the biomonitoring of occupational exposure to low-levels of benzene: state of the art. *Toxicol Lett* 2014; 231: 194-204

DGHO 2019, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Leitlinie, Stand 04/2019

Druckrey H, Schildbach A, Schmähl D, Preussmann R, Ivankovic S. Quantitative Analyse der carcinogenen Wirkung von Diäthylnitrosamin. *Arzneimittel-Forsch* 1963; 13: 841-851

Fang Y, Wu HT, Ye YJ, Zhou LF, Hu W, Zhang GH, Sun P, Au W, Xia ZL. Association between polymorphisms of metabolic enzyme genes and chromosomal damage in benzene-exposed workers in China. *J Occup Environ Med.* 2017; 59: e215-e220

Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, Adams GG, Bisby JA, Manuell R. Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiol* 2003;14:569-577

Henry J, Brüning T. Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und lymphatischen Systems durch Benzol – Wissenschaftliche Begründung für eine neu in die Anlage zur Berufskrankheitenverordnung aufzunehmende Berufskrankheit. *BGFA-Info* 2009; 01: 6-10

Henry J, Brüning T. Begutachtung benzolbedingter Krebserkrankungen – Fallstricke in der Praxis. *IPA-Journal* 2012; 3: 9-12

IFA-Ringbuch, Nr. 9105: Anwendungshinweise zur retrospektiven Beurteilung der Benzolexpositionen der DGUV, Stand: 26.04.2016

Lan Q, Zhang L, Li G, Vermeulen R, Weinberg RS, Dosemeci M, Rappaport SM, Shen M, Alter BP, Wu Y, Kopp W, Waidyanatha S, Rabkin C, Guo W, Chanock S, Hayes RB, Linet M, Kim S, Yin S, Rothman N, Smith MT. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004 ; 306: 1774-6

Merkblatt zur Berufskrankheit Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“, vom 12.02.2010. www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1318.pdf.

Moran JL, Siegel D, Ross D. A potential mechanism underlying the increased susceptibility of individuals with a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) to benzene toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8150-5

Ross D, Zhou H, Siegel D. Benzene toxicity: The role of the susceptibility factor NQO1 in bone marrow endothelial cell signaling and function. *Chem Biol Interact* 2011; 192: 145-9

Rothman N, Smith MT, Hayes RB, Traver RD, Hoener B, Campleman S, Li GL, Dosemeci M, Linet M, Zhang L, Xi L, Wacholder S, Lu W, Meyer KB, Titenko-Holland N, Stewart JT, Yin S, Ross D. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C->T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone“. *Cancer Res* 1997; 57: 2839–42

Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ vom 03.09.2009. www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Begrueundung-1318.pdf