

Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit

„Chronisch-myeloische oder chronisch-lymphatische Leukämie durch 1,3-Butadien bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 180 Butadien-Jahren (ppm x Jahre)“

[Bek. des BMAS vom 01.07.2016 – IVa4-45222-Leukämie durch Butadien - GMBI. 26.08.2016, 650-653]

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2016 empfohlen, in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1. Vorkommen und Gefahrenquellen

1,3-Butadien (CAS-Nr. 106-99-0) ist bei Umgebungsbedingungen ein farbloses Gas mit einem aromatischen Geruch (European Chemicals Bureau 2002). Möglichkeiten der Exposition bestehen vor allem in der Herstellung und der Weiterverarbeitung von 1,3-Butadien.

1.1 Herstellung von 1,3-Butadien

Historisch wurde 1,3-Butadien auch in Deutschland auf Kohle-Karbidbasis hergestellt, in den neuen Bundesländern bis 1992. Dafür standen im Wesentlichen drei chemische Verfahren zur Verfügung (Weissermel und Arpe 1978):

- Das Vier-Stufenverfahren mit Acetaldehyd aus Acetylen
- Einstufige Direktsynthese aus Ethanol nach Lebedew
- Das Reppe-Verfahren

Auf der Basis von Olefinen kamen und kommen insbesondere großtechnisch die Isolierung aus C4-Steamcrackschnitten und die Dehydrierung von C4-Alkanen und Alkenen aus Erdgas und Raffinerieabgasen zur Anwendung.

1.2 Verarbeitung von 1,3-Butadien

- Herstellung verschiedener Kautschuksorten (historisch und aktuell) wie z. B. Styrol-Butadien-Kautschuk (SBR), Polybutadien-Kautschuk (BR), Chloropren-Kautschuk (CR), Olefin-Kautschuk (EPM, EPDM), Butyl-Kautschuk (HR), Polyisopren-Kautschuk (IR) und Nitrilkautschuk (NBR)
- Herstellung von Methylmetacrylat-Butadien-Styrol (MBS) als Kunststoff
- Herstellung von Tetrahydrophthalsäureanhydrid als Komponente von Weichmachern durch Addition von Maleinsäureanhydrid an 1,3-Butadien

- Herstellung von Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) und nachfolgende Verarbeitung in der Konsumgüterproduktion
- Herstellung von Adiponitril zwecks Weiterverarbeitung zu Polyamiden (Kunstfasern)
- Herstellung von Treibstoff für Feststoffraketen (Hydroxylterminiertes Polybutadien[HTPB])

Anwendungsbedingt kann der 1,3-Butadien-Anteil im Styrol-Butadien-Kautschuk (SBR) schwanken. Typisch ist ein Verhältnis von 1,3-Butadien zu Styrol von 77:23. Wird der Styrolanteil erhöht, entsteht ein Styrol-Butadien-Latex, dabei sind Styrolanteile bis zu 40 - 45 % möglich. Diese Latices finden u. a. Anwendung in Teppichklebern, bei der Papierbeschichtung und Dachpappen. Eine weitere Spezialanwendung ist Carboxyl-Latex (XSBR) mit Anteilen von Carboxyl-Säuren von bis zu 5 % und Styrol zwischen 35 % und 85 % und dadurch bedingt auch variablen 1,3-Butadien-Anteilen. Dieser XSBR wird besonders verwendet in Klebern und als Beschichtung (Fedtke und Pritzkow 1992, European Chemicals Bureau 2002).

In der Herstellung von Styrol-Butadien-Polymer schwankte die Exposition mit 1,3-Butadien in früheren Jahrzehnten zwischen 8 - 20 mg/m³, entsprechend 3,6 - 8,9 ppm, während sie bei Messungen in letzter Zeit unter 2 mg/m³, entsprechend < 0,89 ppm, lag. Es kamen früher jedoch auch höhere kurzzeitige Expositionen in Höhe von 200 mg/m³, entsprechend 89 ppm, vor (IARC 2008). Tabelle 1 zeigt das Ergebnis von 733 Messungen, die die Präventionsdienste der Unfallversicherungsträger im Zeitraum 1984 - 2013 durchgeführt haben.

Tabelle 1: 1,3-Butadien-Messwerte nach mindestens 6-stündiger Probenahmedauer, die in den Jahren 1984 – 2013 von den Unfallversicherungsträgern erhoben wurden (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung 2014, S. 7)

Branche	Anzahl Betriebe	Anzahl Messwerte	1,3-Butadien-Konzentration			
			Median (mg/m ³)	95 %-Wert (mg/m ³)	Median (ppm)	95%-Wert (ppm)
alle Branchen	376	733	<a. B. ¹	2,8	<a. B. ¹	1,2
darunter:						
Chemische Industrie:						
- Destillation u. Reaktionsbehälter	2	21	1,0	8,8	0,4	3,9
- Lager u. Tanklager	1	20	1,0	20,0	0,4	8,9
Schifffahrt, Güter- u. Tankschifffahrt	1	25	3,0	6,7	1,3	3,0

¹ analytische Bestimmungsgrenze

Die technische Richtkonzentration für 1,3-Butadien betrug bis zum Jahr 2004 für den Bereich der Aufarbeitung nach Polymerisation und für die Verladung 34 mg/m^3 , entsprechend 15,1 ppm, und im Übrigen 11 mg/m^3 , entsprechend 4,9 ppm (DFG 2004).

2. Kenntnisse über die Wirkung

2.1 Aufnahme, Metabolisierung und Ausscheidung

1,3-Butadien wird inhalativ aufgenommen und durch mikrosomale Monooxygenasen in sein reaktives Monoepoxid (1,2-Epoxibuten-3) überführt. In der weiteren Metabolisierung entsteht 3-Buten-1,2-diol und 3,4-Epoxi-1,2-Butandiol. 1,3-Butadien wird nach Metabolisierung als 3,4-Dihydroxybutylmerkaptursäure und 2-Hydroxy-3-Butenylmerkaptursäure im Harn ausgeschieden. Diese Metaboliten eignen sich auch für das Biomonitoring (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1998 und 2006).

2.2 Tier- und Zellexperimentelle Studien

1,3-Butadien zeigt dosisabhängig eine krebserzeugende Wirkung bei Mäusen und Ratten. Unter anderem werden bei Mäusen Lymphome erzeugt. 1,3-Butadien wirkt nach metabolischer Aktivierung mutagen. D,L-Diepoxybutan, einer der Metabolite des 1,3-Butadien, wirkt selbst in tierexperimentellen Studien bei Mäusen und Ratten krebserzeugend. 1,3-Butadien bildet mit der DNA Addukte, die in Lymphozyten von beruflich exponierten Beschäftigten nachgewiesen werden können. 1,3-Butadien verursacht Chromosomenaberrationen sowie den Austausch des Schwesterchromatids. Die Bildung und Elimination der krebserzeugenden Metaboliten des 1,3-Butadien, z. B. D,L-Diepoxybutan, ist abhängig von verschiedenen Enzymen, für die Polymorphismen in der Bevölkerung existieren. Beruflich gegenüber 1,3-Butadien-exponierte Beschäftigte mit einer niedrigen Aktivität der Epoxidhydrolase zeigten eine vermehrte gentoxische Wirkung durch 1,3-Butadien (IARC 2008).

Die IARC geht von einer ausreichenden Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung von 1,3-Butadien nach experimenteller Exposition von Tieren aus (IARC 2008).

2.3 Epidemiologische Studien zur krebserzeugenden Wirkung von 1,3-Butadien

Die wesentlichen Erkenntnisse über die krebserzeugende Wirkung von 1,3-Butadien stammen aus einer historischen Kohortenstudie mit ca. 16.000 Beschäftigten in acht Chemiebetrieben in den USA und Kanada, die Kunstkautschuk (Styrol-Butadien-Polymer) herstellten (Macaluso et al. 1996, Delzell et al. 2001, Sathiakumar et al. 2005, Graff et al. 2005, Cheng et al. 2007).

Die Studie hat den Vorteil eines ausreichenden Kohortenumfangs und einer detaillierten Expositionsermittlung mit Absolutangabe der 1,3-Butadien-Konzentration und der Berechnung von kumulativen Dosen. Die Kohortenmitglieder sind zusätzlich einer relativ niedrigen Styroleinwirkung und einer Exposition mit Natriumdimethyldithiocarbamat (DMDTC) ausgesetzt. In den Tabellen 2 und 3 sind die aktuellsten Auswertungen in Bezug auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen 1,3-Butadien-Dosis und dem Leukämie-Risiko dargestellt.

Tabelle 2: Relatives Risiko der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der Kategorie der 1,3-Butadien-Dosis nach der Studie von Graff et al. (2005)

Kumulative 1,3-Butadien-Dosis [ppm x Jahre]	Leukämiemortalität		
	Beobachtet	RR ¹ (95%-KI)	RR ² (95%-KI)
Bereich			
0	10	1,0	1,0
>0 - <33,7	17	1,4 (0,7 - 3,1)	1,4 (0,5 - 3,9)
33,7 - <184,7	18	1,2 (0,6 - 2,7)	0,9 (0,3 - 2,6)
184,7 - <425	18	2,9 (1,4 - 6,4)	2,1 (0,7 - 6,2)
≥425,0	18	3,7 (1,7 - 8,0)	3,0 (1,0 - 9,2)

¹ Relatives Risiko gemäß Poisson-Regression, multivariates Modell mit den Variablen Alter, Zeit seit Beschäftigungsbeginn und 1,3-Butadiendosis (KI = Konfidenzintervall)

² Relatives Risiko gemäß Poisson-Regression, multivariates Modell mit den Variablen Alter, Zeit seit Beschäftigungsbeginn, 1,3-Butadiendosis, Styroldosis und DMDTC-Dosis

In Tabelle 2 wurde die kumulative 1,3-Butadien-Dosis in Quartile eingeteilt. Es fand sich eine signifikante lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der kumulativen 1,3-Butadien-Dosis. In der zweithöchsten Dosisklasse bestand ein signifikant um den Faktor 2,9 erhöhtes Leukämierisiko und in der höchsten Dosisklasse ein signifikant um den Faktor 3,7 erhöhtes Leukämierisiko (Tabelle 2, Spalte 3). Wegen der Frage, ob das erhöhte Leukämierisiko in dieser Kohorte auf 1,3-Butadien oder andere Gefahrstoffe zurückzuführen ist, wurde in der Studie eine Adjustierung des Leukämierisikos für Styrol und DMDTC durchgeführt. Durch diese Adjustierung sinken die Leukämierisiken, bleiben jedoch erhöht (Tabelle 2, Spalte 4). Zwischen der kumulativen Styroldosis und dem Leukämierisiko fand sich nach Adjustierung für 1,3-Butadien und DMDTC eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung. Zwischen DMDTC und Leukämie bestand nach Adjustierung für Styrol und 1,3-Butadien keine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung (Daten nicht gezeigt).

Ferner bestand in der Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der 1,3-Butadien-Dosis und der Mortalität durch chronisch-lymphatische Leukämie, chronisch-myeloische Leukämie und andere Leukämieformen, nicht jedoch in Bezug auf die Mortalität durch akute myeloische Leukämie. Das relative Risiko war in der höchsten Dosisklasse der 1,3-Butadien-Dosis von mindestens 425 (ppm x Jahre) für chronisch-lymphatische Leukämie um den Faktor 3,9, für

chronisch-myeloische Leukämie um den Faktor 7,2 und für sonstige Leukämievorkommen um den Faktor 4,0 signifikant erhöht. Der Studie ist nicht zu entnehmen, was unter anderen Leukämieformen verstanden wird. Ferner fand sich kein klarer Zusammenhang zwischen der 1,3-Butadien-Dosis und der Mortalität durch Non-Hodgkin-Lymphom und durch multiples Myelom.

In Tabelle 3 ist die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der 1,3-Butadien-Dosis, die in Dezile eingeteilt wurde, und dem Leukämierisiko dargestellt. Es ergibt sich erneut eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einem signifikant über 2 erhöhten Risiko oberhalb einer 1,3-Butadien-Dosis von etwa 185 (ppm x Jahre). Die Deutsche Forschungsgemeinschaft stufte 1,3-Butadien im Jahr 1998 wegen der krebserzeugenden Wirkung in Tierversuchen und dem Nachweis eines dosisabhängig erhöhten Leukämierisikos bei Beschäftigten in der Kunstkautschukherstellung in die Kategorie 1 der gesichert bei Menschen krebserzeugend wirkenden Gefahrstoffe ein (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1998).

Tabelle 3: Relatives Risiko der Leukämiemortalität in Abhängigkeit von der 1,3-Butadien-Dosis nach der Studie von Cheng et al. (2007)

Kumulative 1,3-Butadien-Dosis [ppm x Jahre]	Leukämiemortalität	
	Beobachtet	RR ¹ (95%-KI)
Bereich		
0	10	1,0
>0 - <12,1	7	1,13 (0,43 - 2,98)
12,1 - <22,9	7	2,12 (0,81 - 5,56)
22,9 - <38,8	7	2,03 (0,77 - 5,34)
38,8 - <78,1	7	1,22 (0,47 - 3,22)
78,1 - <184,6	7	0,94 (0,36 - 2,46)
184,6 - <251,1	7	2,96 (1,13 - 7,79)
251,1 - <318,5	7	4,00 (1,52 - 10,51)
318,5 - <450,9	7	3,37 (1,28 - 8,86)
450,9 - <829,6	7	2,94 (1,12 - 7,73)
≥829,6	8	3,84 (1,51 - 9,76)

¹ Relatives Risiko gemäß Cox-Regression ohne Berücksichtigung von Kovariablen wie Geburtsjahr, Ethnie, Fabrik und DMDTC-Exposition, KI = Konfidenzintervall

Von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) wurde 1,3-Butadien im Jahr 2008 in die Gruppe 1 der Stoffe eingestuft, von denen ein Krebsrisiko beim Menschen ausgeht. Maßgeblich war der dosisabhängige Anstieg des Leukämierisikos bei Beschäftigten in der Kunstkautschukherstellung. Sowohl die DFG als auch die IARC weisen darauf hin, dass das Leukämierisiko in der Kunstkautschukherstellung von der 1,3-Butadien-Dosis, aber nicht von der Styroldosis abhängig ist. DMDTC ist bislang nicht als krebserzeugend eingestuft. Die Substanz

wirkt supprimierend auf das Immunsystem (Cheng et al. 2007). Die IARC (2002) hat Styrol nicht in die Gruppe 1 der Substanzen eingestuft, die bösartige Tumore verursachen. Vielmehr wurde Styrol der Gruppe 2B der möglicherweise krebserzeugenden Stoffe zugeordnet. Es bestehe lediglich begrenzte Evidenz, dass Styrol beim Menschen Krebs verursache. In der aktuellsten Auswertung der größten Kohortenstudie bei ca. 75.000 Styrol-exponierten Beschäftigten in dänischen Betrieben, die glasfaserverstärkte Kunststoffe herstellten, fand sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leukämie und anderer hämatopoetischer Tumoren (Christensen et al. 2014).

3. Krankheitsbild

Die hämatologischen Kriterien für die Diagnose einer chronisch-myeloischen und chronisch-lymphatischen Leukämie sind Hallek et al. (2008) und Hochhaus et al. (2013) zu entnehmen.

4. Abgrenzung der besonderen Personengruppe

Als besondere Personengruppe im Sinne des § 9 Absatz 1 SGB VII werden Beschäftigte angesehen, die einer kumulativen 1,3-Butadien-Dosis von mindestens 180 (ppm x Jahre) ausgesetzt waren.

5. Anzeigekriterien für einen begründeten Verdacht

Bei der Erfüllung folgender Kriterien ist der Verdacht auf Vorliegen dieser Berufskrankheit begründet:

- a) Berufliche Einwirkung von 1,3-Butadien (siehe Kapitel 1).
- b) Pathologische Sicherung einer chronisch-myeloischen oder chronisch-lymphatischen Leukämie.

6. Literatur

Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E. 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. *Chem Biol Interact* 166 (2007) 15-24

Christensen M, Hansen J, Ramlau-Hansen Ch, Toft G, d'Amore F, Kolstadt H.: Exposure to styrene and risk of cancer: a long-term follow-up study of workers in the Danish reinforced plastics industry. *Occup Environ Med* 71 (2014) Suppl 1, A 82-83

Delzell E Macaluso M Sathiakumar N Matthews R Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in synthetic rubber industry. *Chem Biol Interact* 135-136 (2001) 515-34

Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 2004, Weinheim, Wiley-VCH-Verlag, 2004, S. 151

Deutsche Forschungsgemeinschaft: 1,3-Butadien, gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (max. Arbeitsplatzkonzentration), Weinheim, Wiley-VCH-Verlag, Loseblattsammlung, 26. Lieferung, 1998

Deutsche Forschungsgemeinschaft: 1,3-Butadien, In: Grenzwerte in biologischem Material, Weinheim, Wiley-VCH-Verlag, 13. Lieferung 2006

European Chemicals Bureau: European Union Risk Assessment Report, 1,3-Butadiene, 2002, <http://echa.europa.eu/documents/10162/1f512549-5bf8-49a8-ba51-1cf67dc07b72>

Fedtke M, Pritzkow W, Zimmermann G: Technisch-Organische Chemie, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig, 1992

Graff JJ, Sathiakumar N, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E.: Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. *J Occup Environ Med* 47 (2005) 916-932

Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the international workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the national cancer institute-working group 1996 guidelines. *Blood* 111 (2008) 5446-5456

Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, Wolf D: Chronisch Myeloische Leukämie (CML), Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, Stand: Januar 2013, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/html/index.html>, zugegriffen: 14.8.2015

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung: MEGA-Auswertungen zur Exposition gegen 1,3-Butadien, Sankt Augustin, 2014, <http://www.dguv.de/dguv/medien/ifa/de/gestis/mega/1-3-butadien-2.pdf>

International agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 82: Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. Lyon, 2002, p. 437-550

International agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol. 97, 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl-Bromide), Lyon, 2008 p. 45-184

International agency for research on cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans, Vol. 100 F, chemical agents and related occupations, A review of human carcinogens, Lyon 2012, p. 309-338

Macaluso M Larson R Delzell E Sathiakumar N Hovinga M Julian J Muir D Cole P: Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 113 (1996) 190-202

Sathiakumar N, Graff J, Macaluso M, Maldonado G, Matthews R, Delzell E.: An updated study of mortality among North American synthetic rubber industry workers. *Occup Environ Med* 62 (2005) 822-829

Weissermel K, Arpe HJ: Industrielle Organische Chemie – bedeutende Vor- und Zwischenprodukte 2. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim- New York, 1978, S. 100ff