

AWMF Registernummer 002/032

S3-Leitlinie

Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei beryllium-assoziiierter Erkrankung

Erstellungsjahr: 2012

Nächste Überprüfung geplant: 2017

LEITLINIE KURZFASSUNG

baa:
Bundesanstalt für Arbeitsschutz
und Arbeitsmedizin



DG
epi



 **DGUV**
Deutsche Gesetzliche
Unfallversicherung
Spitzenverband

VDBW

Informationen zur Leitlinie

Herausgeber

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, BAuA

Redaktion, Koordination und Gestaltung

Dr. Ulrike Euler, Claudia Fenz'l und Yvonne Martin

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

Nöldnerstr. 40-42

10317 Berlin

Telefon: 030 51548-0

Telefax: 030 51548-4170

Internet: <http://www.baua.de>

Vorbemerkung

Diese Fassung beinhaltet insbesondere die konsentierten Empfehlungen. Detaillierte Hintergrundinformationen sowie genaue Beschreibungen der methodischen Vorgehensweise sind in der Langfassung der Leitlinie ausführlich dargestellt.

Literaturnachweise sind nur in der Langfassung angegeben.

Federführende Fachgesellschaften/Organisationen und deren Stimmberechtigte

Fachgesellschaft/ Organisation/Institut	Stimmberechtigte Autoren/-innen
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Prof. Dr. Stephan Letzel
Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)	Dr. Dirk Dahmann
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP)	Prof. Dr. Rolf Merget Vertreter: Prof. Dr. David Groneberg
Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)	Prof. Dr. Andreas Seidler, MPH
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	Prof. Dr. Ute Latza, MPH Vertreterin: Dr. Kristina Krutz
Verband deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V. (VDBW)	Dr. Annette Gäßler

Experten als Leitlinienautoren/-innen

PD Dr. Karoline I. Gaede (Forschungszentrum Borstel)

**Dr. Michael Heger (Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz,
Saarbrücken)**

**Dr. Ulrike Euler, MSc (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und
Arbeitsmedizin, BAuA)**

Prof. Dr. Joachim Müller-Quernheim (Universitätsklinikum Freiburg)

**Dr. Thomas Nauert (Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit
LGASH, Kiel)**

Methodische Begleitung

**Leitlinienberater/-in der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher
Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF):**

**Dr. Monika Lelgemann, MSc (Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes
Bund der Krankenkassen e.V. / MDS, Essen)**

Dr. Markus Follmann, MPH, MSc (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin)

Reviewer/-innen der Leitlinie

**Prof. Dr. Brigitta Danuser (Institute universitaire romand de Santé au
Travail, IST)**

**PD Dr. Karina Hofmann-Preiss (Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft
Diagnostische Radiologie arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen
der Deutschen Röntgengesellschaft e. V.)**

**Prof. Dr. Dennis Nowak (Direktor des Instituts und der Poliklinik für
Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München)**

Hintergrund

Exposition

An welchen Arbeitsplätzen bzw. unter welchen Arbeitsbedingungen besteht eine arbeitsplatzspezifische Beryllium-Exposition (inkl. Bystander)?

Marktsektor	Anwendung
Elektrische und elektronische Bauteile, Telekommunikation	Sicherungsschalter, elektrische Schalter, elektr. Schalterklemmen, Kabelverbindungen, Hochfrequenzverbindungsstecker, Bauelemente in Handys, Computerbauteile, elektromagnetische Abschirmungen, Federn für Drehscheibentelefone, Gehäuse für Unterwasserbauteile (Unterwasserkabel etc.), Bauteile in Hochleistungscomputern, Lamellenkühler, Isolatoren, elektronische Schaltkreise, Audiokomponenten (Lautsprecherbau), Mikrowellenbauteile, Masken für die Röntgenstrahlen-Lithographie, Senderöhren, Laserröhren
Automobilindustrie	Schalter, elektronische Verbindungselemente, Airbagschalter und -Federn, Verbindungselemente für elektrische und elektronische Bauteile, Ventilsitze in Rennmotoren, Antiblockiersysteme, Federscheiben für Steuerräder, Isolierungen für KFZ-Zündsysteme und für andere elektronische Bauteile, Messfühler, Formel-1-Motorsport-Bauteile (Beryllium-Aluminium-Legierungen)
Energiesektor, Elektrizität	Rahmen für Sonnenkollektoren (Be-Cu-Legierungen), Ölbohrausrüstungen, Bohrköpfe, Bauteile für Blow-Out-Preventer, Wärmetauscher, Relais, Schalter, Bauteile in Atomreaktoren, Turbinenbauteile (Lagerbuchsen u.a.m.), Isolatoren, Hochspannungsbaulemente
Luft- und Raumfahrtindustrie	Höhenmesser, Bremssysteme, Lagerbuchsen (Landegestell), elektrische und elektronische Verbindungsteile, Maschinenbauteile, Kreiselkompassse, Spiegel für Teleskope, Präzisionsteile, Hitzeschilder, Raketentreibstoffe, Satellitenbauteile, optische

	Instrumente, Motorenbauteile
Militärische Anwendungen	Waffenproduktion (funkenfreie Werkzeuge), Sprengköpfe für Nuklearwaffenproduktion, Neutronenreflektoren, Raketenantriebssysteme, Armierung von Militärfahrzeugen, Nuklearreaktorenbauteile, Navigationssysteme für Flugkörper, elektrische und elektronische Bauteile, Hitzeschilder, Radarreflektorensysteme
Brandschutz, Instrumente, Ausrüstungsgegenstände	Federn für Sprinkler-Systeme, Kameraverschlüsse, Uhrenfedern, Uhrwerke, Musikinstrumentenbau (Federn für Blasinstrumente), Schreibfedern, Grammophonnadeln, Präzisionsinstrumente, Gyroskope, Hochtechnologiekeramiken, Wärmefühler, Laserkomponenten, Halbleiterindustrie
Werkzeugbau	Funkenfreie Werkzeuge, Spritzgussformen für Plastikwerkstoffe, (Wälz)Lager im Schwermaschinenbau, Zahnräder (Sondermaschinen), Antriebssysteme (Sondermaschinen), Werkzeugautomaten, Rohre und Federn und Bohrer für Spezialanwendungen, Hochpräzisionsbauteile, Schweißelektroden für Widerstandsschweißverfahren, Kolben für Spritzgussmaschinen, Diamantbohrspitzen
Energie-wirtschaft	Ölfeuerungsanlagen, Kohlefeuerungsanlagen (Filterwechsel, Kesselreinigung, -abriss), Abluftanlagen
Recycling	Elektronikschrott, Produkte mit berylliumhaltigen Bauteilen, Recycling und Schmelzen von Kupferschrott, Stahlschrott (Be als Verunreinigung)
Sport, Konsumgüter, Schmuck	Golfschläger, Angeln, Edelsteine (Aquamarine und Smaragde), High-end-Fahrradrahmen, Uhrenindustrie
Metallurgie	Herstellung von Beryllium und berylliumhaltigen Halbzeugen inkl. Instandhaltungsarbeiten, Aluminiumschmelze (Söderberg-Verfahren und Prebake-Verfahren)
Bio-medizinische Anwendungen	Metalllegierungen (Chrom-Nickel-Legierungen) und Aufbrennkeramiken im Zahnersatz in Deutschland bis mindestens in die 90er Jahre hinein, international auch

n	später (nach 2000), medizinische Laser, Austrittsfenster für Röntgenröhren, Elektronenmikroskope, CT- und MRI-Anlagen, Herzschrittmacher, Stents, chirurgische Instrumente, Verbindungselemente in fiberoptischen Elementen
----------	--

Wie wird die Beryllium-Exposition gemessen?

Sammelverfahren und Messstrategie

Allgemein sollten personenbezogene Sammelverfahren gegenüber stationären bevorzugt werden, da sie allgemein repräsentativere Daten für die Expositionshöhe liefern.

Im Lichte dieser Erkenntnisse sollten heute nur noch gesundheitsbasierte relevante Staubfraktionen für die Expositionsbestimmung eingesetzt werden, und zwar zielorganspezifisch (d. h. alveolengängiger Staub, wenn es um die Lunge als Zielorgan geht, oder einatembarer Staub, wenn der gesamte Atemtrakt oder insbesondere der obere Atemtrakt betroffen ist). Die Löslichkeit oder Bioverfügbarkeit sollte bei Probenahme, Analytik und letztlich bei der Expositionsermittlung eine Rolle spielen, da die verschiedenen Be-Spezies eine sehr unterschiedliche Löslichkeit im wässrigen Medium zeigen.

Analyseverfahren für Beryllium in Humanproben

Blut - Serum

Eine Vielzahl verschiedener Analyseverfahren wurde bereits frühzeitig für Be in Blut verwendet, so z. B.:

- Gas-Chromatografie mit electron detection (GC/EC);
- Grafitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GAAS) sowohl für Blut als auch für Serum;
- Induktiv gekoppeltes Plasma in Verbindung mit Massenspektrometrie (Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS).

Berylliumgehalte in Blut, Serum und Plasma korrelieren gut mit der externen Exposition und können als Biomarker verwendet werden.

Urin

- GC/EC-Detektion
- GAAS
- ICP-MS

Es konnte gezeigt werden, dass die Gehalte in Urinproben nicht sehr gut mit der externen Exposition korrelieren und daher nicht als brauchbare Biomarker angesehen werden können.

Luftgetragene und auf Oberflächen deponierte Stube/allgemeine analytische Parameter

Absolute Nachweisgrenzen

- In den 40er Jahren wurde Be spektrografisch analysiert, eine Technik mit relativ schlechter Nachweisstärke LOD von ca. 0.25 µg Be.
- In den frühen 50er Jahren wurde dann die Fluorimetrie eingesetzt, mit der eine Nachweisstärke LOD von etwa 0.05 µg realisiert werden konnte. Die moderne Atomabsorptionsspektrometrie zum Nachweis von Be wurde in den 70er Jahren eingeführt und verbesserte die Nachweisstärke auf ca. 0.005 µg Be.
- Vor sehr kurzer Zeit wurde eine neue Technik, Atomfluoreszenz gekoppelt mit Extraktionsverfahren, vorgeschlagen.
- Die Colorimetrie wurde in Verbindung mit einem Probenahmeschritt (Luft-Probenahme oder Wischproben von Oberflächen) verwendet. Dabei kam auch die erwähnte Atomfluoreszenz in Verbindung mit Extraktion zum Einsatz.
- Wegen der Anforderungen an die Nachweisstärke der Verfahren sollten nur noch die letzteren Verfahren verwendet werden.

Alle diese absoluten Nachweisgrenzen (in µg) müssen bei realen Luftprobenahmen in Verbindung mit dem Sammelvolumen der verwendeten Sammelgerate/-verfahren und der Sammelzeit verknüpft werden, wenn relative Nachweisgrenzen (in µg/m³) angegeben werden sollen. Ein typisches Beispiel ist die Probenahme von einatembarem Staub auf Quarzfiltern.

Wie hoch sind diese Be-Expositionen?

Berylliumkonzentrationen (µg/m³) in der Luft am Arbeitsplatz:

Arbeitsbereich	Zeit- raum	N	Probe- nahm e	Mittel- wert	Median	Messwertebereich
Aluminiumgewinnung						
Aluminium- schmelze	2000- 2005	k. A.	PAS	0,22	0,05	0,0002-13
Bearbeitung von Beryllium-Metall						
Bearbeitung	1980- 1995	k. A.	PAS	1,63	0,33	11 % > 2,0
	1996-	k. A.	PAS	0,45	0,16	1,8 % > 2,0

	1999					
	2000-2005		PAS	0,11	0,09	0 % > 2,0
	1980-1995		Stat.	0,2	0,2	11 % > 2,0
	1996-1999		Stat.	0,06	0,06	0 % > 2,0
	2000-2005		Stat.	0,08	0,04	0 % > 2,0
Keine Bearbeitung	1980-1995		PAS	1,01	0,12	14 % > 2,0
	1996-1999		PAS	0,22	0,08	0 % > 2,0
	2000-2005		PAS	0,08	0,06	0 % > 2,0
	1980-1995		Stat.	0,04	0,05	0 % > 2,0
	1996-1999		Stat.	0,04	0,04	0 % > 2,0
	2000-2005		Stat.	0,04	0,04	0 % > 2,0
Präzisionsgerä- teherstellung	?	k. A.	AM	7,19		0,02-122,3
		k. A.	Stat.	0,91		0,01-18,13
		k. A.	PAS	1,51		0,03-22,68
Finnishing legierte Drähte		k. A.		0,003*		0,007-0,02
Herstellung von Berylliumoxid-Keramik						
Herstellung	1994-1999	k. A.	PAS	0,21*	0,20	< 0,02-62,4 2 % > 2,0,55 % > 0,2
	2000-2003	k. A.	PAS	0,18*	0,18	< 0,02-53,3 4 % > 2,0,50 % > 0,2
Herstellung Support	1994-1999	k. A.	PAS	0,11*	0,10	< 0,02-0,8 < 1 % > 2,0,29 % > 0,2
	2000-2003	k. A.	PAS	0,04*	0,04	0,02-7,7 < 1 % > 2,0,12 % > 0,2
Verwaltung	1994-1999	k. A.	PAS			< 0,2
	2000-	k. A.	PAS	0,02*	0,02	< 0,02- 0,35

	2003					< 1 % > 2,0, < 1% > 0,2
Herstellung	1981-1998	k. A.	Stat.			1,7 % > 2,0, 0,6 > 5,0 0,2 % > 25,0
	1981-1998	k. A.	PAS			6,4 % > 2,0, 2,4 > 5,0 0,3 % > 25,0
Herstellung	1970-1999	k. A.	Stat.		0,1-0,4**	
Herstellung	1970-1999	k. A.	BZ		0,1-0,9**	
Herstellung	1970-1999	k. A.	DWA		0,1-0,5	
Produktion	1981-1992	N = 58	Stat.		0,3	
andere Bereiche	1981-1992	N = 865	Stat.		< 0,1	
		N = 139	PAS		0,6	
		N = 636	PAS		< 0,3	
Bearbeitung		k. A.	DWA		0,1-0,9	
Brennofen		k. A.	DWA		0,3	
Läppen		k. A.	DWA		0,6	
Berylliumoxid- produktion	1984-1997		PAS		3,8	
Verkauf von Beryllium-Kupfer						
Produktion Massenware		k. A.	PAS	0,04*	0,04	< 0,02-1,62 < 1 % > 2,0, 9 % > 0,2
Produktion Bänder		k. A.	PAS	0,03*	0,03	< 0,02-1,40 < 1 % > 2,0, 2 % > 0,2
Produktion Support		k. A.	PAS	0,01*	0,02	< 0,02-0,13 < 1 % > 2,0, < 1% > 0,2
Verwaltung		k. A.	PAS	0,02*	0,01	< 0,02-0,32 < 1 % > 2,0, 2 % > 0,2
Bearbeitung von Be-Cu-Legierungen						
Produktion von Stäben u. Drähten	1977-2000	k. A.	PAS		0,06	< 0,01-7,8 < 1 % > 2,0, 24 % > 0,2
Produktion von Bandmaterial	1977-2000	k. A.	PAS		0,02	< 0,01-0,72 < 1 % > 2,0, < 1 % > 0,2
Produktion	1977-	k. A.	PAS		0,02	< 0,01-0,33

Support	2000					< 1 % > 2,0,< 2% > 0,2
Verwaltung	1977-2000	k. A.	PAS		0,02	< 0,01-0,11 < 1 %>2,0,< 1% > 0,2
Schmelzofen Legierung			Stat.		0,4	
Abguss Stahllegierung			Stat.		0,2	
Herstellung von Beryllium-Legierungen						
Legierungs- prozess Werk 1	1992-1995	k. A.	Stat.	0,16-0,26*		Max. 1,85
bei Arbeiten ohne Beryllium	1992-1995	k. A.	Stat.	0,01-0,02*		
Legierungs- prozess Werk 2	1993-1995	k. A.	Stat.	0,03-0,19*		Max.0,28
bei Arbeiten ohne Beryllium	1993-1995	k. A.	Stat.	< 0,01		
Herstellung von Legierungen	1984-1993	k. A.	PAS		1,75	
Schmelzofen Stahllegierung			Stat.		0,11	
Abguss Stahllegierung			Stat.		0,03	
Gewinnung von Beryllium						
	1984-1993	k. A.	Stat		0,4	0,1-0,7
	1984-1997	k. A.	BZ		1,4	0,1-2,0
	1984-1997	k. A.	PAS		1,0	0,1-52,6
Kugelherstellung	1984-1993	k. A.	Stat.		0,4	0,1-79,2
	1984-1997	k. A.	BZ		1,1	0,1-293,3
	1984-1997	k. A.	PAS		0,9	0,1-19,0
Lichtbogenofen	1984-1997	k. A.	PAS		1,75	
Gewinnung und Verarbeitung von Berylliumerz						
„Mining +	1970-	k. A.	Stat.		0,3-	6,2-234,5 Maxima

Milling“	1999				1,9**	
Mixed-Product Production	1970- 1999	k. A.	Stat.		0,1- 1,0**	
„Mining + Milling“	1970- 1999	k. A.	BZ.		0,3- 15,9**	
Mixed-Product Production	1970- 1999	k. A.	Stat.		0,7- 2,1**	
„Mining + Milling“	1970- 1999	k. A.	DWA		0,08-0,2	
Mixed-Product Production	1970- 1999	k. A.	DWA.		0,1-2,5	
„Mining + Milling“	1970- 1999	k. A.	PAS		0,05-0,8	
Mixed-Product Production	1970- 1999	k. A.	Stat.		0,04- 165,7	

***Geometrischer Mittelwert, **Jahresmittelwert**

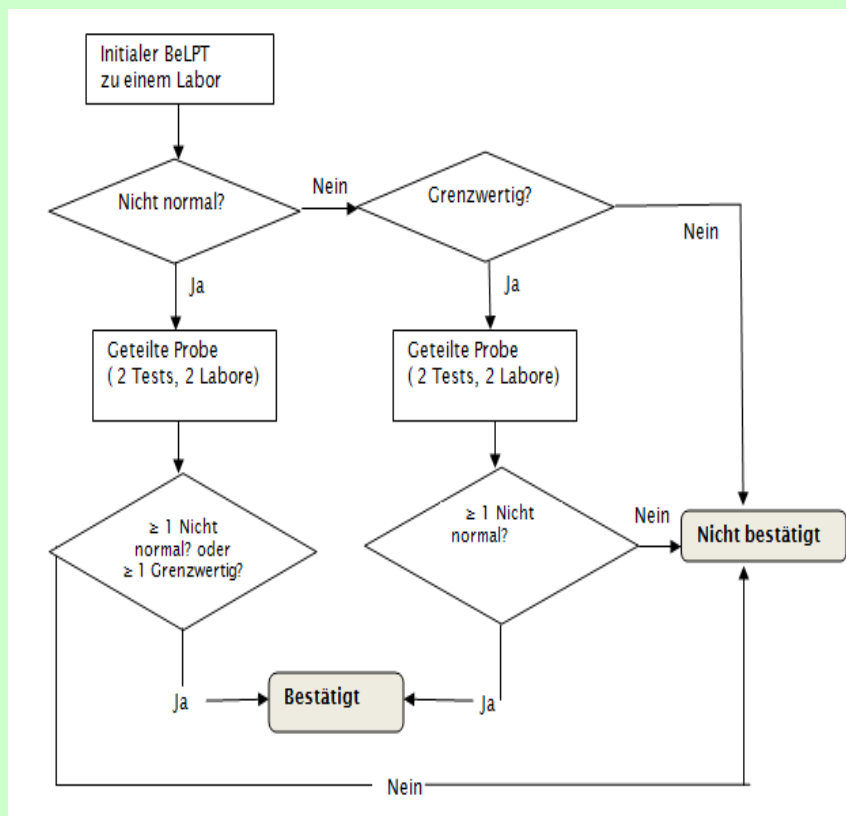
Konsentierte und abgestimmte Empfehlungen

Diagnostik

Wie kann eine Beryllium-Sensibilisierung diagnostiziert werden?

Empfehlung

Beryllium-Sensibilisierung (BeS) lässt sich mit dem Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) nachweisen. Hierfür sollte folgender Testalgorithmus nach Middleton et al. (2008) eingesetzt werden:



Dabei schließt ein negativer Befund eine BeS nicht aus. Wenn zwei unterschiedliche Labore einen positiven BeLPT nachweisen, ist von einer Beryllium-Sensibilisierung auszugehen.

Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im	5/6

Plenum	
---------------	--

Wie kann eine chronische Berylliose (CBD) definiert und diagnostiziert werden?

Der Stellenwert der einzelnen diagnostischen Verfahren aus bekannten nationalen und internationalen Definitionen wird diskutiert. Folgende Definitionen werden ausgeschlossen:

Be-Exposition wird als alleinige Bedingung genannt.

Empfehlung	
<p>Der Diagnose einer chronischen Berylliose (CBD) sollen folgende Kriterien zugrunde gelegt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Beryllium-Exposition <p>und</p> <ul style="list-style-type: none">- Nachweis einer Immunantwort auf Beryllium durch eine positive Antwort im seriellen Blut- oder im bronchoalveolären Lavage (BAL) – Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT). <p>Wenn die Beryllium-Exposition nicht gesichert werden kann, kann auch diese Immunantwort als Expositionsnachweis angesehen werden</p> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none">- histopathologischer Nachweis nicht nekrotisierender Granulome; in Fällen, in denen keine histologische Abklärung erfolgt, können Symptomatik und/oder Befunde (z. B. Lungenfunktion, Röntgenbefunde), die mit der CBD vereinbar sind, ersatzweise herangezogen werden.	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	5/5

Dosis-Wirkungsbeziehung

Welche Höhe an Beryllium-Exposition ist mit dem Risiko verbunden, eine Beryllium-Sensibilisierung (BeS) zu entwickeln?

Statement	
<p>Ein Schwellenwert der Be-Sensibilisierung für die Höhe der Be-Luftkonzentration kann nicht angegeben werden. In einigen Studien wurden bereits bei niedrigen Be-Luftkonzentrationen Be-Sensibilisierungen beschrieben. Dies bedeutet, dass bereits in niedrigen Konzentrationsbereichen geeignete Präventionsmaßnahmen erforderlich sind. Positive BeLPT-Befunde können den Anlass für eine Überprüfung der Präventionsmaßnahmen bilden.</p> <p>(siehe Erläuterungen im Hintergrundtext zur Dosis-Wirkungsbeziehung)</p>	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	6/6

Welche Beryllium-Expositionen sind mit dem Risiko verbunden, eine chronische Berylliose (CBD) zu entwickeln?

Statement	
<p>In folgenden industriellen Bereichen ist mit einer CBD zu rechnen:</p> <p style="padding-left: 40px;">Be-Produktion, Be-Gewinnung und Verarbeitung, Keramikindustrie, Be-Kupferlegierungsanlage, Nuklearwaffenherstellung, Scheiderei, Zahntechnik, Aluminiumschmelzerei</p> <p>Besondere Vorsicht ist geboten bei Exposition gegenüber unlöslichen Beryllium-(Be)-Verbindungen wie BeO.</p> <p>Es gibt Hinweise auf eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Be-Luftkonzentration und CBD.</p> <p>Die überwiegende Zahl der CBD-Fälle ist beschrieben bei maximalen Be-Konzentrationen von > 0.2 µg/ m³ (als Schichtmittelwert). In einigen Studien wurden bereits bei niedrigeren Be-Luftkonzentrationen chronische Berylliosen beschrieben. Dies bedeutet, dass bereits in niedrigen Konzentrationsbereichen geeignete Präventionsmaßnahmen erforderlich sind.</p> <p>Angesichts der unklaren ätiologischen Bedeutung von Hautkontakten erscheint eine Minimierung der Hautkontakte sinnvoll.</p> <p>Bei Be-Exposition und Auftreten von CBD sind weitergehende Präventionsmaßnahmen erforderlich (Beschreibung z. B. bei Thomas, CA et al. 2009).</p>	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	6/6

Prognose

Wie hoch ist das Risiko, bei einer Beryllium-Sensibilisierung eine chronische Berylliose zu entwickeln?

Empfehlung	
Eine Beryllium-Sensibilisierung ist aufgrund der hohen jährlichen Progressionsrate mit der konkreten Gefahr der Entstehung einer CBD verbunden. Deshalb sollte bei Beryllium-Exponierten eine regelmäßige Untersuchung des Sensibilisierungsstatus angeboten werden.	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	4/5

Haben beryllium-sensibilisierte Arbeitnehmer/-innen, die weiterhin beruflich gegenüber Beryllium exponiert sind, ein höheres Risiko an einer chronischen Berylliose zu erkranken als beryllium-sensibilisierte Arbeitnehmer/-innen, die die berufliche Exposition gegenüber Beryllium beendet haben?

Empfehlung	
<p>Nach derzeitigem wissenschaftlichem Erkenntnisstand ist unbekannt, ob eine Expositions-karenz nach eingetretener Beryllium-Sensibilisierung zu einer verringerten Progressionsrate führt. Bei nachgewiesener Beryllium-Sensibilisierung sollten dem Mitarbeiter eine Expositions-karenz und eine regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorge angeboten werden.</p>	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	4/5