

AWMF Registernummer 002/032

S3-Leitlinie

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

**Leitlinie
Methodenreport**

baua:
Bundesanstalt für Arbeitsschutz
und Arbeitsmedizin

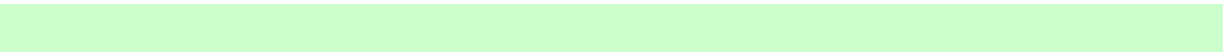


DG.
eipi

 **DGUV**
Deutsche Gesetzliche
Unfallversicherung
Spitzenverband



VDGW



Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
2. Verwendete Abkürzungen.....	5
3. Redaktionelle Unabhängigkeit.....	6
4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
5. Zeitplan der Leitlinienentwicklung	10
6. Definition von Zielen, Schlüsselfragen und Arbeitsgruppen.....	11
6.1. Ziele.....	11
6.2. Schlüsselfragen	13
6.3. Arbeitsgruppen	15
7. Methodik.....	16
7.1. Systematische Literaturrecherche und -auswahl.....	16
7.2. Kriterien der Literaturrecherche.....	19
7.2.1. Einschlusskriterien	19
7.2.2. Ausschlusskriterien	20
7.3. Grundlagen der Literaturlauswertung.....	22
7.4. Literaturchecklisten, Tabellen	23
8. Kritische Bewertung der Literatur	23
8.1. Evidenzklassifizierung.....	23
9. Formulierung der Empfehlung und formales Konsensusverfahren	29
9.1. Formulierung der Empfehlung	29
9.2. Formales Konsensusverfahren	29

10. Externe Begutachtung und Verabschiedung	32
11. Verbreitung und Umsetzung	34
12. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	34

Anhänge

Interessenkonflikterklärung

Erklärung der Autoren Interessenkonflikte

Flussdiagramm Literaturrecherche

Formblätter zur Literatursauswahl:

Arbeitsgruppe 2/Schlüsselfrage 4

Arbeitsgruppe 2/Schlüsselfrage 6

Arbeitsgruppe 3/Schlüsselfrage 5

Arbeitsgruppe 3/Schlüsselfrage 7

Arbeitsgruppe 4/Schlüsselfrage 8

Arbeitsgruppe 4/Schlüsselfrage 9

Checklisten:

Checklist Case Control Study

Checklist Cohort Study

Checklist Studies of Diagnostic Accuracy

Checklist Review

Tabellen:

Datenextraktionstabelle

Datenextraktionstabelle für diagnostische Studien

Laufende Studien

Ausgeschlossene Studien (Volltext)

Zusammenfassende Evidenzbeurteilung

2. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AM	Air measurement
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ARR	Absolute Risikoreduktion
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Be	Beryllium
BeLPT	Beryllium-Lymphozytenproliferationstest
BM	Biological monitoring
CAR	Consideration for alternative routes
CASP	Critical Appraisal Skills Programme, Public Health Resource Unit (PHRU), Oxford (http://www.phru.nhs.uk/Pages/PHD/CASP.htm)
CBD	Chronic beryllium disease = chronische Berylliose
CCT	Clinical randomised trial
CDR	Clinical decision rule
DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V.
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e. V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e. V.
EE	Expert estimation
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ELI-Spot	Enzyme-linked immunosorbent spot

IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
IPA	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
JEM	Job exposure matrix
LGASH	Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OI	Own information
RCGP	Royal College of General Practitioners
RCT	Randomised controlled trial
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (http://www.sign.ac.uk)
SR	Systematischer Review
VDBW	Verband deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V.

3. Redaktionelle Unabhängigkeit

Für den Inhalt der Leitlinie sind alle Autoren und Autorinnen der Leitliniengruppe verantwortlich.

Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten wurden entweder von der BAuA oder den Organisationen selbst getragen. Die Expertenarbeit erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar.

Alle Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der Leitlinie schriftlich offengelegt (Anhang: Interessenkonflikterklärung). Diese Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten liegt den verantwortlichen Koordinatorinnen der Leitlinie vor.

Ein Ausschluss von Experten und Expertinnen erfolgte nicht, da durch die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme durch Einzelpersonen vermieden werden konnte.

Bei den im Rahmen der Leitlinienentwicklung durchgeführten Abstimmungsprozessen (Nominaler Gruppenprozess) waren ausschließlich die in Tabelle 1 mit * versehenen Leitlinienautoren und -autorinnen abstimmungsberechtigt. In der Abstimmung zählte pro Fachgesellschaft bzw. Institution jeweils nur eine Stimme.

Die Urheberrechte liegen bei den Autoren und Autorinnen der Leitlinie und können nicht abgetreten werden.

Bezüglich der Publikationsrechte wurden von der Leitliniengruppe folgende Vereinbarungen getroffen:

Jede Publikation erfolgt nur unter Kenntnisbringung und Einverständniserklärung aller Leitlinienautoren im Konsens.

Bei Einzelpublikation eines Autors von einzelnen Inhalten der Leitlinie muss ein Hinweis auf die Leitlinie mit allen Autoren erfolgen.

Die Publikationsrechte können abgetreten werden (z. B. an die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF).

4. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe ist multidisziplinär zusammengesetzt. Die an der Überwachung/Versorgung und Behandlung von beryllium-exponierten Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmern maßgeblich vertretenen Fachgesellschaften, Organisationen und Institute (DGAUM, DGUV, DGP, DGEpi, BAuA) wurden angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern und deren Vertretern gebeten. Die Nominierung der stimmberechtigten Vertreter bzw. Vertreterinnen lag im Verantwortungsbereich der angesprochenen Fachgesellschaften, Organisationen und Institute. Im Konsensusverfahren hatte jede Fachgesellschaft, Organisation und jedes Institut nur ein Stimmrecht.

Weitere thematisch fachlich ausgewiesene Experten und Expertinnen aus der Wissenschaft und Praxis wurden angesprochen, sich als Leitlinienautoren an der Entwicklung der Leitlinie zu beteiligen, waren im Konsensusprozess jedoch nicht stimmberechtigt.

Mangels einer Patientenvertreterorganisation war keine Patientenbeteiligung möglich.

In der ersten konstituierenden Sitzung wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der Leitlinie durch die Experten geprüft. Es erfolgte die Nachbenennung einer stimmberechtigten Repräsentantin für den Verband deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V. (VDBW) und von drei Experten als Leitlinienautoren bzw. einer Leitlinienautorin:

PD Dr. Karoline I. Gaede (Forschungszentrum Borstel),

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

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

Dr. Annette Gäßler (benannte Repräsentantin des VDBW, Airbus Operations, Hamburg).

Tabelle 1: Vertreter und Vertreterinnen der Fachgesellschaften, Organisationen und Institute, die an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren.

Name	Fachgesellschaft/Organisation	Institution/Ort	Funktion in der Leitliniengruppe
Dr. Dirk Dahmann*	Benannter Repräsentant der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV)	Institut für Gefahrstoff-Forschung, Bochum	Leitlinienautor
Dr. Ulrike Euler, MSc	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	BAuA, Berlin seit 01.09.2012 Technische Universität Dresden	Leitlinienautorin Leitlinienkoordinatorin
Claudia Fenz'l	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	BAuA, Berlin	Leitlinienkoordinatorin
Dr. Markus Follmann, MPH, MSc	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.	Moderator formales Konsensusverfahren
PD Dr. Karoline I. Gaede		Forschungszentrum Borstel	Leitlinienautorin
Dr. Annette Gäßler*	Benannte Repräsentantin des Verbandes der Betriebs- und Werkärzte		Leitlinienautorin
Prof. Dr. David Groneberg*	Vertreter des Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)	Institut für Arbeitsmedizin, Charité, Berlin	Leitlinienautor
Dr. Michael Heger		Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz,	Leitlinienautor

		Saarbrücken	
Dr. Kristina Krutz*	Vertreterin der Repräsentantin der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	BAuA, Berlin	Leitlinien-Autorin
Prof. Dr. Ute Latza*, MPH	Benannte Repräsentantin der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) bis 08.06.2010 seit 09.06.2010 benannte Repräsentantin der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	BAuA, Berlin	Leitlinienautorin
Dr. Monika Lelgemann, MSc	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	MDS, Essen	Moderatorin formales Konsensusverfahren
Prof. Dr. Stephan Letzel*	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin	Leitlinienautor
Prof. Dr. Rolf Merget*	Benannter Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)	Institut für Prävention und Arbeitsmedizin (IPA) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung	Leitlinienautor
Prof. Dr. Joachim Müller-Quernheim		Universitätsklinikum Freiburg	Leitlinienautor
Dr. Thomas Nauert		Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung / Schleswig-Holstein, Kiel	Leitlinienautor
Prof. Dr. Andreas Seidler, MPH*	Benannter Repräsentant der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	seit 01.03.2010 Technische Universität Dresden	Leitlinienautor

	bis 06.05.2010 seit 07.05.2010 benannter Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)		
--	---	--	--

*Stimmberechtigte Vertreter und Vertreterinnen der Fachgesellschaften im formalen Konsensusverfahren (Nominalen Gruppenprozess)

Ausgeschiedene Leitlinienautoren und -autorinnen:

Dr. Angela Neumeyer-Gromen, MPH (BAuA, Berlin): Mitarbeit bei der Literatursuche und in der Methoden-AG bis 07/2008

Dr. Frank Thalau, MPH, MSc (BAuA, Berlin): Mitarbeit in der Methoden-AG bis 01/2010

Dr. Thomas Schettgen* (Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der RWTH Aachen): Vertreter des Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM): Mitarbeit als Leitlinienautor bis 06/2011.

5. Zeitplan der Leitlinienentwicklung

Die formale Anmeldung bei der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) erfolgte am 19.07.2007 unter der Registernummer 002/032.

Tabelle 2: zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Zeitraumen	Inhalt
28. Juni 2007 (konstituierende Sitzung)	Bildung der Leitliniengruppe, Überprüfung auf Vollständigkeit und Nachbenennung Beschluss, eine S3-Leitlinie zu entwickeln - Schlüsselfragen und Ziele wurden vorformuliert (1. Konsensusprozess)
Juli 2007–Juni 2008	Schlüsselfragen wurden ausformuliert und ihren möglichen Evidenzquellen zur Beantwortung zugeordnet. Definition der Suchstrategie (Datenbanken, Suchbegriffe) Definition inhaltlicher und methodischer Einschlusskriterien Ablaufschema der Literatursuche wurde festgelegt Bildung von Arbeitsgruppen (1–4), Methoden-AG Checklisten zur kritischen Bewertung der Literatur und

	<p>Datenextraktionstabellen wurden entwickelt.</p> <p>Systematische Datenbankrecherche und Auswahl der Literatur für die Schlüsselfragen</p> <p>1. Durchsicht der Titel und Abstracts</p>
Juli 2008–Dez. 2008	<p>Pilotstudie mit 100 randomisiert ausgewählten Studien</p> <p>Überprüfung und Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien</p>
Jan. 2009–Juli 2010	<p>2. Durchsicht der Titel und Abstracts</p> <p>Bestellung der Volltexte</p> <p>Literaturbewertung/Qualität</p> <p>Ausfüllen der Checklisten</p> <p>Datenextraktion</p>
Aug. 2010–Mai 2011	<p>Zusammenfassen der Evidenz, Beantwortung der Schlüsselfragen und Formulierung von Empfehlungen</p> <p>Vergabe von Evidenzleveln und Empfehlungsgraden</p> <p>1. Leitlinienentwurf</p>
Juni 2011	Konsentierung der Empfehlungen (2. Konsensusprozess)
Dez. 2011–April 2012	Reviewprozess
Juli – September 2012	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen
November 2012	Publikation der Leitlinie

6. Definition von Zielen, Schlüsselfragen und Arbeitsgruppen

6.1. Ziele

Beryllium und berylliumhaltige Legierungen sind in der Arbeitswelt weit verbreitet. In der Arbeitsmedizin ist heute von den berylliuminduzierten Krankheitsbildern hauptsächlich die chronische Berylliose (CBD) von Bedeutung. Die CBD ist differenzialdiagnostisch nur schwer von der Sarkoidose zu unterscheiden, weshalb Fehldiagnosen möglich sind. Über den Krankheitswert einer alleinigen Beryllium-Sensibilisierung besteht derzeit noch Unklarheit. Um die Gesundheitsüberwachung bei beruflicher Beryllium-Exposition und das

diagnostische Vorgehen bei symptomatischen Personen zu optimieren, bedarf es rationaler und allgemein akzeptierter Empfehlungen.

Allgemeines Ziel und Inhalt von Leitlinien ist es,

1. den „Ist“-Zustand zu beschreiben,
2. Empfehlungen auszusprechen und
3. den Forschungsbedarf zu formulieren.

Gesamtziel dieser Leitlinie ist die Verbreitung evidenzbasierter Empfehlungen, die helfen sollen, die Entscheidungen in der arbeitsmedizinischen Vorsorge von Personen mit beruflicher Beryllium-Exposition oder bei symptomatischen Personen mit Verdacht auf chronische Berylliose auf eine rationalere Basis zu stellen. Hierdurch soll sich

- a) die Qualität der arbeitsmedizinischen Vorsorge von Personen, die beruflich gegenüber Beryllium exponiert sind, verbessern und
- b) ein einheitliches diagnostisches Vorgehen bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf chronische Berylliose (Differentialdiagnose: Sarkoidose), etablieren.

Anwenderzielgruppe

Die Empfehlung dieser Leitlinie richtet sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche, insbesondere der Arbeitsmedizin,
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Kostenträger).

Versorgungssektor, Patientenzielgruppen

Die Empfehlungen dieser Leitlinie gelten für

- den Versorgungsbereich der arbeitsmedizinischen Vorsorge, Screening,
- symptomatische Personen mit Verdacht auf berylliumassoziierte Erkrankung,
- Beschäftigte mit entsprechender Beryllium-Exposition.

Inhalt dieser Leitlinie ist im Rahmen der berylliumassoziierten Erkrankungen nur die Beryllium-Sensibilisierung und die chronische Berylliose (CBD), andere Erkrankungen wie die akute Berylliose und die berylliuminduzierte Dermatitis sind ausdrücklich nicht gemeint.

6.2. Schlüsselfragen

Auf der ersten konstituierenden Sitzung der Leitliniengruppe wurden die Schlüsselfragen und Zielgruppen der Leitlinie definiert und einstimmig formal konsentiert (Nominaler Gruppenprozess).

Ziel/-gruppe: Arbeitsmedizin

Frage 1: An welchen Arbeitsplätzen bzw. unter welchen Arbeitsbedingungen besteht eine relevante Beryllium-Exposition?

Frage 1a): Wie wird die Belastung gemessen?

Ziel/-gruppe: Screening, Arbeitsmedizinische Vorsorge

Frage 2: Macht es zur Zeit Sinn, eine Sensibilisierung zu diagnostizieren?

Ziel/-gruppe: Personen mit Symptomen

Frage 3: Wie kann eine chronische Berylliose diagnostiziert werden?

Wie ist der Stellenwert der einzelnen diagnostischen Verfahren einzuschätzen?

Frage 4: Interventionsmöglichkeiten/Therapiemöglichkeiten?

Auf der zweiten Leitliniensitzung wurden die konsentierten Schlüsselfragen weiter ausformuliert. Zu jeder Schlüsselfrage wurden die Evidenzquellen und die Studiendesigns, die zur Beantwortung der Frage als valide angesehen und ausgewertet wurden, definiert und eine Hierarchie der Evidenz festgelegt.

Tabelle 3: Schlüsselfragen der Leitlinienentwicklung

Schlüsselfrage	Evidenzquellen	Evidenzhierarchie, Einschlusskriterien von Studien
1) An welchen Arbeitsplätzen bzw. unter welchen Arbeitsbedingungen besteht eine arbeitsplatzspezifische Beryllium-Exposition (inkl. Bystander)?	Nationale, internationale „Health Authorities“ (z. B. Erhebungen der Berufsgenossenschaften)	Survey, internationale Studien (Frankreich, Schweiz, USA etc.)
2) Wie wird die Beryllium-Exposition gemessen?	z. B. IFA, NIOSH	

3) Wie hoch sind diese Expositionen?	Siehe unter 1)	Siehe unter 1)
<p>4) Wie kann eine Beryllium-Sensibilisierung diagnostiziert werden?</p> <p>Hauttest Ex-vivo-Tests: z. B. BeLPT, ELISA</p>	Datenbanken (PubMed, Embase, Toxline, Cochrane)	<p>Systematische Reviews aus Kohortenstudien</p> <p>Kohortenstudien</p> <p>Fall-Kontrollstudien</p> <p>Querschnittstudien</p>
5) Welche Höhe an Be-Exposition ist mit dem Risiko verbunden, eine Be-Sensibilisierung zu entwickeln?	Datenbanken (PubMed, Embase, Toxline, Cochrane)	<p>Frage nach Dosis-Wirkungs-Beziehung:</p> <p>Kohortenstudien</p> <p>Fall-Kontrollstudien</p> <p>andere Studiendesigns</p>
<p>6) Wie kann eine chronische Berylliose definiert und diagnostiziert werden?</p> <p>⇒ Nationale und internationale Definitionen werden diskutiert,</p> <p>⇒ folgende Definitionen werden ausgeschlossen:</p> <p>1. Be-Exposition wird als alleinige Bedingung genannt (geändert 5. Sitzung 10.11.2008)</p> <p>2. Be-Sensibilisierung wird nicht als Bedingung genannt (geändert 5. Sitzung 10.11.2008)</p> <p>Wie ist der Stellenwert der einzelnen diagnostischen Verfahren in der Definition einzuschätzen?</p>	<p>Nationale, internationale „Health Authorities“</p> <p>Datenbanken</p> <p>Datenbanken (PubMed, Embase, Toxline, Cochrane)</p>	<p>Systematische Reviews aus Kohortenstudien</p> <p>Kohortenstudien/Fall-Kontrollstudien</p>

7) Welche Be-Expositionen sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine chronische Berylliose zu entwickeln?	Datenbanken (PubMed, Embase, Toxline, Cochrane)	Frage nach Dosis-Wirkungs-Beziehung: Kohortenstudien Fall-Kontrollstudien andere Studiendesigns
8) Wie hoch ist das Risiko, bei einer Be-Sensibilisierung eine chronische Berylliose zu entwickeln?		Systematische Reviews aus Kohortenstudien Kohortenstudien Fall-Kontrollstudien
9) Haben Be-sensibilisierte Arbeitnehmer/-innen, die weiterhin beruflich gegenüber Beryllium exponiert sind, ein höheres Risiko an einer CBD zu erkranken als Be-sensibilisierte Arbeitnehmer/-innen, die die berufliche Exposition gegenüber Beryllium beendet haben?		Systematische Reviews aus Interventionsstudien (RCT) einzelne RCT Kohortenstudien Fall-Kontrollstudien Querschnittstudien
10) Einfluss der Expositionskarenz auf a) Be-Sensibilisierung (siehe 9) b) chronische Berylliose (gestrichen 4. Sitzung 26.06.2008)		

6.3. Arbeitsgruppen

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen und somit zur inhaltlichen Entwicklung der Leitlinie wurden schlüsselfragenbezogene Arbeitsgruppen gebildet. Für den Arbeitsprozess wurden zudem Verantwortliche für die jeweiligen Arbeitsgruppen benannt.

Eine zusätzliche Methodenarbeitsgruppe entwickelte Instrumente für die Evidenzbasierung.

Arbeitsgruppe 1 (Frage 1-3):	Hr. Dahmann, Hr. Heger, Hr. Nauert, Fr. Gäßler (Fr. Euler Koordination)
Arbeitsgruppe 2 (Frage 4 und Frage 6):	Fr. Euler (verantwortlich), Fr. Gaede, Hr. Müller-Quernheim
Arbeitsgruppe 3 (Frage 5 und Frage 7): (verantwortlich)	Fr. Krutz, Hr. Merget
Arbeitsgruppe 4 (Frage 8 und Frage 9): 06/2011),	Hr. Groneberg, Hr. Letzel, Hr. Schettgen (ausgeschieden Hr. Seidler (verantwortlich)
Arbeitsgruppe Methoden:	Fr. Latza, Hr. Seidler, Fr. Euler, Fr. Neumeyer- Gromen (ausgeschieden 07/2008) und Hr. Thalau (ausgeschieden 01/2010)

Die Arbeitsgruppen 1-4 arbeiteten parallel, trotz der Erkenntnis, dass hierbei inhaltliche Redundanzen entstehen. Diese wurden bewusst in Kauf genommen, um eine mögliche zeitliche Verzögerung der Leitlinienentwicklung zu vermeiden. Die inhaltliche Überlappung kann der Diskussion der Ergebnisse und im Konsensusprozess nutzen.

7. Methodik

7.1. Systematische Literaturrecherche und -auswahl

Für die Schlüsselfragen (Tabelle 3) wurde eine gemeinsame systematische Literatursuche in den Datenbanken Medline, Embase, Toxline, Cochrane durchgeführt. Für eine möglichst hochsensitive Suche wurde der Suchstring „*beryllium OR berylliosis*“ verwendet. Die Recherche erfolgte ohne zeitliche und sprachliche Einschränkung. Fremdsprachige Literatur wurde vorläufig eingeschlossen und bei erkennbarer Relevanz aus dem Abstract erfolgte die Übersetzung. Die letzte Aktualisierung der Datenbankrecherche erfolgte am 19.03.2010. Aus Effizienzgründen wurde die Aktualisierung nur in Medline durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die Datenbank Medline die relevante Literatur weitgehend einschließt. Nicht identifizierte Publikationen in der Datenbankrecherche, die von den Autoren und Autorinnen der Leitlinie als wichtig erachtet wurden, wurden zusätzlich berücksichtigt.

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen 1-3 (AG 1, siehe Tabelle 3) wurden insbesondere existierende narrative Publikationen von z. B. nationalen und internationalen Institutionen/Behörden (z. B. Erhebungen der Berufsgenossenschaften etc.) herangezogen. Angesichts der hohen Zahl der identifizierten Literatur für die Schlüsselfragen 1-3 wurde beschlossen, nur die

Literatur der EMBASE-Datenbank auszuwerten. Zusätzlich wurden von der AG 1 die Volltexte, die von der AG 3 (Schlüsselfrage 3 und 5) eingeschlossen wurden, bewertet, um die Validität der zu bewertenden Studien (z. B. Messverfahren) zu überprüfen.

Dieses Vorgehen der Literaturbewertung der AG 1 für die Schlüsselfragen 1-3 ließ sich insofern rechtfertigen, da die Beantwortung der Fragen der AG 1 zwar entscheidende und wichtige Hintergrundinformationen darstellen, die Empfehlungen der Leitlinie jedoch aus der Beantwortung der Fragen der AG 2-4 abgeleitet werden, wofür eine systematische Literatursuche durchgeführt wurde.

Alle Studien (ein- sowie ausgeschlossene) sind im Literaturverwaltungssystem LIDOS der BAuA dokumentiert.

Ablaufschema der systematischen Literaturrecherche

1. Alle identifizierten Abstracts wurden von zwei Methodikerinnen (Euler und Neumeyer-Gromen bis 07/2008 bzw. Fenz'l ab 07/2008) hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz geprüft.

Hierfür galten folgende Relevanzkriterien:

- Studien zum Thema „Beryllium“,
- nur „humans“-Studien (Filter).



2. In der ursprünglichen Planung war hierfür nur ein Durchgang vorgesehen. Wegen der hohen Anzahl eingeschlossener Studien wurden die Titel und Abstracts ein zweites Mal geprüft und bezogen auf die Schlüsselfragen unter Berücksichtigung der vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien den Arbeitsgruppen zugeordnet (Euler und Fenz'l). Hierzu wurde vorab eine Pilotstudie durchgeführt (siehe unten).



3. Im nächsten Schritt erfolgte die weitere Filterung der Volltexte von den Teilnehmer/-innen der Arbeitsgruppen, jeweils einzeln und unabhängig voneinander. Auch hier galten die unter 6.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Zur Beantwortung der Schlüsselfrage irrelevante Studien

wurden wiederum ausgeschlossen. Der Ausschluss von Volltexten wurde in einer separaten Tabelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Ergänzung AG 2 (Mai 2010): Da nach diesem Schritt weiterhin eine zu hohe Anzahl an Volltexten (101 Studien) mit fraglicher methodischer Validität zur kritischen Bewertung eingeschlossen blieb, wurden zusätzliche Filterfragen zum weiteren Ein- und Ausschluss entwickelt (siehe hierzu 7.2.2).



4. Kritische Bewertung der eingeschlossenen Studien

- Entsprechend dem Studiendesign wurde jede Studie von jedem Teilnehmer bzw. jeder Teilnehmerin pro AG mithilfe der beiliegenden Checkliste kritisch bewertet.
- Anhand der Checklisten diskutierten die Teilnehmer/-innen jeder AG gemeinsam die Qualität der Studie und schlossen ggf. weitere aus. Der Ausschluss von Volltexten musste in einer separaten Tabelle mit Ausschlussgrund dokumentiert werden. Sollte bei der Bewertung hinsichtlich des Ein- oder Ausschlusses einer Studie innerhalb der AG keine einheitliche Beurteilung zustande gekommen sein, erfolgte zunächst die Diskussion und Prüfung, ob eine gemeinsame einheitliche Bewertung abgegeben werden kann, in der AG. Wenn weiterhin dokumentierter Dissens bestand, wurde die Studie aufgenommen und die unterschiedliche Bewertung im Kurzttext dokumentiert.

Pilotstudie

Aufgrund der hohen Anzahl der im ersten Schritt gefilterten Literatur wurde diskutiert, für jede Arbeitsgruppe ein neues Auswahlssystem, gefiltert nach deren speziellen Schlüsselfragen, anzuwenden. Hierzu wurde beschlossen, dies als „Pilot“ anhand von 100 Studien zu testen: Zunächst wurden 100 Studien zufällig aus Medline, Toxline und Embase zusammengestellt. Diese wurden dann als Volltexte bestellt und im ersten Schritt von den Leitlinienkoordinatorinnen den vier Arbeitsgruppen zugeordnet. Im zweiten Schritt wurden diese nach den inhaltlichen und methodischen Ein- und Ausschlusskriterien mit „ein/aus“ beurteilt. Die Arbeitsschritte und Bewertungen sind umfassend dokumentiert worden. Diese so gescreenten 100 Studien wurden allen Teilnehmern der Leitliniengruppe vier Wochen vor der nächsten Sitzung zugesendet, um das Ergebnis der Pilotstudie auf der nächsten Sitzung in den Arbeitsgruppen zu

diskutieren und dementsprechend die bisherige Filterung der Literatur anzupassen/zu verändern.

7.2. Kriterien der Literaturrecherche

Da narrative Reviews bei der Literaturrecherche ausgeschlossen wurden, wurde innerhalb der Leitliniengruppe der Begriff „Systematische Übersichtsarbeit“ vorab wie folgt definiert:

Definition Systematische Übersichtsarbeit = Systematic review (synonym: systematic overview) (aus <http://www.cochrane.org/resources/glossary.htm>):

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

7.2.1. Einschlusskriterien

AG	Schlüsselfrage	Methodisch	Inhaltlich P = Population I/E = Intervention/Exposure O = Outcome
1	1-3	<ul style="list-style-type: none"> - quantitative Hintergrundbelastung, z. B. bei Biomonitoringstudien - qualitative Beschreibung von Arbeitsplätzen, - Hinweise auf relevante Literatur in den Veröffentlichungen z. B. auf ein Buch, anderes? - alle Studien mit Messungen - Hinweise zur Hautresorption bzw. Aufnahme nach Kontakt 	
2	4	<ul style="list-style-type: none"> - systematische Übersichtsarbeiten aus Kohortenstudien - Kohortenstudien - Fall-Kontrollstudien - Querschnittstudien 	P = alle (keine Tiere) I/E = Test O = Be-Sensibilisierung
	6	<ul style="list-style-type: none"> - systematische Übersichtsarbeiten aus Kohortenstudien - Kohortenstudien - Fall-Kontrollstudien - Querschnittstudien 	P = alle (keine Tiere) I/E = Test O = Chronische Berylliose (CBD)

		(ergänzt 09/08)	
3	5	<ul style="list-style-type: none"> - Kohortenstudien - Fall-Kontrollstudien - andere Studiendesigns 	<p>P = Arbeitnehmer, die gegenüber Beryllium exponiert sind</p> <p>I/E = Beryllium</p> <p>O = Be-Sensibilisierung</p>
	7	<ul style="list-style-type: none"> - Kohortenstudien - Fall-Kontrollstudien - andere Studiendesigns 	<p>P = Arbeitnehmer die gegenüber Beryllium exponiert sind</p> <p>I/E = Beryllium</p> <p>O = Chronische Berylliose (CBD)</p>
4	8	<ul style="list-style-type: none"> - systematische Übersichtsarbeiten aus RCT - einzelne RCT - systematische Übersichtsarbeiten aus Kohortenstudien - einzelne Kohortenstudien - Querschnittstudien (nur Einschluss, wenn Informationen zum zeitlichen Verlauf) 	<p>P = alle (keine Tiere)</p> <p>I/E = Be-Sensibilisierung</p> <p>O = Chronische Berylliose (CBD)</p>
	9	<ul style="list-style-type: none"> - systematische Übersichtsarbeiten aus RCT - einzelne RCT - systematische Übersichtsarbeiten aus Kohortenstudien - einzelne Kohortenstudien - Querschnittstudien (nur Einschluss, wenn Informationen zum zeitlichen Verlauf) 	<p>P = Be-sensibilisierte Arbeitnehmer</p> <p>I/E = Beryllium</p> <p>O = Chronische Berylliose (CBD)</p>

7.2.2. Ausschlusskriterien

- Publikationen, die nur als Abstracts zur Verfügung stehen,
- Kommentare und Editorials,
- narrative Übersichtsarbeiten (siehe Definition systematische Übersichtsarbeit).

Spezifische Ausschlusskriterien für AG 2: Krebsstudien

Ergänzende Filterfragen für den Ein- und Ausschluss von Volltexten der diagnostischen Studien der AG 2 (siehe hierzu auch 5.1.) erstellt im Mai 2010:

Schlüsselfrage 4: Wie kann eine Be-Sensibilisierung diagnostiziert werden?

Fragen:

1. Gibt es zwei Testverfahren: Wurde der untersuchte Test in der Studie gegen einen zweiten Test verglichen bzw. gegen eine klare „Definition“, was Be-sensibilisiert ist/heißt und was nicht?
2. Lässt sich eine Vierfelder-Tafel aufstellen?

	1. Testverfahren = Be-sensibilisiert: Ja	1. Testverfahren = Be-sensibilisiert: Nein	
2. Testverfahren positiv			
2. Testverfahren negativ			

Schlüsselfrage 6: Wie kann eine chronische Berylliose 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.

Fragen:

1. Gibt es in der Studie Kranke und Gesunde?
2. Liegt ein weiterer Test vor bzw. wird gegen eine klare „Definition“, was als CBD in der Studie gilt und was nicht, verglichen?
3. Lässt sich eine Vierfelder-Tafel aufstellen?

Krank = CBD- Definition der	Gesund	

	Studie: z. B. - Be-Exposition - 2 x Test positiv - einschlägige Symptome		
Weiterer Test positiv			
Weiterer Test negativ			

7.3. Grundlagen der Literaturlauswertung

Um einen einheitlichen Arbeitsprozess zu gewährleisten, wurden die Arbeitsschritte, die von den Mitgliedern der Arbeitsgruppen erfüllt werden mussten, vorab definiert und entsprechende Vorlagen von der Methoden-AG zur Verfügung gestellt:

1. Ein- und Ausschluss der Studien nach Sichtung der Volltexte

Jede AG hat eine Tabelle erstellt, in der der gemeinsame Ein- und Ausschluss aller Studien der AG dokumentiert ist.

2. Kritische Bewertung der eingeschlossenen Studien

- 1) Entsprechend dem Studiendesign wurde jede Studie von jedem Teilnehmer und jeder Teilnehmerin mithilfe der Checklisten (siehe 7.4. und Anhang) kritisch bewertet.
- 2) Anhand der Checklisten diskutierten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen jeder AG gemeinsam die Qualität der Studie und schlossen ggf. weitere Studien aus. Der Ausschluss von Volltexten musste in einer separaten Tabelle mit Ausschlussgrund dokumentiert werden.
- 3) Die Qualitätsbewertung jeder Studie mit Hilfe der Checklisten (siehe 7.4. und Anhang) erfolgte zur Abschätzung des Verzerrungsrisikos bei der Durchführung der Studie. Um dieses entsprechend abbilden zu können, übernahmen wir hierfür die nicht-scorebildene Gesamtbewertung von SIGN (++,+,-). Sollte bei der Gesamtbewertung einer Studie keine einheitliche Beurteilung vorgelegen haben, erfolgte zunächst eine Diskussion in der AG. Danach wurde geprüft, ob eine gemeinsame einheitliche Bewertung abgegeben werden kann.

- 4) Wenn weiterhin Dissens bestand, wurde die Studie eingeschlossen und die unterschiedliche Bewertung in einem Kurzttext dokumentiert.
- 5) Für diagnostische Fragestellungen wurde die Checkliste und Datenextraktionstabelle für diagnostische Studien verwendet.
- 6) Jede eingeschlossene Studie wurde in der Datenextraktionstabelle dokumentiert.
- 7) Im letzten Schritt erfolgte eine Bewertung des Evidenzgrades aller Studien entsprechend den Evidenzgraden des Oxford Centre of Evidence Based Medicine.
- 8) Um unabhängig vom Studiendesign auch die Qualität und Konsistenz der Ergebnisse aller Studien in ihrer Gesamtheit zu beurteilen, haben wir zusätzlich das "Three star system" des "Royal College of General Practitioners" (RCGP) (Beschluss auf der 9. Leitlinienbesprechung, siehe 8.1.) angewendet.

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen, Ableitung von Empfehlungen und als Vorbereitung des Konsensusprozesses erfolgte im letzten Schritt dann eine zusammenfassende Evidenzbewertung (Siehe Anhang).

7.4. Literaturchecklisten, Tabellen

Zur methodischen Bewertung der Literatur wurden von der Methoden-Arbeitsgruppe Checklisten erarbeitet (siehe Anhang). Hierzu wurden für jedes Studiendesign (Review, Kohortenstudie, Fall-Kontrollstudie, Diagnostik) 1-2 Studien von allen Teilnehmern/-innen der Methoden-AG unabhängig voneinander gelesen und mit den Checklisten von CASP und SIGN bewertet. Danach erfolgte der Abgleich der Ergebnisse und die Diskussion in der Methoden-AG.

Für alle Checklisten wurden das Design und die Fragen von CASP übernommen und mit Fragen aus SIGN ergänzt. Die übernommenen Fragen wurden mit * für CASP und # für SIGN entsprechend gekennzeichnet. Die allgemeine, nicht-scorebildene Qualitätsbewertung wurde von SIGN übernommen, mit entsprechender Anpassung der Abschnitte zur Beurteilung.

Es wurden Datenextraktionstabellen sowie Tabellen für ausgeschlossene Studien und laufende Studien entwickelt (siehe Anhang).

8. Kritische Bewertung der Literatur

8.1. Evidenzklassifizierung

Zur Evidenzklassifizierung von Studien wurde die vom Oxford Centre for Evidence-based Medicine erarbeitete Hierarchie der Evidenz übernommen.

Tabelle 5: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001)

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossenen Kohortenstudien; klinische Entscheidungsfindung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität*) der Level 1-diagnostischen Studien; CDR† mit 1b-Studien von verschiedenen klinischen Zentren
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall‡)	Einzelne Kohortenstudie mit > 80% Nachbeobachtungsrage; CDR† validiert in einer einzelnen Population	Validierungs- **Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; oder getesteter CDR† in einem klinischem Zentrum
1c	Alle oder keiner §	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts††
2a	SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität*) von Level > 2-diagnostischen Studien
2b	Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80% Nachbeobachtungsrage)	Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrage von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR† oder lediglich validiert bei einem Teil der	Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten

		Stichprobe§§§	
2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	Ergebnisforschung	
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontrollstudien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall- Kontrollstudie		Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontrollstudien)	Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	Fall-Kontrollstudie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"

Entwickelt von Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes seit November 1998. Centre for Evidence-based Medicine

Übersetzt und publiziert mit freundlicher Genehmigung von Bob Phillips durch Gabriele Schlömer, FR Gesundheit, Universität Hamburg http://www.gesundheit.uni-hamburg.de/upload/EVIBAG_levelsofevidence_GS_1702.doc (geprüft am 15.01.2008).

Anmerkungen:

Benutzer können ein Minuszeichen “-“ verwenden, um den Grad anzuzeigen, der fehlt, um zu einer schlüssigen Antwort zu kommen, weil:

- ENTWEDER ein einzelnes Ergebnis mit breitem Konfidenzintervall (z. B. eine ARR ist in einem RCT statistisch nicht signifikant aber der Konfidenzintervall schließt klinisch relevante Nebenwirkungen und Nutzen nicht aus)
- ODER ein systematischer Review mit besorgniserregender (und statistisch signifikanter) Heterogenität vorliegt.

Solche Evidenz ist uneinheitlich und kann deshalb nur zu einer Grad D-Empfehlung generiert werden.

*	Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutende Varianz (Heterogenität) in Bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem “-“, am Ende des gewünschten Grades versehen werden.
†	Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)
‡	Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.
§	Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war, und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.
§§	Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte. Mit qualitativ schlechten Fall-Kontrollstudien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.
§§§	Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in eine Derivations- und eine Validierungsgruppe geteilt wird.
††	Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen <u>Spezifität</u> so hoch ist, dass ein <u>positives</u> Ergebnis die Diagnose <u>einschließt</u> . Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen <u>Sensitivität</u> so hoch ist, sodass das negative Ergebnis die Diagnose <u>ausschließt</u> .
‡‡	Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.

†††	Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4-Studie.
††††	Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.
**	Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z. B. mit einer Regressionsanalyse), um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.
***	Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt werden, die bereits das Ergebnis haben, sowie solche, in denen die Messung der Ergebnisse in weniger als < 80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete, nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.
****	Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnosestudie ist > 80 %, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z. B. 1–6 Monate akut, 1–5 Jahre chronisch)

Zudem wurde in der 9. Leitlinienbesprechung (17.02.2010) einstimmig beschlossen, die Klassifizierung der Evidenz mit den „Level of evidence“ (Tabelle 5) des „Oxford Centre of Evidence-based Medicine“ mit dem „Three star system“ des „Royal College of General Practitioners“ (RCGP) (Tabelle 6) zu kombinieren. Ein Beispiel hierfür sind die Leitlinien zu Berufsasthma der British Occupational Health Research Foundation (BOHRF; aus: Latza U. Zbl Arbeitsmedizin 59, 2009, 306-10). In diesem Graduierungssystem kann die Gesamtheit aller Studien, unabhängig vom Studiendesign, je nach Qualität und Konsistenz der Ergebnisse hohe, mäßige, begrenzte, widersprüchliche oder keine wissenschaftliche Evidenz erreichen.

Tabelle 6: Empfehlungsklassen des Royal College of General Practitioners (RCGP 1995): „Three star system“ in Modifikation der British Occupational Health

Research Foundation (2004) mit eigener Übersetzung (aus: Latza U. Zbl Arbeitsmedizin 59, 2009, 306-10)

***	<p>Strong evidence – provided by generally consistent findings in multiple, high quality scientific studies.</p> <p>Hohe Evidenz – unterstützt durch im Allgemeinen übereinstimmende Ergebnisse in mehreren hochwertigen wissenschaftlichen Studien</p>
**	<p>Moderate evidence – provided by generally consistent findings in fewer, smaller or lower quality scientific studies.</p> <p>Mäßige Evidenz – unterstützt durch im Allgemeinen übereinstimmende Ergebnisse in weniger, kleineren oder qualitativ weniger hochwertigen wissenschaftlichen Studien.</p>
*	<p>Limited or contradictory evidence – provided by one scientific study or inconsistent findings in multiple scientific studies.</p> <p>Begrenzte oder widersprüchliche Evidenz – unterstützt durch eine wissenschaftliche Studie oder widersprüchliche Ergebnisse in mehreren wissenschaftlichen Studien.</p>
-	<p>No scientific evidence – based on clinical studies, theoretical considerations and/or clinical consensus.</p> <p>Keine wissenschaftliche Evidenz – basierend auf klinischen Studien, theoretischen Überlegungen und/oder klinischem Konsens.</p>

9. Formulierung der Empfehlung und formales Konsensusverfahren

9.1. Formulierung der Empfehlung

In Vorbereitung des formalen Konsensusverfahrens wurden von den vier Arbeitsgruppen - entsprechend der jeweiligen Fragestellung - Empfehlungen formuliert. Der abgegebene Empfehlungsgrad dieser Empfehlungen ergab sich aus der Evidenzbewertung (nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine und "Three star system" des RCGP). Dieser sollte dann im Konsensusverfahren nur bei gewichtigen Gründen modifiziert werden.

9.2. Formales Konsensusverfahren

Zur Vergabe von Empfehlungsgraden wurde ein formales Konsensusverfahren als Nominaler Gruppenprozess mit externem Moderator der AWMF durchgeführt.

Nominaler Gruppenprozess: Kernelemente

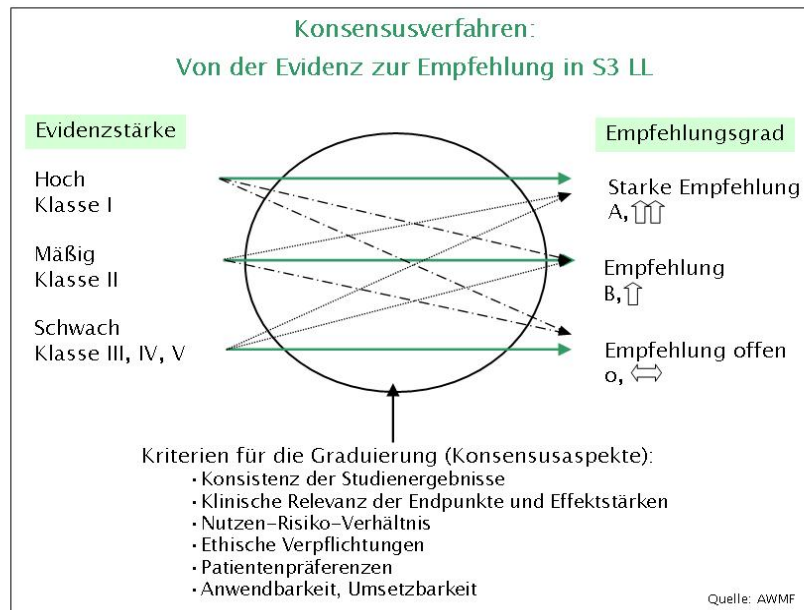
- Vorlage zuvor produzierter Texte/Empfehlungen,
- Kommentar jedes Leitliniengruppenteilnehmers zu einem bestimmten Aspekt (Empfehlung der Leitlinie, Begründungstext o. a.),
- Sammlung aller Kommentare durch Moderator
- Abstimmung über Diskussionspunkte/Priorisierung,
- Diskussion aller Kommentare mit ggf. daraus resultierender Überarbeitung des Entwurfes,
- Anschließend erneute Diskussion des Entwurfes, ggf. erneute Diskussionsrunde.

Grundsätzlich lag dem Abstimmungsprozess folgende Konsensregel zugrunde:

Abstimmung: Konsensregel AWMF	
Starker Konsens	≥ 95 % der Teilnehmer
Konsens	> 75 % - 95 %
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 % - 75 %
Kein Konsens	≤ 50 % der Teilnehmer

Prinzipiell bedingen Evidenzgrad und Empfehlungsgrad einander. Eine Bewertung der Evidenzstärke mit „hoch“ sollte demnach auch zu einem Empfehlungsgrad „A“, einer sogenannten „starken Empfehlung“ führen. In begründeten Fällen konnten die Mitglieder der Leitliniengruppe im Rahmen des Konsensusverfahrens auch davon abweichen. Das bedeutet, dass mit einer hohen Evidenzklasse nicht zwangsläufig ein hoher Empfehlungsgrad einhergehen musste. Die Gründe für derartige Abweichungen mussten jedoch detailliert dargelegt werden.

Die Graduierung der Empfehlung geschah nach expliziten Kriterien, die beispielsweise Aspekte wie die Anwendbarkeit und Konsistenz der Studienergebnisse berücksichtigen.



Allein die sechs benannten Repräsentanten und Repräsentantinnen der Fachgesellschaften (bzw. ggf. deren Vertretungen) waren im nominalen Gruppenprozess stimmberechtigt. Alle anderen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten hatten kein Stimmrecht. Sie werden jedoch in Publikationen als Leitlinienautoren bzw. -autorinnen genannt.

In Vorbereitung der beiden Konsensusitzungen wurden die Formulierungsvorschläge für die Empfehlungen an alle Mitwirkenden der Leitlinie zur gegenseitigen Kenntnisnahme versendet. Diese wurden in den beiden Konsensusitzungen zur Debatte gestellt und darauf basierend weitere alternative Vorschläge für die einzelnen Empfehlungen sowie deren Empfehlungsgrade vorgebracht. Im Nominalen Gruppenprozess wurde dann über jeden einzelnen Vorschlag abgestimmt.

Da trotz sorgfältiger Planung der Sitzungen nicht verhindert werden konnte, dass ein Mandatsträger nur zeitlich begrenzt zu den Konsensusitzungen anwesend war, standen für einzelne Abstimmungen im Nominalen Gruppenprozess nur fünf Stimmberechtigte zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde vom anwesenden zertifizierten AWMF-Leitlinienberater im Vorhinein zur Entscheidung gestellt, wie ein mehrheitliches Ergebnis definiert werden soll.

10. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Im Anschluss an das Konsensusverfahren wurde ein Leitlinienentwurf verfasst und von allen Beteiligten der Leitlinienentwicklung abschließend überarbeitet. Dieser Entwurf wurde externen Begutachtern bzw. Begutachterinnen zur Stellungnahme/Kommentierung vorgelegt.

Es wurde beschlossen, die Leitlinie nur deutschsprachig in den Reviewprozess zu geben, da sie auch als deutsche Leitlinie veröffentlicht wird und inhaltlich auch dem spezifischen deutschen Gesetzes- und Regelwerk entspricht.

Als Reviewer wurden von der Leitliniengruppe festgelegt:

Prof. Dr. Brigitta Danuser
Institute universitaire romand
de Santé au Travail, IST
Rue du Bugnon 21
CH-1005 Lausanne

PD Dr. Dr. Martin H. Brutsche (aus Zeitgründen abgesagt)
Stellv. Abteilungsleiter Pneumologie
Universitätskliniken Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

PD Dr. Karina Hofmann-Preiss (benannte Vertreterin der DRG)
(Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Diagnostische Radiologie arbeits- und umweltbedingter Erkrankungen der Deutschen Röntgengesellschaft e. V.)
Rad. Gemeinschaftspraxis Erlangen
(Am Waldkrankenhaus)
Rathsberger Str. 57
91052 Erlangen

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (keine Rückmeldung)
Institut für Pathologie
Charité (CCM) - Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte
Charitéplatz 1

10117 Berlin

Zusätzlich für die DGAUM hat Herr Prof. Dr. Dennis Nowak (Direktor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München) die Leitlinie begutachtet und kommentiert.

Die Stellungnahmen der Reviewer wurden gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe zur Diskussion weitergeleitet und der Änderungsbedarf hinsichtlich des Leitlinien-Entwurfs beraten. Alle Stellungnahmen wurden diskutiert und entsprechende Überarbeitungen mit ihren jeweiligen Begründungen protokolliert. Das Protokoll wurde dem des formalen Konsensusverfahrens beigefügt.

Nach Beendigung des Reviewprozesses wurde die Leitlinie zur Verabschiedung an die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Institutionen gegeben.

11. Verbreitung und Umsetzung

Die S3-Leitlinie „Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei berylliumassoziiierter Erkrankung“ wird in folgenden Formaten erstellt:

- Kurzversion
- Langversion
- Bereitstellung aller Formate einschließlich des Methodenreports im Internet auf der Seite der AWMF: <http://www.awmf.org>

Die Verbreitung der S3-Leitlinie erfolgt auf verschiedenen Wegen:

- öffentlichkeitswirksame Darstellung durch die Träger der Leitlinienerstellung,
- direkte Adressierung an die Fachgesellschaften, Berufsverbände,
- Darstellung in Fachzeitschriften; Buchbeiträge, Kongresse, Vorträge, Seminare.

12. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Die Verantwortung hierfür trägt das Leitliniensekretariat (bzw. Fr. Dr. U. Euler). Die Gültigkeitsdauer wird auf fünf Jahre geschätzt. Spätestens 2017 wird eine erneute Überarbeitung erfolgen. Sollte in der Zwischenzeit dringender Änderungsbedarf bestehen, werden Aktualisierungen gesondert publiziert in Form eines Addendums zu den bestehenden Publikationsversionen und anschließend in den regulären Überarbeitungsprozess eingearbeitet. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden.