

AMWF Registernummer 002/032

Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei Beryllium assoziierter Erkrankung

Erstellungsjahr: 2012

Nächste Überprüfung geplant: 2015

Leitlinie Kurzfassung



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

E-Mail: euler.ulrike@baua.bund.de

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)	PD Dr. Andreas Seidler, MPH
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)	PD Dr. Ute Latza Vertreterin: Dr. Kristina Krutz
Verband deutscher Betriebs- und Werksätze e. V. (VDBW)	Dr. med. Annette Gäbler

Experten als Leitlinien-Autoren/-innen:

PD Dr. Karoline Gaede (Forschungszentrum Borstel),

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

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

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):

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

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

Hintergrund

Exposition

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

Marktsektor	Anwendung
Elektrische und	Sicherungsschalter, elektrische Schalter, elektr.

elektronische Bauteile, Telekommunikation	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-Raumfahrtindustrie	Höhenmesser, Bremssysteme, Lagerbuchsen (Landegestell), elektrische und elektronische Verbindungsteile, Maschinenbauteile, Kreiselkompass, Spiegel für Teleskope, Präzisionsteile, Hitzeschilder, Raketentreibstoffe, Satellitenbauteile, optische Instrumente, Motorenbauteile
Militärische	Waffenproduktion (funkenfreie Werkzeuge),

Anwendungen	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, 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
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 (Söderbergverfahren und Pre-bake Verfahren)
Biomedizinische Anwendungen	Metalllegierungen (Chrom-Nickel-Legierungen) und Aufbrennkeramiken im Zahnersatz in Deutschland bis mindestens in die 90-ziger Jahre hinein, international auch später (nach 2000), medizinische Laser, Austrittsfenster für Röntgenröhren, Elektronenmikroskope, CT- and 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 sind).

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 Analysenverfahren wurde bereits frühzeitig für Be in Blut verwendet, so z.B.:

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

Beryllium-Gehalte 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 Stäube/allgemeine analytische Parameter

Absolute Nachweisgrenzen

- In den 40er Jahren wurde Be spektrographisch analysiert, einer 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. Daneben kam dabei 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 Sammelgeräte/-verfahren und der Sammelzeit verknüpft werden, wenn relative Nachweisgrenzen (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$) angegeben werden sollen. Ein typisches Beispiel ist die Probenahme von einatembarem Staub auf Quarzfiltern.

Wie hoch sind diese Be-Expositionen?

Berylliumkonzentrationen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in der Luft am Arbeitsplatz:

Arbeitsbereich	Zeit- raum	N	Probe- nahme	Mittel- wert	Median	Messwerte- bereich
Aluminiumgewinnung						
Aluminium- schmelze	2000- 2005	k.A.	PAS	0,22	0,05	0,0002 - 13
Beryllium-Metall Bearbeitung						
Bearbeitung	1980- 1995	k.A.	PAS	1,63	0,33	11% > 2,0
	1996- 1999	k.A.	PAS	0,45	0,16	1,8% > 2,0
	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-		PAS	0,22	0,08	0% > 2,0

	1999					
	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
Berylliumoxid-Keramik Herstellung						
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
	2000–2003	k.A.	PAS	0,02*	0,02	<0,02– 0,35 <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	
Berylliumoxidproduktion	1984-1997		PAS		3,8	
Verkauf 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 Be-Cu-Legierungen						
Produktion v. Stäben + Drähten	1977-2000	k.A.	PAS		0,06	<0,01-7,8 <1%>2,0,24%>0,2
Produktion v. Bandmaterial	1977-2000	k.A.	PAS		0,02	<0,01-0,72 <1%>2,0,<1%>0,2
Produktion Support	1977-2000	k.A.	PAS		0,02	<0,01-0,33 <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	
Herstellen von Beryllium-Legierungen						
Legierungsprozess 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*		
Legierungsprozess 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		
Herstellen von Legierungen	1984-1993	k.A.	PAS		1,75	
Schmelzofen			Stat.		0,11	

Stahllegierung						
Abguss Stahllegierung			Stat.		0,03	
Gewinnen 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
Kugel- herstellung	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
Lichtbogen- ofen	1984– 1997	k.A.	PAS		1,75	
Berylliumerzgewinnung und Verarbeitung						
„Mining + Milling“	1970– 1999	k.A.	Stat.		0,3– 1,9**	6,2–234,5 Maxima
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

Konsentierete und abgestimmte Empfehlungen

Diagnostik

Wie kann eine Beryllium-Sensibilisierung diagnostiziert werden?

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

	<pre> graph TD A[Initialer BeLFT zu einem Labor] --> B{Nicht normal?} B -- Ja --> C[Geteilte Probe (2 Tests, 2 Labore)] C --> D{≥ 1 Nicht normal? oder ≥ 1 Grenzwertig?} D -- Ja --> E[Bestätigt] D -- Nein --> F[Grenzwertig?] B -- Nein --> F F -- Ja --> G[Geteilte Probe (2 Tests, 2 Labore)] G --> H{≥ 1 Nicht normal?} H -- Ja --> E H -- Nein --> I[Nicht bestätigt] F -- Nein --> I E --> J[] I --> J style J fill:none,stroke:none </pre>
<p>Level of Evidence</p> <p>Experten- konsens</p>	
<p>Abstimmung im Plenum</p>	<p>5/6</p>

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>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>	<p>Der Diagnose einer chronischen Berylliose (CBD) sollen folgende Kriterien zugrunde gelegt werden:</p>

	<p>- Beryllium-Exposition</p> <p>und</p> <p>- Nachweis einer Immunantwort auf ‚Beryllium‘ durch eine positive Antwort im seriellen Blut- oder im bronchoalveolären Lavage (BAL) – Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT).</p> <p>Wenn die Berylliumexposition nicht gesichert werden kann, kann auch diese Immunantwort als Expositionsnachweis angesehen werden.</p> <p>und</p> <p>- 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.</p>
Level of Evidence	
Experten- konsens	
Abstimmung im Plenum	5/5

Dosis-Wirkungsbeziehung

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

	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence Experten-konsens	<p>Ein Schwellenwert der Be-Sensibilisierung für die Höhe der Be-Luftkonzentration kann nicht angegeben werden.</p> <p>In einigen Studien wurden bereits bei niedrigen Be-Luftkonzentrationen Be-Sensibilisierungen beschrieben.</p> <p>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>
Abstimmung im Plenum	6/6

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

	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence Experten-	<p>In folgenden industriellen Bereichen ist mit einer CBD zu rechnen: Be-Produktion, Be-Gewinnung und</p>

<p>konsens</p>	<p>Verarbeitung, Keramikindustrie, Be-Kupferlegierung-Anlage, 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>
<p>Abstimmung im Plenum</p>	<p>6/6</p>

Prognose

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

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