

Benzol und Non-Hodgkin-Lymphome

Auswirkungen der Biopersistenz auf die Latenzzeit und das Krebsrisiko

K. Frank, M. Kentner

(eingegangen am 19.01.2009, angenommen am 02.03.2009)

Abstract/Zusammenfassung

Benzene and Non-Hodgkin lymphoma Effects of biopersistence on the latency period and the cancer risk

The Scientific Committee of Medical Experts for the Ministry of Work and Social Affairs (Bundesministerium für Arbeit und Soziales) documented a causal connection between benzene and malignomas of the lymphohaematopoietic system in September 2007.

The incidence of NHL has been steadily increasing during the past 40 years. However, changes in the NHL classification system make it more difficult to compare data from past studies with that from recent ones.

On the basis of biopersistence data and exposure time, time-dependent risk-intervals are reported in the literature for carcinogens (smoking, radiation, chemotherapeutics, asbestos etc.) and designated as latency or interim periods after the end of exposure, that is the time from the end of exposure to the outbreak of disease. Extremely long latency periods and steadily increasing tumour risks are found only for biopersistent carcinogens (asbestos, some persistent incorporated sources of irradiation).

The epidemiological data for exposure to benzene and NHL are inconsistent; in particular, dose-response relationships cannot be found. Reviews of the literature and pooled data analyses do not yield consistent results.

Studies of the long-term risk of developing NHL demonstrate a critical time interval of 15 years maximum after the end of benzene exposure, after which there is no longer a significant risk. The epidemiological data indicate that this also applies for other lymphohaematopoietic malignancies. The basic mechanism for risk minimization is a time dependent-process of elimination of the carcinogen and its metabolites and the repair of cellular damage.

Projection of carcinogenic risks for an unlimited time is common in toxicology but is not in agreement with the results of epidemiological studies. It is not possible to confirm the theory that latency periods after exposure to carcinogens may be decades-long because of the „natural“ course of many malignant diseases that generally become more frequent with age.

Biopersistency, exposure time and repair of cellular damage after exposure to a carcinogen are of eminent importance for questions of causality and compensation. These considerations also have consequences in the discussion of syncarcinogenesis which considers the accumulated risks of often quite separate exposures to carcinogens. There is no reason to consider that an exposure which took place decades ago involves a risk equal to that associated with a recent exposure. The proposal that the risk after exposure to a carcinogen should remain constant life-long is not in agreement with recent biological and epidemiological data which take metabolic and reparative processes into account.

Keywords: benzene – Non-Hodgkin lymphoma – biopersistence of carcinogens – carcinogenesis – latency period – interim time

Benzol und Non-Hodgkin-Lymphome Auswirkungen der Biopersistenz auf die Latenzzeit und das Krebsrisiko

Die wissenschaftliche Begründung des Ärztlichen Sachverständigenbeirates „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) vom 1. September 2007 behandelt „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ unter besonderer Berücksichtigung der Verursachung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL).

Die Epidemiologie der NHL belegt eine stetige Zunahme der Erkrankungshäufigkeit in den vergangenen 40 Jahren. Die wechselnden Klassifikationssysteme der NHL erschweren die Vergleichbarkeit der Daten von Studien in der Vergangenheit mit solchen neueren Datums.

Ausgehend von der Biobeständigkeit und Einwirkdauer verschiedener kanzerogener Noxen (Rauchen, Strahlung, Chemotherapeutika, Asbest etc.) wird über zeitabhängige Risikointervalle in der Literatur berichtet und diese werden als Latenz- bzw. Interimszeit nach Expositionsende bezeichnet. Nur für wenige, biobeständige Noxen lassen sich besonders lange Latenzen und stetig steigende Risiken für Tumoren belegen (Asbest, langlebige inkorporierte Strahler).

Die epidemiologische Datenlage zum Zusammenhang der Benzolexposition mit NHL ist uneinheitlich, insbesondere fehlen Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Literaturübersichten und gepoolte Analysen bieten keine konsistenten Ergebnisse.

Verlaufsstudien zu den Risiken von NHL zeigen ein Erkrankungsrisiko bis maximal 15 Jahre nach Benzolexposition. Dies trifft nach der epidemiologischen Datenlage auch für weitere lymphohämatopoetische Malignome zu. Der für die Risikominderung im Zeitverlauf verantwortliche Prozess ist die Eliminationskinetik der Noxe und ihrer Metaboliten und die zelluläre Schadensreparatur.

Eine zeitlich unbegrenzte Projektion der Schadenswirkung kanzerogener Noxen ist in der Toxikologie vielfach üblich, korrespondiert jedoch nicht mit Ergebnissen von Langzeitbeobachtungen in der Epidemiologie. Die Annahme jahrzehntelanger Latenzen nach kanzerogener Exposition lässt sich nicht bestätigen wegen des „natürlichen“ Verlaufs zahlreicher maligner Erkrankungen, die sich im Alter allgemein häufen.

Abstract/Zusammenfassung

Für Kausalitätsfragen sind die Verweildauer einer Noxe, die Dauer der Einwirkung und der zellulären Schadensreparatur von eminenter Bedeutung. Die vorgestellten Überlegungen haben auch Auswirkungen auf die Diskussion zur sog. Synkanzerogenese, die vielfach weit auseinander liegende kanzerogene Expositionen mit gleichbleibendem Risiko behandelt. Eine konstante Risikozuweisung widerspricht der aktuellen wissenschaftlichen Kenntnislage, die metabolische und reparative Prozesse einbezieht.

Schlüsselbegriffe: Benzol – Non-Hodgkin-Lymphome – Biobeständigkeit – Kanzerogenese – Latenzzeit – Interimszeit

Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed. 2009 (44) 254–263

► Einleitung

Die am 1. September 2007 veröffentlichte wissenschaftliche Begründung des Ärztlichen Sachverständigenbeirates „Berufskrankheiten“ als Beratungsgremium des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales (BMAS) zu „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ (BMAS 2007) kommt zu dem Schluss, dass nunmehr ausreichende Erkenntnisse aus der Epidemiologie vorhanden seien, um den Zusammenhang von Benzolexpositionen und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zu bejahen. Es werden Empfehlungen zusammengestellt für typische Tätigkeiten und berufliche Expositionen in der Vergangenheit, die unter Berücksichtigung der Intensität und Einwirkdauer von Benzolexpositionen die Anerkennung eines NHL als Berufskrankheit begründen.

Nachfolgend soll, ausgehend von der Toxikokinetik und Biobeständigkeit des Benzols und seiner Metaboliten, das Erkrankungsrisiko bezüglich NHL untersucht werden. Von besonderem Interesse hierbei ist das in epidemiologischen Studien nachweisbare Erkrankungsrisiko an NHL im Zeitverlauf. Dies erfordert eine kritische Auseinandersetzung mit den Begriffen „Latenzzeit“ und „Interimszeit“. Die Latenzzeit ist die Zeit von Beginn der Exposition bis zur Diagnose. Die Interimszeit dagegen beschreibt die Zeitspanne nach Ende der Exposition bis zur Diagnose. Diese Betrachtungen haben auch Relevanz bei der Synkanzerogenese mit zeitlich auseinander liegenden Expositionen, deren Risiken nicht einfach addiert werden können.

► Toxikokinetik des Benzols und seiner Metaboliten

Benzol wird wesentlich pulmonal inkorporiert und wegen seiner guten fettlösenden Eigenschaften auch transdermal. Unter Steady-State-Bedingungen einer inhalativen Exposition wird im Blut eine konstante

Benzolkonzentration bereits nach einer halben Stunde erreicht. Die Halbwertszeit des Benzols wird daher mit ca. 0,5 Stunden angenommen.

Nach Ende der Exposition werden ca. 70 % des Benzols unverändert über die Atemluft eliminiert und zu ca. 30 % von im Wasser löslichen Metaboliten im Urin innerhalb von 15 Stunden ausgeschieden. Die Elimination des unverstoffwechselten Benzols in der Atemluft erwies sich als biphasisch, mit 0,7 Stunden in der ersten Eliminationsphase und 13,1 Stunden für die langsame Phase, die der Mobilisation des Benzols aus dem Gewebe entspricht. Wesentliche Metaboliten des Benzols sind Phenylmercaptursäure und t,t-Muconsäure, die als Sulfate oder Glucuronidkonjugate wasserlöslich zur Ausscheidung gelangen (ECH 150, 1993, DFG 1996).

Benzolmetaboliten binden sich irreversibel an Proteine in der Leber und im Knochenmark, kovalent gebundene Addukte des Benzols können prinzipiell über Monate und Jahre in verschiedenen Geweben verbleiben. Die Hintergrundbelastung der Bevölkerung durch Benzol erfolgt aus der Luft, dem Wasser, aus der Nahrung und durch Passivrauchen (Eikmann u. Gönen 2000). Die Benzolaufnahme durch Passivrauchen wird mit ca. 0,2 mg pro Tag eingeschätzt. Der Benzolgehalt des Tabakrauches schwankt zwischen 20 und 90 µg pro Zigarette (IARC 2004). Bemerkenswert ist auch die Benzolbelastung in Kfz-Innenräumen und beim Umgang mit Ottokraftstoffen.

Biologische Effekte, die dem Benzol und seinen Metaboliten zugeschrieben werden, können prinzipiell über Jahrzehnte verfolgt werden als instabile strukturelle Chromosomenanomalien mit Chromosomenstrangbrüchen und Translokationen (siehe wissenschaftliche Begründung, Pkt. 1.3.1.3). Die frühen Veränderungen erweisen sich als vielfach rasch reversibel, andererseits werden solche Veränderungen mit dem Alter allgemein zunehmend häufiger (Smith et al. 2004; Waidyanatha et al. 1998; McDonald et al. 2001). Zu prüfen ist, ob die gentoxischen Effekte sich in einer er-

höhten NHL-Inzidenz niederschlagen, d. h. mit manifesten Erkrankungsfällen. Wichtig ist daher die Beobachtung der Erkrankungsrisiken in epidemiologischen Studien im Zeitverlauf.

► Epidemiologie und Klassifikation der NHL

Nach den Beobachtungen der vergangenen 40 Jahre liegt eine stetige Steigerung der Inzidenz von NHL bei Männern und Frauen vor, die bis heute keine befriedigende Erklärung findet. Die Betrachtung der altersspezifischen Inzidenz der NHL über alle Einzeldiagnosen hinweg zeigt, dass es sich im Wesentlichen um Alterstumoren handelt, der Anstieg im höheren Lebensalter fällt bei den Männern stärker aus als bei den Frauen (Abb. 1 und 2). Ein Teil der gesteigerten Inzidenz geht sicherlich auf HIV-assoziierte Lymphome zurück; dies erklärt jedoch nicht ausreichend die beobachtete absolute Zunahme der Lymphome. Eine kollaborative Lymphom-Studie aus 7 europäischen Ländern beschreibt eine jährliche Zunahme der NHL-Inzidenz von 4,2 % (Cartwright et al. 1999). Die Häufigkeit von Untergruppen der NHL unterliegt erheblichen regionalen Schwankungen. So liegt die Inzidenz der T-Zell-Lymphome in verschiedenen Ländern in Europa bei ca. 15 %, in Japan hingegen in Endemiegebieten bei bis zu 40 % (Schmoll et al. 2006).

Die Klassifikation der NHL war ursprünglich primär zytologisch orientiert nach der Kiel-Klassifikation von 1974, die 1992 modifiziert wurde (Lennert u. Feller 1992). Durch neue immunhistochemische und molekularbiologische Ergebnisse wurde eine Ordnung nach der REAL-Klassifikation vorgenommen und zuletzt die WHO-Klassifikation von 2001 verwendet (Feller et al. 2004). Die bis heute nicht abgeschlossenen Arbeiten zur Klassifikation und Differenzierung der NHL führten in der Vergangenheit zu letztlich inkompatiblen Ergebnissen in epidemiologischen Stu-