

## Paradigmenwechsel in der Beurteilung myeloischer und lymphatischer Neoplasien bei beruflicher Benzolexposition (BK-Ziffer 1303)

Stefanie Beelte<sup>1</sup>, Rainer Haas<sup>2</sup>, Ulrich Germing<sup>2</sup>, Paul-Josef Jansing<sup>1,3</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ Benzolbedingte hämatologische Neoplasien können im Sinne der Berufskrankheitenverordnung als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden. Gegenwärtig umfasst die Ziffer 1303 heterogene Krankheitsbilder und verschiedenartige auslösende Gefahrstoffe. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales empfahl aktuell, „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ aus dieser Ziffer auszugliedern und als eigenständige BK zu führen. Benzol als Ursache akuter myeloischer Leukämien ist allgemein anerkannt und durch zahlreiche epidemiologische Studien belegt. Ein epidemiologischer Zusammenhang mit anderen hämatologischen Neoplasien, insbesondere Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), ist hingegen weniger evident. Die Sachverständigen nahmen dies zum Anlass einer Überprüfung und Klärstellung und schlussfolgerten, dass eine berufliche Benzolexposition grundsätzlich zu allen Malignomen des myeloischen und lymphatischen Systems sowie deren Vorstufen führen kann. Behandelnde Ärzte sollten daher Patienten zu einer möglichen beruflichen Benzolexposition befragen und alle Formen diagnostizierter hämatologischer Neoplasien, einschließlich deren Vorstufen, zur BK-Anzeige bringen. Aus Sicht des Beirats ist ab einem Bereich von 10 ppm-Jahren (kumulative Benzolexposition) von einer Verursachungswahrscheinlichkeit > 50% für folgende Krankheitsbilder auszugehen: Leukämien nach der WHO-Definition – einschließlich chronischer lymphatischer Leukämie, jedoch ausgenommen chronische myeloische Leukämie (CML) – sowie die potentiellen Präleukämien aplastische Anämie und myelodysplastisches Syndrom. Für NHL und myeloproliferative Erkrankungen (einschließlich CML) ist die epidemiologische Evidenz derzeit nicht ausreichend, eine präzise Beschreibung der Dosis-Wirkungs-Beziehung vorzunehmen.

**Schlüsselwörter:** Benzol · Berufskrankheiten · Hämatologische Neoplasien · Non-Hodgkin-Lymphome

*Med Klin* 2009;104:197–203.  
DOI 10.1007/s00063-009-1032-8

### ABSTRACT

**Paradigm Change in the Assessment of Myeloid and Lymphoid Neoplasms Associated with Occupational Benzene Exposure**

□ Benzene-caused hematologic neoplasms may be recognized as an occupational disease (OD) according to the German ordinance on ODs. At present,

Erkrankungen, die durch eine berufliche Benzolexposition verursacht werden, sind nach deutschem Recht seit 1925 Bestandteil der Berufskrankheitenliste. Benzol rangiert als Ursache maligner Bluterkrankungen, die von gewerblichen Berufsgenossenschaften als Berufserkrankung (BK) anerkannt werden, an erster Stelle (432 Fälle von 1978 bis 2003), gefolgt von der Einwirkung ionisierender Strahlen (18 Fälle) [1]. Die Anlage der gültigen Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) subsumiert benzolbedingte Krankheiten unter die „Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol“ (BK-Ziffer 1303) [2, 3]. Unter gemeinsamer BK-Ziffer werden somit Krankheitsbilder unterschiedlicher Organsysteme sowie chemische Noxen mit verschiedenartiger Wirkung zusammengefasst. Dieser Sachverhalt wird der besonderen Bedeutung benzolbedingter hämatologischer Erkrankungen nicht gerecht, die einen Großteil der unter dieser Ziffer angezeigten Erkrankungen ausmachen. Aus diesem Grund veröffentlichte der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) die aktuelle Empfehlung, „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ als eigenständige BK in die Anlage zur BKV aufzunehmen [4]. Die vorliegende Übersicht erläutert den wissenschaftlichen Kenntnisstand vor dem Hintergrund der bisherigen fachlichen Diskussion zur Benzolproblematik und stellt die Empfehlungen des Ärztlichen Sachverständigenbeirats für den behandelnden bzw. gutachterlich tätigen Arzt zusammenfassend dar.

### Vorkommen und Wirkung von Benzol

Vor Umsetzung zunehmender rechtlicher Beschränkungen wurde Benzol in größerem Umfang u.a. als Extrak-

<sup>1</sup>Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes Nordrhein-Westfalen, Zentrum für Gesundheit in der Arbeit, Düsseldorf,

<sup>2</sup>Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,

<sup>3</sup>Institut für Arbeitsmedizin und Sozialmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

## ÜBERSICHT

tions-, Entfettungs-, Reinigungs-, Lösemittel, als Bestandteil in Kraft-, Kleb-, Beschichtungsstoffen, Oberflächenbehandlungsmitteln, Haftvermittlern, Gummilösungen, in der Gummi- und Kunststoffherstellung sowie beim Vulkanisieren eingesetzt. Benzol ist auch heute noch ein wichtiger Ausgangsstoff für chemische Synthesen, wird in chemischen Laboratorien verwendet und findet sich als Verunreinigung in technischem Xylol und Toluol [5–7]. Beispiele für relevante Benzolexpositionen finden sich in Tabelle 1.

Bereits 1971 wurde Benzol durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe als gesichert humankarzinogen eingestuft [8]. Primäres Zielorgan benzolbedingter Kanzerogenese ist das hämatopoetische System, epidemiologisch evident ist vor allem die Verursachung akuter myeloischer Leukämien (AML) [9–11]. Im Mittelpunkt der toxischen Benzolwirkung steht die Schädigung des hämatopoetischen Systems mit möglicher Auswirkung auf alle Blutzellreihen (Unter- und Überfunktionen im erythro-, leuko- und thrombopoetischen System, insbesondere Granulo-, Lympho-, Thrombo-, Panzytopenie, aplastische Anämie). Die neurotoxische Wirkung des Benzols findet unter der Ziffer 1317 Eingang in die Berufskrankheitenliste („Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische“) [2, 12]. Gegenstand der vorliegenden Übersicht soll jedoch ausschließlich die kanzerogene Benzolwirkung auf das hämatologische System des Menschen sein, deren Beurteilung eine Reihe von Besonderheiten aufweist.

### Rechtliche Voraussetzungen der Zusammenhangsbeurteilung

Auf Basis des § 9 des Sozialgesetzbuches (SGB) VII hat die Bundesregierung am 31. 10. 1997 eine neue Fassung der BKV erlassen, zuletzt aktualisiert durch die „Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV-ÄndV)“ vom 5. 9. 2002. Sie regelt den Ablauf des Verfahrens sowie die Anerkennung von Erkrankungen als BK. BK im Sinne des § 9 Abs. 1 SGB VII sind „Krankheiten, die die Bundesregierung durch Rechtsverordnung mit

the OD No. 1303 covers heterogeneous diseases and various chemical agents triggering these diseases. The members of the medical advisory board specializing in ODs within the Ministry of Employment and Social Affairs recently proposed excluding “diseases of the blood, the hematopoietic and lymphatic system caused by benzene” from OD No. 1303 and classifying them as a separate OD. Benzene is generally acknowledged as a cause of acute myeloid leukemia, proven by numerous epidemiologic studies. However, there is less epidemiologic evidence of its association with other hematologic neoplasms, notably non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). To clarify this issue, the experts evaluated international literature and concluded that all kinds of myeloid and lymphoid malignancies including their prestages can be caused by occupational benzene exposure. Hence, physicians should ask patients about occupational benzene exposure and report any kind of diagnosed hematologic neoplasms, including their prestages, as suspected OD. The advisory board considered that a dose range starting from 10 ppm-years (cumulative benzene exposure) is sufficient for a > 50% probability of causing leukemias according to the WHO classification, including chronic lymphatic leukemia, and the potential preleukemias aplastic anemia and myelodysplastic syndrome, but excluding chronic myeloid leukemia (CML). For NHL and myeloproliferative diseases (including CML) the present epidemiologic evidence is considered not to be sufficient to describe a precise dose-effect relationship.

**Key Words:** Benzene · Occupational diseases · Hematologic neoplasms · Non-Hodgkin’s lymphoma

Med Klin 2009;104:197–203.  
DOI 10.1007/s00063-009-1032-8

*Zustimmung des Bundesrates als Berufskrankheiten bezeichnet und die Versicherte infolge einer den Versicherungsschutz nach § 2, 3 oder 6 begründenden Tätigkeit erleiden. Die Bundesregierung wird ermächtigt, in der Rechtsverordnung solche Krankheiten als Berufskrankheiten zu bezeichnen, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind, denen bestimmte Personengruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übrige Bevölkerung ausgesetzt sind ...“ [13]. Nach Fritze et al. ist für die Anerkennung als BK eine Verdoppelung des relativen Risikos für eine Erkrankung in der exponierten Gruppe im Vergleich zur nicht exponierten Bevölkerung zu fordern [14]. Dieses Vorgehen entspricht der gängigen Anerkennungspraxis im BK-Verfahren, ist jedoch umstritten [15]. Insbesondere ist bei seltenen Erkrankungen und Expositionen der Nachweis einer Risikoverdoppelung schwer zu führen [4].*

Die Unfallversicherungsträger führen das Feststellungsverfahren zur Ermittlung des Vorliegens einer BK durch und entscheiden über eine Anerken-

nung. Hierfür müssen grundsätzlich die folgenden versicherungsrechtlichen Voraussetzungen gegeben sein:

1. **haftungsbegründende Kausalität:** Die schädigende Einwirkung muss ihre rechtlich wesentliche Ursache in der versicherten Tätigkeit haben, und
2. **haftungsausfüllende Kausalität:** Die schädigende Einwirkung muss die Gesundheitsstörungen verursacht haben [16].

Merkblätter für die ärztliche Untersuchung zu den BK sind im Bundesarbeitsblatt veröffentlicht und dienen als Hilfsmittel, mögliche BK zu erkennen und anzuzeigen [3, 12]. Wesentliche Grundlage medizinischer Zusammenhangsbegutachtung im BK-Verfahren hämatologischer Neoplasien ist die Feststellung der generellen Geeignetheit von Benzol, nach gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnissen das vorliegende Krankheitsbild auslösen zu können. Eine definierte Schwellendosis, unterhalb welcher eine kanzerogene Wirkung ausgeschlossen werden kann, ist nicht abzuleiten [17]. Bei der Feststellung eines relevanten Dosisbereichs, der geeignet erscheint, eine

hämatologische Neoplasie zu verursachen, handelt es sich um eine Größe, die das Vorliegen einer BK aus versicherungsrechtlicher Sicht hinreichend wahrscheinlich macht.

Bei der Zusammenhangsbegutachtung sind grundsätzlich konkurrierende Faktoren in Betracht zu ziehen, die ebenfalls geeignet sind, das Krankheitsbild auszulösen.

Der zeitliche Verlauf zwischen Expositionsbeginn und -ende sowie Er-

krankungszeitpunkt sollte ebenfalls in die Beurteilung der Zusammenhangsfrage einfließen [16, 18]. Benzolbedingte Blutkreberkrankungen zeigten eine mittlere Latenzzeit (Zeitspanne zwischen Expositionsbeginn und Diagnosestellung) von 32,3 Jahren [1]. Weiterhin wird das Risiko für eine benzolinduzierte akute myeloische Leukämie mit Zunahme des zeitlichen Abstands zur Exposition (sog. Interimszeit) geringer. Nach einer Zeitspanne

von 15 Jahren ließ sich für die AML keine statistisch signifikante Risikoerhöhung mehr nachweisen [19].

#### Generelle Geeignetheit und biologische Plausibilität

Toxizität und Kanzerogenität des Benzols mit Wirkung am hämatopoetischen System des Menschen sind wissenschaftlich gesichert. Die generelle Eignung von Benzol, AML zu verursa-

*Tabelle 1. Beispiele für Belastungsintensitäten durch Benzol (nach [4], Aufzählung nicht abschließend). Zu den Expositionszeiten, die in der Regel für die haftungsbegründende Kausalität der BK ausreichen, siehe Tabelle 2.*

*BK: Berufserkrankung; S: schichtbezogene Expositionsbewertung; T: tätigkeitsbezogene Expositionsbewertung – im Rahmen der Arbeitsanamnese muss vom Technischen Aufsichtsamt erfragt werden, in welchem zeitlichen Umfang diese Tätigkeit ausgeführt wurde (h/Schicht).*

| Extreme Belastung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Mittlere Belastung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Offener Umschlag von Ottokraftstoffen<sup>a</sup> auf Tankschiffen, Tank-, Kesselwagen, Tankcontainern bis 1982 (S)</li> <li>• Benzolalkylierung, Ethylbenzolherstellung in Chemiebetrieben der DDR (z.T. bis 1990, S)</li> <li>• Reinigen von Gegenständen (auch Händewaschen) mit Ottokraftstoffen<sup>a</sup> bis ca. 1985 (T)</li> <li>• Spritzauftrag von benzolhaltigen Beschichtungen oder Oberflächenbehandlungsmitteln vor 1970 (T)</li> <li>• Teer-, Pech-, Asphaltlaboratorien (Kalt- und Heißeextraktion mit Benzol) bis 1980 (S)</li> <li>• Reinigung von Tankanlagen für Ottokraftstoffe bis 1980 (T)</li> <li>• Innenreinigung von Behältern für Benzol bzw. Ottokraftstoffe<sup>a</sup> ohne geeignete Schutzmaßnahmen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzolextraktion, -verarbeitung bis 1999 (S)</li> <li>• Abfüllen von Ottokraftstoffen in Kesselwagen und Tankschiffe ab 1990 (S), bis 1990 (7 Jahre, S)</li> <li>• Tankwagenfahrer für Ottokraftstoffe bis 1999 (S)</li> <li>• Geschlossener Umschlag von Ottokraftstoffen<sup>a</sup> auf Tankschiffen ab 1982 (S)</li> <li>• Abgießen und Ausleeren in der Gießerei (T)</li> <li>• Laborprüfung von Kraftstoffen (6 Jahre, T)</li> <li>• Handauftrag von Beschichtungen oder Oberflächenbehandlungsmitteln 1970–1979 (T)</li> </ul>                                                                           |
| Hohe Belastung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geringe Belastung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebengewinnungsanlagen der Kohlechemie (Kokerei, Gaswerk) vor 1990 (2 Jahre, S) oder vor 1999 (4 Jahre, S)</li> <li>• Roh-, Reinbenzolherstellung vor 1999 (4 Jahre, S)</li> <li>• Ethylenherstellung bis 1990 (S)</li> <li>• Bedienen von Tanks für Ottokraftstoffe durch Pumpen, Peilen, Aufmischen, Öffnen von Schiebern, Tankstandsmessungen, Wartung und Ziehen von Labormustern im Tankfeld bis 1999 (4 Jahre, S)</li> <li>• Warten und Instandhalten benzolführender Rohrleitungsteile und Pumpen (nicht Kfz) bis 1999 (4 Jahre, S)</li> <li>• Arbeiten im Kfz-Handwerk:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– An ottokraftstoffführenden Teilen bis 1980 (2 Jahre, T), bis 1985 (4 Jahre, T)</li> <li>– An Vergasern bis 1985 (2 Jahre, T), bis 1990 (5 Jahre, T)</li> </ul> </li> <li>• Reinigen von Tankanlagen für Ottokraftstoffe bis 1990 (T)</li> <li>• Funktionsprüfung kraftstoffführender Motorkomponenten (z.B. Benzinpumpen) bis 1999 (T)</li> <li>• Spritzauftrag von Beschichtungen oder Oberflächenbehandlungsmitteln 1970–1979 (T)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kokerei: Arbeiten auf Füllwagen, Ofendecke, in Meistergängen und im Düsenkanal, Petrochemie</li> <li>• Betanken von Kfz mit benzolhaltigen Ottokraftstoffen ohne Gas-Pendel-System als Tankwart seit 1970<sup>b</sup></li> <li>• Reinigung von Heizöl-, Kerosin- oder Dieseltanks (Benzolgehalt ca. 0,004 Vol.-%)</li> <li>• Lösemittel ab 1980 mit Benzol als Verunreinigung (maximal 0,1 Gew.-%, typisch 0,01 Gew.-%) in alten Bundesländern</li> <li>• Benzolhaltige Lösemittel (&gt; 0,5 Gew.-%): keine generelle Aussage zur Exposition in Abhängigkeit vom Benzolgehalt (Einzelfallermittlung)</li> </ul> |

<sup>a</sup>oder hinsichtlich des Benzolgehaltes vergleichbare Kohlenwasserstoffgemische

<sup>b</sup>Für die Zeiträume vor 1970, in denen Ottokraftstoffe z.T. deutlich höhere Benzolgehalte hatten, liegen keine Messdaten vor

## ÜBERSICHT

chen, ist in Fachkreisen unstrittig und in epidemiologischen Studien nachgewiesen [9–11]. Bislang galt als nicht geklärt, ob bestimmte Leukämieformen durch das kanzerogene Potential des Benzols nicht erfasst werden [20]. Gegenstand anhaltender wissenschaftlicher Diskussion ist insbesondere der kausale Zusammenhang zwischen beruflicher Benzolbelastung und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), zu denen nach der Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auch die lymphatischen Leukämien zählen [21]. Eine benzolbedingte Entstehung von Hodgkin-Lymphomen hingegen wird nach allgemeiner wissenschaftlicher Auffassung verneint. Für die Verursachung des Morbus Hodgkin scheint eine virale Genese eine wesentliche Rolle zu spielen [22, 23].

Die aktuelle WHO-Klassifikation löste die Revised European-American Lymphoma-(REAL-)Klassifikation als internationalen Standard zur Einteilung der Lymphome ab. Entsprechend ihrer zellulären Herkunft werden die NHL hiernach in zwei hierarchische Ebenen eingeteilt: nach Linienzugehörigkeit (B- oder T-Zell-Lymphome) sowie nach Differenzierungs- bzw. Reifungsgrad (Vorläufer-Zell-Lymphome oder reifzellige periphere Lymphome). Die WHO-Einteilung findet auf alle Neoplasien Anwendung, die von Zellen des lymphatischen Systems ausgehen [24, 25].

Schönberger et al. nennen in ihrem Standardwerk der BK-Begutachtung [16] als mögliche hämatologische Folgen einer Benzoleinwirkung aplastische Anämie, Granulozytopenie bis Agranulozytose, Thrombozytopenie, Pancytopenie, Granulozytose, AML, chronische myeloische Leukämie (CML), myelodysplastisches Syndrom, Osteomyelosklerose und toxisch-hämolytische Anämie. Sie fassen zusammen, dass Benzol alle malignen hämolympathischen Systemerkrankungen, deren Zellreihen sich von der omnipotenten Stammzelle ableiten, verursachen kann. Darüber hinaus verweisen sie auf das von Hoffmann et al. formulierte Kriterium der biologischen Plausibilität [26, 27]. Die Autoren vertreten die Auffassung, dass unter Berücksichtigung arbeitsmedizinischer, toxikologischer und epidemiologischer Daten sowie aufgrund des bekannten Wirk-

mechanismus von Benzol ein genotoxischer Effekt für die aus knochenmarkständigen Zellen abgeleiteten Vorläufer-B-Zell- und T-Zell-Lymphome biologisch plausibel sei. Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation der NHL zählen hierzu die Vorläufer-Zell-Lymphome (lymphoblastische Lymphome). Eine benzolbedingte Verursachung von „peripheren“, d.h. reifzelligen Lymphomen sei hingegen nicht biologisch plausibel. Zu den „peripheren“ Lymphomen gehören u.a. chronische lymphatische Leukämien (CLL), follikuläre Lymphome und diffuse großzellige Lymphome. Woitowitz et al. widersprachen dieser Hypothese und kamen nach Auswertung der wissenschaftlichen Fachliteratur zu dem Ergebnis, dass arbeitsmedizinisch-epidemiologische Erkenntnisse zwar die AML als den häufigsten Tumor nach beruflicher Benzoleinwirkung kennzeichnen, darüber hinaus jedoch die lymphatischen Leukämien und die weiteren Subtypen der NHL fester Bestandteil im Diagnosespektrum benzol exponierter Arbeitnehmer sind. Nach Auffassung der Autoren bestätigen sowohl tierexperimentelle als auch unspezifische und spezifische zytogenetische Befunde am Menschen, dass die peripheren lymphatischen Zelllinien neben denjenigen des Knochenmarks ebenfalls Ziel- und Effektorzellen der Benzolkarzinogenese sind [17]. Somit wäre zu folgern, dass auch die peripheren NHL durch Benzol verursacht sein können. Anlässlich des internationalen Symposiums „Recent Advances in Benzene Toxicity“ im Oktober 2004 in München wurden aktuelle Erkenntnisse zu toxischen und kanzerogenen Eigenschaften des Benzols fachübergreifend diskutiert. Bolt et al. fassten die Ergebnisse der Tagung dahingehend zusammen, dass weiterer Forschungsbedarf besteht, auch in der Frage, in welcher Art und Weise neben der myeloischen auch die lymphatische Zellreihe von einer Tumorinduktion durch Benzol betroffen ist [21]. Aus der Vielzahl epidemiologischer (Meta-)Studien und Reviews können hier nur einige der bedeutendsten zusammenfassend dargestellt werden:

Wong & Raabe (2000) fanden in ihrer Metaanalyse 26 multinationaler Kohorten (> 308 000 Mineralölarbeiter) keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko,

aufgrund einer Benzolexposition an einem NHL zu versterben [28]. Eine von Möhner & Heuchert (2000) durchgeführte Analyse unter Einschluss von 29 Kohorten- und 20 Fall-Kontroll-Studien sprach nicht für einen Zusammenhang zwischen einer Benzolexposition und einem erhöhten Risiko, an einem NHL zu erkranken. Aufgrund der Datenlage war ein solcher Zusammenhang zwar nicht völlig auszuschließen, aus epidemiologischer Sicht jedoch eher unwahrscheinlich [29]. Nold & Bochmann (2002) folgerten nach Bewertung von 35 Reviews bzw. Metaanalysen, 76 Kohorten- und 35 Fall-Kontroll-Studien, dass eine klare Aussage bezüglich des benzolassozierten Risikos für eine bestimmte Leukämieart bislang nicht getroffen werden kann [30].

Schnatter et al. (2005) folgerten aus ihrer Literaturstudie (neun Kohorten-, 13 Fall-Kontroll-Studien) ein hohes signifikantes Risiko für das Auftreten von AML mit positiver Benzoldosisbeziehung unabhängig vom Studiendesign, insbesondere bei höher exponierten Arbeitern der Gummi-, Schuh-, Farben- und Lackindustrie. Für die CLL zeigte sich zwar eine tendenzielle Risikoerhöhung in eingebetteten Fall-Kontroll-Studien („nested case-control“), die betrachteten Kohortenstudien konnten dieses Risiko jedoch nicht bestätigen. Für CML und akute lymphatische Leukämien (ALL) ließ die Datenlage keine Aussage zu [20]. Eine Metaanalyse 18 epidemiologischer Studien durch Lamm et al. (2005) ergab keinen Anhalt für ein durch Benzol bedingtes erhöhtes Risiko, an NHL zu erkranken [31]. In einer durch Glass et al. (2005) an Beschäftigten der australischen Mineralölindustrie durchgeführten Studie waren NHL und multiple Myelome (MM) nicht mit einer Benzolexposition assoziiert. Lymphatische Leukämien wurden hierbei jedoch den Leukämien und nicht, wie es die WHO-Klassifikation vorsieht, den NHL zugerechnet. MM wurden ebenfalls separat von anderen NHL betrachtet. Für Leukämien (einschließlich der lymphatischen Leukämien) fanden die Autoren ein erhöhtes benzolbedingtes Risiko mit einer deutlichen Dosis-Wirkungs-Beziehung [32]. Seidler et al. (2007) konnten in ihrer multizentrischen bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie in Deutschland keinen

signifikanten Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol mit einer Lymphomerkkrankung nachweisen [33]. Smith et al. (2007) werteten 43 Fall-Kontroll-Studien an Personen mit vermuteter Benzolexposition und 26 Studien mit Raffineriearbeitern aus. Die Autoren folgerten, dass die Zusammenschau der Studien insgesamt für einen Zusammenhang zwischen beruflicher Benzolexposition und NHL spricht, obwohl ein hoher Anteil der Studienergebnisse statistisch nicht signifikant war [34]. Steinmaus et al. (2008) fanden in ihren Metaanalysen sowohl zu Studien bei Benzolexposition als auch bei Raffineriearbeitern aufgrund der erhöhten relativen Risiken eine Evidenz für die Verursachung von NHL durch Benzol [35].

#### Limitierte Aussagekraft epidemiologischer Studien

Bei möglichen langen Latenzzeiten zwischen Expositionsbeginn und Diagnosestellung stehen zum Ermittlungzeitpunkt nur selten zuverlässige Expositionsdaten über oft jahrzehntelang zurückliegende Arbeitsplatzverhältnisse zur Verfügung. Ein wesentlicher Mangel epidemiologischer Studien liegt daher in gravierenden Unsicherheiten der Expositionsabschätzung begründet, Erkrankungsrisiken werden über- oder

unterschätzt. Multiple Chemikalienbelastungen, denen die Beschäftigten außerdem häufig ausgesetzt waren, erschweren eine Abgrenzung rein benzolbedingter Effekte.

Die Nomenklatur myeloischer und lymphatischer maligner Erkrankungen war im Laufe der Jahre einem stetigen Wandel unterworfen. Die von der WHO empfohlene Klassifikation zur Einteilung von Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Systems [25] stellt den aktuellen internationalen Standard dar. Die von Epidemiologen bislang bevorzugte ICD-GM-Kodierung [36] bildet die WHO-Einteilung nicht in geeigneter Weise ab. Die heute verfügbaren Methoden der Zytogenetik, der Immunphänotypisierung und molekularbiologischen Diagnostik lassen eine sehr viel präzisere Subtypisierung hämatologischer Neoplasien zu als noch vor einigen Jahren. Fälle früherer Studien würden aus heutiger Sicht z.T. einer anderen Diagnose zugeführt. Der Vergleich von Studien, die unterschiedliche Klassifikationen anwenden, ist schwierig, wenn nicht gar unmöglich. So wurden die lymphatischen Leukämien, die nach WHO-Klassifikation den NHL zugerechnet werden, in Studien vergangener Jahre zumeist als Leukämien in einer Gruppe mit den myeloischen Leukämien erfasst. Seltene Erkrankungen, wie die meisten NHL-Subtypen, lassen in Ko-

hortenstudien sehr geringe Fallzahlen erwarten. Die Möglichkeiten epidemiologischer Untersuchungen sind daher deutlich eingeschränkt: Das Eintreten des Erkrankungsfalls ist hier so unwahrscheinlich, dass eine Stichprobengröße von beruflich Benzol exponierten, die geeignet wäre, eine Risikoverdoppelung nachzuweisen, nicht zu realisieren ist. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim BMAS folgert, dass Studien, die bereits kein erhöhtes Risiko für AML bzw. akute nichtlymphatische Leukämien (ANLL) aufweisen, erst recht nicht geeignet sind, seltenere bösartige Neoplasien des hämatopoetischen Systems, insbesondere NHL, nachzuweisen. In diesen Fällen ist eine unzureichende Benzolexposition der untersuchten Personengruppe wahrscheinlich. Eine zusammenfassende Analyse des Ärztlichen Sachverständigenbeirats erfasst daher ausschließlich epidemiologische Studien, die als Ausdruck relevanter Benzolbelastung einen Anstieg des relativen Risikos für AML bzw. ANLL von  $\geq 2,0$  (Verdoppelung der standardisierten Mortalitätsrate, der standardisierten Inzidenzrate bzw. des relativen Risikos) aufwiesen. Die relativen Risiken dieser Studien ergaben zusammengefasst gewichtete Schätzer für das relative Risiko (mRR): Für Lymphome insgesamt (ohne Morbus Hodgkin) sowie für MM ließ sich eine statistisch auf

Tabelle 2. Beispiele für ausreichende Benzolexpositionen für Berufserkrankungen der Gruppe 1 und 2 (nach [4]). CLL: chronische lymphatische Leukämie; CML: chronische myeloische Leukämie; NHL: Non-Hodgkin-Lymphome; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

| Gruppe 1                                                                                                                                                                                                       |                       | Gruppe 2                                                                                                                                                                 |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Verursachungswahrscheinlichkeit > 50% im Bereich von ca. 10 ppm-Jahren epidemiologisch gesichert bzw. plausibel ableitbar:                                                                                     |                       | Grundsätzlich Einzelfallbeurteilung der Exposition (keine epidemiologiebasierte Quantifizierung):                                                                        |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukämien nach WHO (außer CML) und CLL</li> <li>• Aplastische Anämie</li> <li>• Myelodysplastische Syndrome<sup>a</sup></li> <li>• Vorläufer-Zell-Lymphome</li> </ul> |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NHL (außer CLL, Vorläufer-Zell-Lymphome)</li> <li>• Myeloproliferative Erkrankungen<sup>a</sup> (einschließlich CML)</li> </ul> |                   |
| Belastungsintensität<br>(s. Tabelle 1)                                                                                                                                                                         | Zeitdauer (Jahre)     | Belastungsintensität<br>(s. Tabelle 1)                                                                                                                                   | Zeitdauer (Jahre) |
| Extrem                                                                                                                                                                                                         | 1                     | Extrem                                                                                                                                                                   | 2–5               |
| Hoch                                                                                                                                                                                                           | 2–5                   | Hoch                                                                                                                                                                     | $\geq 6$          |
| Mittel                                                                                                                                                                                                         | 6–10                  |                                                                                                                                                                          |                   |
| Gering                                                                                                                                                                                                         | Einzelfallbeurteilung |                                                                                                                                                                          |                   |

<sup>a</sup>Eine Eingruppierung der CMML (chronische myelomonozytäre Leukämie) wurde durch den Ärztlichen Sachverständigenbeirat nicht explizit vorgenommen. Entsprechend der WHO-Klassifikation ist die CMML ein Grenzfall, da sie je nach individueller Ausprägung ein Spektrum von Erkrankungen mit überwiegend myelodysplastischen bis hin zu vorwiegend myeloproliferativen Merkmalen darstellt [d. V.]

## ÜBERSICHT

dem 5%-Niveau gesicherte Risikoerhöhung darstellen (Lymphome: mRR = 1,55; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,08–2,23 bzw. MM: mRR = 2,29; 95%-CI: 1,21–4,34). Für das auf einige Hauptgruppen eingegrenzte NHL (ICD-9 200 [Lymphosarkom und Retikulumzellsarkom] und 202 [„other neoplasms of lymphoid tissues“]) war der berechnete Risikoschätzer mRR = 1,63 (95%-CI: 0,98–2,71) nicht statistisch signifikant. Aus der Gesamtschau der epidemiologischen Studienergebnisse folgern die Autoren, dass eine berufliche Benzolexposition ab einer arbeitsmedizinisch-toxikologisch wesentlichen Einwirkung (Dosis) nicht ausschließlich AML, sondern auch NHL und MM verursachen kann [4].

#### Diskussion der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Benzol

Hoffmann et al. (2001) leiteten aus den Studienergebnissen der „Pliofilm-Kohorte“ eine Risikoabschätzung für die Entwicklung benzolbedingter Leukämien ab. Bei dieser gut untersuchten Kohorte handelt es sich um 1 165 Beschäftigte eines US-amerikanischen Gummierherstellers, die während der Produktion von Gummi-Hydrochlorid (sog. Pliofilm) zwischen 1936 und 1975 hohen Benzolbelastungen ausgesetzt waren [26, 37–45]. Zur Quantifizierung der kumulativen Benzolbelastung wird die Exposition in ppm-Jahren ausgedrückt. Hierbei entspricht 1 ppm-Jahr der Exposition eines Beschäftigten während 1 Jahres gegenüber 1 ppm Benzol in der Atemluft am Arbeitsplatz. Die Autoren fanden ab einer Benzoldosis von 200 ppm-Jahren ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, an einer akuten Leukämie zu erkranken. Im Fall von > 40 bis < 200 ppm-Jahren hielten sie eine Einzelfallbeurteilung unter Berücksichtigung der arbeitsmedizinischen Erfahrungswerte zu Latenzzeit, Expositionsdauer und individuellen Expositionsbedingungen für gerechtfertigt. Für ≤ 40 ppm-Jahre folgerten sie, dass eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit nicht gesichert sei [26].

Woitowitz et al. (2003) setzten sich kritisch mit den von Hoffmann et al. aufgestellten Risikobereichen auseinander und forderten, dass es auch bei kumulativen Einwirkungen von deutlich

< 40 ppm-Benzoljahren einer qualifizierten Beurteilung der haftungsausfüllenden Kausalität unter Würdigung aller relevanten Besonderheiten des Einzelfalls bedarf [17]. Glass et al. (2005) fanden bei ihrer Studie an Beschäftigten der australischen Mineralölindustrie einen engen Zusammenhang zwischen Leukämien und moderater Benzolexposition von > 16 ppm-Jahren (kumulative Exposition) bzw. bei Dosiswerten von > 0,8 ppm für die höchstexponierte Tätigkeit [32]. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat des BMAS folgert nach eingehender Bewertung internationaler Studien, dass nach aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand eine Verursachungswahrscheinlichkeit > 50% ab einem Bereich von 10 ppm-Benzoljahren für bestimmte Erkrankungen gegeben ist (s. Tabelle 2, Gruppe 1). Hierzu zählt er zunächst aufgrund epidemiologischer Ergebnisse die Leukämien nach der WHO-Definition (ausschließlich CML) sowie die CLL. Plausibel sei dieses Risiko auch für die Früh- und Vorstadien der AML bzw. ANLL, da diese in Studien zumeist in einer Gruppe erfasst wurden, d.h. für die myelodysplastischen Syndrome und die aplastische Anämie. Aufgrund der Vulnerabilität und Proliferation hämatopoetischer Stammzellen folgern die Autoren, dass stammzellnahe NHL (Vorläufer-Zell-Lymphome) das gleiche Risiko wie die vorgenannten Erkrankungen aufweisen. Für die übrigen hämatologischen Neoplasien, d.h. periphere NHL (außer CLL) und myeloproliferative Erkrankungen im Sinne der WHO (s. Tabelle 2, Gruppe 2) gelte: Hier sei grundsätzlich eine Einzelfallbeurteilung vorzunehmen, da in diesen Fällen die epidemiologische Evidenz bezüglich der Risikoerhöhung nicht ausreichend gesichert sei. Zu beachten sind u.a. schlechte arbeitshygienische Bedingungen wie ein besonders intensiver Hautkontakt (Hautreinigung mit Benzol, okklusive Verhältnisse), schwere körperliche Tätigkeiten mit erhöhter Inhalation, Belastungsspitzen, eine außergewöhnlich lange Zeitdauer der Exposition sowie ein juveniles Belastungsalter. Die ausführliche Expositionsermittlung obliegt dem Technischen Aufsichtsdienst des zuständigen Unfallversicherungsträgers. Tabelle 1 führt beispielhaft Tätigkeiten an, die einer extremen, hohen, mittleren bzw. gerin-

gen Belastungsintensität entsprechen. Tabelle 2 gibt Beispiele für ausreichende Benzolexpositionen, die je nach Belastungsintensität und Zeitdauer für Erkrankungen der Gruppe 1 bzw. 2 in der Regel ausreichen, um die haftungsbe gründende Kausalität für die Anerkennung als BK zu erfüllen (Verursachungswahrscheinlichkeit > 50%) [4].

#### SCHLUSSFOLGERUNG

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim BMAS empfahl mit Bekanntmachung vom 1. 9. 2007 [4], die „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“ in die Anlage zur BKV als eigenständige BK aufzunehmen. Die Aussagekraft epidemiologischer Studien zur Benzolbedingtheit bestimmter hämatologischer Neoplasien ist insbesondere aufgrund geringer Inzidenzen und unsicherer Expositionsabschätzungen limitiert. Der Ärztliche Sachverständigenbeirat gelangte dennoch nach Sichtung des internationalen Schrifttums zu dem Konsensus, dass die grundsätzliche Anerkennungsfähigkeit aller Malignome des myeloischen und lymphatischen Systems und deren Vorerkrankungen im Sinne einer BK gegeben ist. Vor dem Hintergrund der geführten wissenschaftlichen Diskussion und der bislang geübten Anerkennungspraxis vollzieht diese wohlverwogene, aber aus epidemiologischer Sicht nicht im streng statistischen Sinne zu untermauernde Schlussfolgerung einen Paradigmenwechsel in der sozialmedizinischen Zusammenhangsbewertung myeloischer und lymphatischer benzolbedingter Erkrankungen. Aus ärztlicher Sicht sollten daher bei beruflicher Benzolbelastung in der Arbeitsanamnese sämtliche Krebserkrankungen des hämatologischen Systems einschließlich deren Vorerkrankungen zur BK-Anzeige gebracht werden. Eine Verursachungswahrscheinlichkeit von > 50% ist ab einem Bereich von 10 ppm-Benzoljahren für Leukämien nach der WHO-Klassifikation (ausschließlich CML), die CLL, die aplastische Anämie, myelodysplastische Syndrome sowie für Vorläufer-Zell-NHL zu erwarten. Bei der Begutachtung sollte für die übrigen NHL sowie myeloproliferative Erkrankungen aufgrund feh-

lender epidemiologischer Evidenz grundsätzlich eine Einzelfallbetrachtung der durch den Unfallversicherungsträger zu ermittelnden Expositionsbedingungen erfolgen.

## Literatur

- Butz M. Dokumentation des Berufskrankheitsgeschehens in Deutschland. Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten, 8. Aufl. Sankt Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), 2005 ([http://www.hvbg.de/d/pages/service/publik/pdf\\_bild/krebs.pdf](http://www.hvbg.de/d/pages/service/publik/pdf_bild/krebs.pdf)), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Bundesregierung. Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) vom 31.10.1997 (BGBl. I S. 2623), zuletzt geändert durch Artikel 1 der Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung (BKV-ÄndV) vom 05.09.2002 (BGBl. I S. 3541).
- Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung. Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder Styrol. Merkblatt zu BK Nr. 4 der Anl. I zur 7. BKVO. Bekanntmachung des BMA vom 24.02.1964, ArbBl. Fachteil Arbeitsschutz 1964, 30 (<http://www.arbmed.med.uni-rostock.de/bkvo/m1303.htm>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Bundesministerium für Arbeit und Soziales. Berufskrankheiten-Verordnung. Hier: Empfehlung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“. Bek. d. BMAS v. 1.9.2007 – IVa 4 – 45222. GMBI 2007;49:51:974–1015.
- Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz (BGIA), Hrsg. Anwendungshinweise zur retrospektiven Beurteilung der Benzolexpositionen. In: Arbeitsanamnese. Belastungen am Arbeitsplatz. Ergänzbare Sammlung der Hilfen zur Ermittlung der Arbeitsanamnese. BGIA-Ringbuch, 5. Lfg. VII/06. Sankt Augustin: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz, 2006;9105/1–152.
- Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Hrsg. Stoffdossiers: 4.1 Benzol. In: BK-Report 2/2007 BK 1317. Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische, 2. Aufl. Sankt Augustin: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), 2007:56–61 ([http://www.hvbg.de/d/pages/service/publik/pdf\\_bild/bk\\_rep\\_2\\_2007A.pdf](http://www.hvbg.de/d/pages/service/publik/pdf_bild/bk_rep_2_2007A.pdf)), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Popp W. Benzol und seine Homologe. In: Diagnoselexikon Arbeits- und Umweltmedizin. Krankheitsursachen in Umwelt und Arbeitswelt. Stuttgart–New York: Thieme, 1998:181–2.
- Henschler D. Mitteilung VII der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 24. Boppard: Boldt, 1971.
- International Agency for Research on Cancer IARC. Some industrial chemicals and dyestuffs. Summary of data reported and evaluation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1982;29:93 (<http://www.monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol29/volume29.pdf>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- International Agency for Research on Cancer IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Humans Suppl 1987;7:120 (<http://www.monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7.pdf>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Benzol. 1974, Nachtrag 1988, 1992, 2002. In: Greim H, Hrsg. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 1.–43. Lfg. Weinheim: Wiley-VCH, 2007.
- Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit. Merkblatt für die ärztliche Untersuchung zur BK Nr. 1317: Polyneuropathie oder Enzephalopathie durch organische Lösungsmittel oder deren Gemische. ArbBl. 03/2005, 49 (<http://www.arbmed.med.uni-rostock.de/bkvo/m1317.htm>), Zugriff am 1. 4. 2007).
- Sozialgesetzbuch Siebtes Buch SGB VII – Gesetzliche Unfallversicherung vom 7. August 1996 (BGBl. I S. 1996, 1254, 1859; letzte Änderung 20. 4. 2007).
- Fritze E, May B, Mehrhoff F. Die ärztliche Begutachtung, 6. Aufl. Darmstadt: Steinkopff, 2001.
- Bundessozialgericht 2. Senat, Aktenzeichen B 2 U 12/98 R, Urteil vom 23. 3. 1999.
- Schönberger A, Mehrtens G, Valentin H, Hrsg. Arbeitsunfall und Berufskrankheit, 7. Aufl. Berlin: Schmidt, 2003:1011–35.
- Woitowitz HJ, Thielmann HW, Norpoth K, et al. Benzol als Ausnahmekarzinogen in der Prävention und seine genotoxischen Folgen: Toxikologische, arbeitsmedizinische und sozialmedizinische Aspekte. Zbl Arbeitsmed 2003;53:126–50.
- Hoffmann J, Triebig G. Aktuelle Aspekte zum Leukämierisiko durch Benzol am Arbeitsplatz und in der Umwelt. Med Sach 2002;98:93–7.
- Finkelstein M. Leukemia after exposure to benzene: temporal trends and implications for standards. Am J Ind Med 2000;38:1–7.
- Schnatter AR, Rosamilia K, Wojcik NC. Review of the literature on benzene exposure and leukemia subtypes. Chem Biol Interact 2005;153:154–9–21.
- Bolt HM, Brüning T, Greim H. Tagungsbericht über das internationale Symposium zur Toxizität von Benzol: „Recent Advances in Benzene Toxicity“, Techn. Univ. München, 9.–12. Okt. 2004. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2005;40:272–6.
- Diehl V. Therapie des Morbus Hodgkin. Dtsch Arztebl 2002;99:A1760–8 (<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=32105>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Koch B. Zu Nr. 1303: Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol. Ergänzende Erläuterungen zur BK 1303. In: Lauterbach H, Watermann F, Breuer J, Hrsg. Unfallversicherung Sozialgesetzbuch VII (SGB VII), Kommentar zum Siebten Buch des Sozialgesetzbuchs und zu weiteren die Unfallversicherung betreffenden Gesetzen. Loseblattsammlung, 4. Aufl., 28. Lfg. Stuttgart: Kohlhammer, 2006:247–247–10.
- Stein H, Hiddemann W. Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome. Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung. Dtsch Arztebl 1999;96:A3168–76 (<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=20323>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2008.
- Hoffmann J, Bolt HM, Kerzel A, et al. Benzol-verursachte Malignome des hämatolymphatischen Systems als Berufskrankheit BK 1303. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 2001;36:475–83.
- Tannapfel A, Weihrach M, Lehnert G, et al., Unfallversicherungsrechtliche Begutachtung fraglich benzolassoziierter Non-Hodgkin-Lymphome – Empfehlungen für eine differenzierte Vorgehensweise. In: Drexler H, Broding HC, Hrsg. Dokumentationsband über die 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. in Erlangen vom 25. bis 28. April 2001. Fulda: Rindt, 2001:460–3 ([http://www.dgaum.med.uni-rostock.de/KONG2001/DGAUM\\_Bericht01.pdf](http://www.dgaum.med.uni-rostock.de/KONG2001/DGAUM_Bericht01.pdf)), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Wong O, Raabe GK. Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to benzene in a multinational cohort of more than 308,000 petroleum workers, 1937 to 1996. J Occup Environ Med 2000;42:554–68.
- Möhner M, Heuchert G. Benzolexposition und Non-Hodgkin-Lymphome. Metaanalyse epidemiologischer Studien. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Sonderschrift S 61. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, 2000.
- Nold A, Bochmann F. Leukämie und Benzolexposition: Auswertung und Zusammenfassung epidemiologischer Studien. BIA-Report. Sankt Augustin: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), 2002 ([http://www.hvbg.de/d/bia/pub/rep/rep04/pdf\\_datei/benzol1.pdf](http://www.hvbg.de/d/bia/pub/rep/rep04/pdf_datei/benzol1.pdf)), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Lamm SH, Engel A, Byrd DM. Non-Hodgkin lymphoma and benzene exposure: a systematic literature review. Chem Biol Interact 2005;153-154:231–7.
- Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, et al. Health Watch exposure estimates: do they underestimate benzene exposure? Chem Biol Interact 2005;153-154:23–32.
- Seidler A, Möhner M, Berger J, et al. Solvent exposure and malignant lymphoma: a population-based case-control study in Germany. J Occup Med Toxicol 2007;2:2 (<http://www.occup-med.com/content/pdf/1745-6673-2-2.pdf>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Smith MT, Jones RM, Smith AH. Benzene exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:385–91.
- Steinmaus C, Smith AH, Jones RM, et al. Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association. Occup Environ Med 2008;65:371–8.
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Version 2006, German Modification, ICD-10-GM. Köln: DIMDI, 2006 (<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2006/fr-icd.htm>), Zugriff am 14. 12. 2007).
- Infante PF, Rinsky RA, Wagoner JK, et al. Leukemia in benzene workers. Lancet 1977;9:76–8.
- Rinsky RA, Young RJ, Smith AB. Leukemia in benzene workers. Am J Ind Med 1981;2:217–45.
- Rinsky RA, Smith AB, Hornung R, et al. Benzene and leukemia. N Engl J Med 1987;316:1044–50.
- Paustenbach DJ. Reevaluation of benzene exposure for the Plofilm (rubberworker) cohort (1936–1976). J Toxicol Environ Health 1992;36:177–231.
- Crump KS. Risk of benzene-induced leukaemia: a sensitive analysis of the Plofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. J Toxicol Environ Health 1994;42:219–42.
- Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, et al. Leukemia risk associated with benzene exposure in the Plofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. Risk Anal 1994;14:147–54.
- Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, et al. Leukemia risk associated with benzene exposure in the Plofilm cohort: II. Risk estimates. Risk Anal 1994;14:155–61.
- Wong O. Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. Occup Environ Med 1995;52:380–4.
- Schnatter AR, Nicolich MJ, Bird MG. Determination of leukemogenic benzene exposure concentrations: refined analyses of the Plofilm cohort. Risk Anal 1996;16:833–40.

## Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. Paul-Josef Jansing  
Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit  
des Landes Nordrhein-Westfalen  
Zentrum für Gesundheit in der Arbeit  
Ulenbergstraße 127–131  
40225 Düsseldorf  
Telefon (+49/211) 3101-2230  
Fax -1189  
E-Mail: [jansing@liga.nrw.de](mailto:jansing@liga.nrw.de)