Gleichzeitiges Auftreten einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei zwei Chemikararbeitern desselben Werkes

U.		Jehn
U.		Vehling-Kaiser
L.		Jaspers
N.		Gödel

Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Sonderdruckbestellungen an: Prof. Dr. med. U. Jehn, Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern, Marchioninistraße 15, D-8000 München 70

Einleitung

Chemisch induzierte Leukämien durch berufsbedingte Exposition zu verschiedenen Substanzen, allen voran Benzol, sind seit 90 Jahren bekannt [1]. Neuere Erhebungen [2] haben vor allem die «Low-dose»-Exposition von Benzol als besonderes Leukämie-Risiko hervorgehoben. Eine chronische Exposition ist vor allem bei Arbeitern in Schuhfabriken ursächlich angeschuldigt worden [3]. In der Gummi-Industrie wurden Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff und Kohlenstoffdisulfid als Leukämie-induzierende Substanzen identifiziert, welche eine noch weitaus höhere leukämogene Wirkung als Benzol zu haben scheinen [4]. Auch Styrenbutadiene, welche bei der synthetischen Herstellung von Gummi Verwendung finden, sind bekannte Leukämie-Induktoren bei Arbeitern in dieser Branche [5]. Metaldämpfe und Substanzen, wie sie zum Löten und Schweißen bei Elektrikern verwendet werden bzw. entstehen – etwa polychlorierte Biphenyle –, sind wiederholt in jüngster Zeit als Risikofaktoren für die Auslösung akuter Leukämien in dieser Berufsgruppe beschrieben worden [6,7].

Wir möchten im folgenden zwei Patienten vorstellen, welche 8 bzw. 31 Jahre lang in demselben Chemiewerk tätig waren, wovon der erste zuvor 13 Jahre als Automechaniker und -lackierer gearbeitet hatte, und welche beide zum gleichen Zeitpunkt an einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erkrankten und in unserer Klinik behandelt wurden.

Fallbeschreibungen

Patient 1

Herr F.S. war zum Zeitpunkt der Diagnose einer AML (FAB M5A) (im Mai 1986) 49 Jahre alt und zuvor nie ernsthaft krank gewesen. Seit seinem 18. Lebensjahr arbeitete er 13 Jahre lang als Automechaniker. Während dieser Zeit hatte er häufig Autos gespritzt, wozu Nitro- und Kunstharzlacke verwendet wurden. Ein Mundschutz wurde dabei nur gelegentlich getragen. Andere Schutzmaßnahmen wurden nicht beachtet. Seit Mitte 1978 bis zum Erkrankungszeitpunkt, also etwa 8 Jahre lang, war er bei einem Chemieunternehmen in der Abteilung für hochdisperse Kieselsäure tätig. Sein Aufgabenbereich teilte sich in Außen- und Innendienst: Im Rahmen des Außendienstes war er mit der Kontrolle von Rohrsystemen beauftragt, in denen Salzsäure befördert wurde. Bei Rohrbrüchen mußte er die Leckstellen mit Wasser

abspritzen, wobei sich trotz Schutzkleidung und Gesichtsmaske das Einatmen von Salzsäure nicht vermeiden ließ. Bei Rohrbrüchen verging in der Regel viel Zeit, bis Masken geholt wurden. Dem Innendienst oblag die Kontrolle von Meßwerten, wozu er Kieselsäure-Proben zur Bestimmung entnehmen mußte. Das Einatmen dieser Substanzen ließ sich dabei nicht vermeiden. Eine Schutzkleidung oder andere Schutzmaßnahmen wurden im Innendienst nicht verwendet. Außerdem war F.S. mit dem Räumen und Säubern der Brenner beschäftigt, wobei aber stets eine Schutzkleidung getragen wurde. In den Brennern wurden Wasserstoff, Erdgas und Zylan zu Kieselsäure gebrannt, die dann ausgeräumt wurde. Als Abfallprodukt entstand Salzsäure, welche über Rohrleitungen abgeleitet wurde. Die Brenner waren mit Glaswolle isoliert, welche bei hohen Temperaturen zu flimmern begann und Gase freisetzte, die eingeatmet wurden. In den Brennern wurden auch Lacksilane verbrannt, wobei die entstandenen Gase während des Tages ständig eingeatmet wurden. Zusammenfassend ist der Patient mit hochdisperser Kieselsäure, Salzsäure, Chlor-Wasserstoff, Erdgas, Zylan, Borsäure, Lacksilane, Nitro- und Kunstharzlacken in enge Berührung gekommen.

Patient 2

Herr N. R. erkrankte einen Monat später (im Juni 1986), im Alter von 51 Jahren, an einer AML (FAB M2), nachdem er von 1955 bis 1969 als Chemiewerker und dann bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Werkmeister in demselben Chemiewerk wie Patient 1 (F. S.) tätig war. Als Chemiewerker arbeitete er 14 Jahre lang in der Silikonherstellung, wobei Silikonöle und -harze unter Verwendung von verschiedenen Lösungsmitteln wie Toluol, Tetrachlorkohlenstoff, Trichloräthylen, Methylenchlorid verarbeitet wurden. Ebenso kam er mit Silanen, den Ausgangsstoffen für Silikonöle und -harze, in Kontakt. Mit Benzol kam der Patient nur gelegentlich in Berührung. Zu Beginn dieser Tätigkeiten wurden Schutzmaßnahmen wie das Tragen von Masken oder Luftabsaugungen durchgeführt, später aber ganz allgemein von den Arbeitern nicht weiter beachtet. Ab 1969 war er 17 Jahre mit der Herstellung von Emulsionen, Dispersionen und Bautenschutzlösungen betraut, wobei er nach eigenen Angaben intensiven Kontakt mit Toluol, Xylol, Trichloräthylen, Perchloräthylen, Methylenchlorid, Benzinen und Methyläthylketon, welche als Lösungsmittel verwendet wurden, gehabt habe. Dennoch, so glaubt der Patient, sei er diesen Stoffen in geringeren Mengen ausgesetzt gewesen, als durch die entsprechenden MAK-Werte erlaubt gewesen sei.

Diskussion

Es soll mit der Darstellung der beiden Fälle nicht versucht werden, eine statistisch relevante Kausalkette zwischen Expo-

Basisinformation Cisplatin-Lösung B-

Zusammensetzung

1 ml Infusions-/Injektionslösung enthält: Cisplatin 0,5 mg, Natriumchlorid 9,0 mg.

Anwendungsgebiete

Klein- und nichtkleinzellige Bronchialkarzinome, Hodentumore, Ovarialkarzinome, Cervixkarzinome, Prostatakarzinome, Endometriumkarzinome, Blasenkarzinome, Melanome, Sarkome, Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs, Plattenepithelkarzinome.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Cisplatin und andere Platin-enhaltende Präparationen, Schwangerschaft, herabgesetzte Funktion des Knochenmarks, schwere Einschränkungen der Nierenfunktion, Exsikkose. Bei eingeschränkter Nierenfunktion, eingeschränkter Funktion des Knochenmarks oder eingeschränktem Hörvermögen ist das Risiko der Therapie gegenüber dem der Nichtbehandlung abzuwägen. Cisplatin wirkt bei Bakterien mutagen und erzeugt In

Zellkulturen Chromosomenaberrationen, deshalb sollte Patienten im geschlechtsreifen Alter während und bis zu drei Monaten nach Beendigung der Chemotherapie mit Cisplatin zu kontrazeptiven Maßnahmen geraten werden.

Nebenwirkungen

Bei etwa einem Drittel aller Patienten tritt ein allgemeines Krankheitsgefühl unter der Therapie auf.

Niere

Eine dosisabhängige und bei Mehrfachgabe zunehmende Beeinträchtigung der Nierenfunktion tritt in etwa 35 Prozent der Fälle auf (Erhöhung des Harnstoffs und des Kreatinins im Serum sowie Verminderung der Kreatinin-Clearance). Bei einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 300 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche nimmt die Häufigkeit der Nieren-toxizität zu. Bei ausreichender Prähydratation und forcierter Diurese ist diese Nebenwirkung im allgemeinen reversibel.

Plasmaelektrolyte

Hypokalzämie und Hypomagnesiämie mit EKG-Veränderungen und/oder Muskelkrämpfen treten selten auf und können durch entsprechende Zufuhr von Magnesium und Kalzium beherrscht werden.

Hyperurikämie

In etwa 30 Prozent der Fälle kann es zu einer Hyperurikämie kommen, die mit Allopurinol therapiert werden kann.

Knochenmark

Eine im allgemeinen reversible Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion tritt dosisabhängig bei etwa 40 Prozent aller behandelten Patienten auf. Bei einer kumulativen Gesamtdosis von mehr als 400 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche ist mit einem starken Anstieg der Knochenmarkstoxizität zu rechnen. Sie äußert sich als Thrombopenie, Anämie und Leukopenie. Dabei muß mit der stärksten Thrombopenie nach etwa 21 Tagen und der stärksten Leukopenie nach etwa 14 Tagen gerechnet werden.

Gehörorgan

In 15 bis 20 Prozent der Fälle wurden Hörstörungen, Ohrensausen, Hörverlust, besonders bei hohen Frequenzen beobachtet. Bei hoher Dosierung tritt diese Nebenwirkung häufiger auf.

Nervensystem

Bei längerer, seltener bei einmaliger Verabreichung von Cisplatin können periphere Neuropathien mit Verlust des Tast- und Geschmacks-sinns sowie Krämpfe auftreten. In seltenen Fällen wurden Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung beobachtet, die nach sofortigem Absetzen der Therapie reversibel waren.

Gastrointestinaltrakt

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen sind unabhängig von der Dosis bei etwa 70 bis 80 Prozent aller Patienten zu erwarten. Auftreten und Schweregrad der Beschwerden können durch Antiemetika bzw. durch Neuroleptika beeinflusst werden.

Anaphylaktische Reaktionen

In seltenen Fällen können anaphylaktische Reaktionen auftreten, die mit Sympathomimetika, Kortikosteroiden und Antihistaminika behandelt werden können.

Herz

Herzrhythmusstörungen und Herzversagen unter Cisplatin-Therapie wurden selten beobachtet.

Leber

Reversible Leberfunktionsstörungen mit Transaminasenerhöhung wurden bei etwa 10 Prozent der Patienten beobachtet.

Immunsystem

Immunsuppressive Reaktionen wurden beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bei der Kombination mit anderen myelosuppressiv wirkenden Substanzen ist mit einer Verstärkung der Knochenmarkstoxizität zu rechnen. Nephrotoxische und ototoxische Substanzen können in ihrer Toxizität durch Cisplatin verstärkt werden. Die angestrebte, forcierte Diurese darf auf keinen Fall mit Schleifendiuretika herbeigeführt werden (Gefahr der Tubulusschädigung). Cisplatin reagiert mit Aluminium. Dadurch wird die antineoplastische Wirksamkeit des Präparates herabgesetzt. Bei Anwendung von Cisplatin-Lösung dürfen daher keine aluminiumhaltigen Infusionsbestecke, Spritzen oder Infusionsnadeln verwendet werden. Komplexbildner, wie z. B. Penicillamin, sollten nicht mit Cisplatin-Lösung kombiniert werden, da die Wirksamkeit von Cisplatin herabgesetzt wird.

Dosierungsanleitung

Soweit nicht anders verordnet:

Entweder einmalig 50–120 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (100–240 ml Cisplatin-Lösung Behring/m²) oder an Tag 1 und 8 je 50 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (100 ml Cisplatin-Lösung Behring/m²)

oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 15–20 mg Cisplatin/m² Körperoberfläche (30–40 ml Cisplatin-Lösung Behring/m²). Cisplatin-Lösung Behring kann alle 3–4 Wochen als Einzelgabe oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit einem behandlungsfreien Intervall von 3–4 Wochen angewendet werden, entsprechend dem klinischen Verlauf.

Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die Dosis entsprechend dem gewählten Schema zu reduzieren.

Art der Anwendung

Cisplatin-Lösung Behring sollte nur von in der Tumorthherapie erfahrenen Ärzten angewendet werden. Cisplatin-Lösung Behring ist gebrauchsfertig und darf nur intravenös appliziert werden. Cisplatin-Lösung Behring wird im Bypass zu 1 bis 2 Liter physiologischer Kochsalzlösung über mehrere Stunden infundiert. Vor Beginn, während der Therapie und vor jedem neuen Behandlungszyklus sollen Nierenfunktion, Blutbild, Gehör- sowie Leber- und neurologische Funktionen untersucht werden. Das Blutbild sollte während der Therapie zusätzlich in wöchentlichen Abständen überwacht werden. Wiederholungen des Therapiezyklus sollten erst nach Normalisierung der genannten Organfunktionen durchgeführt werden. Zwei bis zwölf Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der i.v.-Verabreichung von Cisplatin-Lösung Behring muß für eine ausreichende Hydratation gesorgt werden. Dazu empfiehlt sich die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung oder 0,45%iger Kochsalzlösung, die mit 5% Glukose versetzt ist, mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 200 ml/h. Das Urinvolumen sollte während der Posthydratation 100 bis 200 ml/h betragen und bei ungenügender Diurese durch i.v.-Verabreichung von Mannit erzwungen werden. Nach der i.v.-Posthydratation sollte der Patient über 24 Stunden reichlich Flüssigkeit zu sich nehmen, um eine ausreichende Urinproduktion sicherzustellen. Cisplatin-Lösung Behring kann allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Chemotherapeutika und/oder Antibiotika angewendet werden.

Aufbewahrung und Haltbarkeit

Das Präparat ist vor Licht geschützt bei 15 bis 25°C zu lagern und darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Lösungen,

die Trübungen oder Partikel aufweisen, dürfen nicht verwendet werden. Angestochene Flaschen sind vor Licht geschützt aufzubewahren und innerhalb von 72 Stunden zu verbrauchen. Auf andere Weise geöffnete Flaschen dürfen nicht angewendet werden. Arzneimittel sorgfältig und unzugänglich für Kinder aufbewahren!

Zusätzliche Informationen

Das Merkblatt „Sichere Handhabung von Zytostatika“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ist zu beachten.

Handelsformen

Packung mit 10 Flaschen zu je 10 mg Cisplatin (20 ml), Flasche mit 25 mg Cisplatin (50 ml), Flasche mit 50 mg Cisplatin (100 ml), Flasche mit 100 mg Cisplatin (200 ml), Klinikpackungen. Stand: bei Drucklegung

Behringwerke AG

Med. Information und Vertrieb

Postfach 80 02 80

6230 Frankfurt am Main 80

BEHRING

Jehn et al.: Kurzmitteilungen/Short Communications

315

Kurzmitteilungen/Short Communications

sition zu Chemikalien und der Entstehung einer AML herzustellen, noch sollen bestimmte Substanzen, denen beide Chemiewerke ausgesetzt waren, als besonders leukämogen herausgestellt werden. Dies würde u.a. die uneingeschränkte Hilfe des Werkes an einer großen Zahl von Beschäftigten mit genauer Berufs- und Arbeitsanamnese über einen langen Zeitraum voraussetzen, zumal keine Meldepflicht solcher Ereignisse besteht. Für den statistischen Nachweis des Morbiditätsrisikos würde sich eine Case-Control-Studie anbieten. Immerhin scheint uns die Koinzidenz der beiden Fälle, d.h. die langjährige Exposition zu verschiedenen hochgiftigen Chemikalien in demselben Chemiewerk und das gleichzeitige Auftreten einer akuten Leukämie bemerkenswert, wobei letzteres sicherlich als rein zufällig zu bewerten ist. Wie erst kürzlich gezeigt wurde [8], ist die retrospektive wie auch prospektive Erfassung berufsbezogener Daten von Tumorpatienten ein unerwartet schwieriges Problem, selbst bei positiver Einstellung der betreuenden Ärzte. Wichtig erscheinen daher eine lückenlose Aufstellung und Erhebung von Berufstätigkeitsmerkmalen zumindest solcher Arbeitnehmer, welche mit gesundheitsschädigenden Stoffen in Kontakt kommen, so wie die Art und Dauer des Kontaktes als auch der eingehaltenen Schutzmaßnahmen. Eine Rücksprache mit der ärztlichen Betriebsleitung erbrachte, daß derartige Aufzeichnungen nicht vorliegen. Ebenso wenig bestanden Aufzeichnungen über das Auftreten von Tumorerkrankungen in den zurückliegenden Jahren. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit zur Einrichtung eines bundesweiten Krebsmorbidityregisters. Unsere Patienten gaben unabhängig voneinander an, daß sowohl die Art der Schutzvorkehrungen unzureichend war als auch die Befolgung der bestehenden Vorschriften durch die Arbeiter selbst nicht konsequent eingehalten wurde. Beides sollte bei zunehmendem Umweltbewußtsein breiter Bevölkerungsschichten durch Aufklärung und Überwachung gerade bei bekannten Risikogruppen wie Chemikararbeitern, Arbeitern der Gummierzeugung und in Schuhfabriken oder bei Elektroarbeitern etc. in Zukunft verbessert werden.

Literatur

LeNoire, C: Sur un cas de purpura attribué à l'intoxication par le benzène. Bull. Mém. Soc. med. Hop. Paris 14: 1251–1256 (1897).

Infante, P.F.; White, M.C.: Projections of leukemia risk associated with occupational exposure to benzene. Am. J. ind. Med. 7: 403–413 (1985).

Aksoy, M.: Malignancies due to occupational exposure to benzene. Am. J. ind. Med. 7: 395–402 (1985).

Checkoway, H.; Wilcoska, T.; Wolf, P.; Tyroler, H.: An evaluation of the associations of leukemia and rubber industry solvent exposures. Am. J. ind. Med. 5: 239–249 (1984).

Meinhardt, Th. J.; Lemen, R.A.; Crandall, M.S.; Young, R.J.: Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. Scand J. Work. Environ. Health 8: 250–259 (1982).

Bonnell, J.A.: Leukaemia and electrical workers. Lancet i: 1168 (1983).

Pearce, N.E.; Sheppard, R.A.; Howard, J.K.; Fraser, J.; Lilley, B.M.: Leukaemia in electrical workers in New Zealand. Lancet i: 811–812 (1985).

Witting, Ch.; Krieg, V.; Witting, U.; Kollmeier, H.: Probleme bei der Erfassung berufsbezogener Daten von Tumorpatienten. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 21: 285–287 (1986).