

Systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose nach Benzol-Exposition

Eine Berufskrankheit nach Nr. 1318?



Wolfgang Zschiesche, Ute Hegenbart, Thomas Brüning, Jürgen Bünger

Bei der AL-Amyloidose handelt es sich um eine Erkrankung, bei der bestimmte Teile von Antikörpern im Überschuss produziert werden, die sich dann in Zellzwischenräumen von verschiedenen Organen ablagern können und dort zu schwerwiegenden Fehlfunktionen führen. Als mögliches Risiko für eine AL-Amyloidose wird auch die berufliche Einwirkung von Benzol diskutiert. Vorgestellt wird die Erkrankung eines KFZ-Mechanikers, der im Rahmen seiner Berufstätigkeit mit Benzol in Kontakt gekommen war und an einer Amyloidose erkrankte. Obwohl die AL-Amyloidose nicht explizit in der Wissenschaftlichen Begründung zur Berufskrankheit 1318 genannt wird, wurde aufgrund der engen pathophysiologischen Verwandtschaft zum Multiplem Myelom/Plasmozytom die Anerkennung einer BK 1318 empfohlen.

In diesem Beitrag wird die Erkrankung eines KFZ-Mechanikers vorgestellt, der im Rahmen seiner Berufstätigkeit mit Benzol in Kontakt gekommen war und später an einer sogenannten AL-Amyloidose erkrankte. Hierbei handelt es sich um ein Krankheitsbild der Plasmazellen, die die für eine intakte Immunabwehr unverzichtbaren Antikörper produzieren. Bei einer AL-Amyloidose tritt in einer Plasmazelle eine maligne Entartung auf (Plasmazelldyskrasie), die im vorliegenden Fall zur Produktion bestimmter Teile von Antikörpern (hier: Leichtketten) in hohem Überschuss geführt hat, die sich dann in verschiedenen Organen (insbesondere den Nieren) abgelagert und dort zu schweren Schäden geführt haben. Nähere Erläuterungen zu den Grundlagen der Erkrankung und zur Terminologie finden sich in den beiden Informationskästen. Das Krankheitsbild einer AL-Amyloidose wird in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318, im Unterschied zu B-Zell-Lymphomen und dem Multiplen Myelom/Plasmozytom, nicht genannt. Aufgrund der engen pathophysiologischen Verwandtschaft mit dem Multiplen Myelom/Plasmozytom bestand bei der vorliegenden Erkrankung die Frage nach einer Anerkennung im Sinne einer BK 1318.

KFZ-Mechaniker mit Kontakt zu Benzol

1997 traten bei dem damals 41jährigen Versicherten zunehmende Abgeschlagenheit und Ödeme auf, 1999 wurde als Ursache eine AL-Amyloidose vom Leichtketten-Typ Kappa diagnostiziert. Betroffen waren die Nieren mit einer Eiweißausscheidung (Proteinurie) bis zu 16 g/Tag (nephrotisches Syndrom), daneben auch die Leber. In der Chromosomenanalyse wurde eine genetische Veränderung mit einem Zugewinn an genetischem Material auf Chromosom 1 (1q21) und einem Austausch von Teilen der Chromosomen 11 und 4 (Translokation t(11;4)) ausgewiesen. Es erfolgte eine Hochdosis-Therapie mit Alkeran mit vorangegangener autologer Stammzellmobilisation und anschließender Rücktransfusion. Hiernach traten eine komplette Rückbildung (Remission) der Symptome und des nephrotischen Syndroms ein.

2012 wurde dann erneut Amyloid vom Leichtketten-Typ Kappa im Magen-Darm-Trakt nachgewiesen. 2014 traten eine beginnende Proteinurie und im Knochenmarkpunktat im Bereich der Plasma-

Pathogenese und Nomenklatur der Amyloidose

Als Amyloidose bezeichnet man die Anreicherung von abnorm veränderten Proteinen im Zwischenzellraum von Organen. Am häufigsten sind Herz und Niere betroffen. Weitere Organe sind der Magen-Darm-Trakt, die Leber, das autonome und periphere Nervensystem sowie die Weichteile (Vergrößerung der Milz (Splenomegalie) und der Zunge (Makroglossie)) sowie Gerinnungsstörungen.

Die hier beschriebene AL-Amyloidose ist die in Deutschland häufigste Form der systemischen Amyloidosen, bei der die unlöslichen Fibrillen (Amyloid) aus den Leichtketten von Immunglobulinen (Antikörpern) entstehen. Zugrunde liegen der Erkrankung Störungen im Erbgut einer einzelnen Plasmazelle, die sich anschließend als Klon vermehrt (sog. Plasmazell-Dyskrasie).

Plasmazellen produzieren beim gesunden Menschen eine Vielzahl verschiedener Antikörper (Immunglobuline), also die Eiweiße für die Abwehr von Infektionen. Die Antikörper bestehen aus Schwer- und Leichtketten, von denen es jeweils mehrere Unterformen gibt. Die bei einer Plasmazelldyskrasie krankhaft veränderten Plasmazellen produzieren nur eine einzige Form von Antikörpern in überschießendem Ausmaß. Überwiegend sind dies vollständige Antikörper. Bei der AL-Amyloidose entsteht jedoch eine sogenannte Leichtkettenrestriktion, bei der ausschließlich einer der beiden Leichtketten-Typen Lambda oder Kappa produziert wird. Da diese nur aus einem einzigen Zellklon stammen, werden diese Antikörper oder deren Leichtketten als „monoklonal“ bezeichnet.

zellen ein Anteil von 1,3 Prozent mit Nachweis einer Leichtkettenrestriktion vom Typ Kappa auf.

Die seit 2012 aufgetretene Erkrankung wurde als Rezidiv der erstmals 1997 manifest gewordenen AL-Amyloidose und nicht als Neu-Erkrankung (Zweiterkrankung) gewertet.

Es erfolgte nach einer Induktionstherapie eine erneute Hochdosis-Therapie mit Alkeran bei abermaliger vorangegangener autologer Stammzell-Mobilisation und anschließender Rücktransfusion. Hierunter trat erneut eine vollständige Rückbildung des Krankheitsbildes ein.

Berufliche Benzol-Exposition

Beruflich war der Versicherte von 1973 bis 1977 über vier Jahre im KFZ-Handwerk gegenüber Benzol-haltigen Kraftstoffen und Reinigungsmitteln einschließlich der Entwachsung von Neuwagen unter Zusatz von Otto-Kraftstoffen ausgesetzt. Otto-Kraftstoffe wurden zur Tank-Entleerung auch mit dem Mund angesaugt. Zudem wurden Kleinteile und Bremsen mit Otto-Kraftstoffen gereinigt. Zur Verbesserung der Fließeigenschaft wurde Unterbodenschutz Otto-Kraftstoff zugesetzt. Persönliche Schutzausrüstung wurde nicht

verwendet. Der zuständige Unfallversicherungsträger ermittelte eine kumulative Benzol-Dosis von 17,1 ppm-Jahren.

Berufskrankheitenfeststellungsverfahren

1999 wurde eine Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit BK 1303 „Erkrankungen durch Benzol, seine Homologe oder durch Styrol“ gestellt. Der Gutachter führte damals aus, dass nach dem vorliegenden Kenntnisstand und den sozialrechtlichen Randbedingungen der Kausalzusammenhang einer AL-Amyloidose auf dem Boden einer Plasmazell-Dyskrasie nicht anerkennungsfähig sei. Eine Sozialgerichtsklage wurde 2005 mit dem Hinweis abgewiesen, dass sich der Ärztliche Sachverständigenbeirat, Sektion „Berufskrankheiten“, beim BMAS zum damaligen Zeitpunkt zwar mit der Frage hämatologischer und lymphatischer Erkrankungen durch Benzol beschäftigt habe, dass die Frage eines möglichen Kausalzusammenhangs mit einer AL-Amyloidose in diesem Zusammenhang jedoch nicht geprüft worden sei. Zudem liege die ermittelte kumulative Benzoldosis unterhalb der Dosis von 40 ppm-Jahren, ab der erst von einem Kausalzusammenhang bestimmter hämatologischer und lymphatischer Erkrankungen mit einer stattgehabten Benzolexposition ausgegangen werden könne.

Nach dem Rezidiv der AL-Amyloidose und dessen Therapie wurde eine erneute Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit gestellt, nunmehr entsprechend der zwischenzeitlich neu eingeführten BK-Nr. 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. In diesem Zusammenhang wurde das IPA um eine Kausalzusammenhangsbeurteilung gebeten.

Arbeitsmedizinische und hämatologisch-onkologische Bewertung

Das Krankheitsbild einer Amyloidose stellt keine einheitliche Entität dar. Zugrunde liegt eine extrazelluläre Ablagerung von schwer löslichen Protein-Fibrillen in verschiedenen Körperorganen, die unterschiedlicher Genese und Zusammensetzung sein können. Um die Amyloidose-Erkrankungen genau zu klassifizieren, wurde das ursächliche Protein dem Begriff „Amyloidose“ vorangestellt (z.B. AL, ATTR). Für die Bildung der abnormen Proteine kommen verschiedene Ursachen wie chronische Entzündungen, oder familiäre Erkrankungen in Frage (1, 2, 3). Derartige Krankheitsbilder lagen bei dem Versicherten nicht vor, es ließen sich anamnestisch auch keine der genannten Risikofaktoren nachweisen.

AL-Amyloidosen können auch bei primären B-Zell-Lymphomen wie auch multiplen Myelomen als Komplikation auftreten. Im vorliegenden Fall war weder bei der Erst-Diagnose 1999 noch bei dem Rezidiv 2012 ein B-Zell-Lymphom, ein Plasmozytom bzw. Multiples Myelom oder eine vorangegangene Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) nachgewiesen worden.

Der in der Vergangenheit in solchen Fällen häufig verwendete Ausdruck einer sog. primären Amyloidose sollte, ebenso wie der Begriff einer sog. sekundären Amyloidose, nicht mehr verwendet werden (8). Der AL-Amyloidose geht obligat eine monoklonale maligne Ver-

Die häufigsten Folgen und Erkrankungen auf der Grundlage von monoklonalen Plasmazell-Dyskrasien

- **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS):** Monoklonales Protein im Serum $<3\text{g/dL}$, monoklonal veränderte Plasmazellen im Knochenmark $<10\%$, keine Organschäden, keine Symptome
- **Schwelendes Multiples Myelom:** Bildung von monoklonalem Protein im Serum $\geq 3\text{g/dL}$, und/oder monoklonal veränderten Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, keine Organschäden, keine Symptome
- **Multiples Myelom /Plasmozytom:** Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, Nachweis von Endorganschäden z.B. an Knochen (Osteolysen), Blutarmut (Anämie), Nierenversagen
- **Morbus Waldenström:** Monoklonales Immunglobulin vom Typ M im Serum, typische Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, erhöhte Viskosität des Blutplasmas (Hyperviskositätssyndrom), Blutarmut (Anämie), Lymphknotenschwellungen (Lymphadenopathie), Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie)
- **Leichtketten-Ablagerungskrankheit (LCDD, light chain deposition disease):** Ablagerung von nicht-pathologisch gefalteten Leichtketten, Nierenversagen, selten Beteiligung weiterer Organe, meist Leber und Herz
- **Leichtkettenamyloidose (AL-Amyloidose):** Ablagerung von infolge weiterer genetischer Veränderungen pathologisch gefalteten Amyloidfibrillen, Systemerkrankung mit Beteiligung von Niere, Leber, Herz, Magen-Darm-Trakt, peripherem Nervensystem und weiteren Organen
Weiterführende Literaturhinweise: 4, 5, 6, 7.

änderung von B-Lymphozyten oder Plasmazellen mit Ausbildung einer monoklonalen Gammopathie voran (9).

Im Merkblatt und in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 wird das Krankheitsbild einer AL-Amyloidose nicht explizit genannt (10, 11). Es wird jedoch ausgeführt, dass unter anderem B-Zell-Lymphome und Multiple Myelome / Plasmozytome als grundsätzlich anererkennungsfähig infolge einer stattgehabten beruflichen Benzolexposition angesehen werden. Der Begriff des Plasmozytoms wird bei einzelnen, herdförmigen Knochenveränderungen, der Begriff des Multiplen Myeloms bei einer diffusen Ausbreitung der Plasmazellen verwendet. Seitens der Pathogenese sind beide Krankheitsbilder identisch.

Eine eindeutige Dosis-Risiko-Beziehung ist nach Auffassung des Ärztlichen Sachverständigenbeirats "Berufskrankheiten" beim BMAS für diese Krankheitsbilder nicht ableitbar, so dass jeweils

eine Einzelfallprüfung empfohlen wird. Als Anhaltspunkt wird ausgeführt, dass sehr hohe Benzol-Belastungsintensitäten über wenigstens zwei bis fünf Jahre als anererkennungsfähig angesehen werden können; hierunter werden auch Arbeiten mit Otto-Kraftstoffen und an Vergasern bis 1980 subsummiert, wie sie der Versicherte durchgeführt hat. Aus den beispielhaften Darstellungen der wissenschaftlichen Begründung wird deutlich, dass eine Anerkennungsfähigkeit bei einer kumulativen Benzol-Exposition ab etwa 16 - 24 ppm-Jahren gesehen wird.

Im vorliegenden Fall hat bei dem Versicherten in den 1970er-Jahren im Rahmen seiner Tätigkeit im KFZ-Gewerbe unstrittig eine Benzolexposition mit Exposition gegenüber Ottokraftstoffen einschl. Arbeiten an Kraftstoffleitungen und Vergasern über rund vier Jahre vorgelegen. Hieraus wird durch den Unfallversicherungsträger eine kumulative Benzol-Belastung von rund 17 ppm-Jahren abgeleitet. Diese Dosis liegt im unteren Bereich des durch den Sachverständigenbeirat als grundsätzlich anererkennungsfähig angesehenen Dosisbereiches.

B-Zell-Dyskrasie als Bindeglied zwischen AL-Amyloidose und Multiplem Myelom

Bereits zum Zeitpunkt des Sozialgerichtsurteils 2005 war entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnisse deutlich, dass zwischen den Krankheitsbildern MGUS, der AL-Amyloidose und dem Plasmozytom / Multiplem Myelom eine enge pathophysiologische Beziehung besteht. Grundlage aller dieser Erkrankungen ist jeweils eine aus einem einzigen Zellklon (monoklonal) entstandene Veränderung von B-Lymphozyten oder, wie im vorliegenden Fall, Plasmazellen und deren unkontrollierte Vermehrung, die auch als Plasmazell-Dyskrasie bezeichnet wird. Die molekularbiologischen Ansätze zur Bestimmung chromosomaler Veränderungen und zellulärer Oberflächenmarker führen zu vergleichbaren Ergebnissen bei diesen Krankheitsbildern. Alle diese Krankheitsbilder werden bei Therapiebedürftigkeit mit gleichartigen Behandlungsschemata und Medikamenten therapiert. Eine MGUS führt in zwar vergleichsweise wenigen, mit steigendem Alter jedoch zunehmenden Fällen zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms; in der Literatur werden hierzu Konversionsraten von 3 Prozent bis 10 Prozent angegeben. Symptomatische Multiple Myelome gehen in etwa 10 Prozent der Fälle auch mit AL-Amyloidosen einher. Auch die bei dem Versicherten nachgewiesenen Chromosomenaberrationen werden bei beiden Krankheitsbildern gefunden (6, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Für die Diagnose eines Multiplen Myeloms ist als diagnostisches Kriterium ein klonaler Plasmazellanteil von wenigstens 10 Prozent im Knochenmark festgelegt worden; dies ist insbesondere unter klinischen Gesichtspunkten erfolgt, da dann häufiger Destruktionen der Knochenstruktur mit hieraus resultierenden Folgeerkrankungen, wie Spontanfrakturen, erhöhten Calcium-Konzentrationen im Blutserum und eine Suppression der Blutbildung im Knochenmark resultieren. Bei dem Versicherten wurde ein deutlich niedrigerer klonaler Plasmazellanteil nachgewiesen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass beide Erkrankungen pathogenetisch nicht gleichartig

wären. Der Nachweis von klonalen Plasmazellen mit einer Leichtkettenrestriktion Kappa im Knochenmark bei dem Versicherten belegt, dass auch bei ihm Zellen mit einer Plasmazell-Dyskrasie vorgelegen haben.

Die Plasmazell-Dyskrasie führt obligat zur Freisetzung von Immunglobulinen jeweils nur eines einzigen, eben monoklonalen, Typs. Diese sogenannte monoklonale Gammopathie muss nicht zu Folgeerkrankungen führen und wird dann als Monoklonale Gammopathie Unspezifischer Signifikanz (MGUS) bezeichnet.

In der Regel liegen hierbei komplette Immunglobuline vor. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand geht man davon aus, dass eine klonale B- oder Plasmazell-Erkrankung bei einem geringen Teil der Patienten zur Produktion von nicht kompletten Immunglobulinen sondern lediglich von deren Leichtketten führt. Dies kann zur Ablagerung von Leichtketten in Organen i. S. einer Light Chain Deposition Disease (LCDD) und im Falle einer Mutation der Leichtketten mit deren Fehlfaltung zur Bildung von AL-Amyloid und dessen Ablagerung in Organen führen (10).

Gutachterliche Schlussfolgerungen

Die bei dem Versicherten diagnostizierte AL-Amyloidose basiert pathogenetisch auf einer monoklonalen malignen Plasmazellveränderung, ebenso wie das Multiple Myelom. Beide Erkrankungen sind sowohl molekularbiologisch als auch in Hinblick auf mögliche Ursachen vergleichbar.

In dem hier geschilderten Fall stand im BK-Verfahren zunächst der Begriff der AL-Amyloidose im Vordergrund, da die Amyloidose mit der hieraus folgenden Schädigung der Nieren und anderer Organe zu den letztlich Diagnose-führenden klinischen Beschwerden geführt hat. Die AL-Amyloidose ist zwar als solche nicht in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 aufgeführt. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand ist jedoch die Erkrankung, die der AL-Amyloidose pathophysiologisch zugrunde liegt, die monoklonale maligne Plasmazellveränderung. Diese wird in der wissenschaftlichen Begründung zur BK 1318 in Form des Multiplen Myeloms / Plasmozytoms als mögliche Folge einer stattgehabten Benzol-Einwirkung aufgeführt. Im vorliegenden Fall sollte diese Plasmazell-Dyskrasie als BK-Tatbestand gewertet werden. Erst diese monoklonale B-Zell-Erkrankung kann dann in Einzelfällen zu unterschiedlichen Folgeerkrankungen, wie hier der AL-Amyloidose, führen; diese sind dann bei der Bewertung der Erkrankungsfolgen zu berücksichtigen.

Der Wortlaut der BK 1318 steht einer Anerkennung einer AL-Amyloidose, die isoliert für sich betrachtet keine maligne Erkrankung darstellt, nicht entgegen. Die BK 1318 beinhaltet als Krankheitsbilder nicht nur maligne Erkrankungen des hämatologischen und des lymphatischen Systems sondern auch toxische Folgen wie die aplastische Anämie. Im Unterschied zur Monoklonalen Gammopathie Unspezifischer Signifikanz (MGUS) lag im vorliegenden Fall sehr wohl eine „Signifikanz“ in Form einer Komplikation mit erheb-

licher, durch die Erkrankung verursachten Funktionseinschränkung der Nieren vor. Im Unterschied zur MGUS konnte somit nicht von einer rein laborseitigen Auffälligkeit ohne Krankheitswert ausgegangen werden.

Die Koinzidenz einer AL-Amyloidose mit einer stattgehabten beruflichen Benzol-Exposition ist selten; in epidemiologischen Studien an Benzol-Exponierten werden in der Regel Amyloidosen nicht gesondert ausgewiesen. Eine gutachterliche Beurteilung konnte im vorliegenden Fall daher nicht anhand epidemiologischer Daten sondern nur auf Basis der hämatologischen und molekularbiologischen Erkenntnisse erfolgen.

Das IPA empfahl hier im Rahmen der Begutachtung die Anerkennung der vorliegenden AL-Amyloidose im Rahmen der BK 1318. Außerberufliche Risikofaktoren wie eine familiäre Belastung oder einige kausal diskutierte Virus-Infekte lagen nicht vor.

Auffällig ist im vorliegenden Fall die rund 20-jährige Interimszeit zwischen der letzten anzunehmenden Benzol-Exposition und der erstmaligen Manifestation der AL-Amyloidose. Auf der anderen Seite ist zu berücksichtigen, dass für diese Krankheitsbilder in der wissenschaftlichen Literatur und insbesondere auch in der Epidemiologie keine eindeutigen Latenz- bzw. Interimszeiten zwischen erstmaliger bzw. letztmaliger Exposition und Erkrankungsbeginn abgeleitet werden können. Ein Abschneide-Kriterium diesbezüglich besteht entsprechend der wissenschaftlichen Begründung nicht. Auf Grund der Erkenntnisse zur Pathophysiologie der monoklonalen Plasmazellerkrankungen ist darüber hinaus davon auszugehen, dass im vorliegenden Fall schon längere Zeit vor der Diagnose der AL-Amyloidose eine Plasmazelldyskrasie (auch mit MGUS) vorgelegen hat, die jedoch infolge der damals noch bestehenden klinischen Symptomfreiheit nicht festgestellt wurde. Hervorzuheben ist außerdem das für eine AL-Amyloidose auffällig niedrige Erkrankungsalter von 43 Jahren.

Auch die Tatsache, dass im vorliegenden Fall in der Vergangenheit bereits zur Frage des Vorliegens einer BK 1303 eine Entscheidung erfolgte, schließt nach Auffassung von Landessozialgerichten eine Neu-Bewertung nach BK 1318 nicht grundsätzlich aus, da diese eine aus der BK 1303 herausgenommene *lex specialis* ohne zeitliche Begrenzung der rückwirkenden Anerkennungsfähigkeit bereits bestehender Erkrankungsfälle sei und es einer Entscheidung über die BK 1318 nicht entgegenstehe, wenn die ursprüngliche Verwaltungsentscheidung zur BK 1303 erging (21, 22).

Beitrag als PDF



Die Autoren:
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Prof. Dr. Jürgen Bünger, PD Dr.
Wolfgang Zschiesche
 IPA
PD Dr. Ute Hegenbart
 Universitätsklinik, Med. Klinik V und
 Amyloidosezentrum, Heidelberg

Literatur

1. Falk RH, Faymond MD, Comendzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. *New Engl J Med* 1997; 337: 898-909
2. Stone MJ: Amyloidosis: A final common pathway for protein deposition in tissues. *Blood* 1990; 75: 531-545
3. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA: Amyloidosis: Pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-1933
4. Schönland S, Hegenbart U: Amyloidose (Leichtketten (AL)-Amyloidose). In: Deutsche Gesellschaft für Onkologie und Hämatologie (DGOH): Onkopedia Leitlinien, 2016
5. Gatt M, Palladini G: Light chain amyloidosis 2012: a new era. *Brit J Haematol* 2013; 160: 582-589
6. Chaulagain CP, Comenzo RL: New insights and modern treatment of AL Amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8: 291–298
7. Leung N, Rajkumar V: Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 155-165
8. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al: Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012; 19: 167-170
9. Merlini G, Stone MJ: Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108:2520-2530
10. Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“, Bek. des BMAS vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 - GMBI 5/6/2010, S. 94 ff.
11. Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318 „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“, Bek. des BMAS vom 1. September 2007 – IVa 4-45222 – GMBI 49-51/2007, S. 974 ff.
12. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA et al.: Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4319-4324
13. Moreau P, Miguel JS, Ludwig H et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi133-vi137
14. Palladini G, Merlini G: What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016; DOI 10.1182/blood-2016-01-629790
15. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J et al.: Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Brit J Haematol* 2015; 168: 186–206
16. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW et al.: Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood* 2008; 111: 4700-4705
17. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA: Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 1998; 82: 1501-1505
18. Rajkumar SV, Lacy MQ, Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Blood Reviews* 2007; 21: 255–265
19. Sirohi B, Powles R: Epidemiology and outcomes research for MGUS, myeloma and amyloidosis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1671-1683
20. Kyle RA, Rajkumar SV: Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Practise and Research Clinical Haematology* 2007; 20: 637-664
21. Landessozialgericht Baden-Württemberg: Urteil vom 26. September 2013 mit Az: L 6 U 1510/12
22. Landessozialgericht Hessen: Urteil vom 30. 11. 2010 mit Az: L 3 U 232/05