

Wissenschaftliche Stellungnahme
zu der Berufskrankheit Nr. 1110 der Anlage 1 zur Berufskrankheiten-
Verordnung „Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen“
- Bek. des BMAS vom 11.07.2019 - IVa 4-45222-1110 -
GMBI. 11.07.2019, 382-386

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat am 20. Mai 2019 folgende wissenschaftliche Stellungnahme zu der genannten Berufskrankheit beschlossen:

- Die inhalative berufliche Exposition gegenüber Beryllium und Berylliumverbindungen ist im Sinn der Berufskrankheit Nr. 1110 generell dazu geeignet Lungenkrebs zu verursachen.
- Insbesondere hohe Berylliumkonzentrationen sind als Ursache für Lungenkrebs anzusehen, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Sinn einer Mindestanerkennungsschwelle kann aber nicht festgestellt werden.
- Ob die Berylliose für die Entstehung des Lungenkrebses ein medizinisch notwendiges Durchgangsstadium ist, kann nach dem derzeitigen Erkenntnisstand nicht festgestellt werden. Das Vorliegen einer Berylliose ist daher keine Voraussetzung für die Anerkennung eines Berylliose-verursachten Lungenkrebses als Berufskrankheit.

Die Stellungnahme wird wie folgt begründet:

1. Vorbemerkungen

Das Merkblatt zu der Berufskrankheit BK-Nr. 1110 stammt vom Oktober 1963 (BMA, 1963). Darin werden unter „III. Krankheitsbild und Diagnosen“ die in Tabelle 1 aufgeführten Krankheitsbilder aufgeführt. Lungenkrebs wird nicht genannt.

Tabelle 1: Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen gemäß Merkblatt aus dem Jahr 1963 (BMA, 1963)

Akute Verlaufsform	<ul style="list-style-type: none"> • Fieberhafte Erkrankung nach Art des sog. Metaldampffiebers unter Beteiligung von Haut und Schleimhäuten • Toxische Berylliumpneumonie
Chronische Verlaufsform	<ul style="list-style-type: none"> • Berylliose
Sonstige Krankheitserscheinungen	<ul style="list-style-type: none"> • Haut (Hauterythem, Gesichtsdermatitis, vesikopapuläres Ekzem, granulomatöse Veränderungen, ulceröse Hautprozesse) • Weitere Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Schleimhäute des Auges und der oberen Luftwege ○ Berylliumrachitis ○ Leberparenchymschäden ○ Nervenlähmungen

2. Vorkommen und Gefahrenquellen

Beryllium oder seine Verbindungen kommen u.a. in der Elektroindustrie, der Automobilindustrie, der Energiewirtschaft, der Luft- und Raumfahrtindustrie, in der Metallurgie, im militärischen Anwendungsbereich, beim Recycling sowie im biomedizinischen Anwendungsbereich vor (Tab. 2).

Tabelle 2: Arbeitsplatzspezifische Beryllium-Expositionen (zitiert nach AWMF, 2012)

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, Antilockiersysteme, Feder-scheiben für Steuerräder, Isolierungen für KFZ-Zündsysteme und für andere elektronische Bauteile, Messfühler, Formel-1- Motor-sport-Bauteile (Beryllium-Aluminium-Legierungen)
Energiesektor , Elektrizität	Rahmen für Sonnenkollektoren (Be-Cu-Legierungen), Ölbohr-ausrüstungen, Bohrköpfe, Bauteile für Blow-Out-Preventer, Wärmetauscher, Relais, Schalter, Bauteile in Atomreaktoren, Turbinenbauteile (Lagerbuchsen u.a.m.), Isolatoren, Hochspannungsbauelemente
Luft- und Raumfahrtindustrie	Höhenmesser, Bremssysteme, Lagerbuchsen (Landegestell), elektrische und elektronische Verbindungsteile, Maschinenbauteile, Kreiselkompass, Spiegel für Teleskope, Präzisionsteile, Hitzeschilder, Raketentreibstoffe, Satellitenbauteile, optische Instrumente, Motorenbauteile
Militärische Anwendungen	Waffenproduktion (funkenfreie Werkzeuge), Sprengköpfe für Nuklearwaffenproduktion, Neutronenreflektoren, Raketenantriebssysteme, Armierung von Militärfahrzeugen, Nuklearreaktorbauteile, Navigationssysteme für Flugkörper, elektrische und elektronische Bauteile, Hitzeschilder, Radarreflektorensysteme
Brandschutz, Instrumente, Ausrüstungsgegenstände	Federn für Sprinkler-Systeme, Kameraverschlüsse, Uhrenfedern, Uhrwerke, Musikinstrumentenbau (Federn für Blasinstrumente), Schreibfedern, Grammophon-nadeln, 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
Energiewirtschaft	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 später (nach 2000), medizinische Laser, Austrittsfenster für Röntgenröhren, Elektronenmikroskope, CT- und MRI- Anlagen, Herzschrittmacher, Stents, chirurgische Instrumente, Verbindungselemente in fiberoptischen Elementen

Die veröffentlichten Berylliumkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz schwanken in Abhängigkeit des zeitlichen Verlaufs und dem entsprechenden Arbeitsbereich z.T. erheblich. In der AWMF-S3-Leitlinie „Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung“, die mit Unterstützung und u.a. Mitarbeit der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) sowie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM) erarbeitet wurde, werden die höchsten Beryllium-Konzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz für die Bereiche Bearbeitung von Beryllium-Metall (Maximum: 22,68 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), Herstellung von Berylliumoxid-Keramik (Maximum: > 25,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und für die Gewinnung und Verarbeitung von Berylliumerz (Maximum: 234,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) angegeben (AWMF, 2012).

3. Krankheitsbild Berylliose

Erkrankungen durch Beryllium können in eine akute (ABD) und chronische Berylliumerkrankung (CBD) bzw. Berylliose unterteilt werden.

Die ABD wird durch die Inhalation relativ hoher Dosen von berylliumhaltigen Partikeln ausgelöst. Vom Krankheitsbild handelt es sich um eine akute Pneumonitis mit diffusen pa-

renchymalen entzündlichen Infiltraten und einem unspezifischen intraalveolären Lungenödem. An Symptomen treten akut oder mit einer Verzögerung von wenigen Tagen Dyspnoe, Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß und Husten auf. Die ABD klingt in der Regel nach wenigen Wochen wieder vollständig ab. Die ABD ist heutzutage eine seltene Erkrankung. (u.a.: Müller-Quernheim et al. 2007, Gaede und Müller-Quernheim 2007, Budinsky et al. 2016).

Bei der CBD handelt es sich um eine primär chronische, granulomatöse Erkrankung, die eine perfekte Phänokopie der Sarkoidose darstellt. Kennzeichen der CBD ist die Bildung von Granulomen am gesamten Körper, insbesondere der Lunge, der intrathorakalen Lymphknoten und der Haut. Die CBD entwickelt sich langsam und manifestiert sich typischerweise in Belastungsdyspnoe, Husten, Müdigkeit, Brustschmerzen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber und Anorexie. Zu einer klinisch manifesten CBD kann es noch bis zu 30 Jahren nach einer Berylliumexposition kommen (u.a.: Müller-Quernheim et al. 2007, Gaede und Müller-Quernheim 2007, Budinsky et al. 2016).

Eine Beryllium-Sensibilisierung lässt sich mit dem Beryllium-Lymphozytenproliferationstest nachweisen. Dabei schließt ein negativer Befund eine Beryllium-Sensibilisierung nicht aus. Wenn zwei unterschiedliche Labore einen positiven Beryllium-Lymphozytenproliferationstest nachweisen, ist von einer Beryllium-Sensibilisierung auszugehen (AWMF 2012).

4. Kanzerogenitätseinstufungen von Beryllium

Für eine Lungenkrebs verursachende Wirkung von Beryllium gibt es nach aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnisstand ausreichende Evidenz.

Von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurde Beryllium bereits im Jahr 1993 in die Gruppe 1 „karzinogen für Menschen“ eingestuft. Im Jahr 2003 hat dann die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) Beryllium in die Kategorie 1 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingestuft. Die Bewertung der DFG lautet wie folgt:

„Eine erhöhte Sterblichkeit durch Lungenkrebs wurde in verschiedenen retrospektiven Studien an Arbeitern in Berylliumproduktionswerken ermittelt (Mancuso 1970, 1979, 1980; Mancuso und El-Attar 1969; Wagoner et al. 1980; Ward et al. 1992). Auch eine zusätzliche Auswertung des amerikanischen „Beryllium Case Registers“ ergab eine erhöhte SMR für Lungenkrebs (Infante et al. 1980; Steenland und Ward 1991). Eine Assoziation zwischen der Beschäftigungsdauer und der Lungenkrebsmortalität war nicht erkennbar. Jedoch korrelierte die Lungenkrebssterblichkeit mit zunehmender Zeitspanne seit Beschäftigungsbeginn und

einer zuvor aufgetretenen akuten Berylliumerkrankung. Studien, bei der die relevanten Expositionszeiten und -höhen geschätzt und zusammen mit verschiedenen potentiellen Störfaktoren berücksichtigt wurden, weisen darauf hin, dass eine Exposition gegenüber hohen Berylliumkonzentrationen, die als Auslöser der akuten Berylliumerkrankung angesehen wird, ein signifikant gesteigertes Lungenkrebsrisiko birgt (Sanderson et al. 2001 a, b). Ähnliche Hinweise fanden sich auch in den Studien, in denen Lungenkrebstodesfälle überhäufig bei Arbeitern auftraten, die zuvor an einer akuten Berylliumerkrankung gelitten hatten (Infante et al. 1980; Steenland und Ward 1991; Ward et al. 1992). Damit müssen Beryllium und seine anorganischen Verbindungen als Humankanzerogene angesehen und in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 eingestuft werden. Die Daten weisen jedoch insgesamt darauf hin, dass die beschriebenen kanzerogenen Effekte überwiegend bei hohen Konzentrationen auftraten, die an den heute anzutreffenden Arbeitsplätzen in der Regel nicht mehr zu erwarten sind. Da bisher aus den vorliegenden Studien weder der zugrundeliegende Wirkungsmechanismus noch ein NOEL für die kanzerogene Wirkung nachweisbar ist, können Beryllium und seine anorganischen Verbindungen zur Zeit nicht in Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft werden.

Bei der Einstufung von Beryllium und seinen anorganischen Verbindungen in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 fand die Publikation von Levy et al. (2002) keine Berücksichtigung. Der Argumentation von Levy et al. wurde nicht gefolgt, da in dieser Reanalyse der Studie von Ward et al. (1992) zwar zusätzlich die Daten aus der Expositionsabschätzung von Sanderson et al. (2001 a), nicht aber auch die aus der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie von Sanderson et al. (2001 b) herangezogen wurden. Daher müssen die von Levy et al. ermittelten SMR für Lungenkrebs zumindest teilweise als falsch niedrig angesehen werden.

Die epidemiologischen Daten hinsichtlich der Lungenkanzerogenität von Beryllium und seinen anorganischen Verbindungen werden auch durch die Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen gestützt. ...“ (DFG, 2003).

Neuere Veröffentlichungen (u.a. Hollins et al. 2009; Levy et al. 2009; Strupp, 2011; Boffetta et al., 2012; Boffetta et al., 2014; Boffetta et al. 2016; Mosquin et Rothman, 2017; Schubauer-Berigan et al., 2017) führen zu keinen eindeutigen Ergebnissen bezüglich der Entstehung von Lungenkrebs durch Beryllium und Berylliumverbindungen. Zum Teil werden bei der Diskussion der Kanzerogenität von Beryllium und Berylliumverbindungen methodische Probleme bei der toxikologischen und epidemiologischen Bewertung angemerkt. Insbesondere wird kritisiert, dass in früheren Studien nicht zwischen löslichen Berylliumverbindungen und metallischem Beryllium unterschieden wurde, epidemiologische Untersuchungen hätten sich

immer wieder auf dieselben Kollektive bezogen und unterschiedliche Auswertungen bzw. Reanalysen hätten voneinander abweichende Resultate erbracht.

Vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) wurde die Kanzerogenität von Beryllium und Berylliumverbindungen sowie die hierzu vorliegenden epidemiologischen und tierexperimentellen Studien 2017 in einem Begründungspapier zusammengefasst und bewertet (AGS, 2017). Zu einer Risikoquantifizierung von Beryllium und Berylliumverbindungen hinsichtlich ihrer Lungenkanzerogenität wird folgendes aufgeführt:

„Vor dem Hintergrund der Unsicherheiten und der überwiegend nachvollziehbaren Kritikpunkte an den bestehenden Studien bleibt keine der epidemiologischen Studien übrig, die eine hinreichend eindeutige Basis für eine Risikoquantifizierung darstellen könnte. Für eine Differenzierung nach Art der Berylliumverbindung reichen die epidemiologischen Daten ebenfalls nicht aus. Die Beschäftigten waren außer elementarem Beryllium sowohl schwer- wie leichtlöslichen Berylliumverbindungen ausgesetzt. Im Falle von Beryllium selbst ist davon auszugehen, dass sich staubförmige Berylliumpartikel an der Luft mit einer Oxidschicht überziehen, die prinzipiell biologisch wirksam ist. Im Tierversuch haben sich sowohl leicht- wie auch schwerlösliche Berylliumverbindungen als lungenkanzerogen erwiesen. Dabei zeigten sich für Berylliumoxid Unterschiede in der kanzerogenen Potenz in Abhängigkeit von der Sintertemperatur und damit der Löslichkeit im Lungengewebe und der Bioverfügbarkeit. Strupp (Strupp, 2011a; b) stellt grundsätzlich infrage, ob metallisches Beryllium in der Lunge hinreichend löslich ist, um die fraglichen Effekte auszulösen, oder, ob es sich auf dem Hintergrund der geringen Löslichkeit bei Befunden nicht um unspezifische Partikeleffekte handeln müsse, ggfls. bedingt durch overload, der bei üblicher Humanexposition keine Rolle mehr spielen würde. Die absoluten Konzentrationen mit lungenkrebsauslösender Wirkung im Tierexperiment (Litvinov et al., 1984), die beobachtete Löslichkeit von Beryllium und Berylliumoxid in Lungenflüssigkeit (Stefaniak et al., 2011a), sowie die epidemiologischen Befunde (Schubauer-Berigan et al., 2011b) sprechen gegen eine solche Einordnung.“

Im Jahr 2012 wurde die AWMF-S3-Leitlinie „Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung“ veröffentlicht (AWMF, 2012). Die S3-Leitlinie beschäftigt sich primär mit dem diagnostischen und präventiven Vorgehen der Beryllium-Sensibilisierung und der chronische Berylliose (CBD). Relevante Aussagen zur Verursachung des Lungenkarzinoms durch Beryllium werden in der Leitlinie nicht gemacht.

5. Zusammenfassende Bewertung

Die derzeit vorliegenden epidemiologischen Studien belegen ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko, dass Personen, die arbeitsbedingt gegenüber Beryllium und anorganischen Berylliumverbindungen exponiert waren, an Lungenkrebs erkranken. Lungenkrebs ist nach dem derzeitigen Erkenntnisstand daher eine Erkrankung im Sinne der Berufskrankheit BK-Nr. 1110 BKV.

In Inhalationsversuchen im Tierversuch führen Beryllium und Berylliumverbindungen zu einer signifikanten Erhöhung der Lungenkrebsrate. Zwar werden die Daten in einzelnen epidemiologischen Studien als noch nicht ausreichend angesehen, um die kanzerogene Wirkung beim Menschen zu belegen. Die IARC und die DFG haben nach eingehender Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnislage aber jeweils eine Einstufung in die Kategorie 1 („Krebserzeugend beim Menschen“) vorgenommen.

Zusammenfassen ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand daher festzustellen, dass

- Lungenkrebs durch Beryllium und anorganische Berylliumverbindungen generell verursacht werden kann,
- insbesondere hohe Berylliumkonzentrationen als Auslöser für Lungenkrebs angesehen werden, die aktuelle Datenlage jedoch keine Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen zulässt,
- es medizinisch derzeit unklar ist, ob eine vorangegangene Berylliose Voraussetzung für die Entstehung von Lungenkrebs ist. Die Berylliose kann daher nicht als Voraussetzung für die Anerkennung eines Lungenkrebses bei Berylliumexposition herangezogen werden.

Literatur

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS): Begründung zu Beryllium und Berylliumverbindungen in TRGS 900 (Fassung v. 31.5.2017). https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-beryllium.pdf?__blob=publicationFile

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei beryllium-assoziiierter Erkrankung. AWMF S3-Leitlinie. 2012. https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Kooperation/Beryllium-Exposition-2.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen: 19.05.2019)

Boffeta P., J Fryzek, J. Mandel: Occupational exposure to beryllium and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence. *Critical Reviews in Toxicology*. Volume 42, 2012 - Issue 2

Boffetta P, Fordyce TA, Mandel JS: A mortality study of workers exposed to insoluble forms of beryllium. *Eur J Cancer Prev.* 2014 Nov;23(6):587-93.

Boffetta P, Fordyce TA, Mandel JS: A mortality study of beryllium workers. *Cancer Med.* 2016 Dec;5(12):3596-3605.

Budinsky A, Girard A, Godnic-Cvar J, Jordakieva G, Klien K, Pilger A et al.: Chronische Berylliose - oft als Sarkoidose verkannt. *Sichere Arbeit* 2016; http://www.sicherearbeit.at/cms/X04/X04_1.7.2.a/1472115878863/archiv/html-archiv-2016/sichere-arbeit-2-2016/chronische-berylliose-oft-als-sarkoidose-verkannt?d=Touch (abgerufen 19.05.2019)

Bundesministerium für Arbeit (BMA): Erkrankungen durch Beryllium oder seine Verbindungen. Merkblatt zu BK Nr. 32 der Anl. 1 zur 7. BKVO. 28.10.1963, BArbBI Fachteil Arbeitsschutz 1963, 285. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Berufskrankheiten/pdf/Merkblatt-1110.pdf?__blob=publicationFile

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): Beryllium und seine anorganischen Verbindungen. MAK, 37. Lieferung, 2003. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/3527600418.mb744041verd0037/asset/mb744041verd0037.pdf?v=1&t=idlfk811&s=6e8b93eb564561bbb3a059104cb5aab9f46573a2>

Gaede KI, Müller-Quernheim J: Die chronische Berylliose – Risikofaktoren. *Ergo-Med.* 2007; 4: 117-25

Hollins DM, Williams C, Wiman A, Fillos D, Chapman PS, Madl AK: Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Crit Rev Toxicol.* 2009;39 Suppl 1:1-32

Levy PS, Roth HD, Deubner DC: Exposure to beryllium and occurrence of lung cancer: findings from a cox proportional hazards analysis of data from a retrospective cohort mortality study. *J Occup Environ Med.* 2009 Apr;51(4):480-6

Müller-Quernheim J, Gaede KI, Zissel, G: Chronische Berylliose. *Pneumologie* 2007; 61: 109-116

Mosquin PL, Rothman KJ: Reanalysis of Reported Associations of Beryllium and Lung Cancer in a Large Occupational Cohort. *J Occup Environ Med.* 2017 Mar;59(3):274-281.

Müller-Quernheim, J., K. Gaede, A. Prasse, G. Zissel: Chronische Berylliose. *Pneumologie* 61:109-116. 2007

Schubauer-Berigan MK, Couch JR, Deddens JA: Is beryllium-induced lung cancer caused only by soluble forms and high exposure levels? *Occup Environ Med.* 2017 Aug;74(8):601-603. doi: 10.1136/oemed-2016-104064. Epub 2017 Mar 4.

Strupp, C.: Beryllium metal II. a review of the available toxicity data. *Ann Occup Hyg.* 2011 Jan;55(1):43-56