

S3-Leitlinie Gesundheitsüberwachung bei Beryllium-Exposition und diagnostisches Vorgehen bei berylliumassoziiierter Erkrankung

Health surveillance for workers exposed to beryllium and diagnostic procedures in beryllium-associated diseases

Autoren

U. Euler^{1,8} D. Dahmann² M. Follmann³ K.I. Gaede⁴ A. Gäßler⁵ D. Groneberg⁶ M. Heger⁷ K. Krutz⁸ U. Latza⁸ M. Lelgemann⁹ S. Letzel¹⁰ R. Merget¹¹ J. Müller-Quernheim¹² T. Nauert¹³ A. Seidler¹

Institut

¹ Institutsangaben am Ende der Arbeit

Arbeitsmedizin

Schlüsselwörter

- Beryllium
- Berylliose
- Gefahrstoffe
- Arbeitsplatz

Keywords

- beryllium
- chronic beryllium disease
- hazardous substances
- workplace

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1332900
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 488–492 · © Georg Thieme
Verlag KG · Stuttgart · New York
· ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Dr. med. Ulrike Euler, MSc
Institut und Poliklinik für
Arbeits- und Sozialmedizin,
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Tel. 0351/3177-458
eMail Ulrike.Euler@
mailbox.tu-dresden.de

Einleitung

Beryllium ist ein hartes, sprödes Leichtmetall mit einem hohen Schmelz- und Siedepunkt. Es wird überwiegend als Legierungszusatz z.B. zum Härten von Kupfer und Nickel verwendet. Die Legierungen besitzen eine gute elektrische Leitfähigkeit, Formtreue und große Haltbarkeit gegenüber mechanischen Belastungen. Erkrankungen, die durch Beryllium und berylliumhaltige Materialien ausgelöst werden, sind in Deutschland seit 1942 eine anerkannte Berufskrankheit (BK-Nr.1110). In der Arbeitsmedizin ist heute von den berylliumassoziierten Krankheitsbildern hauptsächlich die chronische Berylliose („chronic beryllium disease“, CBD) von Bedeutung. Die CBD ist eine granulomatöse Systemerkrankung, die fast immer eine Lungenbeteiligung aufweist und differenzialdiagnostisch nur schwer von der Sarkoidose zu unterscheiden ist. Fehldiagnosen sind deshalb leicht möglich. Der einzige durch einen Bioassay nachweisbare Unterschied ist eine Sensibilisierung gegenüber Beryllium bei der CBD. Über den Krankheitswert einer Beryllium-Sensibilisierung besteht derzeit noch Unklarheit. In einer Überprüfung der Diagnose in einer Fallsammlung von Sarkoidose-Patienten konnten z.B. bei Zahntechnikern eine berufliche Exposition gegenüber berylliumhaltigen Legierungen und eine Beryllium-Sensibilisierung (BeS) nachgewiesen werden [9].

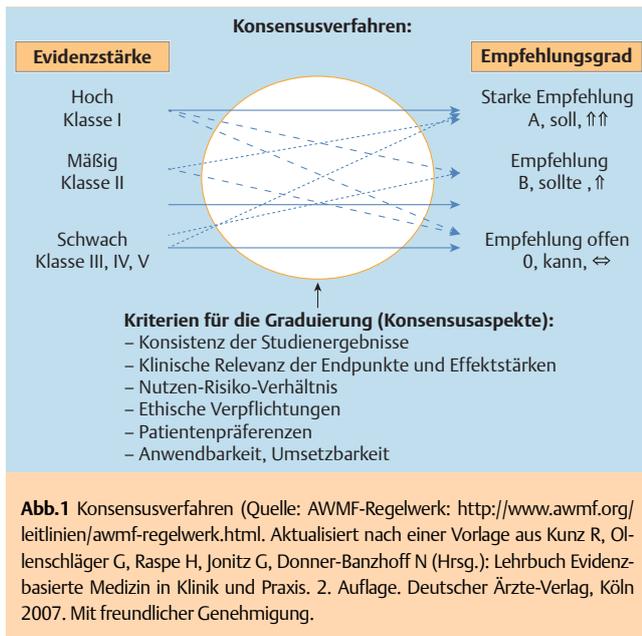
Gesamtziel dieser Leitlinie ist die Verbreitung evidenzbasierter Empfehlungen, um Entscheidungen in der arbeitsmedizinischen Vorsorge für Personen, die beruflich gegenüber Beryllium exponiert sind oder bei der Diagnose von symptomatischen Personen mit Verdacht auf chronische Berylliose auf eine rationale Basis zu stellen. Inhalt ist im Kreis der berylliumassoziierten Erkrankungen die CBD und/oder Beryllium-Sensibilisierung. Andere Erkrankungen wie die akute Berylliose und die berylliuminduzierte Dermati-

tis sind ausdrücklich **nicht** Ziel und Gegenstand dieser Leitlinie. Die Empfehlungen dieser Leitlinie richten sich vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche, insbesondere der Arbeitsmedizin und an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z.B. Kostenträger). Die Langfassung und der Methodenreport dieser Leitlinie sind nachzulesen unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/002-032.html>

Methodik

Die Leitlinie wurde von Juni 2007 bis September 2012 entwickelt. Die Gruppe setzte sich aus Mandatsträger/innen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie e.V., des Verbandes Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V., der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin sowie weiteren Experten/innen als Leitlinienautoren/innen zusammen. Vertreter/innen der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) moderierten das formale Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess), bei dem jeder Fachgesellschaft bzw. Institution eine Stimme zustand. Alle Teilnehmer/innen der Leitlinien-Entwicklungsgruppe haben etwaige Interessenskonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der S3-Leitlinie offen gelegt (s. Langfassung).

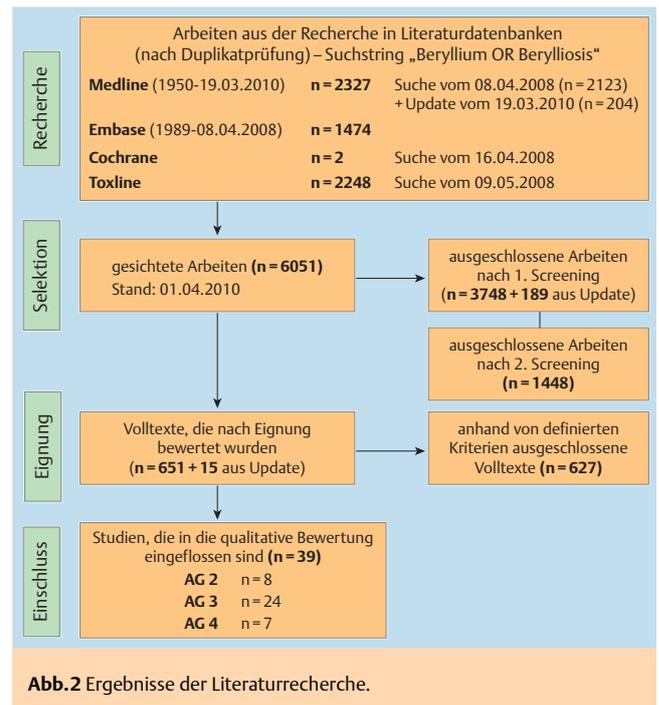
Es wurden neun Schlüsselfragen formuliert und in vier thematischen Arbeitsgruppen (Exposition/AG 1, Diagnostik/AG 2, Dosis-Wirkungsbeziehung/AG 3, Prognose/AG 4) bearbeitet. Eine zusätzliche Methodengruppe entwickelte Instrumente für die Evidenzbasierung (siehe Methodenreport). Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zur Exposition wurden insbesondere die existie-



renden narrativen Publikationen der Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) und des National Research Council (NRC) 2007 und 2008 ausgewertet [1, 10, 11]. Für die anderen drei thematischen Arbeitsgruppen erfolgte eine primäre systematische Literatursuche in den elektronischen Datenbanken Medline (PubMed), Embase, Toxline und der Cochrane Library. Für eine möglichst sensitive Suche verwendeten wir die Suchbegriffe „beryllium or berylliosis“. Die Suche wurde auf Untersuchungen mit Menschen eingeschränkt; Kommentare, Editorials, Kasuistiken und narrative Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen. Sprache war kein Filterkriterium. Nicht identifizierte Publikationen, die von den Experten/innen als wichtig erachtet wurden, wurden zusätzlich berücksichtigt (Handsuche).

Die Studienauswahl trafen zwei Reviewerinnen unabhängig voneinander nach vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Zur Qualitätsbewertung der Einzelstudien wurden Checklisten verwendet, die auf der Grundlage der Instrumente der schottischen Leitlinienagentur „SIGN“ (www.sign.ac.uk) und des „Critical Appraisal Skills Programme/NHS“ (<http://www.casp-uk.net/>) erarbeitet und entsprechend den Schlüsselfragen angepasst wurden. Die Klassifizierung der Evidenz erfolgte nach den „Levels of Evidence“ (2001, 2009) des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>) in Kombination mit den Empfehlungsklassen des Royal College of General Practitioners (RCGP 1995): „Three star system“ in Modifikation der British Occupational Health Research Foundation (2004).

Die Empfehlungsgrade wurden im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens durch die stimmberechtigten Leitlinienautoren/-innen vergeben (▶ **Abb.1**). Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. Spätestens 2017 soll die Überarbeitung erfolgen. ▶ **Abb.2** gibt die Ergebnisse der Literaturrecherche wieder.



Ergebnisse

Hintergrund: Exposition

In der Industrie findet Beryllium breite Verwendung z.B. in der Automobil-, Flugzeugtechnik, Elektronik-, Telekommunikations- und Computertechnologie (▶ **Tab.1**). Die Anzahl der in den USA gegenüber Beryllium exponierten Arbeiter wurde 2004 auf 134 000 geschätzt [5]. 1500 Beschäftigte arbeiteten in der Herstellung und 26 500 entweder in der amerikanischen Atomindustrie oder in der militärischen Nutzung (U.S.Department of Defense). Es wurde geschätzt, dass im privaten industriellen Sektor mindestens 26 400 (0,16% aller potenziell Exponierten) und maximal 106 000 Beschäftigte (0,75% der Beschäftigten in den exponierten Industriezweigen) gegenüber Beryllium exponiert sind (Beryllium-Luft-Konzentration > 0,1 µg/m³) [5]. In Frankreich wurde die Zahl der berylliumexponierten Arbeiter auf 11 620 geschätzt [23].

Analyseverfahren für Beryllium Beryllium-Konzentrationen im Blut, Serum und Plasma korrelieren gut mit der externen Exposition und können als biologische Marker verwendet werden. Hierfür stehen eine Vielzahl verschiedener Analyseverfahren zur Verfügung, so z.B. die Gas-Chromatographie mit Elektreneneinfangdetektion(GC/EC) [4, 20], Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GAAS) sowie Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma, ICP-MS) [18].

Beryllium-Konzentrationen in Urinproben korrelieren wenig mit der externen Exposition und werden daher nicht als aussagekräftige biologische Marker angesehen [2, 12].

Höhe der Beryllium-Expositionen Im historischen Überblick wird deutlich, dass zunächst oft Belastungen oberhalb von 2 µg/m³ aufgetreten sind, wobei von Schichtmittelwerten bis zu 100 µg/m³ berichtet wird [11, 15]. Im weiteren Verlauf wurden die Belastungen deutlich geringer (siehe Langfassung).

Tab. 1 Anwendung von Beryllium (Quellen: siehe Langfassung der Leitlinie <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/002-032.html>).

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, Laseroöhren
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), Ölbohr-ausrüstungen, Bohrköpfe, Bauteile für Blow-Out-Preventer, Wärmetauscher, Relais, Schalter, Bauteile in Atomreaktoren, Turbinenbauteile (Lagerbuchsen u.a.m.), Isolatoren, Hochspannungsbauelemente
Luft- und Raumfahrt-industrie	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)
Biomedizinische 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

Ergebnisse aus Untersuchungen zur inneren Belastung werden nur sehr selten publiziert, Domingo et al. [3] berichteten über Beryllium-Konzentrationen von unter 2,5 µg/l Blut. Eine umfangreiche Studie aus einem Elektrostahlwerk zeigte Medianwerte von 0,09 µg/l Urin für die Arbeiter im Ofenbereich und 0,06 µg/l Urin für die im Abguss Beschäftigten. Die Werte korrelierten sehr gut mit den in der Luft gemessenen Konzentrationen. In einem Werk für berylliumhaltige Kupferlegierungen fanden sich für die Beschäftigten im Ofenbereich 0,25 µg/l Urin und beim Abguss 0,125 µg/l Urin [2].

kurzgefasst

Beryllium findet industriell breite Verwendung z.B. in der Automobil-, Flugzeugtechnik, Elektronik-, Telekommunikations- und Computertechnologie. Berylliumgehalte im Blut, Serum und Plasma korrelieren gut mit der externen Exposition und können als Biomarker verwendet werden.

Konsentiierte Empfehlung: Diagnostik

Eine Beryllium-Sensibilisierung (BeS) lässt sich mit dem Beryllium-Lymphozyten-Proliferationstest (BeLPT) nachweisen. Bei diesem Ex-vivo-Bioassay werden angereicherte mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut oder der bronchoalveolären Lavage mit definierten Konzentrationen von Berylliumsulfat (BeSO₄) im Vergleich zu Kontrollstimuli in vitro kultiviert

[14, 19]. Der Nachweis von berylliumspezifischen Lymphozyten erfolgt im Falle einer BeS über die Ermittlung der Proliferationsrate, formuliert als Stimulationsindex (SI) der berylliumstimulierten Kulturen im Vergleich zu Kontrollkulturen. Die meisten großen arbeitsmedizinischen Studien bedienen sich des BeLPT als Nachweis einer Beryllium-Sensibilisierung [6–8, 17].

Zum Nachweis einer BeS sollte der Testalgorithmus nach Middleton et al. [7] eingesetzt werden (Abb. 3). Dabei schließt ein negativer Befund eine BeS nicht aus. Wenn zwei unterschiedliche Labore einen positiven BeLPT nachweisen, ist von einer Beryllium-Sensibilisierung auszugehen (Empfehlung).

Das klinische Bild einer chronischen Berylliose (CBD) kann stark variieren: Vom Nachweis histopathologischer Veränderungen in der Lungenbiopsie ohne klinische Symptome sowie ohne Veränderungen der Lungenfunktion oder des typischen Röntgenbefundes bis hin zu schwerer Atemnot und schweren radiologischen Veränderungen und Lungenfunktionseinschränkungen. Weder Symptome, radiologische Veränderungen und Lungenfunktionseinschränkungen noch histopathologische Veränderungen in der Lungenbiopsie sind spezifisch für die CBD, so dass differenzialdiagnostisch andere Ursachen ausgeschlossen werden müssen [11].

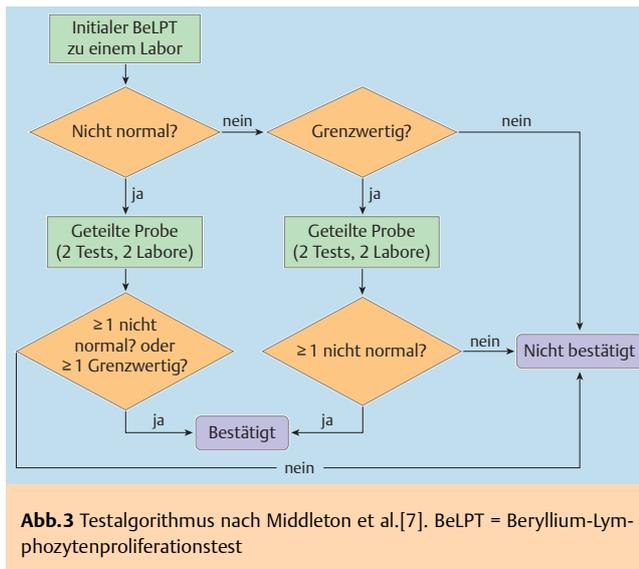


Abb.3 Testalgorithmus nach Middleton et al.[7]. BeLPT = Beryllium-Lymphozytenproliferationstest

Der Diagnose einer CBD **sollen** folgende Kriterien zugrunde gelegt werden:

- ▶ Beryllium-Exposition und
 - ▶ Nachweis einer Immunantwort auf Beryllium durch eine positive Antwort im seriellen Blut- oder im bronchoalveolären Lavage(BAL)–Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT). Wenn die Beryllium-Exposition nicht gesichert werden kann, kann auch diese Immunantwort als Expositionsnachweis angesehen werden;
- und
- ▶ 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 (starke Empfehlung).

Konsentiertes Statement: Dosis-Wirkungsbeziehung

Ein Schwellenwert der **Beryllium-Sensibilisierung** für die Höhe der Beryllium-Luftkonzentration kann nicht angegeben werden. In folgenden industriellen Bereichen ist mit einer **chronischen Berylliose** zu rechnen: Be-Produktion, Be-Gewinnung und Verarbeitung, Keramikindustrie, Be-Kupferlegierung-Anlage, Nuklearwaffenherstellung, Scheiderei, Zahntechnik, Aluminiumschmelzerei. Besondere Vorsicht ist geboten bei Exposition gegenüber unlöslichen Berylliumverbindungen wie BeO. Es gibt Hinweise auf eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Be-Luftkonzentration und CBD. Die überwiegende Zahl der CBD-Fälle ist beschrieben bei maximalen Be-Konzentrationen von $> 0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (als Schichtmittelwert). Angesichts der unklaren ätiologischen Bedeutung von Hautkontakten erscheint eine Minimierung der Hautkontakte sinnvoll.

In einigen Studien wurden bereits bei niedrigen Be-Luftkonzentrationen **Beryllium-Sensibilisierungen** und **chronische Berylliosen** beschrieben. Dies bedeutet, dass bereits in niedrigen Konzentrationsbereichen geeignete Präventionsmaßnahmen erforderlich sind. Positive BeLPT-Befunde können den Anlass für eine Überprüfung der Präventionsmaßnahmen bilden. Bei Beryllium-Exposition und Auftreten von CBD sind weitergehende Präventionsmaßnahmen erforderlich (Beschreibung z.B. bei Thomas et al. [21]).

Konsentierter Empfehlung: Prognose

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 (Empfehlung).

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 (Empfehlung).

kurzgefasst

- ▶ Eine **Beryllium-Sensibilisierung** (BeS) lässt sich mit dem Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) nachweisen (Testalgorithmus nach Middleton et al. [7])
- ▶ Zur Diagnose einer **chronischen Berylliose** (CBD) sollen:
 - a) Beryllium-Exposition UND b) Nachweis einer Immunantwort auf Beryllium durch eine positive Antwort im seriellen Blut- oder im bronchoalveolären Lavage(BAL)–Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT), wobei diese Immunantwort ggfs. auch als Expositionsnachweis angesehen werden kann; UND c) histopathologischer Nachweis nicht nekrotisierender Granulome. Ersatzweise können auch Symptomatik und/oder Befunde (z.B. Lungenfunktion, Röntgenbefunde) herangezogen werden.
- ▶ Ein Schwellenwert der **BeS** für die Höhe der Beryllium-Luftkonzentration kann nicht angegeben werden. Es gibt Hinweise auf eine positive Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Beryllium-Luftkonzentration und **CBD**.
- ▶ Bereits in niedrigen Beryllium-Luftkonzentrationsbereichen sind geeignete Präventionsmaßnahmen erforderlich.
- ▶ Beryllium-Exponierten sollte eine regelmäßige Untersuchung des Sensibilisierungsstatus und bei nachgewiesener **BeS** sollte dem Beschäftigten eine Expositions-karenz und eine regelmäßige arbeitsmedizinische Vorsorge angeboten werden.

Offene Forschungsfragen

Expositionsdaten aus Europa, insbesondere aus Deutschland, sind nur sehr begrenzt verfügbar. Eine Publikation vorhandener deutscher Expositionsdaten erscheint sinnvoll, ebenso wie weitere Messungen und eine retrospektive Erhebung/Erforschung der Exposition bestimmter Berufsgruppen, wobei die Frage einer Be-Sensibilisierung einbezogen werden sollte.

In den meisten Studien wurde der Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) unter Verwendung von Lymphozyten aus dem peripheren Blut oder der bronchoalveolären Lavage in unterschiedlichen Modifikationen als Nachweismethode eingesetzt. Daneben sind weitere Ex-vivo-Nachweisverfahren wie der „Macrophage Migration Inhibition Test“ [24], der „E-Rosette Formation Test“ [25], die Enzyme-linked immunospot (ELISPOT)-Technik [13] oder der Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA) [22] sowie die Carboxyfluorescein-Succinimidylester beschrieben. Leider fehlen statistisch belastbare Studien, die die genannten Methoden systematisch miteinander vergleichen. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf.

Der Stellenwert der Genetik/Epigenetik war nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Die Bedeutung genetischer und epigenetischer Faktoren, insbesondere bei den Fragen zur Diagnostik und Prognose, bleibt daher offen.

Prospektive Verlaufsuntersuchungen mit langer Studiendauer sind dringend erforderlich, um a) die prognostische Bedeutung einer Sensibilisierungs-Diagnose abklären und b) die prognostische Bedeutung einer Expositions-karenz bei nachgewiesener Beryllium-Sensibilisierung beurteilen zu können. Diese prospektiven Studien sollten auf berylliumexponierten Beschäftigtenkohorten gründen; besonders wichtig ist eine qualitativ hochwertige (quantitative) Erhebung der Beryllium-Exposition im zeitlichen Verlauf [16]. Weiterhin kommt einem standardisierten diagnostischen Vorgehen große Bedeutung zu. Prospektive Verlaufsuntersuchungen sollten grundsätzlich eine bronchoskopische Abklärung bei berylliumsensibilisierten Beschäftigten beinhalten; dies konfliktiert aber mit der Notwendigkeit, gleichzeitig zur Vermeidung von Selektionsverzerrungen eine hohe Teilnehmerate gewährleisten zu müssen. Aufgrund der regional unterschiedlichen sekundärpräventiven Konzepte (z.B. hinsichtlich des Umgangs mit Beschäftigten mit neu diagnostizierter Beryllium-Sensibilisierung) erscheinen multizentrische, multinationale Forschungsansätze wünschenswert.

Danksagung: Fr. Claudia Fenz'l und Fr. Yvonne Martin sei ganz besonders für Ihre umfangreiche Mitarbeit im gesamten Leitlinienprozess gedankt. Weiterhin möchten wir Fr. Karin Delf und Fr. Anne Hölke im Namen aller Mitarbeiter der Bibliothek der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin für die umfangreiche Literaturbeschaffung, sowie Fr. Dr. Gabriele Menzel, Charité Berlin, für die Literaturrecherche in der Datenbank EMBASE danken. Für die hilfreichen, konstruktiven Vorschläge im externen Begutachtungsverfahren der Leitlinie möchten wir uns bei Fr. Prof. Brigitta Danuser, Fr. PD Dr. Karina Hoffmann-Preiss und bei Prof. Dr. Dennis Nowak bedanken.

Institutsangaben

¹TU Dresden, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin

²Institut für Gefahrstoff-Forschung, Bochum

³Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

⁴Forschungszentrum Borstel

⁵Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V., Karlsruhe

⁶Goethe- Universität Frankfurt, Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

⁷Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz, Saarbrücken

⁸Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

⁹Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V., Essen

¹⁰Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

¹¹Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum

¹²Universitätsklinikum Freiburg

¹³Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit, Kiel

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Beryllium. Washington, U.S. Department of Health and Human Services 2002
- Apostoli P, Schaller KH. Urinary beryllium – a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure? *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 162–166
- Domingo JL, Schuhmacher M, Agramunt MC et al. Levels of metals and organic substances in blood and urine of workers at a new hazardous waste incinerator. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 263–269
- Frame GM, Ford RE, Scribner WG et al. Trace determination of beryllium oxide in biological samples by electron-capture gas chromatography. *Anal Chem* 1974; 46: 534–539
- Henneberger PK, Goe SK, Miller WE et al. Industries in the United States with airborne beryllium exposure and estimates of the number of current workers potentially exposed. *J Occup Environ Hyg* 2004; 1: 648–659
- Middleton D, Kowalski P. Advances in identifying beryllium sensitization and disease. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 115–124
- Middleton DC, Fink J, Kowalski PJ et al. Optimizing BeLPT criteria for beryllium sensitization. *Am J Ind Med* 2008; 51: 166–172
- Middleton DC, Lewin MD, Kowalski PJ et al. The BeLPT: algorithms and implications. *Am J Ind Med* 2006; 49: 36–44
- Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E et al. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 1190–1195
- National Research Council. Health effects of beryllium exposure – a literature review. Washington, The National Academies Press 2007; http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12007&page=R1
- National Research Council. Managing health effects of beryllium exposure. Washington, The National Academies Press 2008; http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12464
- Paschal DC, Ting BG, Morrow JC et al. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res* 1998; 76: 53–59
- Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK et al. Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1036–1042
- Rossmann MD, Kern JA, Elias JA et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. A test for chronic beryllium disease. *Ann Intern Med* 1988; 108: 687–693
- Sanderson WT, Ward EM, Steenland K et al. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 2001; 39: 133–144
- Seidler A, Euler U, Müller-Quernheim J et al. Systematic review: progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med (Lond)* 2012; 62: 506–513
- Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE. The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med* 2004; 46: 453–462
- Stephan CH, Fournier M, Brousseau P et al. Graphite furnace atomic absorption spectrometry as a routine method for the quantification of beryllium in blood and serum. *Chem Cent J* 2008; 2: 14
- Stokes RF, Rossmann MD. Blood cell proliferation response to beryllium: analysis by receiver-operating characteristics. *J Occup Med* 1991; 33: 23–28
- Taylor ML, Arnold EL. Ultratrace determination of metals in biological specimens quantitative determination of beryllium by gas chromatography. *Anal Chem* 1971; 42: 1328–1332
- Thomas CA, Bailey RL, Kent MS et al. Efficacy of a program to prevent beryllium sensitization among new employees at a copper-beryllium alloy processing facility. *Public Health Rep* 2009; 124 (01): 112–124
- Valentine-Thon E, Muller K, Guzzi G et al. LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27 (01): 17–24
- Vincent R, Catani J, Creau Y et al. Occupational exposure to beryllium in French enterprises: a survey of airborne exposure and surface levels. *Ann Occup Hyg* 2009; 53: 363–372
- Williams WR, Williams WJ. Comparison of lymphocyte transformation and macrophage migration inhibition tests in the detection of beryllium hypersensitivity. *J Clin Pathol* 1982; 35: 684–687
- Yao JJ, Hu SY. A study of immunological indices for diagnosis of chronic berylliosis. *Biomed Environ Sci* 1989; 2: 318–324